

Medicijnallergie en andere reacties op medicijnen: Loopt u een risico?

Naar aanleiding van het stijgende aantal contacten met patiënten die allergisch reageren op medicijnen of aanverwante stoffen willen we in deze uitgave aandacht besteden aan medicijnallergie. We trachten hier licht te werpen op:

- wat een medicijn is;
- het verschil tussen schadelijke onbedoelde reacties (bijwerkingen) en schadelijke allergische reactie op medicijnen;
- Wat een bijwerking is;
- welke de oorzaken er voor een allergische reactie op medicijnen zijn;
- hoe de diagnose gaat;
- hoe de behandeling is en
- welke preventieve maatregelen genomen kunnen worden.



Introductie

Hoewel allergische reacties op medicijnen gemeld worden door veel patiënten, blijft in veel gevallen de ware oorzaak onbepaald.

Om meer duidelijkheid te geven over deze reacties op medicijnen, worden onbedoelde reacties door medicijnen vaak op de volgende manier gecategoriseerd:

(1) **medicijnintolerantie**: een voorspelbaar effect bij lage therapeutische doses ten gevolge van het onbedoeld reageren op het medicijn door het lichaam.

(2) **idiosyncratische medicijnreactie**, (d.i. een reactie op een medicijn dat persoonsgebonden is en alle bekende oorzaken uitgesloten zijn) en

(3) **immunologische medicijnreactie (ook wel genoemd medicijnallergie)**-ten gevolge van een medicijnspecifieke immuunreactie.

Voorbeelden van voorgenoemde categorieën staan hieronder:

Medicijn Intolerantie - Oorsuizen na een enkel ASA tablet

Idiosyncrasie - G6PD (een enzym) deficiëntie: bloedarmoede na antioxidant medicatie

Immunologische medicijn reactie Anafylaxis door B lactam antibioticum

Om duidelijkheid te verschaffen in de complexiteit bij onbedoelde reacties op medicijnen zal ik eerst ingaan op wat een medicijn is en wat bijwerkingen zijn.

Wat is een Medicijn?

Een **geneesmiddel** (ook **farmacon** (*zie kader*) of **medicijn**) is een chemische stof die een bepaalde, gewenste werking op het (dierlijk of menselijk) lichaam uitoefent. De wetenschap van de geneesmiddelen heet farmacologie of geneesmiddelenleer. Het voorschrijven van geneesmiddelen wordt ook wel farmacotherapie of geneesmiddelentherapie genoemd. Veel geneesmiddelen hebben een plantaardige, dierlijke of andere biologische oorsprong zoals respectievelijk de alkaloiden, bepaalde insulines of penicillinen, maar het meeste worden tegenwoordig synthetisch gemaakt. In de Europese richtlijn (2001/83/EG) wordt volgende definitie gegeven: "Geneesmiddel: elke enkelvoudige of samengestelde substantie, aangediend als hebbende therapeutische of profylactische eigenschappen met betrekking tot ziekten bij de mens of elke enkelvoudige of samengestelde substantie die bij de mens kan worden gebruikt of aan de mens kan worden toegediend om hetzij fysiologische functies te herstellen, te verbeteren of te wijzigen door een farmacologisch, immunologisch of metabolisch effect te bewerkstelligen, hetzij om een medische diagnose te stellen" (nieuwe definitie ingevoerd door de Europese richtlijn 2004/27/EG van 31 maart 2004)

Een **farmacon** (meervoud: *farmaca*) is, in de ruimste zin van het woord, een (meestal exogene of lichaamsvreemde) stof die een interactie aangaat met een biologisch systeem. De wetenschap die de interactie tussen het farmacon en (het biologische systeem) de mens bestudeert heet de humane farmacologie. In het medisch-farmaceutische taalgebruik is een farmacon het werkzame bestanddeel van een medicijn of geneesmiddel, dat wordt aangewend ter voorkoming, het dragelijk maken van of genezing van ziekten.

Volgens deze wettelijke definitie hoeft een geneesmiddel dus niet altijd te genezen. De volgende middelen vallen onder de definitie van geneesmiddel:

- middelen met een therapeutische (genezende) werking - bv. een antibioticum;
- middelen met een profylactische (voorkomende) werking - bv. een anti-malaria middel;
- middelen die dienen om een diagnose te stellen - bv. een oogdruppel die door de oogarts tijdens spreekuur wordt gebruikt;
- middelen die dienen om fysiologische functies bij de mens te herstellen, verbeteren of wijzigen - bv. een middel dat gebruikt wordt bij te hoog cholesterol of te hoge bloeddruk;

Medicijnallergie en reactie op medicijnen: Wat is het verschil?

De meeste allergische reacties en niet-allergische reacties op medicijnen zijn mild, maar soms kan de reactie (zeer) ernstig zijn. Medicijnallergie komt voort uit het afweersysteem, maar niet-allergische reacties op medicijnen kunnen een veelheid aan oorzaken hebben, inclusief de bedoelde actie door dat medicijn.

	Medicijnallergie	Andere onbedoelde reacties (Bijwerkingen)
Typische reacties en symptomen (mild)	huiduitslag Jeuk galbulten	Misselijkheid, overgeven, diarree spierpijn hoofdpijn Vermoeidheid slaperigheid of vergeetachtigheid
Typische reacties en symptomen (matig tot ernstig)	Zwellingen van het gezicht; Moeilijk ademen; Snel dalende bloeddruk; onregelmatige hartslag; anafylaxis	Abnormale bloedingen Nierschade Leverschade Spiervermindering Verwarring

Tabel van de Mayo Foundation ©

Elk medicijn kan bijwerkingen veroorzaken. Een medicijn dat je gebruikt om één klacht of symptoom te verlichten kan onopzettelijk nieuwe symptomen ergens anders in het lichaam veroorzaken. De tabel laat enige verschillen zien tussen medicijnallergie en andere onbedoelde reacties op een medicijn.

De meest voorkomende klachten bij een medicijnallergie zijn huidreacties, variërend van milde huiduitslag tot vlammend rode plekken met galbulten. De meer ernstige reacties veroorzaken gezichtszwellingen, ademnood of duizeligheid. En sporadisch kan er anafylaxis, waarbij de bloeddruk snel kan dalen en de keel snel kan zwellen zodat de luchtweg afgesloten wordt, optreden.

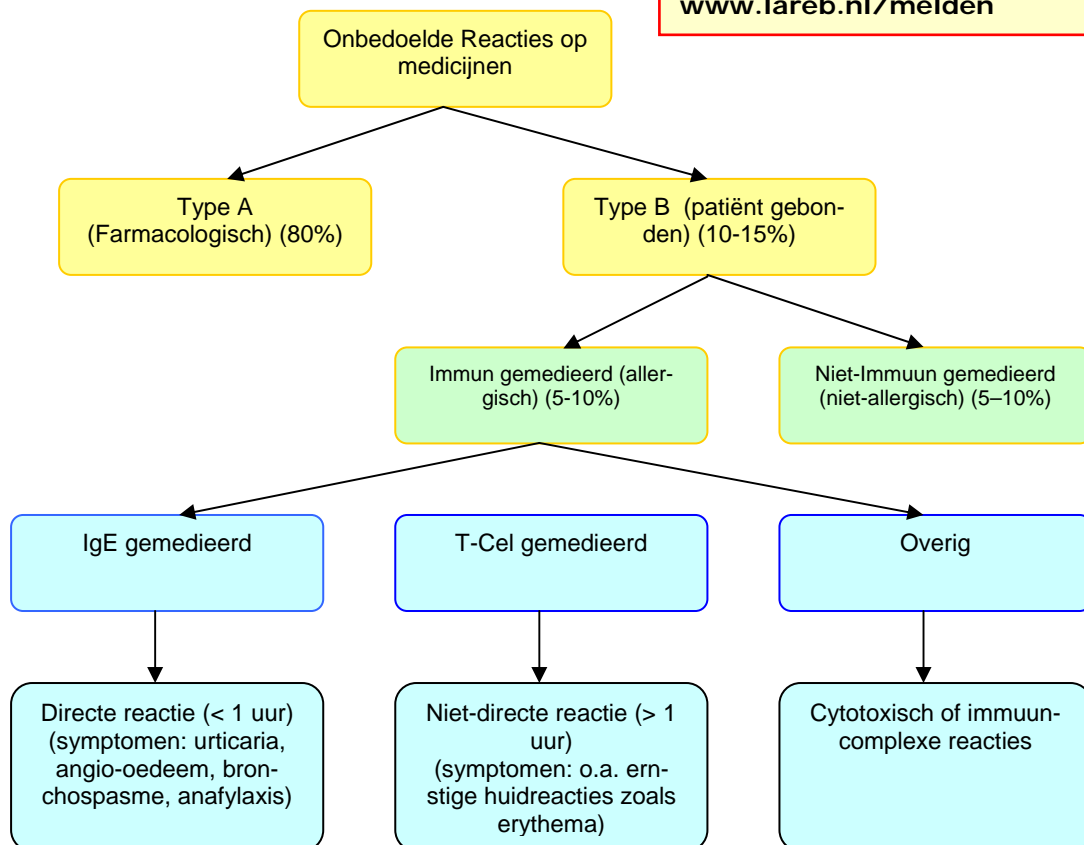
- ❖ In tegenstelling tot een allergische reactie zijn bijwerkingen niet gerelateerd aan het immuunsysteem – ze worden veroorzaakt door de algemene werking op de verschillende lichaamsorganen. Bijvoorbeeld, een neusspray tegen verstopping werkt omdat het de capillaire vaten in de neus samentrekt; hierdoor wordt de zwelling minder en opent de luchtweg. Maar een ongewenste bijwerking is dat het ook de capillaire vaten in het hele lichaam samentrekt, hierdoor is het mogelijk dat een versnelde hartslag, hoofdpijn en duizeligheid optreden. Een neusontstopper is dus niet specifiek genoeg voor één deel van het lichaam of voor één enkele werking – dit betekent dat bijna iedereen bijwerkingen kunnen krijgen. Dit heeft niets te maken met dat het afweersysteem van die persoon gesensibiliseerd is voor dat medicijn.

Wat is een BIJWERKING?

Bijwerkingen of niet-allergische reacties op medicijnen en allergische reacties op medicijnen zijn verschillend. Weten wat het verschil hiertussen is kan je leven redden.

Allereerst zal ik ingaan op de bijwerkingen, vervolgens op allergische reacties.

LAREB: *Lareb is het kenniscentrum voor bijwerkingen in Nederland. In opdracht van de overheid registreren en analyseren wij bijwerkingen van geneesmiddelen en vaccins. Voor het melden van bijwerkingen op medicijnen gaat u naar: www.lareb.nl/melden*



In de definitie van de WHO is een bijwerking “*iedere schadelijke, niet bedoelde werking van een geneesmiddel dat in de gebruikelijke dosering is toegediend voor de preventie, diagnose of behandeling van een ziekte of aandoening*”.

Bij het optreden van een bijwerking speelt niet alleen de farmacologische werking van het geneesmiddel een rol, maar ook de zogenaamde patiëntgebonden factoren. *Een bijwerking is pas een bijwerking als het voor de patiënt een onbedoeld en ongunstig effect is.* Zo zijn bijwerkingen van sommige middelen na verloop van tijd een nieuwe indicatie geworden, een voorbeeld hiervan is stollingsremming door acetylsalicylzuur.

Om in grote lijnen een onderscheid te maken in de verschillende typen bijwerkingen kan de A / B indeling worden gebruikt (zie hierboven). Vaak blijkt echter dat de eigenschappen van het genees-

middel en de eigenschappen van de patiënt beide een grote rol spelen.

Een voorbeeld van een farmacologisch verklaarbare bijwerking zijn hartkloppingen bij beta-sympaticomimetica.

Patiëntgebonden factoren zijn onder andere het (erfelijk bepaalde) vermogen om een geneesmiddel goed of minder goed te kunnen metaboliseren (*zie kader*), onderliggende infectieziekten en de nierfunctie.

Metaboliseren = omzetten. Stofwisseling, ook wel **metabolisme** genoemd (uit het Grieks: *μεταβολισμός* "metabolismos" = verandering of omzetting), is het geheel van biochemische processen en vindt plaats in cellen en organismen. Enzymen spelen hierbij een centrale rol.

In het onderstaande overzicht staan de belangrijkste kenmerken van de verschillende typen bijwerkingen:

Type-A-bijwerkingen, ofwel geneesmiddel gerelateerd

Deze hebben de volgende kenmerken:

- Bijwerking is herleidbaar tot het farmacologische effect van het geneesmiddel
- Bijwerking is dosisafhankelijk
- Bijwerking is in experimenteel onderzoek reproduceerbaar
- Incidentie is relatief hoog (>1%)
- Bijwerking wordt meestal al gezien in preregistratie studies
- Tijdsrelatie is suggestief

Een voorbeeld van een type-A-bijwerking is bloedingen bij acetylsalicylzuur.

Type-B-bijwerkingen, ofwel patiënt gebonden

Deze hebben de volgende kenmerken:

- Bijwerking is ernstig
- Bijwerking is niet herleidbaar tot farmacologisch effect van het geneesmiddel
- Bijwerking is daarom niet dosisafhankelijk
- Bijwerking is meestal niet reproduceerbaar bij andere patiënten
- Incidentie (en achtergrondfrequentie) is relatief laag
- Bijwerking wordt meestal pas ontdekt in post marketing surveillance
- Tijdsrelatie en mechanisme is onzeker

Een voorbeeld van een type-B-bijwerking is het Stevens Johnson Syndroom. (zie uitleg op pag. 19)

Toezicht op medicijnen.

Voordat geneesmiddelen op de markt komen, worden de werkzaamheid en de schadelijkheid uitgebreid onderzocht. Het aantal patiënten dat bij deze studies is betrokken is, bedraagt meestal niet meer dan enkele duizenden. Daar staat tegenover dat een geneesmiddel dat wereldwijd op de markt

wordt gebracht in de loop der jaren door tientallen miljoenen patiënten zal worden gebruikt. Zeldzame, patiëntgerelateerde bijwerkingen komen dus pas na het op de markt brengen aan het licht. Het bewaken en analyseren van deze nog onbekende bijwerkingen wordt internationaal farmacovigilantie genoemd. Hierbij wordt aan artsen en apothekers de mogelijkheid geboden om hun vermoedens van een bijwerking te melden op één centraal punt. In Nederland is dat Lareb. Op deze manier is het mogelijk om in korte tijd nieuwe, potentieel gevaarlijke bijwerkingen op te sporen en te bewaken. Vervolgens kan gericht farmaco-epidemiologisch vervolgonderzoek plaatsvinden om bijvoorbeeld incidentiecijfers vast te stellen.

Ook vaccins zijn geneesmiddelen

Vaccins worden algemeen gerekend tot de meest kosteneffectieve gezondheidszorginterventies. Naast het belang van individuele bescherming kan immuniteit door vaccinaties ook een meer algemeen of zelfs nationaal volksgezondheidsbelang dienen.

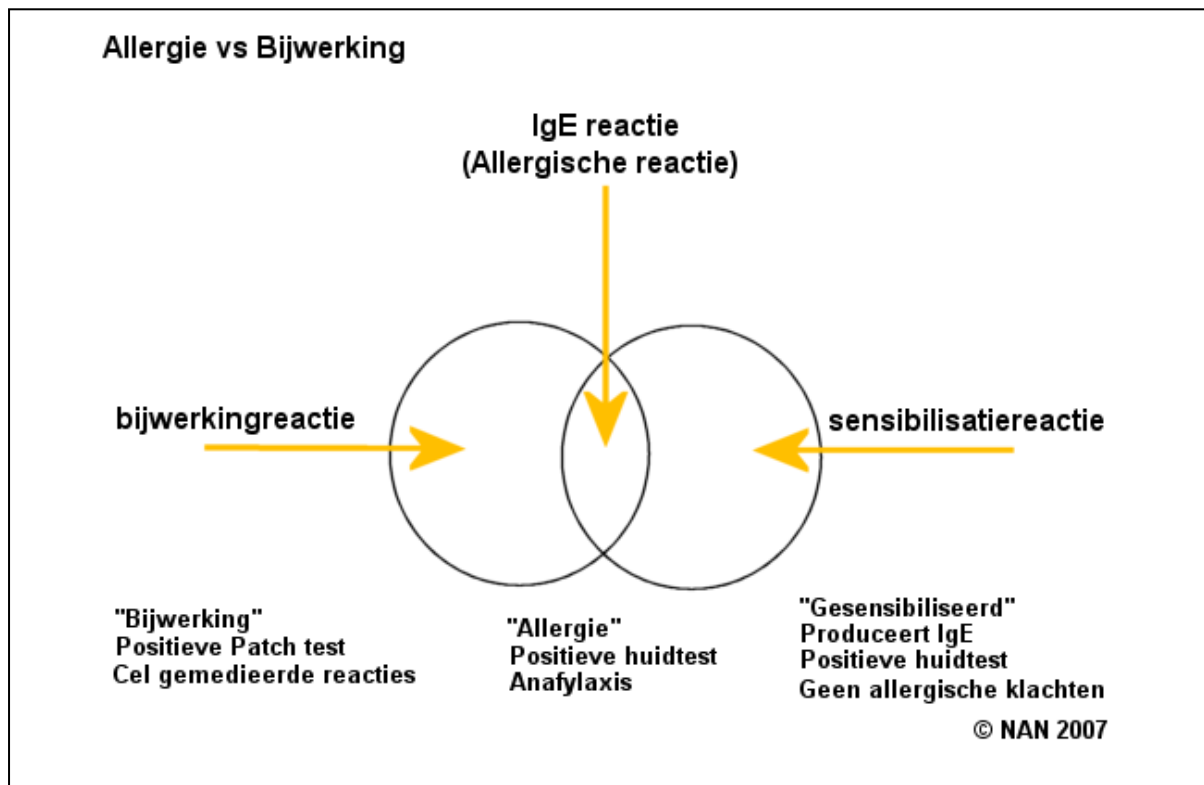
Vaccins zijn geneesmiddelen met een bijzondere plaats binnen de gezondheidszorg:

- Vaccins worden uitsluitend door professionals (artsen of verpleegkundigen) toegediend.
- Vaccins worden meestal aan gezonde personen toegediend.
- Vaccins behoren tot de weinige geneesmiddelen die - ook in het verleden - vrijwel altijd bij kinderen worden getest.
- Vaccinbijwerkingen kunnen afwijken van bijwerkingen van andere geneesmiddelen.

Omdat vaccins voornamelijk aan gezonde personen worden toegediend, merk je niet direct dat je er beter van wordt, zoals wel het geval is bij het verdwijnen van koorts na inname van een antibioticum of van een pijnstiller. In de “kosten - baten” afweging (van de ouders) van de gevaccineerde zijn de “baten” meestal niet of niet direct waarneembaar. Terwijl de “kosten” in de vorm van bijwerkingen vaak al binnen enige uren na toediening optreden.

Ook bijwerkingen van vaccins dienen bij Lareb gemeld te worden!

Lareb heeft de kennis en ervaring in huis om bijwerkingen van deze bijzondere groep geneesmiddelen te beoordelen. Zo werd Lareb aangezocht om op projectbasis de vaccinbijwerkingen van de “Landelijke vaccinatiecampagne hepatitis B risicogroepen” te registreren. Daarnaast is er een wederzijdse uitwisseling van gegevens met het RIVM betreffende ernstige bijwerkingen van vaccins die aan kinderen werden toegediend in het Rijksvaccinatieprogramma.



Allergische reacties door medicijnen.

Een allergie voor een medicijn is een specifiek soort reactie waarbij dezelfde cellen en chemicaliën van het immuunsysteem zijn betrokken die ook hooikoorts, pin-da-allergie of allergisch contact dermatitis veroorzaken. Bij een medicijnallergie vergist uw afweersysteem zich door een medicijn te zien als een ziekte veroorzakende stof.

Echte medicijnallergie – tegenover: niet- allergische onbedoelde reacties (= bijwerking) – is verantwoordelijk voor minder dan 10 procent van alle reacties op medicijnen waardoor mensen in het ziekenhuis belanden of een reactie krijgen tijdens hun verblijf in het ziekenhuis. Omdat allergische reacties door medicijnen ernstig genoeg kunnen zijn waardoor een specifieke anti-allergie-therapie als behandeling nodig is, is het belangrijk om dit te onderscheiden van andere reacties op medicijnen.

Het Allergie mechanisme:

Het typische bij de ontwikkeling van een allergie is dat je geen allergische reactie zal krijgen wanneer je een me-

Het Allergie – immunologie woordenboek:

Allergie - Allergieën zijn onjuiste of overdreven reacties van het afweersysteem (immuunsysteem) op stoffen, die, bij de meerderheid van de mensen, geen klachten (symptomen) veroorzaken. Klachten van een allergische aandoening kunnen veroorzaakt worden door de blootstelling aan de huid van chemicaliën, of van de luchtwegen door stofdeeltjes of pollen (of andere stoffen), of in de maag en spijsverteringssysteem door bepaald voedsel.

Anafylaxis - Anafylaxis, of anafylactische shock, is een ernstige, angstige en levensbedreigende allergische reactie. De reactie, hoewel zeldzaam, kan optreden na een insectensteek of als een reactie op een geïnjecteerd medicijn – bijvoorbeeld penicilline of antitetanus serum. Minder voorkomend kan een reactie optreden na inname van bepaald voedsel of medicatie via de mond.

Allergeen – een allergie veroorzakende stof

Antilichaam – dit is een eiwit (*proteïne*) (ook wel immunoglobuline genoemd) dat gemaakt wordt door lymfocyten (type witte bloedlichaam) om een antigen of lichaamsvreemde proteïne te neutraliseren. Bacteriën, virussen en andere micro-organismen bevatten gewoonlijk veel antigenen, evenals pollen, huisstofmijt, voedsel, en andere stoffen. Hoewel veel typen antilichamen een beschermende werking hebben, kan, het onjuist of overmatig maken van antilichamen leiden tot ziekten. Wanneer het lichaam een type antilichaam, genoemd IgE (Immunoglobuline E), vormt kan dit resulteren in allergisch rhinitis, astma, eczeem of voedselallergie wanneer de patiënt weer blootgesteld is aan de stof die er voor zorgde dat het IgE antilichaam (allergeen) gemaakt werd.

dicijn voor het eerst neemt. In plaats daarvan zal wanneer je de eerste keer een medicijn neemt, het afweersysteem gesensibiliseerd worden (gevoelig gemaakt worden) en voorbereid worden om te kunnen gaan reageren wanneer dat medicijn een volgende keer in je lichaam komt.

Na sensibilisatie kan je afweersysteem snel ontdekken dat het medicijn in je lichaam is gekomen. Veel immunoglobuline E (IgE) antilichamen, die voorbereid zijn om dat specifieke medicijn te herkennen, zullen dan zgn. mediators vrijmaken. Deze mediators zijn inflammatoire chemicaliën, zoals histamine. Deze veroorzaken de allergische symptomen.

Soms is er maar één eerste dosis nodig om je afweersysteem te sensibiliseren, soms een volledige 10-daagse kuur. Maar als je een jaar later dat medicijn weer gebruikt, kun je allerlei allergische klachten krijgen zoals huidklachten of een opgezwollen gezicht. Ook kan het gebeuren dat, als je gesensibiliseerd bent voor één medicijn, je een reactie krijgt op een ander, daaraan gerelateerd, medicijn. Zelfs als je die voor de eerste keer neemt.

ANAFYLAXIS VERSUS ANAFYLACTOÏDE REACTIES

Symptomen van reacties op medicijnen variëren en kunnen zijn: huidreacties (80%), anafylaxis (9 - 15%), ademhalingsklachten (6 - 9%), en koorts door medicijn (2 - 6%).

Hierbij moet er een verschil gemaakt worden tussen **anafylaxis** en **anafylactoïde (of pseudo-allergie)** reacties.

Anafylaxis is een systemische (waarbij het gehele lichaam betrokken is), directe overgevoeligheidsreactie ten gevolge van het vrijkomen van IgE gemedieerde mediators uit mestcellen en basofielen.

Een **anafylactoïde gebeurtenis** is een klinisch gelijke gebeurtenis als bij anafylaxis, maar is niet IgE gemedieerd.

Het Allergie – immunologie woordenboek:

Immuun systeem

Het immuunsysteem is een verzameling van cellen en eiwitten die samenwerken om het lichaam te beschermen tegen potentieel schadelijke infecties, micro-organismen (microscopisch kleine levensvormen), zoals bacteriën, virussen en schimmels. Het immuunsysteem speelt een rol bij de beheersing van kanker en andere ziekten, maar is ook boosdoener bij de verschijningen van allergieën, hypersensitiviteit en de afweer van getransplanteerde organen, weefsels en medische implantaten.

Immunoglobuline

Immunoglobuline, ook wel bekend als antilichamen, zijn eiwitten die gevonden worden in het bloed en in weefselvloeistoffen. Immunoglobuline wordt gevormd door cellen van het immuunsysteem (B-lymfocyten). Hun functie is stoffen in het lichaam te binden die herkend worden als vreemde antigenen (vaak eiwitten (proteïnen) op het oppervlak van bacteriën en virussen). Deze binding is een cruciale gebeurtenis bij de vernietiging van de micro-organismen die de antigenen bevatten. Immunoglobuline speelt ook een centrale rol bij allergieën wanneer zij antigenen binden die niet noodzakelijk een bedreiging voor de gezondheid zijn en daarmee een inflammatoire reactie uitlokken.

Immunotherapie

Immunotherapie ("allergie injecties") is een vorm van bescherming en anti-inflammatoire behandeling met allergiestoffen zoals pollen, huisstofmijt, schimmels en insectengif. Immunotherapie houdt in het geven van steeds grotere doses van de stof, of allergeen, waarop de persoon allergisch voor is. De verhogingen van de allergendoses zorgt er voor dat het immuunsysteem minder gevoelig wordt voor de stof, misschien door de productie van een speciale "blokkeer" antilichaam, die de allergiesymptomen vermindert wanneer de stof in een toekomstige situatie weer tegengekomen wordt.

Inflammatie

Inflammatie is de roodheid, zwelling, warmte en pijn in weefsel door chemisch of fysiek letsel, of door infectie. Het is karakteristiek bij allergische reacties van de neus, longen en huid.

Lymfocyt – een type witte bloedlichaam die van cruciaal belang zijn voor het aanpassend vermogen van het immuunsysteem. Het aanpassende vermogen is dat een "op maat" gemaakte bescherming gemaakt wordt wanneer binnendringende gevaarlijke organismen het beschermingssysteem binnen komen.

Mestcel – Cellen die een belangrijke rol spelen in het afweersysteem van het lichaam. mestcellen zijn aanwezig in bijna al het lichaamsweefsel, maar zijn talrijk in de verbindende lagen, zoals de dermis (binnenste laag van de huid). Bij een allergische reactie, stimuleert een allergeen het vrijmaken van antilichamen die zich aan de mestcellen verbinden. Bij een volgend contact zal de mestcel stoffen in het weefsel vrijmaken, zoals histamine (een chemische stof verantwoordelijk voor de allergische symptomen).

Sensibilisatie – het proces waarbij het lichaam gevoelig gemaakt wordt om mogelijk op een bepaalde manier te reageren op die stof waarvoor het gevoelig gemaakt is

Deze reactie veroorzaakt, **via een onbekend mechanisme**, een degranulatie (uiteenvallen) van mestcellen en/of basofielen. Voorbeelden van een anafylactoïde reactie zijn urticaria veroorzaakt door ASA (amino-salicylzuur) of andere NSAIDs of urticaria en angio-oedeem na het gebruik van radiologisch contrast vloeistoffen.

Symptomen zoals het Stevens-Johnson syndroom en toxische epidermale necrolyse (vergiftigingreactie van de huid) zijn vaak medicijn gerelateerd. De gedachte is dat ze wel gemedieerd zijn door het immuunsysteem hoewel het specifieke mechanisme onduidelijk blijft.

Classificatie van Anafylaxis en Anafylactoïde Reacties

Anaphylaxis:

IgE-gemedieerde reactie (Anafylaxis):

- Voedsel
- Medicijnen
- Insectengif
- Misschien enkele gevallen van Inspanning

Anafylactoïde (niet-IgE gemedieerd):

Direct vrijkomen van mediators van mestcellen en basofielen door:

- Medicijnen
- Idiopathisch
- Inspanning
- Fysieke factoren, zoals koude of zonlicht

Verstoringen in het arachidonische zuur metabolisme door:

- Aspirine
- Non-steroïdale anti-inflammatoire medicijnen (NSAIDs)

En door andere oorzaken

Welke medicijnen veroorzaken allergische reacties?

Hoewel elk medicijn een allergische reactie kan veroorzaken, komt het niet zo vaak voor. Zoals gezegd wordt een allergische reactie veroorzaakt door de overmatige reactie van het immuunsysteem, (*het afweersysteem*), op dat medicijn (dat gezien wordt als een chemische “aanvaller” of antigeen).

Wat zijn de oorzaken?

Dit kan veroorzaakt zijn door directe anafylactische immuun reacties zoals gezien wordt bij penicilline, vaccinaties, bloedtransfusie, insuline en intraveneuze vloeistoffen.

Andere medicijnen kunnen aanzetten tot het vrijmaken van histamine in het lichaam door niet-immune mechanismen (anafylactoïde) en waarvoor geen diagnostisch bloed onderzoek beschikbaar zijn. Deze reacties kunnen optreden door triggers zoals aspirine en anti-inflammatoire medicijnen, morfine en de opiaten, lokale anesthetica en sommige vloeistoffen die intraveneus gebruikt worden tijdens röntgenonderzoek.

Medicijnen die allergische reacties kunnen veroorzaken:

- antibiotica - penicilline, sulfonamiden, chloramfenicolen and cefalosporines
 - **Penicillinen:** Groep van antibiotica tegen bacteriële infectieziekten. De penicillinen behoren tot de zogenaamde bèta-lactam-antibiotica die de bouw van de bacteriële celwand zodanig verzwakken dat de cel afsterft (= bactericide werking).
voorbeelden zijn: Penicilline, Ampicilline, Amoxicilline
 - **Cefalosporines:** Groep van antibiotica die behoren tot de bèta-lactam-antibiotica en werkzaam zijn tegen bacteriële infectieziekten. Cefalosporines verzwakken -net als de penicillinen, de bouw van de bacteriële celwand, waardoor de cel afsterft (= bactericide werking).
- hartmedicatie - ACE inhibitors, quinidine, amiodarone, methyldopa
- anesthetica – spierverslappers, thiopentone, halothane
- morfinederivaten - morfine, pethidine en codeïne
- aspirineachtige medicijnen - dyclofenac, ibuprofen
- kanker chemotherapiemedicatie - cisplatine, cyclofosfamide, methotrexate
- antiseptica - chloorhexidine, Iodine
- vaccinaties zoals tetanus en difterie vaccin
- conserveermiddelen zoals Parabens en Benzakoniumchloride
- anticonvulsie medicatie, antituberculose medicatie, streptokinase, insuline, enzymen en latex.

Risicofactoren voor medicijnallergie

- Frequentie blootstelling aan het medicijn
- Grote doses van het medicijn
- Medicijn via injectie t.o.v. een tablet
- Familie tendens (atopie) om allergie te ontwikkelen

Welke klachten kunnen er door medicijnallergie optreden?

Bij een allergische reactie zal er door het o.a. vrijkomen van histamine symptomen optreden zoals galbulten of netelroos, huiduitslag, jeukende huid of ogen, verstopping en zwellingen in de mond en keel.

De meer ernstige reacties kunnen zijn: moeilijke ademhaling, blauw worden van de huid (incl. lippen en nagelbed), duizeligheid, flauwvallen, angstgevoelens, verwarring, snelle polsslag, misselijkheid, diaree en buikklachten.

De klachten bij een medicijnallergie kunnen redelijk snel optreden, mogelijk binnen minuten na inname van of blootstelling aan de eerste dosis, maar ook is het mogelijk dat het pas begint enkele dagen na inname van het medicijn.

Ongeveer de helft van de allergische reacties treden op een week nadat begonnen is met het medicijn. De meeste klachten zouden weer moeten verdwijnen binnen 3 tot 5 dagen nadat gestopt is met het medicijn.

Indien nog vraag dan aan je (huis)arts of de klachten te behandelen zijn met allergie medicatie zoals een antihistamine, bijv. Aerius®, Xyzal®, of Fenestil®, etc.

Anafylaxis, een zeldzame, maar potentieel levensbedreigende reactie bij medicijnallergie, die meestal optreedt direct na blootstelling aan het medicijn, kan ademhalingsproblemen, verhoogde hartslag en verlaagde bloeddruk geven.

Wanneer je denkt dat je klachten krijgt door medicijnallergie, stop dan direct met het innemen van dat medicijn.

Er is een stijgende kans op anafylaxis bij herhaalde blootstelling aan het medicijn (hoe meer doses je neemt ...).

Dus wanneer je vermoedt dat je een anafylactische reactie hebt, zoek dan direct medische hulp. (bel 112 en vraag om een ambulance wegens een anafylactische reactie).

Bij geen of te late medische hulp kan een anafylactische reactie fataal zijn.

De symptomen die kunnen optreden:

Medicijnallergie kan veel verschillende soorten klachten geven, dit hangt af van het soort medicijn, de dosis en hoe vaak je het inneemt. De symptomen zijn onder te verdelen in lokale klachten en algemene klachten. De meest voorkomende klachten zijn:

Lokale klachten

- Huiduitslag die op mazelen lijkt
- Huiduitslag zoals Galbulten / Netelroos – Licht rood en verhoogde zwellingen op de huid, onregelmatig van vorm, jeukt
- Koorts
- Spier- en gewrichtspijn
- Zwellen van de lymfklieren
- Nierontsteking

In tegenstelling tot de meeste allergische reacties, die redelijk snel optreden na blootstelling aan het allergeen, is de tendens dat allergische reacties op medicijnen dagen of zelfs weken na de eerste dosis van het medicijn optreden.

Algemene klachten (systemische klachten)

Anafylaxis of anafylactische reactie - dit is een serieuze allergische reactie die levensbedreigend kan zijn. Iemand met anafylaxis moet zo snel mogelijk medisch behandeld worden (ambulance of op de spoedeisende hulp van het ziekenhuis).

- Huidreactie - Urticaria, roodheid/gloeien, gevoel van warmte, jeuk
- Ademhalingsproblemen – Klemmend gevoel op de borst, piepen, dichtzitten van de keel
- Flauwvallen – lichte gevoel in het hoofd of bewustzijn verlies ten gevolge van een drastische verlaging van de bloeddruk ("Shock")
- Snelle of onregelmatige hartslag
- Zwellen van het gezicht, tong, lippen, keel, gewrichten, handen of voeten
- Bijna alle anafylactische reacties treden op binnen 4 uur na de eerste dosis van het medicijn. De meeste reacties treden op binnen 1 uur na inname en veel reacties treden op binnen minuten of zelfs seconden na inname.

Wat is de diagnose / behandeling?

Behandeling van medicijnenallergie bestaat uit onmiddellijk stoppen met het betreffende medicijn, gevolgd door antihistamine medicijnen. In het geval van anafylaxis is het directe gebruik van adrenaline (epinefrine) noodzakelijk, dit kan levensreddend zijn.

Bij de diagnose zal een bloedonderzoek moeten bevestigen of er een allergische reactie heeft plaatsgevonden. Helaas kunnen alleen een allergie voor penicilline, Amoxicilline, sulfonamiden en cefalosporine betrouwbaar bevestigd worden door een RAST (bloedanalyse). Wanneer een ander medicijn verdacht wordt dan is een huidtest, gevolgd door een provocatietest in het ziekenhuis noodzakelijk. Ook kan de Patch test (Plakproeftest) op de huid voor bepaalde medicijnen zoals Neomycine en de Parabens conserveermiddelen gebruikt worden.

Stevens-Johnson syndroom (een complicatie die resulteert in het vormen van blaren) vereist medische behandeling in een intensieve care afdeling. De gegeven behandeling is gelijk aan de behandeling van ernstige brandwonden (bijvoorbeeld, de patiënt wordt warm en droog gehouden, het gebied wordt losjes bedekt ter voorkoming van infectie en intraveneuze vloeistoffen worden toegediend).

In de meeste gevallen moeten aan patiënten, die een allergische reactie op een medicijn hebben gekregen, voor toekomstig gebruik een alternatief middel worden voorgeschreven. Aanvullend op het dossier van de huisarts moet de patiënt zelf ook persoonlijk iets bij zich hebben waarop staat: "allergisch voor [medicijn]". (denk aan het allergiekaartje van de NAN, een SOS medaillon of Stichting Witte Kruis armband of halsketting)

Geef ook door aan de apotheker, en andere behandelde artsen waar u onder behandeling bent dat u allergisch bent voor dat bepaalde medicijn en laat ze hiervan een aantekening maken. Hiermee kun je voorkomen dat toch het medicijn bij de apotheek aan je gegeven wordt.

Medische waarschuwingen in de vorm van een armband of halsketting (bijv. Stichting Witte Kruis Alert®) kan ook gedragen worden om anderen (bijv. Ambulancepersoneel, Spoed Eisende Hulp) te waarschuwen in geval van een ongeluk dat je een medicijnallergie hebt.

Factoren die het risico van op allergische reactie verhogen

Het blijkt dat meerdere factoren het risico op het krijgen van een allergische reactie door medicijnen verhogen. Deze geldt ook voor chronische aandoeningen die continue therapie of frequente kuren met dezelfde of kruisreactieven medicijnen vereisen.

Sommige allergische reacties op medicijnen lijken eerder op te treden in combinatie met bepaalde infecties. Bijvoorbeeld, wanneer aminopenicilline wordt gegeven aan patiënten met Ebstein Barr virusinfectie of sulfonamiden aan patiënten met AIDS. Een andere factor is atopie, een genetisch bepaalde status voor hypersensitiviteit, die zich kan uiten als astma, hooikoorts en atopisch dermatitis (eczeem) door een verscheidenheid aan allergenen. Atopie verhoogt het risico op penicilline geïnduceerde anafylaxis aanzienlijk; echter penicilline huidtesten zijn niet meer positief bij atopische personen. De geschiedenis van andere medicijnallergieën en familiegeschiedenis van medicijnallergische reacties zijn ook risico factoren.

Wat kan er gedaan worden om reacties door medicijnallergie te voorkomen?

Wanneer je dus allergisch bent voor medicijnen zoals penicilline of aspirine, dan moet je alle daarop gebaseerde of gerelateerde medicijnen vermijden totdat een huidtest of provocatietest is uitgevoerd die een negatief resultaat heeft. Als je allergisch bent voor penicilline gebruik dan een alternatief antibioticum zoals de Erythromycine familie. Dit zelfde geldt voor de zgn. NSAIDs, anti-inflammatoire medicijnen zoals ibuprofen of dyclofenac – gebruik dan alleen paracetamol.

Het is dus mogelijk om een allergische reactie te krijgen op ieder medicijn – inclusief paracetamol. Gebruik dus alleen medicijnen wanneer dit absoluut nodig is of wanneer het speciaal aan je is voorgeschreven. Gebruik nooit de medicijnen van iemand anders tenzij je advies hebt ingewonnen en je zeker bent dat het veilig is om die te gebruiken.

Wanneer zoek je medische hulp?

- ❖ Neem voor advies altijd contact op met de arts die je de medicijnen heeft voorgeschreven.

Hieronder nog even een opsomming van reacties en wat je kunt doen:

- ❖ Wanneer de symptomen mild zijn, zoals jeuk en locale galbulten, dan kan de behandelaar je op andere medicijnen zetten, aanbevelen om te stoppen met de medicijnen, of, indien nodig je antihistamine voorschrijven ter verlichting van je klachten.
- ❖ Wanneer je de behandelaar niet kunt bereiken voor een snel advies, speel dan op veilig en ga naar de spoedeisende hulp van het ziekenhuis.
- ❖ Wanneer je “systemische” symptomen hebt (zie eerder in het artikel) zoals koorts en overgeven, moet je stoppen met het medicijn en direct onderzocht worden door een arts.
- ❖ Wanneer je ademhalingsproblemen hebt, zwelling in de keel, of je voelt je flauwvallen, dan kun je een anafylactische reactie hebben. Roep dan onmiddellijk medische hulp in (Bel 112 en vraag om een ambulance) Ga niet zelf rijden en terwijl je wacht op de ambulance begin direct met zelfbehandeling.

Behandeling van Medicijnallergie

Na het advies van de arts / behandelaar, kunnen milde reacties mogelijk thuis behandeld worden.

Zelfbehandeling Thuis

Voor galbulten of locale huidreacties doe het volgende:

- ❖ Neem koele douches of pas koele kompressen toe.
- ❖ Draag lichte kleding die geen irritatie oplevert voor de huid.
- ❖ Doe rustig aan.
- ❖ Om verlichting te geven bij jeuk kun je in overleg met je arts lotion gebruiken of antihistaminica

Voor de meer ernstige reacties wordt het zelf behandelen NIET aanbevolen.

Bel je behandelende arts of 112, afhankelijk van de ernst van de symptomen. Wanneer je symptomen hebt die duiden op een anafylactische reactie, dan kun je het volgende doen terwijl je wacht op de ambulance:

- ❖ Probeer kalm te blijven.
- ❖ Als je de oorzaak van de reactie kunt identificeren voorkom dan verdere blootstelling.
- ❖ Neem antihistamine (1-2 tabletten of druppels / capsules) wanneer je dit zonder probleem kunt slikken.
- ❖ Wanneer je piepend ademhaalt of moeilijkheden met ademen hebt gebruik dan een inhalator luchtwegverwijderaar zoals Ventolin. (als u die voorhanden hebt)
- ❖ Als u licht in het hoofd wordt of u voelt zich flauw worden, ga dan op de grond liggen met uw benen omhoog (op een stoel) om het bloed naar uw hoofd te krijgen.
- ❖ Wanneer u een adrenaline auto-injector heeft gekregen, dan MOET u zichzelf injecteren. Als u het niet zelf meer kan dan moet een omstander het voor u doen op de manier zoals voorgeschreven is.
 - De injector dient een voorafgemeten hoeveelheid epinefrine toe. Het is een rezeptmedicijn dat snel (maar tijdelijk) de serieuze symptomen omkeert.
 - De auto-injector is maar één (1) keer bruikbaar.
- ❖ Omstanders moeten eventueel reanimatie toepassen op iemand die bewusteloos raakt, stopt met ademen of geen polsslag meer heeft.
- ❖ Wanneer het kan moet je, of degene die bij je is, aan het ambulancepersoneel vertellen welk(e) medicijn(en) je hebt genomen en welke allergie je hebt.

Medische Behandeling

Gewoonlijk wordt de behandeling van medicijnallergie in drie categorieën ingedeeld:

Milde allergie (lokale galbulten en jeuk)

- ❖ De behandeling wordt gericht op het stoppen van de reactie en verzachten van de symptomen.
 - Voorgeschreven medicijnen kunnen zijn Antihistaminica
- ❖ Je kunt geadviseerd worden om te stoppen met het medicijn dat de reactie veroorzaakte.

Gematigd ernstige allergie (galbulten/netelroos overal en jeuk)

- ❖ Ook hier is de behandeling gericht het verzachten van de symptomen en stoppen van de reactie.
- ❖ Gewoonlijk zal er met het medicijn gestopt worden
- ❖ Voorgeschreven medicijnen kunnen zijn antihistaminica, orale steroïde (prednisone).

Ernstige Allergische Reactie.(ademnood, dichtzitten van de keel, gevoel van flauwte, ernstige galbulten / netelroos, betrokkenheid van veel orgaansystemen)

- ❖ Behandeling zal bestaan uit krachtige medicijnen om snel de gevaarlijke reactieketen om te keren.
- ❖ De uitlokkende medicatie wordt direct gestopt.
- ❖ Afhankelijk van de ernst van de reactie en van de andere symptomen zullen de medicijnen zijn: epinefrine, antihistamine en steroïden zoals prednison. Deze kunnen oraal of intraveneus worden toegediend.
- ❖ Als je een ernstige allergische reactie hebt zul je opgenomen moeten worden in het ziekenhuis voor voortdurende behandeling en observatie.

De volgende stappen: Follow-up

Vervolgbehandeling na een allergische reactie op medicijnen moet gebeuren met je eigen behandelaar / huisarts. Na dit consult kan de arts je herstel evalueren en medicijnen bijstellen.

Wanneer je niet reageert op de voorgeschreven behandeling tegen jouw medicijnallergie, dan is het belangrijk dat je wordt doorverwezen naar een allergie specialist (allergoloog) voor her-evaluatie of dat je behandelend arts collegiaal overleg pleegt met een van de allergologen (adressen op onze website)

Preventie

Er is eigenlijk geen bekende manier om een medicijnallergie te voorkomen.

- ❖ Je kunt het risico verminderen door zo min mogelijk medicijnen te nemen. Hoe meer blootstelling des te meer kans op de ontwikkeling van een medicijnallergie.
- ❖ Vertel altijd aan een nieuwe behandelaar dat je allergisch bent voor dat bepaalde medicijn en welke reacties je hebt gehad.
- ❖ Gebruik geen medicijn waarop je eerder een reactie hebt gehad. Als je eerder een reactie hebt gehad op een medicijn dan wordt het risico op een meer ernstige reactie een volgende keer drastisch groter.
- ❖ Geef door aan de apotheker dat je allergisch bent voor dat medicijn. Laat het door hem registreren in zijn medicijnen waarschuwingssysteem.
- ❖ Draag iets bij je waarop staat dat je allergisch (anafylactisch) reageert op dat medicijn. Dat kan een allergiekaartje zijn (verkrijgbaar bij het NAN), je kunt die in je portefeuille bij je dragen en/of schaf een waarschuwingssarmbandje / halsketting aan. (Stichting Witte Kruis of SOS medaillon)

- ❖ Vertel het aan de personen in je directe omgeving (gezin, familie, vrienden, werkgever en collega's) Dit is niet iets om je voor te schamen en wie weet moeten zij ooit eens hulp bieden.
- ❖ Realiseer je dat door goede informatie en communicatie een allergie voor een medicijn goed te beheersen is en dat je op deze manier het medicijn goed kunt vermijden.

Eventueel, als je er geen alternatief is voor dat medicijn of andere uit de familie, kun je overleggen of er een desensibilisatiekuur bestaat voor jouw probleem.

CONCLUSIE

Patiënten met een geschiedenis van medicijnenallergie zijn vaak blootgesteld aan medicijnen. Men moet elk medicijn goed overwegen voordat men beslist er mee door te gaan.

Patiënten met een geschiedenis van penicillineallergie moet een huidtest ondergaan.

Meer dan 80% van de patiënten met een penicilline allergie hebben een negatieve huidtest.

Allergische reacties die optraden bij de herbehandeling van anamnese positieve, huidtest negatieve patiënten waren bijna allemaal mild en zelfbeperkend; geen levensbedreigende vals-negatieve reacties zijn er gerapporteerd. Tot 67% van de patiënten met een positieve huidtest had allergische reacties toen therapeutische dosis penicilline gegeven werd.

Er zijn geen huidtesten beschikbaar voor de diagnose van cefalosporines. Positieve penicilline huidtesten voorspellen niet allergische reacties op cefalosporines.

Wanneer er geen andere alternatieven beschikbaar zijn kan, voorzichtig en onder goede begeleiding, cefalosporines toegediend worden bij patiënten met een penicillineallergie.

De prevalentie van NSAID intolerantie bij astma en nasale polyposis of rhinosinusitis is 30 – 40%.

Aspirine geïnduceerde astma beïnvloed 10% van de volwassenen met astma. De enige manier om te testen op NSAID intolerantie is met een orale provocatie test. Na ASA desensitisatie, kan ook kruis-desensitisatie voor andere NSAIDs, die cyclooxygenase bevatten, optreden.

Referenties

- Adkinson N. Franklin. *Drug Allergy. In Allergy: Principles and Practice*, St. Louis, 1998, Mosby, 1212 – 1224.
- Stevenson DD, Simon RA. Sensitivity to aspirin and nonsteroidal inflammatory drugs. *In Allergy: Principles and Practice*, St. Louis, 1998, Mosby, 1225 – 1234.
- Barranco P, Lopez-Serrano MC. General and epidemiologic aspects of allergic drug reactions. *Clinical and Experimental Allergy* 28, supplement 4: 61-62, 1998.
- Lieberman P. Anaphylaxis and Anaphylactoid Reactions. *In Allergy: Principles and Practice*, St. Louis, 1998, 1079-1090.
- Virella Gabriel, ed. *Introduction to Medical Immunology*, New York, 1993, Marcel Dekker, Inc., 346.
- Gruchalla RS. Acute drug desensitization. *Clinical and Experimental Allergy* 28, supplement 4: 63 – 64, 1998.
- Lin RY. A perspective on penicillin allergy. *Archives of Internal Medicine* 152: 930 – 937, 1992.
- Saxon A. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Annals of Internal Medicine* 107: 204 – 215, 1987.
- Aihara M, Ikezawa Z. Evaluation of skin test reactions with delayed type rash induced by penicillins and cephalosporins. *Journal of Dermatology* 14: 440 – 448, 1987.
- Vega JM, Blanca M, Carmona MJ, et al. Delayed allergic reactions to betalactams. *Allergy* 46: 154 – 157, 1991.
- Sogn Dorothy et al. Results of the National Institute of Allergy and Infectious Disease collaborative clinical trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized patients. *Archives of Internal Medicine* 152: 1025 – 1032, 1992.
- Gadde J, Spence M, Wheeler B et al. Clinical Experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *JAMA* 270: 2456 – 2463, 1993.
- Stark et al. Acute and chronic desensitization of penicillin-allergic patients using oral penicillin. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 79 (3): 523 - 532, 1987.
- Smith CR. Considerations regarding clinical safety and tolerability of antibiotics in serious and nosocomial infections. *Clinical Therapeutics* 4 (Supplement A): 133 – 145, 1981.

- Neu HC. The new beta-lactamas-stable cephalosporins. *Annals of Internal Medicine* 97: 408 – 419, 1982.
- Moskovitz BL. Clinical adverse effects during ceftriaxone therapy. *American Journal of Medicine* 84 – 88, 1984.
- Sanders CV, Greenberg RN, Marier RL. Cefamandole and cefoxitin. *Annals of Internal Medicine* 103: 70 – 80, 1985.
- Norby SR. Side effects of cephalosporins. *Drugs* 34 (supplement 2): 105 – 120, 1987.
- Petz LD. Immunologic cross-reactivity between penicillins and cephalosporins: a review. *Journal of Infectious Disease* 137 (supplement): 74 – 79, 1978.
- Smith JW, Johnson JE, Cluff LE. Studies on the epidemiology of adverse drug reactions: II. An evaluation of penicillin allergy. *New England Journal of Medicine* 274: 998 – 1002, 1966.
- Anne S, Reisman RE. Risk of administering cephalosporin antibiotics to patients with histories of penicillin allergy. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology* 74: 167 – 170, 1995.
- Jick H. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethazole in hospitalized patients. *Review of Infectious Diseases* 4: 426 – 428, 1982.
- Gordin FM, Simon GL, Wofsky CB, Mills J. Adverse reactions to trimethoprim-sulfamethazole in patients with acquired immune deficiency syndrome. *Annals of Internal Medicine* 100: 495- 499, 1984.
- Carr A, Cooper DA, Penny R. Allergic manifestations of HIV infection. *Journal of Clinical Immunology* 11: 55 –64, 1991.
- Hughes WT, Lafon SW, Scott JD, Masur H. Adverse events associated with trimethoprim-sulfamethoxazole and atovaquone during the treatment of AIDS-related *Pneumocystis carinii* pneumonia. *Journal of Infectious Disease* 171: 1295 –1301, 1995.
- Lehmann DF et al. The association of opportunistic infections with the occurrence of trimethoprim/sulfamethoxazole hypersensitivity in patients infected with HIV. *Journal of Clinical Pharmacology* 39: 533 – 537, 1999.
- Hennessy S et al. Predicting cutaneous hypersensitivity reactions to cotrimazole in HIV-infected individuals receiving primary *Pneumocystis carinii* prophylaxis. *Journal of General Internal Medicine* 10: 380 – 386, 1995.
- Roudier, C et al. Adverse cutaneous reactions to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with AIDS and PCP. *Archives of Dermatology* 130: 1383 –1386, 1994.
- Shafer RW et al. Successful prophylaxis of *Pneumocystis carinii* pneumonia with trimethoprim-sulfamethoxazole in AIDS patients with previous allergic reactions. *Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes* 2 (4): 389 – 393, 1989.
- Rieder MJ et al. Prominence of slow acetylator phenotype among patients with sulfonamide hypersensitivity reactions. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 49 (1): 13 – 17, 1991.
- Lee BL et al. Altered patterns of drug metabolism in patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 53 (5): 529 – 535, 1993.
- Buhl R et al. Systemic glutathione deficiency in symptom-free HIV-seropositive individuals. *Lancet* 2: 1294 – 1298, 1989.
- Aukrust P, et al. Increased levels of oxidized glutathione in CD 4 + lymphocytes associated with disturbed intracellular redox balance in human immunodeficiency virus type 1c infections. *Blood* 86: 258 – 267, 1995.
- Simonart T, et al. Skin testing in AIDS patients with cutaneous trimethoprim-sulfamethoxazole hypersensitivity. *Clinical and Experimental Dermatology* 23: 47, 1998.
- Gruchalla RS, Sullivan TJ. Detection of human IgE to sulfamethoxazole by skin testing with sulfamethoxazoly poly-L-tyrosine. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 88: 784 –792, 1991.
- Tenant-Flowers et al. Sulfa desensitization in patients with AIDS and cerebral toxoplasmosis. *AIDS* 5: 311- 315, 1991.
- White MW et al. Desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in patients with AIDS and PCP pneumonia. *Annals of Allergy* 62: 177 – 179, 1989.
- Absar N et al. Desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in HIV-infected patients. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 93: 1001 – 1005, 1994.
- Kalanadhabhatta V et al. Successful oral desensitization to trimethoprim-sulfamethoxazole in AIDS. *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology* 77: 394 – 400, 1996.
- Widal MF et al. Anaphylaxie et idiosyncrasie. *Presse Med* 30: 189 - 192, 1922.
- Szczeklik A et al. Relationship of inhibition of prostaglandin biosynthesis by analgesics to asthma attacks in aspirin-sensitive patients. *British Medical Journal* 1: 67 - 69, 1975.
- Stevenson DD, Lewis RA. Proposed mechanism of aspirin sensitivity reactions. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 80: 788 - 790, 1987.
- Lee TH. Mechanism of aspirin sensitivity. *American Review of Respiratory Disease* 145: 34 - 36, 1992.
- Schopf E, Stuhmer A, Rzany B et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: an epidemiologic study from West Germany. *Archives of Dermatology* 127, 839 - 842, 1991.
- Settipane RA et al. Prevalence of cross-sensitivity with acetaminophen in aspirin-sensitive asthmatics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 96: 480 - 485, 1995.
- Stevenson DD et al. Aspirin desensitization/treatment of aspirin-sensitive rhinosinusitic-asthmatic patients: long term outcomes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 98: 751 -758, 1996.
- Sullivan TJ et al. Desensitization of patients allergic to penicillin using orally administered betalactam antibiotics. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 69 (3): 275 - 282, 1982.