

Olgu Sunumu

Bir Olgu Nedeniyle İnfliksımab ve Allerjik Reaksiyonlara Bakış

Ö. ABADOĞLU*, E. KAPTANOĞLU**

* Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı,
** Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizik Tedavi ve Rehabilitasyon Anabilim Dalı, SIVAS

Kimerik antitümör nekroz faktör (anti-TNF)- α monoklonal antikorunu olan infliksımab günümüzde başta romatoid artrit ve Crohn hastalığı tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Literatürde olgu sunumları şeklinde bu ilacın infüzyonundan hemen sonra ortaya çıkan allerjik reaksiyonlar bildirilmiştir. Bu yazının amacı penisilin allerjisi öyküsü olan romatoid artritli

bir olguda uygulanan cilt testini sunmak ve allerjistlerin infliksımab allerjisi konusuna dikkatlerini çekmektedir.

Anahtar Kelimeler: İnfliksımab, Allerjik reaksiyon, Penisilin allerjisi.

A Glimpse at Infliximab and Allergic Reactions Through a Case

Infliximab is a chimeric monoclonal antibody to tumor necrosis factor (TNF)- α which is begun to use primarily in the treatment of Crohn's disease and rheumatoid arthritis today. Acute infusion reactions to infliximab has been reported as case reports in the literatures. The aim of this paper to present infliximab

skin test in a penicillin allergic patient with rheumatoid arthritis and to call attention of allergists to infliximab allergy.

Key Words: Infliximab, Allergic reactions, Penicillin allergy.

Kimerik antitümör nekroz faktör (anti-TNF)- α monoklonal antikorunu olan infliksımab günümüzde başta romatoid artrit ve Crohn hastalığı olmak üzere bazı kronik hastalıkların tedavisinde kullanılmaya başlanmıştır. Literatürde olgu sunumları şeklinde bu ilacın infü-

yonundan hemen sonra ortaya çıkan allerjik reaksiyonlar bildirilmiştir^[1]. Bununla birlikte literatürde infliksımaba özgü standardize bir cilt testi protokolü konusunda yeterli bilgiye rastlanmadığından infliksımab uygulanması planlanan ve penisilin allerjisi öyküsü olan bir

Yazışma Adresi: Dr. Ö. ABADOĞLU

Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi, Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı, Allerjik Hastalıklar Bilim Dalı, SIVAS
e-posta: ozabadoglu@hotmail.com

hastamızda uyguladığımız yöntemin sunulması ve bu konudaki deneyimlerin paylaşılması amaçlanmıştır.

Bu yazının bir başka amacı da bu ilacın günümüzde birçok hastalıkta sıklıkla kullanılmaya başlanması nedeniyle allerji uzmanlarının dikkatini infliksimab ile gelişen allerjik reaksiyonlara çekmektir.

Tümör Nekroz Faktör (TNF)- α

TNF- α gram-negatif bakteriler ve diğer infeksiyon ajanlarına karşı gelişen akut inflamatuvar yanıtın temel mediatörüdür. Ağır infeksiyonlarda görülen pek çok sistemik komplikasyonun gelişmesinden sorumludur. En önemli kaynağı aktive mononükleer fagositlerdir. Bununla birlikte antijenle uyarılmış T-hücreleri, "natural killer" hücreler ve mast hücreleri de bu proteini salgılayabilirler^[2].

TNF- α nötrofil ve monositlerin inflamasyon alanına toplanmasını ve aktive olmalarını sağlar. Aşağıda belirtilen yollarla bu etkilerini oluşturur^[2]:

- Vasküler endotelial hücrelerin yüzeyinde yeni reseptörler oluşmasını sağlayarak başlangıçta nötrofillerin daha sonra da monosit ve lenfositlerin daha kolay tutunmasını sağlar.
- Endotel hücreleri ve makrofajların kemokinleri salgılamasına ve böylece lökosit kemotaksisine yol açar.
- İnflamasyondaki etkilerine ek olarak bazı hücrelerin apoptozisini uyarır.
- Hipotalamusu uyararak ateş oluşmasına neden olur ve bu nedenle "endojen pirojen" adı verilmiştir.
- Hepatositlerde serum amiloid A proteini ve fibrinojen gibi bazı serum proteinlerinin sentezini artırır.
- Uzun süreli salınımında yağ ve kas hücrelerinde azalmaya bağlı kaşeksiye neden olur.
- Yüksek miktarlara ulaştığında miyokardiyal kontraktilite ve damarsal düz kas tonusunu inhibe eder, kan basıncında düşme ve şok gelişir.
- Endotelin normal antikoagülan etkisinin kaybına yol açar ve intravasküler tromboza neden olur. Kan glikoz düzeyinde ciddi düşmeye yol açar.

İNFLİKSİMAB

Kimyasal ve Farmakolojik Özellikleri

İnfliksimab kimerik anti-TNF- α monoklonal antikorudur. Molekül ağırlığı 149.100 kDa'dur. Bu immünglobulin değişik bölümlerden oluşur:

- Fare antijen (Ag) bağlayan "variable" bölge,
- Sabit insan immünglobulin G1 (IgG1) nonantijen bağlayan Fc ağır zincirleri,
- Sabit insan antijen bağlayan parsiyel κ hafif zincir ve ağır zincirler.

İnfliksimab molekülünün %25'i fare, %75'i insan kökenlidir^[1].

İnfliksimab, TNF- α 'nın biyolojik aktivitesini, TNF- α 'nın solubl ve transmembran formlarına özgül ve yüksek affiniteli şekilde bağlanarak nötralize etmek ve TNF- α reseptörlerine bağlanarak inhibe etmek yollarıyla azaltır^[2]. Diğer proinflamatuvar sitokinlerin [interlökin (IL)-1 ve IL-6] üretimini azaltır ve vasküler endotelial growth faktör üretimini inhibe eder^[1].

Kullanım Alanları

Günümüzde infliksimab ağır ve dirençli romatoid artrit ve Crohn hastalığı olgularında kullanılmaktadır. TNF- α inhibisyonu ile romatoid artritli hastaların %15'inde tam remisyona sağlandığı, %15'inin yanıt vermediği ve kalan %70'inin ise kısmi yanıt verdiği bildirilmiştir. İnfliksimab tedavisi ile yalnızca akut inflamasyon bulgularının gerilemesi değil aynı zamanda eklemdaki kronik harabiyetin de azaldığı gösterilmiştir. Crohn hastalığı olan olgularda ise başarı oranı %45 olarak bildirilmiştir^[1,3]. Buna ek olarak ülseratif kolit, psoriyatik artrit, komplike ankilozan spondilit gibi spondiloartropatilerde, Behçet hastalığında, tedaviye dirençli Wegener granülomatözü, erişkin Still hastalığı, lenfomatöz trakeobronşit, Cogan sendromu ve tekrarlayan idiyopatik keratokerit olgularında da infliksimab kullanımı bildirilmiştir. Ancak bu hastalıklarda kullanımı deneme aşamasındadır. Diğer potansiyel kullanım alanları plak tarzında psoriyazis ve sarkoidozdur^[1,3-6].

Yan Etkiler

İnfliksimab infüzyonundan sonra bir-iki saat içinde reaksiyon görülme oranı %22 olarak bildirilmiştir. Bu reaksiyonlar baş ağrısı, bulantı, ateş ve titreme (%3), kaşıntı ve ürtiker (< %1) veya ürtiker/kaşıntı ve kardiyopulmo-

ner belirtilerin (göğüs ağrısı, hipotansiyon, hipertansiyon ve nefes darlığı) birlikte görülmesidir (%1). Anafilaksi, nöbetler, eritematöz raş ve hipotansiyon gibi yaşamı tehdit eden reaksiyonlar %1'den daha az oranda gözlenmiştir^[1].

Baeten ve arkadaşları 107 spondiloartropati hastada 10 ciddi yan etki gözlemlemişlerdir. Bunlar sekiz olguda ciddi infeksiyon, bir olguda muhtemelen tedaviyle ilişkisiz malignite ve bir olguda da infüzyon reaksiyonu olarak saptanmıştır^[4].

Behçet hastalığı nedeniyle infliksimab uygulanan bir olguda da üst kolda intravenöz (IV) antibiyotik kullanımını gerektiren piyomiyozit gelişmiştir^[5].

Üçü romatoid artritli, biri ankilozan spondilitli olmak üzere infliksimab uygulanan dört hastada eritematöz, makülopapüler kütanöz ilaç erupsiyonu geliştiği bildirilmiştir^[7]. Crohn hastalığı için infliksimab uygulanan iki olguda lökositoklastik vaskülit, iki olguda perniyozis benzeri erupsiyon, birer olguda ise likenoid ilaç reaksiyonu, yüzeysel granüloma annulare ve akut folikülit şeklinde cilt lezyonları geliştiği saptanmıştır^[8,9].

İnfliksimab infüzyonu sonrasında tüberküloz, sepsis ve retrofarengeal apse gibi ciddi infeksiyonlar gelişebilmektedir. Buna ek olarak koksidioidomikozis, kriptokokal pnömoni ve *Aspergillus fumigatus*'a bağlı invaziv pulmoner aspergillozis gibi invaziv fungal infeksiyonlar ve *Pneumocystis carinii* pnömonisi gelişebildiği bildirilmiştir^[4,10].

A. Akut İnfüzyon Reaksiyonları

Allerjik reaksiyonlar: Spondiloartropati nedeniyle infliksimab uygulanan 107 olgudan ikisinde infüzyon reaksiyonu gözlenmiştir. Bunlardan psoriyatik artritli olguda dördüncü infüzyonda halsizlik, flaşing, nefes darlığı ve hipotansiyon gelişmiştir. İnfüzyon kesildikten sonra belirtiler hızla düzelmiştir. Sonraki infüzyonlarda infüzyon öncesinde kortikosteroid uygulanmış ve belirtilerde artış gözlenmemiştir. Ankilozan spondilitli hastada ise beşinci infüzyonda flaşing, kızarıklık, bulantı ve baş ağrısı gibi hafif infüzyon reaksiyonları gelişmiştir. Hipotansiyon gözlenmemiştir. İnfüzyon kesildiğinde bu belirtiler kaybolmuştur. Sonraki infüzyonda reaksiyon gelişmemiştir bu nedenle bu reaksiyonun gerçek bir allerjik reaksiyon olmadığı sonucuna varılmıştır^[4].

Erişkin başlangıçlı Still hastalığı olan bir olguda üçüncü infüzyondan sonra dakikalar içinde taşikardi, nefes darlığı, hipotansiyon, ürtiker ve kaşıntı gelişmiştir^[11].

Crohn hastalığı nedeniyle infliksimab alan başka bir olguda ikinci infüzyondan 5 dakika sonra bulantı, baş dönmesi, disfaji, yüzde ürtiker, kaşıntı, nefes darlığı ve göğüste baskı hissi gelişmiştir. Hışırtılı solunum, siyanoz, anjiyoödem ve hemodinamik bozukluk gözlenmemiştir. Belirtiler 20 dakika içinde kendiliğinden düzelmiştir. Hastanın önceden ilaç öyküsü olmadığı belirtilmiştir. Gelişen reaksiyonun gerçek anafilaksi, anafilaktoid reaksiyon ya da vazovagal reaksiyon olup olmadığı anlaşılamamıştır. İnfliksimab ile desensitizasyon yapılması için hasta hastaneye yatırılmıştır. Hastaya aşağıdaki şekilde cilt testi ve desensitizasyon yapılmıştır.

İnfliksimab desensitizasyonu: İnfliksimab 1/10-1/100 konsantrasyonda fosfat tampon solüsyonla (PBS) sulandırılmıştır. Sulandırılmamış infliksimab, pozitif kontrol, negatif kontrol ve her bir dilüsyon ile perkütan "scratch" test yapılmıştır. Deri her 20 dakikada bir ürtiker ve eritem açısından değerlendirilmiştir. Histamin kontrolüne uygun yanıt oluşmuş, ancak diğer üç konsantrasyonda yanıt oluşmadığı gözlenmiştir. Testin ardından 5 mg/kg infliksimab infüzyonu üç saat süreyle uygulanmıştır. Herhangi bir premedikasyon uygulanmamıştır. Test dozu 341 mg ilacın 250 mL serum fizyolojik ile sulandırılması ile elde edilen solüsyondan sırasıyla 1, 2, 4 ve 8 mL 15 dakika arayla verilmiştir; 8 mL düzeyinde reaksiyon gelişmediğinde 2 mL/dakika dozunda infüzyon şeklinde uygulanmıştır. İnfliksimabın test dozunda uygulanmasından 1 dakika sonra bulantı, flaşing, ciddi sırt ağrısı ve boğazda şişme hissine sekonder konuşma güçlüğü, hipotansiyon, taşikardi ve solunum sayısında artış gözlenmiştir. İnfüzyon kesilmiş, iki doz 50 mg difenhidramin ve 20 mg IV famodin infüzyonundan 20 dakika sonra belirtiler tamamen düzelmiştir^[12].

Soykan ve arkadaşı tarafından da Crohn hastalığı olan 33 yaşında bilinen ilaç allerjisi olmayan bir erkek hastada ikinci infliksimab infüzyonundan 5 dakika sonra flaşing, ürtiker, taşikardi, göğüs ağrısı, hipotansiyon, nefes darlığı, bulantı ve kusma gelişmiştir. İlaç kesildikten sonra antihistaminik, kortikosteroid ve dopamin infüzyonundan üç saat sonra belirtiler kaybolmuştur. Üç gün sonra ciddi poliartralji, ateş ve boğaz ağrısı gelişmiş, parasetamol ve siprofloksasin tedavisiyle düzelmiştir^[13].

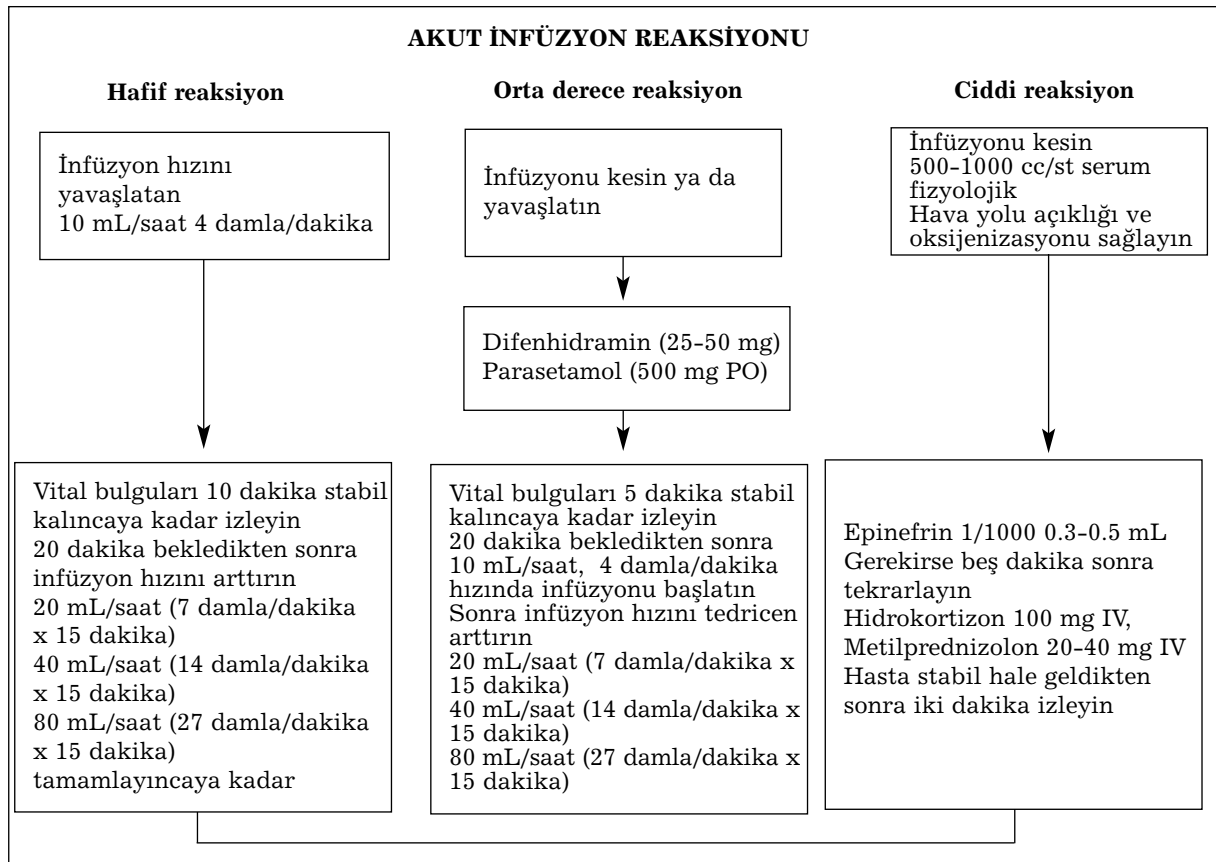
Crohn hastalığı nedeniyle 479 infliksimab infüzyonu uygulanan 165 hasta değerlendirildiğinde infüzyonların %5.4 (165 olgunun 14'ü, %8.4)'ünde akut reaksiyon geliştiği bildirilmiştir. Reaksiyonların şiddetine göre değerlendirme yapıldığında infüzyonların %3.1'i hafif, %1.2'si orta ve %1.0'i ciddi reaksiyonlardır. Hafif reaksiyonlar flaşing, göğüste sıkışma hissi, orta şiddetteki reaksiyonlar göğüste sıkışma hissi, nefes darlığı, flaşing ve palpasyon şeklinde gelişmiştir. Orta şiddette reaksiyon gelişen iki olgudan birinde ürtiker gözlenmiştir. Tüm reaksiyonlar tedaviyle düzelmiştir. Bir hasta dışında diğer olguların tümünde tedavi daha düşük dozda yeniden başlatılıp başarıyla tamamlanmıştır. Yirmidokuz infüzyon reaksiyonunun 15'inde ilk üç infüzyondan sonra, iki olguda ilk infüzyondan, sekiz olguda ise ikinci infüzyondan sonra reaksiyon gelişmiştir. Ancak bu olgularda gözlenen akut infüzyon reaksiyonlarının IgE aracılı olmayan akut hipersensitivite reaksiyonları olduğu düşünülmüştür. Bu düşüncenin nedenleri:

- Başlangıç infüzyon reaksiyonunun ardından infüzyon hızının yavaşlatılmasıyla hastaların tedavilerinin tamamlanabilmesi,

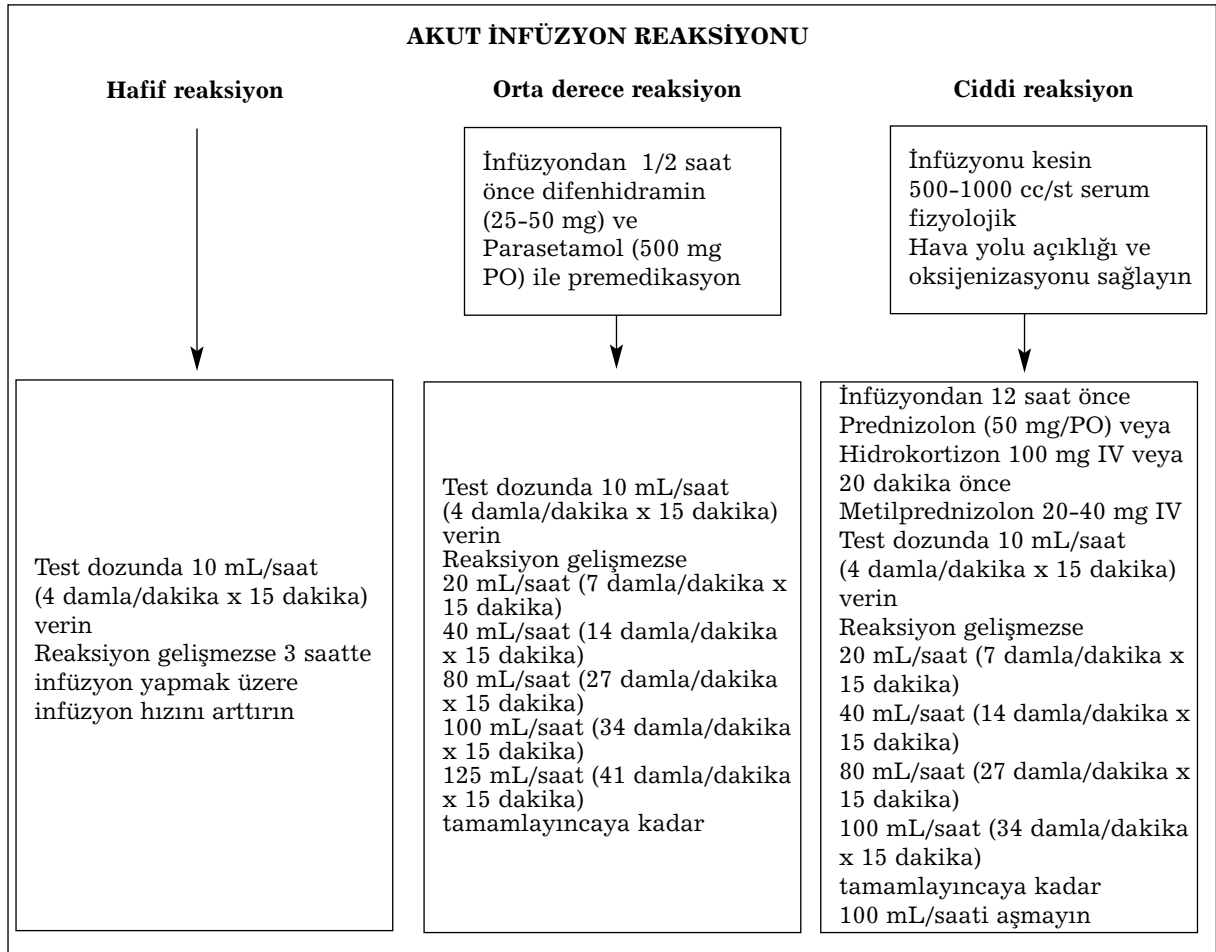
- Hastalarda solunum sıkıntısı olmasına rağmen objektif bir bulguya rastlanmamış olmasıdır^[14].

Buradan yola çıkılarak infliksimab infüzyonu sonrasında gelişen akut reaksiyonların non-IgE aracılı olduğu ve infüzyon hızının azaltılmasıyla tedavinin tamamlanabileceği sonucuna varılmıştır. İnfliksimab ile başlangıç ve sonraki infüzyonlarda akut reaksiyon gelişmesi durumunda izlenmesi gereken yollar Şekil 1 ve 2'de gösterilmiştir^[14].

Red man sendromu: Red man sendromu en sık vankomisin hızlı infüzyonuna bağlı olarak gelişen bir yan etkidir. Histamin salınımının artışına bağlı olduğu düşünülmektedir ancak her zaman antihistaminiklere yanıt vermesi nedeniyle diğer inflamatuvar mediatörlerinde rol oynayabileceği düşünülmektedir. Lobel ve arkadaşları Crohn hastalığı nedeniyle infliksimab uygulanan üç olgudan birinde



Şekil 1. Başlangıç infüzyonunda gelişen akut reaksiyonda izlenmesi önerilen yol.



Şekil 2. Başlangıç infüzyonundan sonraki infüzyonlarda gelişen akut reaksiyonda izlenmesi önerilen yol.

ikinci infüzyon başladıktan 1 dakika sonra flaşing, taşikardi ve nefes darlığı geliştiğini bildirmişlerdir. İnfüzyon kesilip antihistaminik uygulandıktan sonra bulgular gerilemiştir. Diğer iki olguda infüzyon öncesi antihistaminikle profilaksi uygulanmasına rağmen bu sendrom gelişmiştir. Bu sendromu allerjik reaksiyondan ayırmak gerekir^[15].

B. Gecikmiş İnfüzyon Reaksiyonları

İnfliksımab infüzyonundan 24 saat veya daha geç, genellikle bir-iki hafta sonra ortaya çıkan reaksiyonlar “gecikmiş infüzyon reaksiyonları” olarak adlandırılır. Gerçek serum hastalığı değildir. Cheifetz ve arkadaşları infliksımab uygulanan 165 olgudaki 479 infüzyondan üçünde bu tip reaksiyonu gözlemlemişlerdir. Bu olgularda çenede kilitlenme, artralji, miyalji ve ateş gelişmiş ve tedavisiz düzelmeye sağlanmıştır. Hastaların tedavileri sürdürülmüş ve herhangi bir reaksiyon gözlenmemiştir^[14,16].

OLGU SUNUMU

Romatoid artrit nedeniyle yedi yıldır tedavi gören 59 yaşındaki bayan hastanın 15 yıl önce penisilin iğnesi yapıldıktan 5 dakika sonra tüm vücudunda kızarıklık, kaşıntı, ürtiker, anjiyo-ödem ve bilinç kaybı öyküsü mevcuttu. Romatoid artrit tedavisi için infliksımab uygulanmak üzere fizik tedavi anabilim dalı, romatoloji kliniğine yatırılmıştı. Penisilin allerjisi öyküsü olması nedeniyle infliksımab ile ilaç provokasyon testi açısından değerlendirilmek üzere allerjik hastalıklar polikliniğinden konsültasyon istenmişti.

Hasta romatoid artrit için değişik zamanlarda deflazakort, metotreksat, leflunomid 20 mg, meloksikam, selekoksib ve folik asit kullanmıştı. Bu yıl hipertansiyon saptanmıştı ancak tedavi görmemişti. İnfleksımab uygulanmak üzere hastaneye yatırıldığında hipertansiyon için indapamid tedavisi başlandı.

Hastanın prick testinde (Allergopharma, Almanya) çavdar ve köpek epiteli antijenleriyle 3 mm'den büyük ödem gelişti.

İnfliksımab ile cilt testi başlangıcında hastanın arteriyel kan basıncı (TA) 160/90 mmHg, nabız 108/dakika idi. Yarım saat beklendikten sonra TA 130/80 mmHg, nabız 90/dakika düzeyine indi test boyunca bu değerlerde seyretti. İlaç provokasyon testi uzlaşma raporundaki genel önerilere uyularak yapıldı^[17]. Önce pozitif kontrol (histamin sülfat), negatif kontrol (salin) ve infliksımab ile prik test yapıldı. Yirmi dakika beklendi, ödem ve eritem reaksiyonu gözlenmediğinden sulandırılma önerilerine uygun olarak serum fizyolojik ile 1/100 oranında sulandırılmış olan ilaç intradermal olarak uygulandı. Herhangi bir reaksiyon gözlenmemesi üzerine 30 dakika sonra 1/10 dilüsyondaki ilaç intradermal olarak verildi. Otuz dakikalık bekleme dönemi sonunda ödem ve eritem reaksiyonu gözlenmedi^[11]. İritan reaksiyon gelişme olasılığı nedeniyle ilacın kendisiyle intradermal test yapılmadı. Ertesi gün geç reaksiyon açısından hasta değerlendirildi ve herhangi bir reaksiyonun gözlenmemesi üzerine 250 cc serum fizyolojik içinde sulandırılmış olan ilaç 3 mg/kg dozunda hastaya verildi. Herhangi bir reaksiyon gelişmedi. İlk infüzyondan sonra hastanın romatoid artrite ait yakınmaları geriledi. İlk infüzyondan sonra ikinci hafta ve altıncı haftada olmak üzere ve antihistaminik ve kortikosteroid ile premedikasyon yapmaksızın ikinci ve üçüncü infüzyonlar uygulandı. Bu infüzyonların hiçbirinde allerjik reaksiyon gelişmedi, hastanın romatoid artritle ilgili yakınmaları büyük ölçüde geriledi, fizik muayene ve laboratuvar bulguları düzeldi.

Sonuç olarak, literatürde penisilin allerjisi olan bir olguda infliksımab kullanımına ait bir bilgiye rastlanmaması nedeniyle bu olgunun sunulması uygun bulunmuştur. Hastanın hipertansiyonunun olması ve şu an zorunlu olarak penisilin kullanması gerekmediğinden penisilin provokasyon testinin yapılması uzlaşma raporuna da dayanılarak etik bulunmamıştır ve öyküde tip I allerjik reaksiyon tanımlanmasından yola çıkarak penisilin allerjisi tanısı kabul edilmiştir^[17]. İntradermal test sonucu negatif olan hastada ilacın kendisiyle de allerjik reaksiyon gelişmemiştir.

KAYNAKLAR

- Nahar IK, Shojania K, Marra CA ve ark. Infliximab treatment of rheumatoid arthritis and Crohn's disease. *Ann Pharmacother* 2003;37:1256-65.
- Abbas AK, Lichtman AH, Pober JS. Cellular and Molecular Immunology. 4th ed. USA: WB Saunders Company, 2000.
- Acherli D, Oertle S, Mauron H ve ark. Inhibition of the TNF pathway: use of infliximab and etanercept as remission-inducing agents in cases of therapy-resistant chronic inflammatory disorders. *Swiss Med Wkly* 2002;132:414-22.
- Baeten D, Kruithof E, Van den Bosch F ve ark. Systematic safety follow up in a cohort of 107 patients with spondyloarthritis treated with infliximab: a new perspective on the role of host defence in the pathogenesis of the disease? *Ann Rheum Dis* 2003;62:829-34.
- Morris DS, Gavin MP, Sturrock RD. The effect of anti-tumour necrosis factor alpha (Infliximab) on sight-threatening uveitis in a patient with Behçet's disease. *Adv Exp Med Biol* 2003;528:557-9.
- Gulli S, Arrigo C, Bocchino L ve ark. Remission of Behçet's disease with anti-tumor necrosis factor monoclonal antibody therapy: a case report. *BMC Musculoskelet Disord* 2003;4:19.
- Vergara G, Silvestre JF, Betlock I ve ark. Cutaneous drug eruption to infliximab: report of 4 cases with an interface dermatitis pattern. *Arch Dermatol* 2002;138:1258-9.
- Devos SA, Van Den Bossche N, De Vos M, Naeyaert JM. Adverse skin reactions to anti-TNF-alpha monoclonal antibody therapy. *Dermatology* 2003;206:388-90.
- McAllwain L, Carter JD, Bin-Sagheer S ve ark. Hypersensitivity vasculitis with leukocytoclastic vasculitis secondary to infliximab. *J Clin Gastroenterol* 2003;36:411-3.
- De Rosa FG, Shaz D, Campagna AC ve ark. Invaziv pulmoner aspergillosis soon after therapy with infliximab, a tumour necrosis factor-alpha neutralizing antibody: a possible healthcare-associated case? *Infect Control Hosp Epidemiol* 2003;24:477-82.
- Dommm A. A patient's reaction to infliximab. *Ann Allergy* 2003;90:298-301.
- O'Connor M, Buchman A, Marshall G. Anaphylaxis-like reaction to infliximab in a patient with Crohn's disease. *Dig Dis Sci* 2002;47:1323-5.
- Soykan I, Ertan C. Severe anaphylactic reaction to infliximab: report of a case (Letter). *AJG* 2000;96:2395-6.
- Cheifetz A, Smedley M, Martin S ve ark. The incidence and management of infusion reactions to infliximab: a large center experience. *Am J Gastroenterol* 2003;98:1325-24.
- Lobel EZ, Korelitz BI, Warman JI. Red man syndrome and infliximab (Letter). *J Clin Gastroenterol* 2003;36:186.
- Kane S, Stone LJ, Ehrenpreis A. Thalidomide as ésalvage therapy for patients with delayed hypersensitivity response to infliximab. *J Clin Gastroenterol* 2002;35:149-50.
- Aberer W, Bircher A, Romano A, Bianca M, Campi P, Fernandez J, Brockow K, Pichler WJ, Demoly P for ENDA, and EAACI interest group on drug hypersensitivity. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.