

# Kutane legemiddelreaksjoner

## Sammendrag

**Bakgrunn.** Kutane legemiddelreaksjoner er vanlig, og leger må ha kunnskap om årsaksmekanismer, diagnostikk og behandling av slike komplikasjoner.

**Materiale og metode.** Denne oversiktsartikkelen er basert på artikler identifisert via søk i PubMed, nyere lærebøker og egen klinisk erfaring.

**Resultater og fortolkning.** Kutane legemiddelreaksjoner er oftest milde og forbigående. Utslettet kan likne visse virussykdommer og andre hudsykdommer. Legemiddelreaksjoner kan likevel være livstruende og svært ressurskrevende å behandle, og det kan være vanskelig å skille mellom mild og alvorlig reaksjon initialt i forløpet. Blant de flere enn 1 350 registrerte legemidler i Norge er antibiotika, ikke-steroide antiinflammatoriske preparater (NSAID) og antikonvulsiva som vanligst gir utslett. Kutane legemiddelreaksjoner kan være første symptom på alvorlig underliggende sykdom, slik som HIV-infeksjon og lymfoproliferativ sykdom. Det er viktig raskt å seponere aktuelle legemidler og å vurdere sannsynligheten for og grad av sammenheng mellom legemiddel og legemiddelreaksjon. Pasientene må informeres om hvilke legemidler de skal unngå i fremtiden.

Engelsk sammendrag finnes i artikkelen på [www.tidsskriftet.no](http://www.tidsskriftet.no)

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

### Claus Lützow-Holm

[clau-lut@online.no](mailto:clau-lut@online.no)  
Hudavdelingen  
Ullevål universitetssykehus  
0407 Oslo

### Jørgen Rikard Rønnevig

Hudavdelingen  
Rikshospitalet

Legemiddelbivirkninger er et stort helseproblem, og internasjonalt regner man med at 3–8% av alle sykehusinnleggelser skyldes legemiddelreaksjoner (1, 2). Kutane legemiddelreaksjoner stod for 11% av alle meldte legemiddelbivirkninger i Norge i 2002 (3), og huden er det organ som hyppigst er affisert ved legemiddelreaksjoner (4). De aller fleste legemiddelutslett er av mindre alvorlig karakter, mens de sjeldnere alvorlige reaksjonene kan innebærer stor sykdom og mortalitetsrisiko med behov for tverrfaglig intensivbehandling (1).

Basert på litteratur fremskaffet ved søk i PubMed, nyere lærebøker og egen klinisk erfaring beskrives i denne artikkelen de vanligste kutane generaliserte legemiddelreaksjonene. Fotosensitive legemiddelutslett og legemidler som kan utløse eller forverre visse hudsykdommer eller legemiddelreaksjoner i hår og negler, samt lokaliserte legemiddelreaksjoner omtales ikke.

## Hvilke medikamenter kan gi utslett?

I prinsippet kan de fleste legemidler utløse utslett, men enkelte legemiddelgrupper gir hyppigere hudreaksjoner enn andre, særlig betalaktamantibiotika, ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAID) og antikonvulsiva, som kan gi reaksjoner hos 1–5% av brukerne (2, 5).

Det finnes litteratur som angir hvor hyppig de vanligste legemidlene kan utløse kutane legemiddelreaksjoner, men det er bare unntaksvis mulig å foreta testing som beviser slik sammenheng uten gjennomføring av en risikofylt reeksponering med legemidlet (2, 6). Det er viktig å skille de vanlige og ufarlige reaksjoner fra mer sjeldne og potensielt livstruende legemiddelreaksjoner.

Det finnes mer enn 1 350 registrerte legemidler i Norge. Kunnskap om deres bivirkningsprofil kan ikke forventes å være kjent for alle leger, og anvendelse av elektroniske søkeverktøy er derfor i økende grad nød-

vendig for å foreta risikovurdering og oppdatering av kunnskap ved hjelp av Internett (tab 1).

## Patogenese og epidemiologi

De fleste kutane legemiddelreaksjoner skjer gjennom ulike ikke-allergiske mekanismer. Noen reaksjoner skyldes overdosering, farmakologiske effekter, toksisitet, interaksjoner med andre legemidler eller aktuell sykdom hos pasienten. Et mindretall utløses via ulike immunologiske reaksjonstypene klassifisert etter Coombs & Gell slik det er omtalt hos Pichler og medarbeidere (7), mens det er økende holdpunkter for at T-celleaktivering spiller en rolle i de fleste typer legemiddelreaksjoner (7–9). Mange reaksjoner har ukjent årsaksmekanisme, blant annet flere av de mest alvorlige reaksjonene, slik som Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (2). Økt kunnskap om individuelle genetiske metabolismer som acetylering og CYP-metabolisme vil sannsynligvis i fremtiden kunne forklare noen reaksjoner som i dag blir klassifisert som idiosynkratiske, pseudoallergiske eller intoleransereaksjoner (8).

Legemiddelutslett er vanligere hos kvinner enn hos menn, og med stigende alder er faren for reaksjoner økende jo flere medikamenter som brukes (9). Det kan foreligge disponerende tilleggsfaktorer som underliggende virussykdommer (HIV, Epstein-Barrvirus, cocciavirus og ECHO-virus). Immunkompromiterte pasienter har økt risiko for kutane legemiddelbivirkninger; særlig er HIV-smittede pasienter utsatt med en betydelig økt risiko for å utvikle alvorlige legemiddelreaksjoner (2, 10).

## Hovedbudskap

- Legemiddelutslett oppstår oftest innen 1–3 ukers legemiddelbruk, raskere ved reeksponering
- De fleste legemiddelutslett er eksantematiske (morbilliforme, makulopapuløse) eller urtikarielle
- Blemmer, erosjoner, redusert allmentilstand og slimhinneaffeksjon er tegn på utvikling av en alvorlig legemiddelreaksjon
- Rask seponering av mistenkt legemiddel, når dette er medisinsk forsvarlig, er viktig

**Ramme 1**

**Fremgangsmåte ved diagnostikk av kutane legemiddelreaksjoner**

- *Etablere arbeidsdiagnose: legemiddelutslett eller hudsykdom?*
  - Tidligere utslett eller legemiddelreaksjon? Allergi?
  - Initalt klinisk inntrykk: Eksantematisk, morbilliformt, makulopapuløst, urtikarielt, blemmer, pustler, ersojoner?
  - Allmenntilstand, feber, organfunn
  - Vurdere behov for supplerende undersøkelser, inkludert hudbiopsi
  - Vurdere differensialdiagnoser
- *Dataevaluering*
  - Vurdering av legemiddelnavn (dato for introduksjon, dose og tidligere bruk)
  - Vurdering av tilgjengelig litteratur – hva er rapportert om aktuelle legemiddel?
- *Diagnose*
  - Prioritering av aktuelle diagnoser
  - Ta stilling til sannsynlig kausalitet (sikker, sannsynlig, mulig, ikke sannsynlig) for de ulike legemidler

Det er vanskelig å estimere forekomsten av bivirkninger knyttet til legemidler. De fleste studier er utført i sykehuspopulasjoner eller basert på spontan innrapportering i ulike populasjoner og er derfor vanskelige å sammenlikne. Det er sannsynligvis en stor grad av underrapportering av de fleste typer legemiddelreaksjoner, mens det kan forekomme en relativ overrapportering av alvorlige eller uvanlige typer reaksjoner (4, 11). Legemidler kan klassifiseres i grupper med ulikt potensial for å utløse de ulike typer kutane reaksjoner (tab 2) (9).

**Diagnostikk**

Ramme 1 er et forslag til en systematisk fremgangsmåte for å diagnostisere og vurdere sammenheng mellom legemiddel og kliniske forhold ved ulike reaksjoner (1). Basis for diagnosen kutan legemiddelreaksjon er en nøyaktig fremstilling av sykehistorien med grundig medikamentanamnese, hudstatus med utslettets morfologi og påvisning av mulige systemfunn (feber, blodtrykksforandringer, spesielt eosinofili, lymfadenopati, leveraffeksjon) (1, 4, 5). Det er viktig å vurdere hudsykdommer som ikke er assosiert til medikamentinntak. De aller fleste legemiddelutslett utløses av et medikament inntatt siste 2–3 uker forut for første symptom; ved ny eksponering av samme legemiddel vil symptomene ofte oppstå innen et par døgn etter inntak (2).

En vurdering av mulig årsakssammenheng mellom utslett og legemiddel er sammensatt av flere elementer, og konklusjonen vil som regel være beheftet med betydelig usikkerhet. Det er viktig å foreta en vurdering av hvert enkelt medikament, da tidlig seponering er viktig for prognosen (2, 4, 11). Når det foreligger flere kandidatmedikamenter med lik sannsynlighet, anbefales det at man starter med seponering av det medisinsk sett minst viktige medikamentet eller med en dosereduksjon dersom seponering ikke er tilrådelig (12). Det er kun ved et mindretall av IgE-medierte type I-reaksjoner, slik som allergisk urticaria eller anafylaksi, at man også kan og bør sjekke med hudtester eller serumtester. Ved enkelte type IV-reaksjoner kan epikutantesting hos hudlege være aktuelt, men det foreligger i Norge svært liten erfaring med dette (13). Reeksponering skal bare gjøres hvis dette har avgjørende betydning for pasienten (1, 12).

**Vanlige former for legemiddelreaksjon**

**Eksantematisk legemiddelutslett**

70–95 % av alle tilfeller av legemiddelutslett er generalisert utslett, i nyere litte-

ratur kalt eksantematisk legemiddelutslett, med milde eller fraværende allmennsymptomer (1, 11). Denne reaksjonstypen ble tidligere gjerne betegnet som morbilliformt eller makulopapuløst legemiddelutslett. Utslettet er oftest et kløende makulopapuløst, morbilliformt eller urtikarielt generalisert eksantem (fig 1). Ved fravær av ekstrakutane funn, slik som redusert allmenntilstand, feber, spesifikke organfunn, er prognosen oftest svært god (1).

Årsaken til denne typen utslett er undersøkt i flere større overvåkingsprogrammer, og forskjellige antibiotika er angitt som hyppigste utløsende legemiddel (12). Reaksjonen er oftest en T-cellemediert, forsinket type IV-reaksjon med debut typisk 2–14 dager etter at pasienten har startet å ta et legemiddel. Lett feber er ikke uvanlig, men kan ofte være et tegn på selve sykdommen som behandles heller enn en reaksjon på et legemiddel. Utslettet debutterer oftest på truncus og konfluerer langsomt. Slimhinner, ansikt og håndflater er sjelden affisert, noe som er vanligere ved de fleste virusinduserte eksantemtyper. Legemidler er anslagsvis ansvarlig for ca. 50–70 % av alle slike utslett hos voksne, hos barn kun 10–20 % (2). Utslettet forsvinner gjerne i løpet av et par uker.

Hudbiopsi av utslettet gir lite informasjon. Dette er ikke en type I-reaksjon, og prikk- eller serumtester er derfor ikke indisert. Betalaktamantibiotika kan etter negativ testing forskrives til pasienter som har eksantematisk reaksjon uten urticaria/anafylaksi i sykehistorien. Ved kløe kan det gis lokalbehandling med milde kortisonkremer (gruppe I-II) og/eller systemisk antihistamin.

Ved visse virussykdommer, eksempelvis mononukleose, foreligger nær 90 % risiko for å utvikle et eksantematisk utslett ved inntak av aminopenicillin (2). Ved blant annet HIV-infeksjon øker risiko for legemiddelreaksjon på sulfonamider mer enn ti ganger (2).

**Tabell 1** Informasjon på Internett om kutane legemiddelbivirkninger

Institusjon	Internett-adresse	Praktiske tips
National Library of Medicine	<a href="http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi">www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi</a>	Gratis PubMed via Internett Søk på medikamentnavn og «adverse cutaneous reaction»
RELIS-database	<a href="http://www.relis.no/database">www.relis.no/database</a>	Gratis på Internett-tilgang for helsepersonell Søkbar på legemiddel/handelsnavn, kategori bivirkninger, fritekst eller MeSH-term
Statens legemiddelverk (SLV)	<a href="http://www.legemiddelverket.no/spc/spc.htm">www.legemiddelverket.no/spc/spc.htm</a>	Inneholder søkbare produktbeskrivelser (SPC) Angir hyppighet av bivirkning på for eksempel hud
Statens legemiddelverk (SLV)	<a href="http://www.legemiddelverket.no/bivirk/bivirkninger.htm">www.legemiddelverket.no/bivirk/bivirkninger.htm</a>	Angir blant annet legemiddel som er under spesiell overvåking for bivirkninger
Läkemedelsverket i Sverige	<a href="http://www.mpa.se/index.shtml">www.mpa.se/index.shtml</a>	Utenlandske legemiddelmyndigheters hjemmesider
European Medicines Agency (EMA)	<a href="http://www.emea.eu.int/">www.emea.eu.int/</a>	Inneholder legemiddelinformasjon (SPC)
Food and Drug Administration (FDA) (USA)	<a href="http://www.fda.gov/cder">www.fda.gov/cder</a>	Kan være vanskelige å søke i
DrugInfoZone	<a href="http://www.druginfozone.org/home/default.aspx">www.druginfozone.org/home/default.aspx</a>	Legemiddelinformasjon primært beregnet på britisk helsepersonell

**Tabell 2** Hvilke legemidler er hyppigst årsak til de vanligste legemiddelutslett? (6)

	Eksantematiske (papulomakuløse) utslett	Urtikariell legemiddelreaksjon	Alvorlig legemiddelreaksjon (blant annet Stevens-Johnsons syndrom og Lyells syndrom)
Vanlig (1–10 %)	Penicillin Penicillinderivater, særlig amoksisicillin og ampicillin Karbamazepin Allupurinol Gullsalter Kefalosporiner Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler Fenytoin Isoniazid Erytromycin Streptomycin	Røntgenkontrastmidler Enzymer Ikke-inflammatoriske legemidler Penicillin Penicillinderivater	–
Mindre vanlig (0,1–1 %)	Sulfonamider Barbiturater Benzodiazepiner Antipsykotika i fentiazingruppen Tetrasykliner	Acetylsalisylsyre Kefalosporiner Monoklonale antistoffer	Fenytoin Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler, særlig oksikamer Fenazoner Sulfonamider Karbamazepin
Sjelden (< 0,01 %) og svært sjelden (< 0,001 %)	Nesten alle legemidler ser ut til å kunne utløse eksantematisk legemiddelutslett	Nesten alle legemidler ser ut til å kunne utløse urtikariell legemiddelreaksjon	Allopurinol Barbiturater Kefalosporiner Nitrofurantoin Penicilliner Kinoloner Trimetoprim

### Urticaria, angioødem og anafylaksi

Urticaria er den nest hyppigste legemiddelreaksjon og er funnet å stå for 6–25 % av alle generaliserte legemiddelreaksjoner. Medikamenter er likevel årsaken til mindre enn 10 % av alle tilfeller av urticaria (4). Urticaria kjennetegnes av kløende vabler uten epidermal forandringer. Utslettets flyktighet er et kardinaltegn, og slik skiller tilstanden fra eksantematiske legemiddelreaksjoner.

Allergisk urticaria er en straksreaksjon (type I-reaksjon) etter forutgående sensibilisering og kan være ledsaget av angioødem, sjelden av anafylaksi. Det er mulig å teste med prikktest eller RAST-test mot utvalgte legemidler; særlig ved type I-reaksjon på betalaktamantibiotika er dette aktuelt. Urticaria kan også en sjelden gang forekomme under det kliniske bildet av en type III-reaksjon (immunkompleksmediert reaksjon) kombinert med artralgi og feber. De fleste urtikarielle reaksjoner er likevel ikke-allergiske. Legemidler kan også være direkte histaminfrigjørende; dette gjelder blant annet acetylsalisylsyre, ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler og atropin, foruten radiografiske kontrastvæsker. Urticaria kan derfor oppstå uten forutgående sensibilisering.

Angioødem er et flyktig, dypere dermalt og subkutant, oftest ikke-kløende ødem, som forekommer med eller uten samtidig urticaria. Angioødem opptrer 1–2 ganger per 1 000 brukere av ACE-hemmere (14) og kan da debutere måneder etter behandlingsstart.

Anafylaksi er rapportert å forekomme en gang per 50 000 eksponeringer for penicil-

lin, oftere ved parenteral enn ved peroral bruk, og opptrer få minutter etter eksponering. Anafylaksi kan også forekomme etter latekseksposering, blant annet peroperativt, og sjeldnere etter lokalanestetika og radiologisk kontrastvæske (6). Testing bør utføres flere uker etter aktuell episode. RAST-tester for hovedallergenet fra ampicillin og amoksisicillin er tilgjengelige (6). De legemidler som hyppigst utløser urtikarielle legemiddelreaksjoner fremgår av tabell 2.

### Sjeldne former for legemiddelreaksjon

#### Pustuløse reaksjoner

Akutt generalisert eksantematøs pustulose er en febril kutan reaksjon der mer enn 90 % av tilfellene antas å være utløst av legemidler (4). Det oppstår et stort antall ikke-follikulære sterile pustler på ødematøs, erytematøs hud. Utslettet starter ofte i ansiktet eller i bøyefurer og lysker, gjerne samtidig med eller kort tid etter feberutbrudd (fig 2). Det påvises ofte nøytrofili i blod, i motsetning til eosinofili, som kan sees ved andre legemiddelreaksjoner (7). Tilstanden er mulig å forveksle med pustuløs psoriasis, som utvikler seg langsommere.

Sykdomsmekanismen er ukjent, men immunologiske mekanismer er antakelig involvert. Tilstanden utløses oftest få dager etter reintroduksjon av tidligere brukt legemiddel. Det er rapportert positiv testreaksjon ved epikutantesting hos opptil 80 % av pasientene (15). Særlig betalaktamantibiotika er hyppig utløsende årsak, sjeldnere kalsiumblokkere og antikonvulsiva (2, 15).

### Dermatittreaksjoner

Utbredte eksemtilstander er relativt sjelden legemiddelindusert, men kan ses der pasienten tidligere er sensibilisert med legemidlet per kutant. Generalisert eksfoliativ dermatitt eller erythrodermi (erytem over absolutt hele kroppsoverflaten) kan utløses av legemidler,



**Figur 1** Eksantematisk (makulopapuløst) legemiddelutslett (etter inntak av terbinafin)



**Figur 2** Pustuløst legemiddelutslett (akutt generalisert eksantematisk pustulose) (etter inntak av et betalaktamantibiotikum)



**Figur 3** Generalisert erosivt bulløst utslett med slimhinneaffeksjon. Toksisk epidermal nekrolyse 24 timer etter hospitalisering av ung kvinne

med lymfeknutesvulst, feber og perkutant væsketap med behov for utredning og hospitalisering. Prognosen i slike tilfeller vil vanligvis være god (6).

#### Erythema multiforme

Ved erythema multiforme ses multiforme lesjoner, av og til med med bulløse elementer i en karakteristisk ringstruktur (konkarde) symmetrisk og distalt på ekstremitetene, mindre enn 10% hudavløsning, milde (ved minorvarianten) eller mer uttalte (ved majorvarianten) slimhinneforandringer og lite feber. Tilstanden utløses oftest av en viral infeksjon, særlig herpes simplex-virus, eller mykoplasma-pneumoni (2, 16). Erythema multiforme er sjelden assosiert til underliggende malignitet, vaskulær sykdom eller HIV-infeksjon, og prognosen er god (1). Hos om lag 10% er tilstanden antatt å være utløst av legemidler, hos de resterende å være virusassosiert (16).

#### Alvorlige legemiddelreaksjoner

Progredierende allmennsymptomer (bronnitt, feber), ansiktsaffeksjon med ødem, og affeksjon av slimhinner (lepper, conjunctiva, genitalia) er tegn på utvikling til en alvorlig legemiddelreaksjon. Rask sykehusinnleggelse er da indisert. Verdens helseorganisasjon definerer en alvorlig legemiddelreaksjon som en reaksjon som fører til død eller er livstruende, krever hospitalisering, forlenger sykehusopphold, eller fører til vedvarende eller signifikant handikap/sekvele (11, 16). Ca. 2% av alle legemiddelreaksjoner antas å være alvorlige etter denne definisjonen (2).

#### Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse

Dette er generaliserte reaksjoner med progredierende allmennsymptomer og varie-

rende grad av hudavløsning og slimhinne-reaksjon. Hos noen pasienter kan disse tilstandene utvikle seg under et bilde som likner på erythema multiforme major.

Forkomsten av Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse (Lyells syndrom) angis i de fleste vestlige land å være 1–3 per million per år (16, 17). Forekomsten er vesentlig høyere blant AIDS-pasienter. Klassifiseringen av disse tilstandene har endret seg siden de opprinnelige publikasjoner av Stevens & Johnson (18) og Lyell (19). Fra å ha vært to separate diagnoser, er det nå stor grad av enighet om at dette er kliniske syndromer i et kontinuum, der diagnosen kan endres under sykdomsforløpet (20). I nyere internasjonal litteratur (1, 2, 16) skiller det nå mellom Stevens-Johnsons syndrom, Stevens-Johnsons syndrom med overgang til toksisk epidermal nekrolyse og toksisk epidermal nekrolyse. Hovedkriteriet for å stille diagnosen er grad av hudavløsning, henholdsvis < 10%, 10–30% og > 30%. Grad av total epidermal hudavløsning reflekterer også prognosen. Mortaliteten varierer fra ca. 5% ved Stevens-Johnsons syndrom til opptil ca. 30% ved toksisk epidermal nekrolyse, avhengig av grad av hudavløsning, alder og underliggende sykdom (infeksjon, malignitet).

Sulfonamider, antikonvulsiva og ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler er de legemidler som hyppigst utløser Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, men en rekke andre midler kan også gi slike utslag (1, 6, 11, 20). Penicilliner og sulfaforbindingene er de vanligste legemidlene som gir denne type legemiddelreaksjon hos barn (tab 2).

#### Kutane hypersensitivitetsreaksjoner

For å skille de alvorligste former for legemiddelutslett med systemaffeksjon fra sekkebegrepet hypersensitivitetssyndrom, som kan betegne alle typer alvorlige legemiddelreaksjoner, er akronymet DRESS (drug reaction/rash with eosinophilia and systemic symptoms) etablert (2). Klinisk begynner DRESS oftest med et morbilliformt eller urtikarielt utslett med økende ødem, der ansiktsødemet er hovedsymptomet. Det kan også oppstå vesikler og blemmer. Øvrige kliniske tegn er betydelig redusert allmenntilstand, eosinofili i blod, lymfeknutesvulst, artralgi og affeksjon av indre organer (lunger, lever, nyre, hjerte). DRESS utløses oftest av antikonvulsiva og sulfonamider. DRESS skal behandles, i motsetning til Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, med systemiske glukokortikoider. Det er rapportert om 10% mortalitet (2, 20).

#### Behandling av alvorlige legemiddelreaksjon

De fleste pasienter som utvikler alvorlig legemiddelutslett, vil ha sykdomsfølelse med symptomer, slik som høy feber, kvalme, hoste, hodepine eller diaré, 1–14 dager før

det oppstår eksantem. Ved Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse utvikles varierende grad av hudavløsning etter blemmer eller overflatiske erosjoner, samt affeksjon av slimhinner med svie, hevelse, smerter og sårhet (fig 3). Eksantemet starter ofte i ansiktet og kan være svært smertefullt.

Det viktigste tiltaket er å seponere mistenkt legemiddel (1, 2, 5, 6). Derne må pasienten overvåkes under sykehusinnleggelse, ofte ved en intensivmedisinsk enhet og med tilsyn fra infeksjonsmedisiner, oftalmolog og dermatolog. Hvis hudavløsningen er større en 30–40%, må overflytting til Plastisk kirurgisk avdeling ved Haukeland Universitetssjukehus, som har landsfunksjon for alvorlige brannskader, overveies. Slike pasienter har høy risiko for å dø av sekundære infeksjoner (sepsis, soppinfeksjoner, pneumoni) og multiorgansvikt. Hos dem som overlever, er sekvele etter tilheling av hud og særlig slimhinner ikke uvanlig. Daglig oftalmologisk tilsyn er derfor viktig for å hindre synekier. Blindhet er rapportert.

Det foreligger ingen store randomiserte undersøkelser vedrørende spesifikk behandling, men de fleste fraråder bruk av systemiske glukokortikosteroider i hele behandlingsforløpet pga. usikker effekt og fare for sekundære komplikasjoner (1, 2, 20). Det har vært knyttet stor forhåpninger til bruk av intravenøst humant immunglobulin (21), som i enkelte undersøkelser synes å ha hatt effekt (22). Konklusive studier mangler, og erfaringene er delte (23, 24). Det er lite toksisk og bør ev. gis tidlig i forløpet.

Alle pasienter som har hatt legemiddelutslett, må informeres muntlig og skriftlig om hvilke legemidler de skal unngå i fremtiden. Det bør spesifiseres hvilken type reaksjon som har oppstått, grad av sammenheng, eventuelle testresultater og råd for fremtidige medikamentvalg. De som har gjennomgått de mest alvorlige reaksjonene, bør alltid bære med seg denne informasjonen. Fra 1.1.2003 skal legemiddelbivirkninger meldes til det regionale legemiddelinformasjonsenteret (RELIS).

I tillegg til å benytte lærebøker og oversiktsartikler vil det ofte være nyttig å foreta oppdaterte søk i relevante databaser (tab 1). Norsk Dermatologisk Selskap har nylig utarbeidet en veileder for behandling av toksisk epidermal nekrolyse, som er tilgjengelig på Internett (25).

*Manuskriptet ble godkjent 2.3. 2005.*

*Vi takker cand.pharm. Tanja Holager ved RELIS Sør for verdifull hjelp med å finne relevante søkeadresser for informasjon om legemiddelbivirkninger.*

>>>

## Litteratur

1. Nigen S, Knowles SR, Shear NH. Drug eruptions: approaching the diagnosis of drug-induced skin diseases. *J Drugs Dermatol* 2003; 2: 278–99.
2. Revuz J, Valeyrie-Allanore L. Drug reactions. I: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, red. *Dermatology*. Edinburgh: Mosby, 2003: 333–52.
3. Harg P, Madsen S. Legemiddelbivirkninger i Norge 2002. Årsrapport fra Statens Legemiddelverk. Oslo: Statens legemiddelverk, 2003.
4. Roujeau JC. Drug-induced skin reactions. I: Grob JJ, Stern RS, MacKie RM et al, red. *Epidemiology, causes and prevention of skin diseases*. London: Blackwell Science, 1997: 323–33.
5. Djien V, Bocquet H, Dupuy A et al. Symptomatology and markers of the severity of erythematous drug eruptions. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126: 247–50.
6. Bruinsma W. A guide to drug eruptions. Side effects in dermatology. 7. utg. Amsterdam: IMP, 2002.
7. Pichler W, Yawalkar N, Schmid S et al. Pathogenesis of drug-induced exanthems. *Allergy* 2002; 57: 884–93.
8. Naisbitt DJ. Drug hypersensitivity reactions in skin: understanding mechanisms and the development of diagnostic and predictive tests. *Toxicology* 2004; 194: 179–96.
9. Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001; 137: 765–70.
10. Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN et al. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS* 2001; 15: 1843–8.
11. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *Lancet* 2000; 356: 1255–9.
12. Bigby M, Jick S, Jick H et al. Drug-induced cutaneous reactions. A report from the Boston Collaborative Drug Surveillance Program on 15,438 consecutive inpatients, 1995–1982. *JAMA* 1986; 256: 3358–63.
13. Aberer W, Romano A, Blanca M et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003; 58: 854–63.
14. Hedner T, Samuelsson O, Lunde H. Angio-oedema in relation to treatment with angiotensin converting enzyme inhibitors. *BMJ* 1992; 304: 941–6.
15. Wolkenstein P, Chosidow O, Flechet L et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 234–6.
16. Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reaction to drugs. *N Engl J Med* 1994; 331: 1272–85.
17. Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995; 333: 1600–7.
18. Stevens AM, Johnson FC. A new eruptive fever associated with stomatitis and ophthalmia. *Am J Dis Child* 1922; 24: 526–33.
19. Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956; 68: 355–61.
20. Bachot N, Roujeau JC. Differential diagnosis of severe cutaneous drug eruptions. *Am J Clin Dermatol* 2003; 4: 561–72.
21. Viard I, Werhly P, Bullani R et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282: 490–3.
22. Prins C, Kerdel FA, Padilla RS et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol* 2003; 139: 26–32.
23. Trent JT, Kirsner RS, Romanelli P et al. Analysis of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis using SCORTEN: The University of Miami Experience. *Arch Dermatol* 2003; 39: 39–43.
24. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a prospective noncomparative study showing no benefit on mortality or progression. *Arch Dermatol* 2003; 139: 33–6.
25. Austad J, Helsing P, Lützow-Holm C. Toksisk epidermal nekrolyse. <http://www.legeforeningen.no/?id=35220> (2.11.2004).