

Toksisk epidermal nekrolyse

Afdelingslæge Anette Bygum & professor Klaus Ejner Andersen

Odense Universitetshospital, Dermato-venerologisk Afdeling I

Resume

Toksisk epidermal nekrolyse er en sjælden, oftest lægemiddelinduceret livstruende mukokutan reaktion med almensymptomer og intern organinvolvering. Patienterne behandles understøttende, ofte på intensivafdeling, i et tæt samarbejde mellem mange specialer. Der findes endnu ikke tilstrækkelige data tilgængelige, som giver grundlag for rutinemæssigt at iværksætte en specifik aktiv sygdomsbegrænsende behandling. Artiklen omhandler de kliniske sygdomsmanifestationer, diagnostik, patofysiologi og behandlingsmuligheder.

Toksisk epidermal nekrolyse (TEN) er en sjælden, akut, livstruende hudsygdom, som viser sig ved udbredt løsning af epidermis og mucosa ledsaget af febrilia og varierende grad af organinvolvering. TEN blev i 1956 navngivet af *Lyell*, som dengang fejlagtigt troede, at et cirkulerende toksin var den udløsende faktor [1]. *Lyell* har efterfølgende korrigeret denne fejlopfattelse [2]. Tilstanden er oftest lægemiddelinduceret, og incidensen er omkring et tilfælde pr. million årligt [3, 4]. TEN kan optræde i alle aldersgrupper, men ses hyppigst hos ældre personer, knoglemarvstransplanterede personer og patienter med systemisk lupus erythematosus eller hiv-infektion [5]. Det er centralt for patientens overlevelse, at man får mistanke om diagnosen og kan stille den tidligt, hvorved det udløsende lægemiddel kan seponeres, og relevant understøttende behandling iværksættes.

Der har i årenes løb hersket forvirring om TEN's relation til erythema multiforme (EM) og Stevens-Johnsons syndrom (SJS). De senere års forskning har imidlertid givet en klar definition af disse sygdomsbilleder og adskiller EM som et selvstændigt sygdomsbillede, mens SJS og TEN udgør et kontinuum [6]. Bedre indsigt i sygdommens patofysiologi har ført til mere målrettede behandlingsstrategier, og specifik behandling må i hvert tilfælde overvejes, selv om der endnu ikke findes evidensbaserede retningslinjer for aktiv sygdomsbegrænsende behandling [7].

Denne statusartikel giver en oversigt over klinik, diagnostik, patofysiologi og behandlingsmuligheder ved TEN.

Definition og metoder

I henhold til en konsensusklassifikation fra 1993 [6] kræver TEN-diagnosen, at mere end 30% af hudoverfladen er afficeret.

Oversigten er baseret på systematisk litteraturgennemgang

efter søgning på PubMed (MEDLINE) med søgeordene *toxic epidermal necrolysis*. Fortrinsvis er internationalt publicerede artikler og nyere artikler om behandling udvalgt. Det skal dog bemærkes, at TEN er en sjælden sygdom, hvorfor mange artikler er baseret på casestudier eller mindre patientserier. Et systematisk *review* fra Cochrane-databasen er indeholdt i referencelisten.

Klinik

Sygdommen begynder ofte med prodromer i form af feber, alment ubehag, myoarthralgier, hovedpine, synkesmerter, hoste og konjunktivitis, som kan ligne influenza eller øvre luftvejsinfektion [8]. Efter 1-3 dage fremkommer der hududslæt i ansigtet (**Figur 1**), på halsen og de centrale dele af kroppen med rødme eller morbilliformt eksantem, som hurtigt breder sig til ekstremiteterne. I andre tilfælde er hudforandringerne initialt mere kokardelignende og ligner erythema multiforme. De ofte ømme, grålige, livide hudelementer konfluere, bliver ødematøse og udviser et positivt Nikolskys symptom, hvor man ved let gnidning mod huden kan få epidermis til at skride af i store flager, som efterlader væskende erosioner (**Figur 2**). Tilstanden kan klinisk minde om en udbredt andengradsforbrænding. Gennemsnitligt afficeres 70% af huden, men 100% tab af epidermis inden for 24 timer kan forekomme. Sygdommen udvikler sig ofte rykvist igennem 3-4 døgn (progressionsfasen), hvorefter den maksimale involvering af huden er nået. Patienterne har øm, brændende hud, og der udvikles blærer, som hurtigt brister og fører til smertefulde erosioner, der dækkes af nekrotisk epitel, fibrin eller hæmorrhagiske skorper. Slimhinderne er involveret tidligt i forløbet. Øjensymptomer er hyppige med erosiv pseudomembranøs konjunktivitis, corneerosioner og symblefarondannelse [9]. Udbredte slimhindeforandringer i gastrointestinalkanalen kan føre til diare, blødning eller i sjældne tilfælde tarmperforation. Luftvejsepitetet kan også inddrages, hvilket man må være opmærksom på ved dyspnø og bronkial hypersekretion [10]. Hos 30% findes interstitielt lungeødem, evt. akut respiratorisk distressyndrom. Leverpåvirkning, pankreatitis og nyreaffektion er mere sjældne komplikationer [11]. Biokemisk findes typisk forhøjet sænkingsreaktion, leukocytose, trombocytopeni og en normokrom, normocytær anæmi. Leukopeni kan ses og er prognostisk et ugunstigt tegn [12]. Nonspecifikke stigninger i serumaminotransferase ses på op til 2-3 gange øverste normalområde. Patienten mister proteinrig væske gennem den denuderede dermis, evt. som proteinrig diare, hvilket fører til markant fald i serumalbumin.

Konsekvenserne af det massive epidermistab er et stort væsketab, nedsat termoregulation, øget energitab, immunolo-



Figur 1. Konjunktivitis, ansigtserytem, ødem og afsløst epidermis hos en patient med toksisk epidermal nekrolyse i progressionsfasen.



Figur 2. Afsløning af grå nekrotisk epidermis (Nikolskys symptom).

gisk påvirkning og beskadigelse af den mekaniske barriere, hvilket gør disse patienter sårbare over for infektioner [12, 13]. Sepsis er hovedårsagen til dødsfald ved TEN. Dødsfald optræder ofte efter regeneration af huden og ikke i den akutte fase, hvilket er væsentligt at holde sig for øje. Der er udviklet et valideret scoringssystem, SCORTEN (Tabel 1), hvor man ved hjælp af syv prognostiske markører kan estimere risikoen for død hos patienter, som får understøttende hospitalsbehandling [14]. Mortaliteten hos voksne er på 25-45% [3, 12, 13, 15].

Efter progressionsfasen (»den våde fase«) følger stabiliseringsfasen (»den tørre fase«), som danner overgang til reepiteliseringsfasen, hvor huden gendannes fra adnexstrukturer i den levende dermis i løbet af 1-3 uger, almindeligvis uden ardannelse. Der kan dog ses dyskromi, milier, alopeci og neg-

ledystrofi. Opheling af mucosalæsionerne kan tage adskillige måneder og efterlade stenoser. Øjenkomplikationer er hyppige og inkluderer alt fra tørre øjne til kronisk konjunktivitis, ulcerationer, vaskularisering af cornea og symblefarondannelse, som kan føre til blindhed [9].

Diagnostik og histologi

Diagnosen kan ofte stilles ud fra en klinisk undersøgelse og bekræftes ved en akut frysemikroskopisk undersøgelse af en hudstansbiopsi. Der bør samtidig tages stansbiopsier til almindelig lysmikroskopisk undersøgelse og direkte immunofluorescens for at udelukke autoimmune bulløse hudsygdomme. Histopatologien er karakteristisk med udbredt epidermal nekrose i kontrast til et sparsomt inflammatorisk infiltrat i dermis (*silent dermis*). Der ses subepidermal afsløning af en nekrotisk epidermis førende til spaltning og blæredannelse mellem epidermis og dermis. Immunofluorescensundersøgelsen vil give negativt resultat.

TEN udløses som oftest af lægemidler, hvorfor en omhyggelig medicinanamnese er nødvendig og er med til at støtte diagnosen. Differentialdiagnoser må udelukkes ud fra det samlede kliniske billede, evt. efter mikrobiologi og ikke mindst histologiske undersøgelser, som ofte vil føre til diagnosen TEN.

Ætiologi og patofysiologi

TEN tilhører de idiosynkratiske lægemiddelreaktioner og opfattes overvejende som en T-lymfocyt-medieret cytotoxisk reaktion mod epidermis, hvilket fører til programmeret celledød, såkaldt apoptose, af keratinocytter [5, 8]. Tilstanden udløses oftest af lægemidler, selv om enkelte kasuistiske tilfælde menes udløst af mikrobielle antigener såsom vaccinationer, infektioner eller toksiske eksponeringer. Andre tilfælde forbliver idiopatiske. Mere end 100 forskellige lægemidler er beskrevet at kunne udløse TEN. De hyppigst associerede præparater er allopurinol, antiepileptika, sulfonamider, nevirapin, nonsteroidale antiinflammatoriske stoffer (NSAID)-præparater og kortikosteroider [16, 17]. Medicinindtagelsen er typisk påbegyndt 2-4 uger før symptomdebut, men kortere latenstid kan ses, særligt ved reeksponering. Nogle patienter med TEN har en langsommere eller ændret lægemiddelmetabolisme, der bl.a. kan føre til forhøjede lægemiddelkoncentrationer og overproduktion af reaktive metabolitter, som kan ændre keratinocytstrukturen og gøre dem antigene [5, 8].

Apoptose er slutresultatet, som fører til celledød og epidermal nekrose. Såvel Fas-ligand (CD95L) som tumornekrosefaktor (TNF)-alfa har central betydning i denne proces [5, 7, 18]. Frigivelse af inflammatoriske cytokiner forårsager høj feber, syntese af akutfaseproteiner, hypoalbuminæmi, leukopeni og konstitutionelle symptomer ved TEN.

Behandling

Når mistanken om TEN er til stede, må alle ikke livsnødvendige lægemidler straks seponeres, og særlig mistanke må rettes

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

mod lægemidler, der er nyadministreret inden for de seneste fire uger [19]. Patienter med TEN skal transporteres til en dermatologisk-, brandsårs-, plastikkirurgisk- eller intensivafdeling, hvor en kollektiv tværfaglig understøttende og evt. immunmodulerende behandling er mulig (Tabel 2). Under transport til den behandelende afdeling kræves der særlig opmærksomhed på væsketerapi og atraumatisk aseptisk hudpleje. I den understøttende behandling bør der fokuseres på væske- og ernæringsterapi, lokalbehandling af huden, smertebehandling og tidlig diagnostik og behandling af infektioner. Væsketabet substitueres parenteralt, evt. suppleret med tilførsel af kolloider og saltvand [8, 12, 20]. Som hovedregel anbefales det, at man de første 24 timer tilfører to tredjedele af den væske, som anbefales til brandsårspatienter [12]. Hydreringsstatus kan vurderes ved hjælp af timediuurese og daglig vejning [21]. Kateter à demeure skal dog ikke rutinemæssigt anlægges grundet patientgruppens høje infektionsmodtagelighed. TEN-patienter har en øget metabolisme, hvorfor en tidlig aggressiv ernæring, evt. med ventrikelsonde, er nødvendig for at modvirke albuminfaldet [12]. Lejrning kan ske på aluminiumsfolie (Metaline) og trykafastende madras (optimalt luftpudseseng). Patienterne behandles på varmestue med en rumtemperatur på 30-33°C, hvilket nedbringer metabolismen [5]. Aseptisk håndtering mindsker infektionsrisikoen. Hudplejen bør superviseres af en dermatolog. Til afvaskning og evt. smøring af huden anvendes lokale antiseptiske midler såsom 0,1-0,5% sølvnitrat, 0,003% kaliumpermanganat eller 0,02-0,05% chlorhexidin [20, 22, 23]. Hydrogel eller sølvimpregnerede bandager kan også anvendes til lokalbehandling. Områder med denuderet hud og eksponeret dermis skal beskyttes for at bedre varmekontrollen og reducere væsketabet, smerterne og risikoen for bakterievækst. Der anbefales ikkeadhererende bandager (eksempelvis Mepitel). Områder med epidermisdække skånes mod traumer, og den endnu fastsiddende epidermis bevares så vidt muligt, idet der hurtigt vil ske en reepitelialisering underneden. Afløst og nekrotisk epidermis bør dog fjernes forsigtigt med sterile saltvandsimprægnede gazeswabs. Skorper i ører, næse og mund fjernes dagligt for at forhindre superinfektion og parotitis. Der kan anvendes antiseptiske og lokalbedøvende midler til mundpleje. Slimhindelæsionerne i øjne kræver speciel opmærksomhed med dagligt øjenlægetilsyn.

De fleste fraråder profylaktisk antibiotisk behandling, som således kun gives til dokumenterede infektioner eller kliniske tegn på sepsis [7].

I modsætning til ved brandsårspatienter fortsætter den patologiske proces over flere dage, hvorfor man instinktivt vil forvente effekt af aggressiv sygdomsmodificerende behandling. Det terapeutiske vindue strækker sig almindeligvis over 2-4 døgn. Der eksisterer ingen evidensbaserede retningslinjer for behandling af TEN, eftersom der kun er gennemført et kontrolleret, randomiseret behandlingsstudie med thalidomid, som blev lukket pga. en overdødelighed (83%) i den ak-

Tabel 1. Prognostiske markører (SCORTEN) [14].

| |
|------------------------------|
| Alder >40 år |
| Malignitet |
| Puls >120 |
| Body surface area (BSA) >10% |
| Blodglukose >14 mmol/l |
| Carbamid >10 mmol/l |
| Bikarbonat <20 mmol/l |

Tabel 2. Håndtering af patient med toksisk epidermal nekrolyse.

- Indlæggelse på intensivt afsnit, opvarmet isolationsstue
- Umiddelbar seponering af alle ikke livsnødvendige lægemidler
- Hudbiopsi til akut frysemikroskopisk undersøgelse samt almindelig histologisk og immunfluorescensundersøgelse
- Lejrning på ikkeadhererende underlag, trykafastende madras
- Antiseptisk hudpleje
- Monitorering og korrektion af væske- og elektrolytbalance
- Kalorie- og proteinrig ernæring, evt. med ventrikelsonde
- Røntgen af thorax
- Dagligt øjenlægetilsyn
- Analgetika
- Tromboseprofylakse
- Mavesårsprofylakse
- Antibiotika alene efter resistenssvar eller ved klinisk mistanke om sepsis
- Anlæggelse af centralvenøst kateter og blærekateter undlades så vidt muligt for at undgå indgangsport for infektion
- Supplerende aktiv behandling må individualiseres med afvejning af fordele og risici på grundlag af den nyeste tilgængelige litteratur

tivt behandlede gruppe i forhold til placebogruppen (30%) [7, 15, 24]. Andre immunsupprimerende og immunmodulerende lægemidler som f.eks. glukokortikoid, ciclosporin og cyklofosamid er anvendt til behandling af TEN, men effektiviteten er ikke tilstrækkelig dokumenteret [7, 25-27]. N-acetylcystein har også været forsøgt anvendt [28]. Plasmaferese kan anvendes initialt i forløbet for at fjerne det udløsende lægemiddel, dets metabolitter og reaktive cytokiner fra cirkulationen [29]. Granulocytolonistimulerende faktor (G-CSF) kan også anvendes til TEN og vil være oplagt at anvende hos patienter med leukopeni [7]. G-CSF kan ydermere fremme reepitelialiseringen [30]. Siden 1998 har man i flere publikationer beskrevet effekt af højdosis intravenøs immunglobulin (IVIG) indgivet over 2-5 døgn [18, 31-35].

Diskussion

TEN er en alvorlig tilstand behæftet med høj mortalitet afhængigt af patientens alder og hudsygdommens udbredelse. Der er ingen pålidelig in vitro-test, hvormed man kan identificere det udløsende lægemiddel. Priktest, intrakutantest og lappeprøver er upålidelige. Provokation kan medføre en ny TEN-episode og er derfor etisk uacceptabel. Det kan være umuligt at pege på et enkelt udløsende lægemiddel, fordi patienterne ofte får flere lægemidler eller detaljerede medicinoplysninger ikke kan fremskaffes. Nogle lægemidler kan være givet mod prodromer til TEN.

Lægemiddelinteraktioner, infektioner og andre sygdomme

VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 3. Udvalgte åbne studier omhandlende intravenøs immunglobulin (IVIG)-behandling af toksisk epidermal nekrolyse (TEN).

| Reference | De-sign Dosis IVIG | Antal patienter | Antal døde |
|--|-----------------------------|-----------------|------------|
| <i>Al-Mutairi et al</i> , 2004 [32] P | 0,5-1 g/kg/dag i 4-5 dage | 12 | 0 |
| <i>Bachot et al</i> , 2003 [37] ^a P | 1 g/kg/dag i 2 dage | 20 | 7 |
| <i>Brown et al</i> , 2004 [38] R | 0,4 g/kg/dag i 4 dage | 24 | 10 |
| <i>Campione et al</i> , 2003 [34] ^b P | 0,4 g/kg/dag i 5 dage | 10 | 1 |
| <i>Prins et al</i> , 2003 [31] ^b R | 0,2-2,9 g/kg/dag i 1-5 dage | 48 | 6 |
| <i>Shortt et al</i> , 2004 [39] R | 0,5-0,9 g/kg/dag i 3-5 dage | 16 | 4 |
| <i>Trent et al</i> , 2003 [35] ^b R | 1 g/kg/dag i 4 dage | 16 | 1 |
| <i>Viard et al</i> , 1998 [18] ^b P | 0,2-0,75 g/kg/dag i 4 dage | 10 | 0 |

P = prospektivt. R = retrospektivt.

a) Studiet af *Bachot et al* indeholder også patienter med Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og SJS-TEN-overlap. Kun patienter med TEN er medtaget i denne tabel.

b) Studiet af *Prins et al* indeholder patienter, hvis sygehistorier også er publiceret af *Viard et al*, *Trent et al* & *Campione et al*.

kan ændre immunstatus. Rent praktisk anbefales hurtigst muligt at ophøre med alle præparater, som ikke er absolut nødvendige. Patienterne skal udstyres med et cave-kort, som sikrer, at de ikke utilsigtet bliver reeksponeret for et muligt udløsende lægemiddel. Der bør desuden ske bivirkningsindberetning til Lægemiddelstyrelsen.

Restitutionen er langsom og varer 3-6 uger. I efterforløbet kan der være behov for psykisk bearbejdning af den intensive behandlede sygdom. Prognosen for TEN-patienter er ringere end for brandsårspatienter med samme udbredelse af hudlæsioner. Glukokortikoidbehandling er et tvæægget sværd, som på den ene side dæmper progressionen, men samtidig øger risikoen for komplikationer såsom sepsis og gastrointestinal blødning ligesom reepitelialiseringen vil forlænges [11, 15, 22]. Når sygdommen er fuldt udviklet, og patienten først er indlagt på en specialafdeling, er der formentlig ingen samlet nytte af kortikosteroider [7]. Korterevarende højdosis steroidbehandling i den initiale erythrodermiske sygdomsfase kan dog overvejes [26]. Ciclosporin og TNF-alfa-hæmmere har været anvendt og synes at være lovende, men effekten skal først dokumenteres i randomiserede, kontrollerede multicenterstudier af veldefinerede patientpopulationer [7, 25, 36]. Erkendelse af dysreguleret Fas-signaler og betydning af TNF-alfa har åbnet for nye terapeutiske muligheder. IVIG indeholder specifikke anti-Fas-antistoffer, som kan hæmme Fas-ligand-medieret apoptotisk celledød [18]. IVIG kan ydermere mindske risikoen for livstruende infektioner. IVIG har få bivirkninger, herunder nefrotoksicitet, men behandlingen er kostbar. I et stigende antal meddelelser dokumenteres der hurtig effekt af IVIG-behandling [31-35], mens man i andre opgørelser ikke kan vise behandlingseffekt eller ligefrem antyder, at der er en dårligere overlevelse hos IVIG-behandlede end hos en gruppe patienter, der ikke har fået IVIG [37-39]. I **Tabel 3** ses en oversigt over åbne prospektive og retrospektive behandlingsstudier med IVIG. Tabellen indeholder alle publicerede studier, som omfatter mindst ti patienter. Effekten synes at

variere afhængigt af dosis, tidspunkt for behandling og præparatvalg. Af hensyn til den potentielle nefrotoksiske effekt anbefales IVIG-præparater uden saccharose [40]. Endnu mangler de nødvendige, randomiserede, kontrollerede undersøgelser, så man kan afgøre, om IVIG-behandling må anbefales til rutinemæssig brug ved denne alvorlige akutte sygdom. Sygdommens sjældenhed gør det dog vanskeligt at gennemføre randomiserede, kontrollerede behandlingsstudier og opnå konklusive resultater. Faren ved at lade IVIG blive guldstandard på nuværende tidspunkt er, at man ikke får gennemført de nødvendige kliniske studier af behandling med bl.a. glukokortikoider og ciclosporin. Fremtiden vil formentlig også byde på flere behandlingsstudier med anti-TNF-alfa-antistoffer.

Korrespondance: *Anette Bygum*, Dermato-venerologisk Afdeling I, Odense Universitetshospital, DK-5000 Odense C. E-mail: anette.bygum@ouh.fyns-amt.dk

Antaget: 14. november 2005

Interessekonflikter: Ingen angivet

Artiklen bygger på en større litteraturliste. En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

- Lyell A. Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin. *Br J Dermatol* 1956;68:355-61.
- Lyell A. Drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Clin Dermatol* 1993;11:491-2.
- Roujeau JC, Guillaume JC, Fabre JP et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *Arch Dermatol* 1990;126:37-42.
- Schöpf E, Stuhmer A, Rzany B et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. An epidemiologic study from West Germany. *Arch Dermatol* 1991;127:839-42.
- Wolkenstein P, Revuz J. Toxic epidermal necrolysis. *Dermatol Clin* 2000;18:485-95.
- Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS et al. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
- Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ et al. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005;153:241-53.
- Letko E, Papaliadis DN, Papaliadis GN et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a review of the literature. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2005;94:419-36.
- Power WJ, Ghorraishi M, Merayo-Llodes J et al. Analysis of the acute ophthalmic manifestations of the erythema multiforme / Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis disease spectrum. *Ophthalmology* 1995;102:1669-76.
- McIvor RA, Zaidi J, Peters WJ et al. Acute and chronic respiratory complications of toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 1996;17:237-40.
- Weightman W. Toxic epidermal necrolysis. *Australas J Dermatol* 1996;37:167-75.
- Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P et al. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990;23:1039-58.
- Revuz J, Penso D, Roujeau JC et al. Toxic epidermal necrolysis: clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987;123:1160-5.
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M et al. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115:149-53.
- Majumdar S, Mockenhaupt M, Roujeau JC et al. Interventions for toxic epidermal necrolysis. (Cochrane Review). In: *The Cochrane Library*, Issue 3, 2004.
- Cattelan AM, Trevenzoli M, Sasset L et al. Toxic epidermal necrolysis induced by nevirapine therapy: description of two cases and review of the literature. *J Infect* 2001;43:246-54.
- 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.
- Viard I, Wehrli P, Bullani R et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

- blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998; 282:490-3.
19. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H et al. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. Does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136:323-7.
 20. Parsons JM. Management of toxic epidermal necrolysis. *Cutis* 1985;36:305-7, 310-1.
 21. Khoo AK, Foo CL. Toxic epidermal necrolysis in a burns centre: a 6-year review. *Burns* 1996;22:275-8.
 22. Halebian PH, Corder VJ, Madden MR et al. Improved burn center survival of patients with toxic epidermal necrolysis managed without corticosteroids. *Ann Surg* 1986;204:503-12.
 23. Lehrer-Bell KA, Kirsner RS, Tallman PG et al. Treatment of the cutaneous involvement in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with silver nitrate-impregnated dressings. *Arch Dermatol* 1998;134:877-9.
 24. Wolkenstein P, Latarjet J, Roujeau JC et al. Randomised comparison of thalidomide versus placebo in toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;352:1586-9.
 25. Arevalo JM, Lorente JA, Gonzalez-Herrada C et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with cyclosporin A. *J Trauma* 2000;48:473-8.
 26. Stables GI, Lever RS. Toxic epidermal necrolysis and systemic corticosteroids. *Br J Dermatol* 1993;128:357.
 27. Heng MC, Allen SG. Efficacy of cyclophosphamide in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1991;25:778-86.
 28. Paquet P, Pierard GE, Quatresooz P. Novel treatments for drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Int Arch Allergy Immunol* 2005; 136:205-16.
 29. Egan CA, Grant WJ, Morris SE et al. Plasmapheresis as an adjunct treatment in toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 1999;40:458-61.
 30. Goulden V, Goodfield MJ. Recombinant granulocyte colony-stimulating factor in the management of toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 1996;135: 305-6.
 31. 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.
 32. Al-Mutairi N, Arun J, Osama NE et al. Prospective, noncomparative open study from Kuwait of the role of intravenous immunoglobulin in the treatment of toxic epidermal necrolysis. *Int J Dermatol* 2004;43:847-51.
 33. Tan AW, Thong BY, Yip LW et al. High-dose intravenous immunoglobulins in the treatment of toxic epidermal necrolysis: an Asian series. *J Dermatol* 2005;32:1-6.
 34. Campione E, Marulli GC, Carozzo AM et al. High-dose intravenous immunoglobulin for severe drug reactions: efficacy in toxic epidermal necrolysis. *Acta Derm Venereol* 2003;83:430-2.
 35. 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;139:39-43.
 36. Fischer M, Fiedler E, Marsch WC et al. Antitumour necrosis factor-alpha antibodies (infliximab) in the treatment of a patient with toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2002;146:707-9.
 37. Bachot N, Revuz J, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 2003;139:33-6.
 38. Brown KM, Silver GM, Halerz M et al. Toxic epidermal necrolysis: does immunoglobulin make a difference? *J Burn Care Rehabil* 2004;25:81-8.
 39. Shortt R, Gomez M, Mittman N et al. Intravenous immunoglobulin does not improve outcome in toxic epidermal necrolysis. *J Burn Care Rehabil* 2004; 25:246-55.
 40. Bachot N, Roujeau JC. Intravenous immunoglobulins in the treatment of severe drug eruptions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2003;3:269-74.

Forebyggelse og håndtering af lænderygsbesvær

Dr.med. Gisela Sjøgaard

Arbejdsmiljøinstituttet, København

En samlet forebyggende indsats mod lænderygsbesvær og dets følgevirkninger har tre angrebsniveauer: Det første er at undgå, at skader sker både i fritid og i arbejdsliv, herunder at beskæftigede ikke får mere besvær end normalt for alderen. Det andet er at begrænse konsekvenserne af en begyndende besværsudvikling og opnå, at beskæftigede med lænderygsbesvær kan blive i jobbet. Det tredje er at få dem, der sygemeldes, hurtigt tilbage i arbejde. Denne samlede forebyggende indsats har i samfundet flere forskellige aktører, som overvejende er relateret til enten sundhedssystemet under Indenrigs- og Sundhedsministeriet eller til arbejdsmiljøsystemet under Beskæftigelsesministeriet. De to systemer er væsensforskellige, hvor f.eks. det første angrebsniveau er arbejdsmiljøaktørernes fokus, og det tredje angrebsniveau nødvendigvis involverer sundhedssystemet. Samspil mellem de forskellige aktører på alle tre niveauer skaber naturligvis de bedste løsninger. I denne artikel sættes der fokus på den forebyggende arbejdsmiljøindsats med en status over sammenstillet dokumentation. Udmøntning af indsatsen indebærer, at myndighederne

skal håndtere videnskabelig usikkerhed, hvor forsigtighedsprincippet for sundheds- og miljøpolitik kan anskues som et grundlæggende moralsk princip. Hertil kommer, at reguleringer i arbejdsmiljøet helst ikke alene skal forebygge skader, men om muligt endog være sundhedsfremmende.

Evidenspuslespillet

Muskel-skelet-besvær er årsag til mere sygefravær fra arbejde end noget andet besvær [1]. Derfor findes der omfattende forskning på området og tilsvarende administrativt arbejde mht. love og bekendtgørelser m.m., der skal sikre et sundt og sikkert arbejdsmiljø. Arbejdstilsynets statistikker over anmeldelser giver oversigt over arbejdsmiljøproblemer i Danmark, og for at de skal tegne et så retvisende billede som muligt, bør praktiserende læger være opmærksomme på den lovpligtige anmeldelse af arbejdsbetinget lænderygsbesvær, dvs. at de skal spørge om arbejdsmiljøeksponeringer og lave en omhyggelig arbejdsanamnese, hvis der er mistanke om en arbejdsbetinget lidelse. I næste afsnit er listet en række fysiske og psykosociale risikofaktorer. I det forebyggende arbejdsmiljøarbejde inddrages den kliniske forskning, som omfatter kontrollerede, randomiserede, dobbeltblindede undersøgelser, som det empiriske tankesæt byder, og som fokuserer på positiv behandlingseffekt af tidligere patienter. I arbejdsmiljøsammenhænge