

# Udredning af lægemiddeludløste immunologiske reaktioner i huden

Reservelæge Jakob E. Borch & professor Carsten Bindslev-Jensen

Odense Universitetshospital, Allergicentret,  
Dermatologisk Afdeling I

## Resumé

Udredning af lægemiddelallergi besværliggøres af det faktum, at samme lægemiddel kan forårsage en række forskellige reaktioner, og samme reaktion kan forårsages af forskellige lægemidler. Mistanke om en lægemiddelallergisk reaktion bør føre til optagelse af en grundig anamnese og nøje objektiv undersøgelse af reaktionens karakter. Den vigtigste diagnostiske procedure i udredningen er provokationen, der dog er kontraindiceret i en række tilfælde. Den endelige diagnose stilles ved at sammenholde anamnese, undersøgelsesfund og viden fra litteraturen.

## Metode

Litteraturgennemgangen er baseret på en kvalitativ gennemgang af den foreliggende litteratur. Litteratursøgning blev foretaget i MEDLINE-databasen. Der blev søgt med søgeordene: *drug hypersensitivity, drug allergy, adverse effect, drug effects, drug eruptions, diagnosis, epidemiology* og *etiology* enten alene eller i kombination. Derudover er der suppleret med original- og oversigtsartikler lokaliseret ved gennemgang af referencelister på de fundne artikler.

## Definition

Begrebet lægemiddelallergi dækker i daglig praksis over type I- og type IV-reaktioner over for lægemidler, men også over en række reaktioner af mere obskur patogenese (*cutaneous drug reactions* (CDR)).

## Baggrund

En basal forståelse af mekanismerne involveret i lægemiddelbivirkninger (*adverse drug reactions* (ADR)) er værdifuld for at forstå rationalet bag udredningsstrategien.

Lægemidler kan inducere uforudsigelige reaktioner enten ved en direkte toksisk effekt eller ved stimulation af immunsvaret.

Der er fremsat flere teorier om genesen af CDR: Haptenhypotesen og Matzingers Fare-teori er brugt, endvidere er teorier om kryptiske peptider og »molecular mimicry« fremsat, og der er blevet gjort overvejelser om en rolle for det innate immunforsvar. Hapten-hypotesen er grundlæggende for vor nuværende forståelse af lægemiddeloverfølsomhed. I den påstås det, at et lægemiddel eller en metabolit heraf hapteneres; bindes kovalent, opfattes som fremmed og provokerer et immunsvare. Det er imidlertid påvist, at også kemisk inerte læ-

gemidler uden forudgående metabolisme, kan bindes non-kovalent til MHC-komplekset (P-i-konceptet) [1].

Genetisk polymorfi af lægemiddelmetaboliserende enzymer (LME) er af afgørende betydning i genesen af CDR. Således ved man, at patienter med *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS), lupuslignende syndrom, Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) ofte har anden detoksifikation af reaktive lægemiddelmetabolitter end raske. Der er endvidere påvist øget frekvens af visse vævstyper ved flere specifikke CDR [2].

## Epidemiologi og risikofaktorer

CDR anslås at forekomme hos 0,36-3% af alle indlagte patienter [3-5], voksne såvel som børn [2].

De hyppigst udløsende lægemidler blandt indlagte patienter er penicilliner [4, 6] og kemoterapeutika, sulfonamidantibiotika og quinoloner [5]. Reaktioner over for acetylsalicylsyre (ASA)/*non-steroid anti-inflammatory drugs* (NSAID) ses også hyppigt (Borch *et al.*, i trykken) og kan sædvanligvis tilskrives pseudoallergi/intolerans. Patienter med ASA-intolerans har typisk kronisk nonallergisk rinitis, nasal polyposis, sinusitis og astma (Aspirin-tetraden).

CDR kan efterligne alle kendte hudsygdomme. Raten af de forskellige diagnoser varierer studierne imellem (Tabel 1) [4-8].

34% af de indlagte tilfælde af CDR er fundet at være alvorlige [5]. Flertallet er således ikke alvorlige, og få er fatale (Tabel 2) [9].

## Risikofaktorer

Der findes både patientrelaterede og lægemiddelrelaterede faktorer af betydning for risikoen for udviklingen af lægemiddelallergi:

### Patientrelaterede risikofaktorer

#### *Polyfarmaci*

Otte [6] og 12 [10] lægemidler er angivet som grænsen, hvor antallet af bivirkninger stiger markant. (I et stort amerikansk studie erfarede det, at indlagte patienter modtog dobbelt så mange lægemidler, som en matchet skotsk patientgruppe [11]).

#### *Indlæggelsesvarighed*

Patienter med lægemiddelinduceret sygdom er indlagt næsten dobbelt så længe som andre. En årsagssammenhæng er ikke påvist [10]. CDR er endvidere hyppigere forekommende hos indlagte end ambulante patienter og patienter i almen praksis. Frekvensen hos indlagte medicinske patienter er i ældre

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

Tabel 1. Rater for hyppigst forekommende CDR i forskellige studier.

Klinisk præsentation	Apaydin et al, 2000 [8] %	Barbaud et al, 1998 [31] %	Stubb et al, 1994 [7] %	Bigby et al, 1986 [6] %	Fiszenson-Albala et al, 2003 [5] %	Upublicerede data fra en undersøgelse af Borch et al %
Makulopapuløst	31,2	37,5	39	94	57	42,8
Urtikaria	21,1	25	17,8	5	15	3
Erythema fixum	12	4,2	39	–	–	–
Eksematøst	7,3	12,5	–	–	–	14,3
Erythema multiforme	2,8	–	1,5	–	–	–
Eksfoliativ dermatit	0,9	9,7	0,7	–	8	–
Generaliseret pruritus	0,9	4,2	–	1	–	–
Vaskulit	0,9	–	–	–	8	–
Fotoallergisk drug eruption	0,9	5,5	–	–	–	–
AGEP	0,9	1,4	–	–	–	–
SJS/TEN	–	–	–	–	2	–
DRESS	–	–	–	–	10	3
Purpura	–	–	–	–	–	7,1
Erythem	–	–	–	–	–	7,1
Andre	21,1	–	2	–	–	–

CDR: *cutaneous drug reactions*. AGEP: akut generaliseret eksantematøs pustulose. SJS: Stevens-Johnsons syndrom (SJS). TEN: toksisk epidermal nekrolyse. DRESS: *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms*.

Tabel 2. Karakteristika for udvalgte alvorlige kutane lægemiddelreaktioner [9].

Diagnose	Slimhindelæsion	Hudlæsion	Tegn og symptomer	Epidemiologi
SJS	Erosioner ≥2 steder	Makulær rødviollet misfarvning evt. med bullae. Evt. konfluerende. Skydeskivekonfiguration. <10% epidermal løsnings	10-30%: feber, læsioner i øvre luftveje og gastrointestinalkanalen (GI)	50% lægemiddel-induceret, <5% mortalitet
TEN	Do.	Som ved SJS, men med >30% epidermal løsnings. Store hudnekroser. Positivt Nikolskys tegn	Hos næsten alle: Feber, »akut hudsvigt« (livstruende læsioner lignende forbrændinger), leukopeni, læsioner i øvre luftveje og GI	>80% lægemiddel-induceret 30% mortalitet
Hypersensitivitets-syndromet/DRESS	Ualmindelige	Svært eksantematøst udslæt; evt. purpura. Eksfoliativ dermatitis	30-50%: feber, lymfadenopati. Livstruende hepatitis, nephritis, carditis. Eosinofili, atypiske lymfocytter	>90% lægemiddel-induceret 10% mortalitet
Småkarsvaskulitis	Ualmindelige	Palpapel purpura, hyppigst på underekstremiteterne. Noduli, ulcerationer, urticaria	30-50%: Livstruende læsioner af GI. Neuritis, feber, glomerulonephritis	10% lægemiddel-induceret <5% mortalitet
Serumsyge/Serumsygelignende reaktioner	Aldrig	Morbilliformt udslæt evt. med urticaria	Feber, artralgi	>90% lægemiddel-induceret <5% mortalitet
Antikoagulantia induceret hudnekrose	Ualmindelige	Erythema, siden purpura og nekrose – især af fedtrige områder	Smerter i afficerede områder	100% lægemiddel-induceret >10% mortalitet
Angiødem	Hyppig	Urticaria eller hævelse af centrale ansigt.	Livstruende respiratory distress, kardiovaskulær kollaps	>50% lægemiddel-induceret (hos indlagte patienter. Reelt er tallet mindre.) 1-6% mortalitet

studier 2-3% [4, 6]; hos ambulante patienter ca. 0,1% [8] og 1% for penicilliner i almen praksis.

*Grundmorbus*

Medicinske patienter rammes hårdere end kirurgiske (ni pr. 100.000 mod to pr. 100.000), hvilket menes at afspejle en for-

skel i grundmorbus' sværhedsgrad [11]. Bindevævssygdomme, lever- eller nyresvigt er identificeret som risikofaktorer blandt indlagte patienter [5].

*Infektion*

Infektion med en række vira og bakterier kan udløse eksan-

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

temer med eller uden samtidig administration af lægemiddel. Makulopapuløst eksantem ved ampicillinbehandling forekommer hos 5-6%, men hos 95% med samtidig Epstein-Barr-virus-infektion. 28,3% i en casegruppe med makulopapuløst eksantem havde øvre luftvejs-infektion mod kun 1,9% i kontrolgruppen. 11,6% i casegruppen havde urinvejsinfektion (UVI) mod kun 0,6% i kontrolgruppen [12].

*Alder*

Ældre patienter rammes i de fleste studier hyppigere end yngre (fraset nyfødte) [11, 13, 14]. For ældre over 65 år stiger risikoen kraftigt [2]. Distribution, metabolisme og ekskretion er udtalt aldersafhængigt (parallelt med nyre- og leverfunktion, plasmaproteinniveauer, etc.) [11]. Nyfødtes metabolismesystemer er dårligt udviklede, hvorfor risikoen for ADR ved visse lægemidler er øget [11]. Frekvensen af CDR er lav i den yngre aldersgruppe, måske på grund af lavere kumulativ eksposition og utilstrækkeligt udviklede immunopatologiske mekanismer [2].

*Køn*

I nogle studier er det påvist, at kvinder har 50-100% højere risiko for at udvikle CDR end mænd har [2, 11, 15], mens andre meddeler om samme forekomst hos kvinder og mænd [5].

*Atopi*

Der er højere forekomst af atopiske symptomer hos patienter med ADR [5]. Patienter som udvikler en ADR har højere risiko for at udvikle yderligere ADR.

*Immundefekt*

Immundefekt i almindelighed og aids i særdeleshed [5] øger risikoen for CDR.

**Lægemiddelrelaterede risikofaktorer***Molekyl størrelse*

Stoffer med en molekylvægt < 1.000 skal være kovalent bundet til et tungere protein for at være effektivt immunogent.

*Struktur*

En række kemiske strukturer er forbundet med øget forekomst af idiosynkratiske ADR, f.eks. aren oxid [16].

*Dosering*

Mange lægemidler, der har sammenhæng med idiosynkratiske ADR, gives over længere tid i dagsdoser >100 mg [17]. Lægemidler, der doseres under 10 mg pr. dag er relateret til lav incidens af idiosynkratiske ADR [18].

Forekomsten af fenytoinudløste eksantemer er dosisafhængig, med øget forekomst ved serumkoncentrationer  $\geq 10$   $\mu\text{g/ml}$  [19]. Hos børn i fenytoinbehandling har alle med serumkoncentrationer  $>14$   $\mu\text{mol/l}$  på dag fem i behandlingen eksantem [20].

*Administrationsvej*

CDR udløst af penicilliner er hyppigere ved peroral administration end ved parenteral, dog kun med statistisk signifikans for ampicillin [21].

*Ekspositionsvarighed*

Tiden mellem eksposition og debut af CDR varierer de enkelte lægemidler og CDR imellem. 81,6% af CDR optræder 5-15 dage efter lægemiddeladministration. Disse kan overvejende tilskrives antibiotika og NSAID. Hos 18,4% debuterer CDR på 14. dagen, og i disse tilfælde kan de oftest tilskrives antiepileptika, antidepressiva og retinoider [8]. For aminopenicilliner stiger raten indtil dag 12, hvorefter den falder markant igen [22]. CDR kan ikke diagnosticeres pålideligt på anamnesen og klinikken alene, kendskabet til ovennævnte risikofaktorer til trods. For penicillins vedkommende kan man ved en grundig anamnese højst finde ca. 30% af de reelle penicillinallergikere, mens en del fejlagtigt vil blive diagnosticeret penicillinallergikere pga. uspecifikke reaktioner [23, 24]. Tilsvarende er kun 21% med anamnestisk ASA-inducerede CDR fundet at have positive perorale provokationsresultater [25].

**Udredning**

Der skelnes mellem udredning af akutte reaktioner, hvor patienten tilses, mens reaktionen finder sted og elektiv udredning, hvor en patient skal udredes for en reaktion, der er helet og måske er sket for år tilbage. I den akutte fase har man en mulighed for at skaffe sig oplysninger om reaktionens karakter og udbredelse, som man ikke har senere.

**Anamnese****Medicinforbrug**

Medicinforbruget gennem de seneste 1-3 måneder noteres med nævnelse af specifikke farmakologiske specialiteter. Administrationsvej [13], doseringer, tidspunkter for behandlingsstart og -stop samt ændringer i dosis og administrationsintervaller noteres. Der kan med fordel udfærdiges et kronologisk diagram (toksidermioversigt, **Figur 1**) over administrerede lægemidler. Det noteres, om der er givet kendte krydsreagerende stoffer. Har patienten tidligere fået samme eller et beslægtet præparat og tålt det?

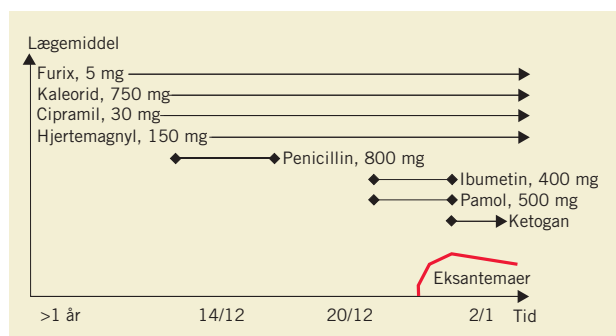
**Hudmanifestationens dynamiske udvikling**

Der spørges til udvikling i den kliniske præsentation (TEN debuterer ofte makulopapuløst) og om evt. lægemiddelseponeringer har medført ændringer i tilstanden. Reaktionstid fra eksposition til første hudmanifestation registreres. CDR's kronologiske forløb plottes ind i toksidermioversigten (Figur 1). Mulige differentialdiagnoser overvejes og undersøges relevant.

**Objektiv undersøgelse**

Kliniske faresignaler ved CDR er opført i **Figur 2**.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL



Figur 1. Toksidermiovorsigt. Eksempel.

Kliniske faresignaler	<b>Generelle</b>
	Høj feber (>40°C) Forstørrede lymfeknuder Artralgiar eller arthritis Åndenød Hvæsende respiration Hypotension
Parakliniske faresignaler	<b>Kutane</b>
	Konfluerende erytem Ansigtødem eller involvering af det centrale ansigt Hudmerter Palpabel purpura Hudnekrose Blærer eller løsnings af epidermis Nikolskys tegn Slimhindeerosioner Urticaria Hævelse af tungen Eosinofile leukocytter >1.000/mm <sup>3</sup> Lymfocytose med atypiske lymfocytter Abnorme levertal Forhøjet serumtryptase

Figur 2. Kliniske og parakliniske faresignaler i differentieringen mellem mild og svær reaktion [9].

**In vitro-undersøgelser**

In vitro-undersøgelser er for en dels vedkommende kun af værdi, såfremt de gøres i det akutte stadium.

**Eosinofili**

Perifer eosinofili findes hos 36-75% af patienterne med CDR [26]. Eosinofili menes at kunne forklares ved T<sub>H1</sub>-cellers IL-5-produktion.

**Serumtryptase**

Ved serum (S)-tryptase kan man påvise mastcelleaktivering hos patienter med straks-allergiske reaktioner; jo sværere reaktion, jo højere værdi. Serum-tryptase-koncentrationen er højest 3-4 timer efter symptomdebut og falder til normalværdier i løbet af 24 timer. Serielle blodprøver med f.eks. totimersintervaller giver optimale resultater [27]. Tryptase er dog ikke specifik for mastcelleaktivering.

**Hudbiopsi**

Ved 3-4 mm hudstansbiopsi kan man få oplysninger om hudforandringens karakter. Ved bullae og mistanke om vaskulitis

foretages der endvidere immunofluorescensundersøgelse. Vævseosinofili er fundet hos 24% med CDR. Kun halvdelen havde perifer eosinofili [28]. Biopsier er kun entydigt diagnostiske for lægemiddelgenese ved erythema fixum.

**Specifik immunglobulin E**

Relevant ved mistanke om immunglobulin (IgE)-medieret reaktion [9] og hvor der findes kommercielt tilgængeligt assay. Sensitiviteten af specifik IgE for penicillin er lav (17,9%), men specificiteten er høj (89,5%) [29]. Hos hudtestpositive er sensitiviteten op til 74% [30].

**In vivo-undersøgelser**

Provokation regnes som det bedste redskab til at påvise kausalitet mellem lægemiddel og kutane reaktioner og defineres som re-administration af et tidligere administreret lægemiddel efter et tidsinterval, der har tilladt fuldstændig elimination af pågældende lægemiddel.

Udredningsstrategien kan evt. tilrettelægges efter anamnesen; hvilken type reaktion patienten eller patientjournalen beskriver. Således kan man vælge først at undersøge urtikaria, angioødem og anafylaksi med IgE-sensitiv test: Specifik IgE, prik- (SPT) og intrakutantest (ICT), men ved negativt resultat her bør suppleres med lappetest [26], da denne kan være positiv ved IgE-medierede tilstande – selv når de IgE-sensitiv test er negative.

**Lokal provokation**

Lappeprøver (type IV) og SPT (type I) udføres 4-12 uger efter reaktion [31] og efter seponering af farmaka, der vides at kunne påvirke hudens reaktivitet (Tabel 3).

**Priktest**

Priktest udføres med farmakologiske specialiteter i koncentrationen 1:1, medmindre IgE-medieret reaktion mistænkes. I så fald testes med fortyndingsrække med opløsning af den farmakologiske specialitet i koncentrationer fra 1:10.000 eller 1:1000 til 1:1. Aflæses og fortolkes efter gældende retningslinjer [32].

**Intrakutantest**

Der testes med fortyndingsrække af steril opløsning af farmakologiske specialiteter i koncentrationer fra 1:10.000 eller 1:1000 til 1:1 og altid med negative kontroller.

**Lappetest**

Erfaring haves med lappetest med farmakologiske specialiteter [31] og har været brugt i diagnosen af: makulopapuløse reaktioner, *fixed drug eruptions*, eksfoliative reaktioner, purpura, likenoide reaktioner og akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) [33].

Positiv reaktion ses hos ca. 20% [34]. Mange stoffer har udløst positive lappeprøveresultater [34].

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Specificitet og sensitivitet**

Selekteret brug af lappe test, SPT og ICT er af værdi, når kausaliteten mellem et lægemiddel og en CDR skal etableres. 43% med CDR er beskrevet at have positive lappeprøver eller fotolappeprøver (*photopatchtest*). 24% havde positiv SPT. 67% havde positiv ICT. Sammenlagt kunne man vha. disse tre test påvise positivt resultat hos 72% [31].

Der findes få studier om specificiteten af lappetest og ICT, men der er beskrevet op til 90-93% positive [31, 35], dog i fravær af passende negative kontroller [31]. Ofte kendes den antigene determinant ved forsinkede reaktioner ikke, hvilket nedsætter anvendeligheden. Falsk negative test kan skyldes genetisk polymorfi: reaktionen sker over for en metabolit af det undersøgte stof snarere end over for stoffet selv. Sensitiviteten af ICT er koncentrationsafhængig; jo højere koncentration, jo større sensitivitet [36]. ICT er mere specifik end lappetest i udredningen af ikke-straks reaktioner defineret som reaktioner opstået senere end en time efter indgift [36].

13,1% i studiet om SPT's og ICT's rolle i udredning af penicillinallergi var RAST-positive, men hudtesten var negativ. 16,9% behøvede provokation (*drug challenge test* = DCT) for korrekt diagnose. 30% ville have været overset, hvis man ikke udførte DCT [37]. ICT fandtes mere specifik end lappetest i udredningen af ikke-straks-reaktioner, defineret som reaktioner opstået senere end en time efter indgift.

**Systemisk provokation**

DCT giver det bedste bevis for et kausalt forhold mellem administration af et givet medikament og en CDR [30, 38], men er ikke risikofri. DCT forudgås af SPT, ICT og lappetest, og den endelige beslutning om DCT er vejledt af resultatet af disse. Hos 17% med negativ specifik IgE og SPT var DCT nødvendig for at påvise allergi over for aminopenicilliner [37].

DCT er det nærmeste man kan komme situationen, hvor patienten oplevede ADR, men kan ikke siges at være guld-

standard. De øvrige omstændigheder omkring situationen kan ikke genskabes; samtidig infektion med aktivering af immunforsvaret og nedsat hepatisk ekspresion af specifikke LME [39] eller indtag af xenobiotika, der påvirker aktiviteten af disse. Specificiteten er høj, men ikke 100%. Er to lægemidler under mistanke, må negativ DCT af det ene ikke automatisk føre til, at kausaliteten tilskrives det andet. Internationalt anbefales enkelt- eller dobbeltblind DCT [38].

DCT er kontraindiceret ved: TEN, SJS, AGEF, DRESS, systemisk vaskulitis, generaliseret bulløs erythema fixum, specifikke organmanifestationer: blodcytopenier, hepatitis, nefritis, pneumonitis, svær anafylaksi og lægemiddelinducerede autoimmune tilstande: Systemisk lupus erythematosus, pemphigus vulgaris, bulløs pemphigoid, etc. [38].

**Imputabilitetsanalyse (= »årsagssammenhængsanalyse«)**

Efter endt undersøgelse vurderes samlet sandsynligheden for en sammenhæng mellem ADR og lægemiddeladministration. Flere systematiske metoder er beskrevet, men ingen er generelt accepteret. En velbeskrevet og operationel metode er The French Pharmaco-vigilance System. Analysen foregår her efter »imputabilitetskonceptet« [40], der inkluderer både tidsmæssige sammenhænge mellem lægemiddelindtag og debut og ophør af reaktion, resultater fra in vitro- og in vivo-undersøgelser, seponerings- og readministreringsforsøg samt hvor velbeskrevet pågældende reaktion er i litteraturen.

**Konklusion**

En lang række diagnostiske teknikker anvendes i udredningen af immunologiske ADR. Ingen af dem er sensitive nok til at kunne stå alene, hvilket nødvendiggør at flere teknikker anvendes. I tilfælde af negativt udfald af samtlige undersøgelser bør der foretages reevaluering af tilfældet. Re-evalueringen kan bestå i gentagelse af samtlige anførte procedurer, eller af anvendelse af andre in vivo- eller in vitro-procedurer. Der bør

**Tabel 3.** Lægemidler, som kan ændre reaktiviteten og således udfaldet af en allergitest [38].

Lægemiddel	Administrationsvej	Påvirker umiddelbar reaktion	Påvirker forsinket reaktion	Hvor længe
Antihistaminer (H1-antagonister)	Oral, intravenøs	+	-	5 dage
Antidepressiva (imipraminer, phenotiaziner)	Oral, intravenøs	+	-	5 dage
Glukokortikoider <sup>a</sup>	Lokalt	-	? <sup>b</sup>	? <sup>b</sup>
Langvarig behandling	Oral, intravenøs	±	+	3 uger
Kortvarig behandling >50 mg prednisolonækvivalent	Oral, intravenøs	±	+	1 uge
Kortvarig beh. <50 mg p.e.	Oral, intravenøs	±	-	3 dage
β-blokkere	Oral Lokalt (øje)	+	+	1 dag
Angiotensinkonverterende enzym-inhibitorer <sup>c</sup>	Oral	+	+	1 dag

a) Seponering/pause måske ikke mulig.

b) Formentlig irrelevant i de fleste tilfælde.

c) Kontroversielt.

## VIDENSKAB OG PRAKSIS | OVERSIGTSARTIKEL

**Forkortelser**

ADR:	<i>adverse drug reactions</i>
AGEP:	akut generaliseret eksantematøs pustulose
CDR:	<i>cutaneous drug reactions</i>
DCT:	<i>drug challenge test</i>
DRESS:	<i>drug rash with eosinophilia and systemic symptoms</i>
LME:	lægemiddelmetaboliserende enzymer
SJS:	Stevens-Johnsons syndrom
TEN:	toksisk epidermal nekrolyse

suppleres med lappetest i tilfælde med forsinkede reaktioner og hvor IgE-sensitiv test er negative. Generelt er udredning af immunologiske ADR over for lægemidler specialistopgaver. Undersøgelse af specifik IgE kan dog gøres overalt, blot det erindres, at et negativt resultat ikke kan stå alene.

Den endelige vurdering af immunologiske ADR baseres på en samlet vurdering af anamnesticke data, *in vivo* og *in vitro* diagnostiske test, samt litteraturstudier.

Korrespondance: Jakob E. Borch, Allergicentret, Odense Universitetshospital, Sdr. Boulevard 29, 5000 Odense C. E-mail: jakob.borch@allergi.sdu.dk

Antaget: 5. august 2004

Interessekonflikter: Ingen angivet

Ovenstående artikel hviler på en væsentlig større litteraturgennemgang end litteraturlistens 40 numre. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås fra forfatteren.

**Litteratur**

- Pichler WJ. Pharmacological interaction of drugs with antigen-specific immune receptors: the P-i Concept. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2002;2:301-5.
- Sharma VK, Sethuraman G. Adverse cutaneous reactions to drugs: an overview. *J Postgrad Med* 1996;42:15-22.
- Arndt KA, Jick H. Rates of cutaneous reactions to drugs. *JAMA* 1976;235:918-23.
- Hunziker T, Kunzi UP, Braunschweig S et al. Comprehensive hospital drug monitoring (CHDM): adverse skin reactions, a 20-year survey. *Allergy* 1997;52:388-93.
- Fiszenson-Albala F, Auzerie V, Mahe E et al. A 6-month prospective survey of cutaneous drug reactions in a hospital setting. *Br J Dermatol* 2003;149:1018-22.
- 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, 1975 to 1982. *JAMA* 1986;256:3358-63.
- Stubb S, Heikkilä H, Kauppinen K. Cutaneous reactions to drugs: a series of in-patients during a five-year period. *Acta Derm Venereol* 1994;74:289-91.
- Apaydin R, Bilen N, Dokmeci S et al. Drug eruptions: a study including all in-patients and outpatients at a dermatology clinic of a university hospital. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2000;14:518-20.
- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.
- Gardner P, Cluff LE. The epidemiology of adverse drug reactions. *Johns Hopkins Med J* 1970;126:77-87.
- Davies DM. Davies's textbook of adverse drug reactions. 5th ed. London: Chapman & Hall Medical, 1998.
- Cohen AD, Friger M, Sarov B et al. Which intercurrent infections are associated with maculopapular cutaneous drug reactions? *Int J Dermatol* 2000;40:41-4.
- Vervloet D, Pradal M, Charpin D et al. Diagnosis of drug allergic reactions. *Clin Rev Allergy Immunol* 1995;13:265-80.
- Hoigne R, Lawson DH, Weber E. Risk factors for adverse drug reactions – epidemiological approaches. *Eur J Clin Pharmacol* 1990;39:321-5.
- Rademaker M. Do women have more adverse drug reactions? *Am J Clin Dermatol* 2001;2:349-51.
- Utrecht J. N-oxidation of drugs associated with idiosyncratic drug reactions. *Drug Metab Rev* 2002;34:651-65.
- Park BK, Kitteringham NR, Powell H et al. Advances in molecular toxicology towards understanding idiosyncratic drug toxicity. *Toxicology* 2000;153:39-60.
- Utrecht J. Prediction of a new drug's potential to cause idiosyncratic reactions. *Curr Opin Drug Discov Devel* 2001;4:55-9.
- Chadwick D, Shaw MD, Foy P et al. Serum anticonvulsant concentrations and the risk of drug induced skin eruptions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1984;47:642-4.
- Wilson JT, Hojer B, Tomson G et al. High incidence of a concentration-dependent skin reaction in children treated with phenytoin. *BMJ* 1978;1:1583-6.
- Herman R, Jick H. Cutaneous reaction rates to penicillins – oral versus parenteral. *Cutis* 1979;24:232-4.
- Hoigne R, Sonntag MR, Zoppi M et al. Occurrence of exanthema in relation to aminopenicillin preparations and allopurinol. *N Engl J Med* 1987;316:1217.
- Pichichero ME, Pichichero DM. Diagnosis of penicillin, amoxicillin, and cephalosporin allergy: reliability of examination assessed by skin testing and oral challenge. *J Pediatr* 1998;132:137-43.
- Solensky R, Earl HS, Gruchalla RS. Penicillin allergy: prevalence of vague history in skin test-positive patients. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000;85:195-9.
- Wedi B, Kapp A. Aspirin induced adverse skin reactions: new pathophysiological aspects. *Thorax* 2000;55 suppl 2:S70-S71.
- Neukomm CB, Yawalkar N, Helbling A et al. T-cell reactions to drugs in distinct clinical manifestations of drug allergy. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2001;11:275-84.
- Lynch JP, Renz CL, Laroche D et al. Value of baseline levels in assessing tryptase release. *Inflamm Res* 2000;49 (suppl 1):S23-S24.
- Romagosia R, Kapoor S, Sanders J et al. Inpatient adverse cutaneous drug eruptions and eosinophilia. *Arch Dermatol* 2001;137:511-2.
- Walker T, Jung EG, Bayerl C. Penicillinallergie als ein diagnostische problem. *Hautarzt* 2000;51:838-45.
- Torres MJ, Blanca M, Fernandez J et al. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003;58:961-72.
- Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Trechot P et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998;139:49-58.
- EAACI. Position paper: Allergen standardization and skin tests. København: Munksgaard; 1993. Report No. 48 suppl.
- Sidoroff A, Halevy S, Bavinck JN et al. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) – a clinical reaction pattern. *J Cutan Pathol* 2001;28:113-9.
- Bruynzeel DP, Maibach HI. Patch testing in systemic drug eruptions. *Clin Dermatol* 1997;15:479-84.
- Dykewicz MS. Drug allergy. *Compr Ther* 1996;22:353-9.
- Torres MJ, Sanchez-Sabate E, Alvarez J et al. Skin test evaluation in non-immediate allergic reactions to penicillins. *Allergy* 2004;59:219-24.
- Torres MJ, Romano A, Mayorga C et al. Diagnostic evaluation of a large group of patients with immediate allergy to penicillins: the role of skin testing. *Allergy* 2001;56:850-6.
- Aberer W, Bircher A, Romano A et al. Drug provocation testing in the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: general considerations. *Allergy* 2003;58:854-63.
- Renton KW, Knickle LC. Regulation of hepatic cytochrome P-450 during infectious disease. *Can J Physiol Pharmacol* 1990;68:777-81.
- Moore N, Biour M, Paux G et al. Adverse drug reaction monitoring: doing it the French way. *Lancet* 1985;2:1056-8.