

Grzegorz POREBSKI
Ewa CZARNOBILSKA
Krystyna OBTUŁOWICZ

Zakład Alergologii Klinicznej
i Środowiskowej UJCM
Katedra Toksykologii i Chorób
Środowiskowych
Kierownik:
Prof. zw. dr hab. med.
Krystyna Obtulowicz

Słowa kluczowe:

- nadwrażliwość na leki
- ciężkie reakcje skórne
- test aktywacji bazofilii
- bazy danych

Key words:

- drug hypersensitivity
- severe skin reactions
- basophil activation test
- databases

Wprowadzenie

Leki stały się w ciągu ostatnich kilkudziesięciu lat, obok bakterii, wirusów czy urazów, jednym z istotniejszych czynników etiologicznych zaburzeń chorobowych. To paradoksalne zjawisko jest egzemplifikacją negatywnego oddziaływania rozmaitych ksenobiotyków na organizm ludzki. Poza dobrze znanymi efektami ubocznymi związanymi z działaniem farmakologicznym, np. krwawienie z przewodu pokarmowego po przedawkowaniu acenokumarolu, leki powodują reakcje typu B, zwykle nieprzewidywalne i często znacznie utrudniające postępowanie z chorym. Stosunkowo duża skala występowania reakcji nadwrażliwości na leki [1] spowodowała rozwój badań nad tym zjawiskiem, ukierunkowanych przede wszystkim na rozpoznanie i potwierdzenie czynnika przyczynowego oraz identyfikację czynników ryzyka, co ma zwiększyć bezpieczeństwo farmakoterapii pacjentów zagrożonych polekowymi reakcjami nadwrażliwości.

Diagnostyka

Osutki polekowe, chociaż są pospolitym problemem, występującym u pacjentów różnych specjalności medycznych stale sprawiają trudności w opisie i klasyfikacji, ponieważ poza typową postacią grudkowo-plamistą obejmują szerokie spektrum różnorodnych zmian skórnych. *Friedmann* i wsp. zaproponowali w swojej ostatniej publikacji podział uwzględniający zarówno aspekty kliniczne, jak i mechanizmy leżące u podłoża objawów [2], który będzie z pewnością przydatny w postępowaniu diagnostyczno-terapeutycznym w tych reakcjach. W diagnostyce reakcji mediodanych przez lekowo-swoiste limfocyty T pomocny może okazać się test interferon gamma ELISpot (*enzyme-linked immunospot*). Rozieres zbadała przy pomocy tego testu 22 chorych z osutką

Współczesne kierunki badań reakcji nadwrażliwości na leki

W pracy omówiono wybrane aktualne kierunki badań nad reakcjami nadwrażliwości na leki. Szczególną uwagę poświęcono metodom diagnostycznym, ciężkim skórnym reakcjom polekowym, jak zespół Stevensa-Johnsona i zespół toksycznej nekrolizy naskórka, reakcjom nadwrażliwości powodowanym przez niesteroidowe leki przeciwzapalne. Poruszono także niektóre aspekty wykorzystania medycznych baz danych oraz oceny jakości życia związanej ze zdrowiem w badaniach reakcji nadwrażliwości na leki.

Current approach in studies on drug hypersensitivity reactions

In the paper we discussed the current approach in studies on drug hypersensitivity reactions. We focused on diagnostics methods, severe skin reactions like Stevens Johnson syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis, hypersensitivity reactions due to non-steroidal anti-inflammatory drugs. We also addressed some issues to medical databases and health related quality of life related to drug hypersensitivity reactions.

grudkowo-plamistą po amoksycylinie wykazując odpowiedź u 20 spośród badanych [3]. Reakcji nie obserwowano u żadnej z 46 osób z grupy kontrolnej, w której oprócz zdrowych znaleźli się też pacjenci z IgE-zależną alergią na amoksycylinę lub osutkami po innych lekach. Test wykrywał lekowo-swoiste komórki T nawet kilka lat po wystąpieniu reakcji nadwrażliwości. Uzyskane przez autorów wyniki z innymi antybiotykami sugerują, że detekcja komórek wydzielających interferon gamma przy pomocy testu ELISpot może być pomocna w ocenie reaktywności krzyżowej w obrębie leków z grupy beta-laktamów. Diagnostyce polekowych reakcji nadwrażliwości o typie opóźnionym poświęcone także było interesujące doniesienie *Keller* i wsp. [4]. Zaplanowane w sposób prospektywny badanie oceniało przydatność diagnostyczną testu transformacji limfocytów (LTT), oznaczania w cytometrii przepływowej markera CD69 oraz oznaczeń serii cytokin (IFN-gamma, IL-1 beta, IL-2, IL-5, IL-4, IL-8, IL-10, IL-12p70, IL-13, TNF-alfa) w nadsączu z hodowli jednojądrzastych komórek krwi obwodowej z lekami podejrzanymi. CD69 oraz LTT wykazały mniejszą czułość niż to wcześniej raportowano, co wynika najpewniej z trudności w zaklasyfikowaniu pacjentów, tego zaprojektowanego prospektywnie badania, jako prawdziwie uczulonych na dany lek. Wprawdzie wyniki oznaczeń cytokin potwierdzały w większości przypadków dodatnie wyniki dwóch pozostałych badanych testów, ale u nielicznych chorych pozwalały na dodatkowe wykrycie lekowo-swoistej odpowiedzi. Dlatego autorzy sugerują wykonywanie w pierwszej kolejności LTT i CD69, a w uzupełnieniu - w razie ujemnych wyników – oznaczeń cytokin. Wśród innych testów diagnostycznych przeznaczonych do wykrywania czynników przyczynowych w polekowych reakcjach opóźnionych zainteresowanie budzi także oznaczanie granzymu B, granulizyny i perforyny, jako mediatorów reakcji cytotoksycznych.

W diagnostyce natychmiastowych reakcji nadwrażliwości na leki coraz większą popularność zyskuje w ostatnich latach test aktywacji bazofilów [5]. Bazofile są komórkami stosunkowo łatwymi do stymulacji i identyfikacji przy pomocy cytometrii przepływowej, dlatego mogą służyć jako wskaźniki obecności uczulenia IgE-zależnego. Pod wpływem wiązania z antygenem alergenowym swoiste IgE przyłączone do receptorów wysokiego powinowactwa na bazofilach powodują ich aktywację, której wykładnikiem jest ekspresja markerów powierzchniowych, takich jak CD63

Adres do korespondencji:

Zakład Alergologii Klinicznej i Środowiskowej
Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński
31-531 Kraków, ul. Śniadeckich 10
Tel./Fax: 12 423 11 22

i CD203c, a następnie wewnątrzkomórkowych (np. fosforylowany p38MAPK). Test aktywacji bazofilów jest wykorzystywany głównie do diagnostyki reakcji alergicznych na antybiotyki beta-laktamowe, ale też chinolony [6], blokery płytki nerwowo-mięśniowej, a wśród niesteroidowych leków przeciwzapalnych – pyrazolony. Pomimo coraz szerszego stosowania BAT w alergii na leki nadal wiele kontrowersji budzą kwestie metodyczne, jak optymalny czas stymulacji lekiem, znaczenie dla wyników preinkubacji badanej krwi z IL-3, maksymalny dopuszczalny czas pomiędzy pobraniem próbki a wykonaniem badania (nawet do 48 godzin), czy też wybór optymalnego markera aktywacji spośród najczęściej używanych CD63 i CD203c. Podnoszona jest konieczność standaryzacji stosowanych protokołów, chociażby w zakresie używanych stężeń leków, co jest nieodzownym warunkiem dla możliwości porównywania wyników pochodzących z różnych pracowni i publikowanych przez różnych autorów. BAT był przez niektóre zespoły badawcze z powodzeniem stosowany w diagnostyce reakcji nadwrażliwości na różne preparaty z grupy niesteroidowych leków przeciwzapalnych [7]. Inni autorzy zdecydowanie negują przydatność tego testu w takim zastosowaniu [8]. Uzasadniona w tej kwestii wydaje się propozycja przyjęcia potencjalnego mechanizmu badanych reakcji nadwrażliwości jako punktu wyjściowego do doboru metod diagnostyki *in vitro*. Wówczas test aktywacji bazofilów jest najpewniej nieadekwatnym narzędziem diagnostycznym w przypadku – dominujących ilościowo, ale nie jedynych w tej grupie reakcji polekowych – reakcji zależnych od hamowania cyklooksigenazy. Ciekawa w tym kontekście jest obserwacja Cellesnika i wsp., którzy stwierdzili, że BAT z kwasem acetylosalicylowym zdecydowanie lepiej różnicuje chorych z dodatnim i ujemnym testem prowokacyjnym na ten lek, jeśli nie występuje u nich choroba współistniejąca, taka jak astma oskrzelowa [9]. Obiecująca jest perspektywa wykorzystania do testów aktywacji bazofilii metabolitów leków oraz koniugatów leków z albuminą. Należy też pamiętać o naturalnych ograniczeniach BAT, jak występowanie w populacji ogólnej 5 do 10% osób z nieaktywnym szlakiem aktywacji bazofilów drogą IgE-zależną („non-responders”).

Ważne z praktycznego punktu widzenia i podkreślane przez ekspertów jest oszacowanie negatywnej wartości predykcyjnej testów prowokacyjnych (NPV – *negative predictive value*) z lekami wykonywanych u chorych. NPV określa prawdopodobieństwo wykluczenia nadwrażliwości na testowany lek na podstawie testu prowokacyjnego. W wieloosrodkowym badaniu poświęconym ocenie NPV w testach z beta-laktamami podano ewaluacji chorych po upływie co najmniej 6 miesięcy od prowokacji [10]. Jedynie 25,8% badanych zostało w tym czasie reekspozycyjnie na beta-laktam zweryfikowane wcześniej negatywnie w teście prowokacyjnym. W tej grupie 7,6% chorych zareagowało po ponownym podaniu leku zmianami skórnymi pod postacią pokrzywki lub osutki. Żadna z raportowanych reakcji nie została zakwalifikowana jako ciężka. Pacjentów, którzy wyrazili zgodę poddano ponownemu testowi prowokacyjnemu. Wartość NPV oszacowano ostatecznie na 94,1%. Chociaż NPV nie osiąga 100% należy podkreślić, że żaden z fałszywie ujemnych pacjentów nie doświadczył ciężkich reakcji nadwrażliwości przy reekspozycji, co powinno skłaniać lekarzy ordynujących na co dzień beta-laktamy u tych chorych do postępowania zgodnie z wynikami przeprowadzonych testów alergologicznych.

Ciężkie polekowe reakcje skórne

Do najczęściej obecnie badanych ciężkich polekowych reakcji skórnych należy zespół *Stevensa-Johnsona* (SJS) i zespół toksycznej nekrolizy naskórka (TEN). Są one reakcjami zagrażającymi życiu chorego, charakteryzującymi się maszyną nekrolizą komórek epidermalnych. W 2008 roku *Chung* i wsp. opisali rolę granulizyny, jako kluczowego mediatora odpowiadającego za śmierć keratynocytów w przebiegu tych schorzeń [11]. Granulizyna to cząsteczka o właściwościach cytotoxicznych i prozapalnych obecna w limfocytach T i komórkach NK. Jest uważana za późny (3-5 dni) marker aktywacji komórek. Bierze udział też w odpowiedzi przeciwko guzom nowotworowym, bakteriom, grzybom i pasożytom [12]. Wykazano jej obecność w płynie ze zmian pęcherzowych u chorych z SJS i TEN oraz komórkach występujących w tym płynie. Jej stężenie w płynie pęcherzowym było wielokrotnie wyższe niż stężenie innych substancji uważanych za istotne

w patomechanizmie schorzenia – perforyny, granzymu B i rozpuszczalnego FasL. Z kolei *Abe* i wsp. porównał stężenia we krwi granulizyny w momencie wystąpienia zmian skórnych u chorych z pospolitymi osutkami polekowymi, jak osutka grudkowo-plamista i chorych z SJS/TEN, stwierdzając, że są one wyraźnie podwyższone jedynie w przypadku SJS/TEN [13]. Stężenie granulizyny koreluje dodatnio z nasileniem objawów klinicznych. Substancja ta może zatem w przyszłości służyć, jako potencjalny marker diagnostyczny pomocny we wczesnym różnicowaniu osutek polekowych i rozpoznawaniu ciężkich reakcji, a także jako cel terapeutyczny, bowiem jej blokowanie ma zapobiegać niszczeniu keratynocytów i zatrzymać progresję choroby.

Nadal trwają intensywne badania nad uwarunkowaniami genetycznymi SJS i TEN. Dotychczas wykryto allele odpowiedzialne za istotny wzrost ryzyka wystąpienia objawów przy stosowaniu poszczególnych leków: HLA-B*5801 dla alopurinolu, HLA-B*1502 dla karbamazepiny, a później obciążającą rolę HLA-B*1502 także w przypadku innych leków przeciwepileptycznych: fenytoiny, lamotryginy, oksykarmazepiny [14], które posiadają w budowie pierścienia aromatycznego, taki jak karbamazepina. To podobieństwo w strukturze chemicznej może odpowiadać za analogiczny patomechanizm wywołania SJS/TEN u pacjentów obciążonych genetycznie, dlatego w przypadku wystąpienia reakcji po jednym z wymienionych leków zaleca się unikanie także wszystkich pozostałych. Co więcej niektórzy autorzy proponują prewencyjne badanie przesiewowe w kierunku obecności HLA-B*1502 przed włączeniem leczenia karbamazepiną [15].

W leczeniu SJS i TEN stosowane są kortykosteroidy, immunoglobuliny i plazmafereza. Precyzyjne określenie skuteczności poszczególnych interwencji terapeutycznych zgodnie ze współczesnymi wymogami randomizowanych badań klinicznych jest trudne z powodu znikomej ilości wyspecjalizowanych ośrodków leczących więcej niż kilku chorych rocznie. Ostatnio podjęto próbę oceny skuteczności cyklosporyny podawanej doustnie (3mg/kg/d przez 10 dni, ze stopniową redukcją dawki w ciągu miesiąca) w otwartym badaniu drugiej fazy. Uzyskano zachęcające wyniki, które jednak wymagają potwierdzenia w dalszych badaniach [16].

Niesteroidowe leki przeciwzapalne

Europejska Akademia Alergii i Immunologii Klinicznej przygotowuje klasyfikację polekowych reakcji po NLPZ wzorowaną na podziale zaproponowanym przed laty przez *Stevensona* i wsp. [17]. Ma ona zawierać rozróżnienie chorych reagujących na jeden lub więcej leków z grupy NLPZ, a także uwzględniać występowanie przewlekłych chorób współistniejących, jak astma oskrzelowa i przewlekła pokrzywka. Będzie to na pewno ważny krok wiodący do usystematyzowania wiedzy o tych reakcjach, a w konsekwencji ułatwiający ich diagnostykę i terapię. Stale podnoszona jest kwestia jest desensytyzacji na NLPZ. Nie wykorzystuje się jej często w praktyce klinicznej, choć według ekspertów w tej dziedzinie może przynieść istotne korzyści chorym [18]. Stosowane dawki kwasu acetylosalicylowego (ASA) zależą od celu, z powodu którego rozpoczyna się desensytyzacja. W przypadkach kardiologicznych wystarczającą jest utrzymanie dziennej podażi na poziomie 80 mg, ale jeśli celem jest utrzymanie krzyżowej tolerancji pomiędzy różnymi lekami z grupy NLPZ (np. u chorych z dolegliwościami reumatologicznymi) należy podawać 325 mg ASA. By uzyskać efekt leczniczy u pacjentów ze schorzeniami dróg oddechowych zastrzykami przez aspirynę podaje się nawet 650 mg ASA 2 razy dziennie, z możliwą redukcją do 2 razy dziennie 325 mg, po 1-6 miesiącach. Takie dawki wzbudzają oczywiście obawy lekarzy praktyków o wystąpienie działań niepożądanych, jak krwawienia z przewodu pokarmowego. Ponieważ w tej grupie chorych współistnieją niekiedy pospolite alergie wziewne, np. na roztocza kurzu domowego pojawiają się interesujące badawczo i praktycznie pytania o wpływ ewentualnej swoistej immunoterapii na przebieg schorzenia podstawowego. Nie przeprowadzono jeszcze badań klinicznych pozwalających jednoznacznie na nie odpowiedzieć. *Riemer* i wsp. opublikowali w br. interesującą pracę wiążącą występowanie reakcji natychmiastowych po przyjęciu diklofenaku ze stosowaniem inhibitorów pompy protonowej, które mają zwiększać ryzyko pojawiania się tego typu reakcji [19]. Przyszłe publikacje tej grupy z pewnością dostarczą kolejne ciekawe wyniki, pomocne w głębszym rozumieniu zjawisk związanych z nadwrażliwością na NLPZ.

Medyczne bazy danych

Stałym problemem w badaniach nad reakcjami nadwrażliwości na leki jest niedobór większych jednorodnych grup chorych. Różne leki wywołujące dolegliwości i różnorodność objawów reakcji polekowych sprawiają, że zebranie grupy chorych o podobnej charakterystyce klinicznej stanowi dużą trudność. Pomocą w tej sytuacji są wielośrodkowe medyczne bazy danych, w których można zebrać większą liczbę jednorodnych przypadków chorobowych. Przykładem takiej bazy działającej od wielu lat jest RegiSCAR (wcześniej EuroSCAR), której koordynatorzy gromadzą dane o ciężkich reakcjach polekowych, głównie zespole Stevensa-Johnsona i zespole toksycznej nekrolizy naskórka. W oparciu o większą liczbę danych możliwe jest tworzenie algorytmów postępowania wspomagających diagnozę i identyfikację leków podejrzanych o wywołanie objawów [20]. Działalność RegiSCAR początkowo ograniczała się do Europy, a obecnie rejestrowane są dane z całego świata. Więcej informacji na temat bazy można znaleźć pod adresem <http://www.regiscar.uni-freiburg.de>. Inna podobna inicjatywa związana z reakcjami nadwrażliwości na leki to ENCAD (*European Network for Cutaneous Adverse Effects of Drug*), która w odróżnieniu od RegiSCAR skupia się na reakcjach nie zagrażających życiu. Proponowane są w jej zakresie dyskusje i telekonferencje medyczne, a jednym z podstawowych zadań jest rozwinięcie komputerowego algorytmu postępowania w przypadkach reakcji u pacjentów stosujących jednocześnie kilka leków. Algorytm ma wspomagać lekarza prowadzącego w decyzji o kolejności i ilości odstawianych u chorego leków. Do zbieranych informacji zbieranych o indukowanych przez leki reakcjach skórnych należą: miejsce i wygląd zmian, dane o podejrzanym leku, objawy towarzyszące, wyniki laboratoryjne i histopatologiczne. Adres internetowy ENCAD to www.encad-teleaderma.net.

Jakość życia

Jednym z zagadnień zupełnie dotychczas zaniedbywanych była ocena jakości życia związanej za zdrowiem u chorych z przebytymi reakcjami nadwrażliwości na leki. Potoczne obserwacje poczynione podczas kontaktu z chorymi z tej grupy pozwalają na stwierdzenie, że wielu z nich przeżywa lęk przed kolejnymi reakcjami polekowymi, a rutynowa farmakoterapia jest często znacznie utrudniona z powodu ograniczeń wynikających z zaleceń lekarskich otrzymanych po wcześniejszych incydentach reakcji polekowych. Zakaz stosowania całych grup terapeutycznych leków przeciwbólowych, znieczulających lub antybiotyków powoduje, że jakość codziennego funkcjonowania tych chorych jest istotnie obniżona. W porównaniu z takimi jednostkami chorobowymi jak astma oskrzelowa, czy alergiczny nieżyt nosa ilość danych o wpływie reakcji polekowych na jakość życia chorych jest znikoma. Rozpoczęły się już jednak z systematycznie przeprowadzone badania w tym zakresie. Warto zwrócić uwagę, że rutynowo stosowane generyczne kwestionariusze jak SF-36 odnoszące się do sprawności fizycznej, w przypadku reakcji polekowych są nieadekwatne. Dlatego należało utworzyć kwestionariusz swoisty dla badanego zjawiska, który uwzględni np. znaczenie dla chorego desensytyzacji lub wprowadzenia skutecznego leku alternatywnego.

Podsumowanie

Główne oczekiwania związane z badaniami nad reakcjami nadwrażliwości na leki to precyzyjne określenie czynników ryzyka, szczególnie w przypadku reakcji ciężkich oraz skuteczna identyfikacja leku będącego czynnikiem przyczynowym, ponieważ strategia terapeutyczna polegająca na eliminacji każdego kolejnego podejrzanego leku jest zwykle uciążliwa dla pacjenta, a w dłuż-

szej perspektywie czasowej często niemożliwa. Wyniki badań nad mechanizmami reakcji nadwrażliwości na leki rozpatrywane w szerszym kontekście dają wgląd w oddziaływanie układu immunologicznego człowieka z ksenobiotykami.

Piśmiennictwo

1. Lazarou J, Pomeranz BH, Corey PN. Incidence of adverse drug reactions in hospitalized patients: a meta-analysis of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1200-5.
2. Friedmann PS, Pickard C, Ardern-Jones M, Bircher AJ. Drug-induced exanthema: a source of clinical and intellectual confusion. *Eur J Dermatol*. 2010; 20: 255-9.
3. Rozieres A, Hennino A, Rodet K, Gutowski MC, Gunera-Saad N, Berard F, Cozon G, Bienvenu J, Nicolas JF. Detection and quantification of drug-specific T cells in penicillin allergy. *Allergy* 2009; 64: 534-42.
4. Keller M, Lochmatter P, Zawodniak A, Oesch S, Olson E, Harr T, Kawabata T, Pichler WJ. Comparison of CD69 measurement, cytokine secretion and LTT in prospective study. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2010; 42: 70.
5. Hausmann OV, Gentinetta T, Bridts CH, Ebo DG. The basophil activation test in immediate-type drug allergy. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 555-66.
6. Ben Said B, Berard F, Bienvenu J, Nicolas JF, Rozieres A. Usefulness of basophil activation tests for the diagnosis of IgE-mediated allergy to quinolones. *Allergy* 2010; 65: 535-6.
7. De Weck AL, ML Sanz ML, Gamboa PM, Aberer W, Blanca M, Correia S, Erdman S, Kowalski M, Mayorga L, Medrala W, Sainte-Laudy J, Szczeklik A. Non-steroidal Anti-inflammatory Drug Hypersensitivity Syndrome. A Multicenter Study I. Clinical Findings and In Vitro Diagnosis. *J Invest Allergol Clin Immunol* 2009; 19: 355-369.
8. Bavek S, Ikinogullari A, Dursun AB, Guloglu D, Arkan M, Elhan AH, Misirligil Z. Upregulation of CD63 or CD203c alone or in combination is not sensitive in the diagnosis of nonsteroidal anti-inflammatory drug intolerance. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; 150: 261-70.
9. Celesnik N, Mavsar N, Bajrovic N, Silar M. Basophil responsiveness and clinical picture of acetylsalicylic acid intolerance. *Eur Ann Allergy Clin Imm* 2010; 42: 74.
10. Demoly P, Romano A, Botelho C, Bousquet-Rouanet L, Gaeta F, Silva R, Rumi G, Rodrigues Cernadas J, Bousquet PJ. Determining the negative predictive value of provocation tests with beta-lactams. *Allergy*. 2010; 65: 327-32.
11. Chung WH, Hung SI, Yang JY, Su SC, Huang SP, Wei CY, Chin SW, Chiou CC, Chu SC, Ho HC, Yang CH, Lu CF, Wu JY, Liao YD, Chen YT. Granulysin is a key mediator for disseminated keratinocyte death in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Nat Med* 2008; 14: 1343-50.
12. Krensky AM, Clayberger C. Biology and clinical relevance of granulysin. *Tissue Antigens* 2009; 73: 193-8.
13. Abe R, Yoshioka N, Murata J, Fujita Y, Shimizu H. Granulysin as a marker for early diagnosis of the Stevens-Johnson syndrome. *Ann Intern Med* 2009; 151: 514-5.
14. Hung SI, Chung WH, Liu ZS, Chen CH, Hsieh MS, Hui RC, Chu CY, Chen YT. Common risk allele in aromatic antiepileptic-drug induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese. *Pharmacogenomics* 2010; 11: 349-56.
15. Chung WH, Hung SI, Chen YT. Genetic predisposition of life-threatening antiepileptic-induced skin reactions. *Expert Opin Drug Saf* 2010; 9: 15-21.
16. Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P, Brochard L, Ortonne N, Maitre B, Revuz J, Bagot M, Roujeau J. Open trial of ciclosporin treatment for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Br J Dermatol* 2010 May 25. [Epub ahead of print].
17. Stevenson DD, Sanchez-Borges M, Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87: 177-180.
18. Hope AP, Woessner KA, Simon RA, Stevenson DD. Rational approach to aspirin dosing during oral challenges and desensitization of patients with aspirin-exacerbated respiratory disease. *J Allergy Clin Immunol* 2009; 123: 406-10.
19. Riemer AB, Gruber S, Pali-Schöll I, Kinaciyan T, Untertsmayr E, Jensen-Jarolim E. Suppression of gastric acid increases the risk of developing Immunoglobulin E-mediated drug hypersensitivity: human diclofenac sensitization and a murine sensitization model. *Clin Exp Allergy* 2010; 40: 486-493.
20. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, Dunant A, Liss Y, Bork K, Hausteiner UF, Vieluf D, Roujeau JC, Le Louet H. ALDEN, an Algorithm for Assessment of Drug Causality in Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Comparison With Case-Control Analysis. *Clin Pharmacol Ther*. 2010 Apr 7. [Epub ahead of print]