

# Toksinen epidermaalinen nekrolyysi:

## Kirjallisuuskatsaus ja tutkimustuloksia



ANTHONY PAPP

Dosentti, lääketieteellinen johtaja  
Vancouver General Hospital,  
Palovammayksikkö  
Kliininen professori,  
University of British Columbia, Kanada

### Johdanto

Toksinen epidermaalinen nekrolyysi syndrooma (TENS) on vakava iho-reaktio lääkkeille tai niiden aineenvaihduntatuotteille, joilla on monitieteellisiä vaikutuksia. Mortaliteetti voi olla jopa 30 % [1]. Insidenssin on raportoitu olevan 1-2/miljoona [2,3]. Patogeneesi on suurelta osin tuntematon, mutta siihen liittyy epäasianmukainen immuunivaste, joka johtaa keratinosyyttien apoptoosiin, mikä aiheuttaa epidermisen irtoamiseen dermoepidermaalisessa liitoksessa.

Tämä johtaa rakkulointiin ja epidermisen irtoamiseen. Reaktiota voi esiintyä kaikissa ikäryhmissä, mutta riski on suurentunut, jos mukana on immunosuppressio (HIV, SLE, kollageenin verisuonisairaus ja maligniteetti) [3,4].

TENS on osa ihon yliherkkyysoireiden ryhmää ja on niistä vakavin, käsittäen yli 30 % koko kehon pinta-alasta (TBSA). On suositeltavaa, että TENS-potilaat hoidetaan palovammakeskuksissa elintärkeiden elinten tukemisen, haavanhoidon ja infektioiden ehkäisyyn takia epiteelisaatio-prosessin aikana [5]. Suurin tähän mennessä raportoitu tutkimus osoitti kuolleisuuden vähenevän 51,4 %-29,8 %:iin, kun potilas siirrettiin palovammakeskukseen seitsemän päivän kuluessa oireiden alkamisesta [6]. Näiden potilaiden hoito vaatii moniammatillista yhteistyötä ja laajaa eri alojen erikoislääkäreiden ryhmää [7-9]. Se edellyttää myös sairaanhoitajien, ravitsemusterapeuttien, toimintaterapeuttien ja fysioterapeuttien tukea ja osaamista.

### Kliiniset ilmentymät

TENSin kliiniset oireet sisältävät usein kuumetta, yskää, nuhaa, sidekalvotulehdusta, ruokahaluttomuutta ja huonovointisuutta. Tätä seuraa kivulias ihoreaktio, joka leviää symmetrisesti kasvoille, vartalolle ja edelleen raajoihin. Ihomuutoksen keskellä oleva alue voi olla vesikulaarinen ja violetti väriltään. Näistä leesioista voi kehittyä isoja tai pieniä rakkuloita, jotka johtavat suurten epidermis-siivujen irtoamiseen. Tämä jättää avoimeksi erittävän dermisen johtaen dehydraation, hypotermian ja infektion kohonneeseen riskiin. Limakalvovaurio voi esiintyä suuonteloon, sidekalvojen, virtsaputken, emättimen, nenäontelon, henkitorven, keuhkoputken, maha-suolikanavan ja peräaukon alueilla. Erosoivia limakalvovaurioita on kuvattu 97 prosentissa tapauksista; suu on altistunut lähes kaikissa tapauksissa, silmät ovat noin kolme neljäsosalla ja sukuelinten alue yli puolessa potilaista [4]. Siksi stomatiitti, konjunktiviitti, limakalvokiinnikkeet, näönmenetykset, uretriitti, proktiitti, vaginiitti, keuhkoputkentulehdus, keuhkokuume ja enteriitti voivat esiintyä komplisoiden kliinistä kuvaa. Epidermisen irtoaminen voi edetä 5-7 päivän ajan, jota seuraa spontaani epiteelisaatio 1-3 viikon kuluessa. Ruoansulatuskanavan, hengityselinten ja virtsarakon limakalvojen paraneminen voi vaatia kuukausia, ennen kuin täydellinen epiteelisaatio on tapahtunut.

Yleisin kuolinsyy näiden potilaiden hoidossa on infektio. Muita syitä ovat keuhkoembolia, hengityslama, ruoansulatuskanavan verenvuoto, sydän- ja

munuaisten vajaatoiminta. SCORTEN on validoitu asteikko, jolla mitataan taudin vakavuutta ja sillä on hyvä ennusteellinen arvo [10]. Se sisältää seitsemän kliinistä muuttujaa (ikä, maligniteetti, TBSA, sydämen syketaso, seerumin urea, bikarbonaatti, glukosi) ja antaa riskin kuolleisuudelle.

### Lääkkeet

TENS-oireyhtymän kehittymiseen liittyy useimmin tiettyjen lääkkeiden käyttö (aromaattinen antikonvulsantit, sulfonamidit, allopurinoli, ei-steroidiset anti-inflammatoriset lääkkeet (oksikaami-derivaatit, kuten piroksikaami, tenoksikaami) ja nevirapiini. Euro-SCAR-tutkimuksen mukaan seuraavat lääkkeet ovat suuria riskejä taudin kehittymiselle: nevirapiini, lamotrigiini, karbamatsapiini, fenytoiini, fenobarbitaali, ketoimoksatsoli ja muut sulfonamidit, sulfasalatsiini, allopurinoli ja ei-steroidiset anti-inflammatorit. Matalan riskin lääkkeisiin kuuluvat: sertraliini, NSAIDit (etikkahappoderivaatit, kuten indometasiini, ketorolaakki, diklofenaakki), makrolidit, kinolonit, kefalosporiinit ja aminopenisilliinit [11].

### Geneetiikka

Geneetiikalla voi myös olla rooli taudissa. Karbamatsapiinilla indusoitua TENS:ää HLA-B \* 1502-alleelin omaavien Han-kiinalaisen keskuudessa on kuvattu [12,13]. Tämä on nyt laajennettu sisältämään myös HLA-A \* 3101 ja HLA-B \* 1511 alleelit [1,12]. Muihin alleeleihin on liittynyt tautiriski, mukaanlukien HLA-B \* 1502 (fenytoiini), HLA-B \* 5801 (allopurinoli), HLA-

B \* 38 (sulfametoksatsoli tai lamotrigiini) ja HLA-B\*73 (ei-steroidiset anti-inflammatoriset lääkkeet, oksikaami-derivaatit) [7,12]. On olemassa useita ehdotettuja mekanismeja mukaan lukien fas-välitteinen apoptoosi, gralulyysiini solu-välitteinen apoptoosi, vaihtoehtoiset soluvälitteiset apoptoosit, vialliset regulatiiviset T-solut ja sytokiiniin indusoimat apoptoottisten reittien vahvistamiset [1].

## Hoito

Hoito vaihtelee keskusten ja lääkäreiden välillä. Jotkut kannattavat konservatiivista lähestymistapaa, jossa rakkuloita tyhjennetään ja epidermis jätetään paikoilleen. Toiset puolesta puhuvat aggressiivisen ihon pintakeroksen poistamisen puolesta. Yleensä kaikki potilaat tarvitsevat huolellista nestetasapainoa, elektrolyyttihäiriöiden korjaamista, hengitystoiminnan ylläpitämistä, ravitsemusta, infektioiden torjuntaa ja kivun hallintaa.

Kaikkien epidermis- ja limakalvopintojen, kuten hengityselinten, suoliston, silmien ja vaginan kunnosta on huolehdittava. Hyperkatabolinen tila vaatii varhaista enteraalista ravitsemusta. Tavallisin infektion aiheuttaja on *Staphylococcus aureus* sekä pitkittyneen sairaalahoidon aikana *Pseudomonas aeruginosa*. Empiirinen antibioottihoito ei ole osoittanut kuolleisuuden vähenemistä [14]. Lisäksi on vältettävä tarpeettomia katetreja ja muita invasiivisia toimenpiteitä.

## Lääkehoito

Lääkehoito on muuttunut ajan myötä. Systeemisiä kortikosteroideja pidettiin historiallisesti ensimmäisen linjan hoitona, mutta niihin on liittynyt kuolleisuuden lisääntyminen, sepsis ja pitkittyneet sairaalahoidot, joskin äskettäin tehdyssä eurooppalaisessa tutkimuksessa ei havaittu lisääntyntä kuolleisuutta [1]. Tutkimukset ovat parhaillaan meneillään koskien varhaista suuri-annoksista steroidihoitoa ennen epidermiksen irtoamista. Tämän suosituksen tarkoituksena on välttää steroidien käyttöä [1,8].

IVIG on toisaalta osoittanut tehokaksi joissakin tutkimuksissa. Sen

## Asianmukainen haavanhoito on välttämätöntä lämmön menetyksen, kuivumisen, sekundäärisen infektion ja arpeutumisen estämiseksi

uskotaan estävän apoptoosia inhiboivien vasta-aineiden avulla (anti-Fas-aktiivisuus). Vuonna 2007 tehty meta-analyysi osoitti, että suuret IVIG-annokset alensivat merkittävästi kuolleisuutta [11]. Kokonaisannokset, jotka olivat 2 g/kg tai enemmän, osoittivat kuolleisuuden vähenemisen 59 prosentilla odotetun (SCORTEN) ja havaitun kuolleisuuden välillä, kun taas pienemmillä annoksilla kuolleisuus aleni vain 3 %. Ryhmämme osoitti aiemmin, että syklosporiinilla hoidetuilla potilailla standardoitu kuolleisuusaste oli 0,43 verrattuna 1,43 IVIG -ryhmässä osoittaen selvän mortaliteettiedun [15]. Plasmafereesia tutkitaan parhaillaan. Sen uskotaan poistavan lääkeainemetaboliitteja ja sytokiineja ja alustavissa tuloksissa on todettu potentiaalinen eloonjäämisen ennusteen paraneminen [8]. Lisäksi on menossa useita tutkimuksia, joissa selvitetään syklosporiinin, syklofosfamidin ja anti-TNF-alfa-vasta-aineiden vaikutuksia immuuniaktivaation estämisessä.

## Haavanhoito

Tällä hetkellä ei ole olemassa standardia haavanhoitoa potilaille, joilla on TENS ja hoito seuraa usein paikallisia palovammojen hoitokäytäntöjä. Asianmukainen haavanhoito on välttämätöntä lämmön menetyksen, kuivumisen, sekundäärisen infektion ja arpeutumisen estämiseksi (yleensä infektiioon liittyvä). Useimmissa keskuksissa kuollut epidermis poistetaan ja avoin haava peitetään ei-tarttuvalla sidoksella. Aggressiivinen haavanhoito ja usein toistuvat sidosvaihdot ovat asioita, joita tulisi välttää, koska ne häiritsevät ja hidastavat re-epitelisaatiota. Nykyiset haavanhoidon tuotevalinnat sisältävät biologiset, biosynteettiset, hopea- tai muut antibakteeriset sidokset.

Haavanhoitoon käytettävät biologiset vaihtoehdot sisältävät allografit, ksenografit, amnion- kalvot sekä viljellyt ihmisen allogeniset ja autologi-

set epidermaaliset levyt. Allografit ja amnion-kalvot voivat altistaa potilaat infektiolle. Muut biologiset sidokset, kuten tilapäiset ihon korvikkeet, ovat kalliita ja tulokset vaihtelevia. Äskettäinen tutkimus osoitti, että 38 % Pohjois-Amerikan palovammakeskuksista ja ihotautiosastoista käytti ihon korvikkeita TENS-potilaiden haavan paikallishoitona [16].

Hiljattain tehdyssä tutkimuksessa haavan paranemista edistettiin käyttämällä kollageenilevyjä kahdeksalla potilaalla [17]. Kollageeni-sidosten on havaittu estävän metalloproteinaasien toimintaa ja edistävän haavan paranemista organisoimalla juuri muodostuneita kuituja ja granulaatio-kudosta haavapohjassa luoden hyvän ympäristön haavan paranemiselle [17]. Lisäksi ne ovat helppoja käyttää ja niillä on lisätuna verenvuodon pysäyttäminen, mikä on tärkeä ominaisuus TENSin hoidossa. Muita tuotteita, kuten hopeasulfadiatsiini-voide, imevät sidokset, kuten alginaatit, hydrofiiberi, selluloosa-mikrokuituliina, biofilmi ja synteettisiä ko-polymeerejä on käytetty, mutta ne usein tarttuvat haavapintaan aiheuttaen lisää traumaa ja epiteelin menetyksen sidosvaihtojen aikana. Nanokristalliinihopea yhdistää antimikrobisen ja anti-inflammatorisen aktiivisuuden hilliten haavainfektion kehittymistä. Tuotetta käytetään laajalti palovamman hoidossa, mutta vain harvoissa tapauksissa on sitä raportoitu TENS-potilaiden hoidossa [18].

Läketieteellisessä kirjallisuudessa ei ole standardoitua hoitoprotokollaa TENS-potilaiden haavanhoidossa. Yhtenäisten ohjeiden aikaansaamisen vaikeus johtuu ainakin osittain sekä taudin että potilaiden luontaisesta monimutkaisuudesta.

Julkaisimme hiljattain tutkimuksen, missä analysoimme sairaalassamme hoidetut TENS-potilaat 10-vuoden aikajakson aikana [19]. Tässä retrospektiivisessä analyysissä analysoimme





seuraavia tekijöitä: ikä, sukupuoli, samanaikaiset sairastumiset, allergiat, viive saapumisessa palovamma-keskukseen, maligniteetit, veriarvot, SCORTEN, lääkkeet, sidokset, infektiot, bakteeriviljelyt, neste-resuskitaatio, limakalvo-oireet, hoidossa mukana olevat ammattiryhmät, komplikaatiot ja kuolleisuus.

Tutkimusaikana sairaalaamme otettiin noin kuusi potilasta vuodessa, joilla oli joko TENS (altistus pinta-ala >30 % TBSA), Steven-Johnsonin oireyhtymä (SJS, <10 % TBSA) tai SJS/TENS (10-30 % TBSA). SCORTEN-arvot laskettiin kullekin potilaalle, minkä jälkeen laskettiin kunkin ryhmän keskimääräinen pistemäärä. SJS:ssä keskimääräinen pistemäärä oli 1,3 (kuolleisuus 3,2 %), SJS/TEN 1,8 (kuolleisuus 12,1 %) ja TENS 2,9 (kuolleisuus 35,3 %). Limakalvopinnat olivat hyvin mukana kaikissa ryhmissä. Suun limakalvo oli tavallisin limakalvo, jota seurasi silmän sidekalvon ja perineaalinen alue.

Keskimääräinen aika oireiden puhkeamisesta sairaalaan saapumiseen oli 96 tuntia TEN-ryhmässä, 72 tuntia SJS-ryhmässä ja 24 tuntia SJS/TEN-ryhmässä. Reaktion syy määritettiin 82 % SJS-ryhmästä, 67 % SJS/TEN-ryhmästä ja 79 % TEN-ryhmästä. Yleisin laukaiseva lääkeryhmä oli antikonvulsantit (25 %), jota seuraa allopurinoli (20 %) ja antibiootit (19 %). Antikonvulsanteista lääkkeistä yleisin oli fenytoiini (16 %), minkä jälkeen karbamazepine (8 %) ja lamotrigriini (2 %). Antibiootti-ryhmässä sulfa-trimetopriimiyhdistelmä oli kaikkein yleisin (6 %), jota seurasi keftriaksoni, kefaleksiini, vankomysiini, amoksisilliini, piperasilliini-tatsobaktaami, siprofloksasiini, doksisykliini ja klarithromysiini (2 % kukin). Taudin aiheuttajan altistuspäivien mediaani oli 12 päivää TEN-ryhmässä, 11 päivää SJS/TEN-ryhmässä ja 17,5 päivää SJS-ryhmässä. Aikaisempi altistuminen haavoittuvasta aineesta oli 15 % TEN-potilaista, 31 % SJS/TEN-potilaista ja 21 % SJS-potilaista.

Eri ammattiryhmien osallistuminen hoitoon oli vaihteleva. Dermatologia oli mukana 100 % tapauksista riippumatta diagnoosista ja ravitsemusterapeutti kaikissa SJS/TEN- ja TEN-tapa-

## **Yleensä kaikki potilaat tarvitsevat huolellista nestetasapainoa, elektrolyyttihäiriöiden korjaamista, hengitystoiminnan ylläpitämistä, ravitsemusta, infektioiden torjuntaa ja kivun hallintaa.**

uksissa. Plastiikkakirurgia oli mukana noin puolessa SJS/TEN- ja TEN-potilaista vastaten pääasiassa haavanhoidosta. Palovammakeskuksen tiloissa hoidettiin 74 % TEN-potilaista, 57 % SJS/TEN-potilaista ja 21 % SJS-potilaista. Silmätaudit ja tehohoito-osasto olivat mukana yli 70 % SJS/TEN- ja TEN-potilaiden hoidosta.

Lääkehoito vaihteli ja muuttui tutkimusjakson aikana. Suurin osa TEN-potilaista (77,8 %) ja SJS/TEN-potilaista (71,4 %) sai IVIG-hoitoa. Annettu IVIG annos oli 2-5 g/kg/vrk kolmen päivän ajan, kun syklosporiiniannos vaihteli 3-5 mg/kg/vrk oraalisesti tai suonensisäisesti keskimäärin seitsemän päivän ajan. Ennustettu kuolleisuus laskettiin SCORTENin perusteella ja verrattiin havaittuun kuolleisuuteen. Vakioitu kuolleisuusaste laskettiin jokaiselle potilaalle. Ennustettu kuolleisuus ryhmässä, jota hoidettiin syklosporiinilla, oli 2,4. Havainnointi kuolleisuus oli 1, jolloin vakioitu kuolleisuus oli 0,42 (eloonjäämisen hyöty). Ennustettu kuolleisuus hoidetuista potilaista IVIG oli 7,7. Havainneessa kuolleisuus oli 11, jolloin vakioitu kuolleisuus oli 1,43 (vähentynyt selviytyminen).

Haavanhoidossa käytetyt sidokset olivat hyvin vaihtelevia. Yleisimpiä olivat keittosuola-taitokset (22 %), antibakteeriset sidokset (17 %), hopeasulfa-diatsiini (14 %), steroidi-voiteet (15 %), vaseliini-taitos (14 %) ja silikonipäällysteinen sidos (7 %). Rakkulat revidoitiin 44 %:lla TEN-potilaista, 14 % SJS/TEN-potilaista ja 7 % SJS-potilaista.

Nesteresuskitaatio oli hyvin samanlainen diagnoosista riippumatta. SJS-potilailla oli keskimäärin 3103 ml elvytysnestettä ensimmäisten 24 tunnin aikana. SJS/TEN-potilailla oli 3175 ml ja potilailla, joilla oli TENS 3714 ml. Positiivinen virtsanviljely havaittiin 34,3 % potilaista, positiivinen ysköksen viljelmä 24,8 %, positiivinen veriviljely 14,9 % ja vain 3 % positiivisella haavaviljely.

Kokonaiskuolleisuus oli 20,9 % Yleisimpiä kuolemansyitä olivat monielinvaurio (36 %) ja suoliperforaatio (21,4 %). Muita syitä olivat sepsis, sydämenpysähdys ja ARDS. Kaikilla potilailla, joilla oli suoliperforaatio, TBSA oli yli 30 %. Kuolleet potilaat olivat vanhempia (65,57 vs. 53,26 vuotta), heillä oli suurempi TBSA (38 vs 20 %) ja pidempi sairaalahoido (28,5 vs. 20,37 päivää). Kuolleista 76 prosenttia oli miehiä ja aasialaisilla oli suurempi kuolleisuus kuin muilla.

### **Pohdinta**

Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi, myrkyllinen epidermaalinen nekrolyysi ovat limakalvojen yliherkkyysoireyhtymiä lääkkeille tai niiden aineenvaihduntatuotteille. TENS on kaikkein vakavin, mikä merkitsee yli 30 % koko kehon pinta-alasta. Näiden potilaiden hoito vaatii yleensä suurta moniammatillista ryhmää sekä lääke- että haavanhoidon onnistumiseksi.

Reaktion aiheuttajat tunnistetaan noin 70-80 %:lla potilaista. Yleisimmät aiheuttajat olivat fenytoiini, karbamatsiini ja sulfa-trimetopriimi. Kaikki antikonvulsantit olivat aromaattisia, joiden kirjallisuus on osoittanut olevan suuri riski tämän tyyppiselle reaktiolle [18]. Viimeaikaiset todisteet ovat osoittaneet, että nämä reaktiot voidaan ennustaa geneettisellä testauksella [3,6,9,13,21]. Tulevaisuudessa lääkärit voivat testata sellaisia geneettisiä tekijöitä, jotka liittyvät tähän vakavaan reaktioon ennen tiettyjen lääkkeiden määräämistä.

Asianmukainen haavanhoido estää lämpöhäviötä, dehydraatiota, sekundaarista infektiota ja arpeutumista. Usein käytetty keittosuola-taitos ei ole ideaalinen valinta, se vaatii useita sidoksen vaihtoja, jotka häiritsevät epiteelisaatiota ja saattavat siten viivästyttää haavan paranemista. Palovammakirjallisuus tukee nanokris-

talli-hopea sidoksia, koska sillä on pieni riski yliherkkyyksireaktioille, on helppo-käyttöinen, anti-bakteerinen ja mahdollistaa harvoin tapahtuvan sidosvaihdon [18,25]. Positiivisten haavojen viljelmien alhainen määrä materiaalissamme (3 %) puhuu sopivasta haavanhoidosta.

Kuten odotettiin, kuolleisuus lisääntyy taudin vakavuuden kasvaessa; TEN-potilailla oli korkeimmat SCORTEN-pisteet. On mielenkiintoista, että TEN-ryhmän potilailla kesti pidempään tulla sairaalaan ja pitempään tehdä diagnoosi. Viivästynyt aika hoitoon pääsyyn johtaa korkeampaan kuolleisuuteen [14]. Guillaume ym. osoittivat keskimääräisen ajan altistavan lääkkeen aloittamisesta olevan 13,6 päivää TEN:n oireiden alkamiseen [13]. Tämä oli hyvin samanlainen meidän tutkimuksessa (12 vuorokautta), vaikka meillä oli enemmän potilaita, jotka olivat aikaisemmin altistuneet lääkkeelle (15-30 %).

Kirjallisuus on pysynyt kiistanalaisena IVIg:n ja steroidien käytöstä [29-31]. Äskettäin IVIg:n käytön meta-analyysi tässä potilasryhmässä osoitti kuolleisuuden vähenevän vain lapsipotilailla [32].

Yhteenvetona, Stevens-Johnsonin oireyhtymä, SJS/TENS ja TENS on monitekijäinen sairausryhmä, joiden hoitoon on kirjallisuudessa suositeltu moninaisia algoritmeja. Hoidon onnistumisen kannalta on tärkeää yhdenmukaistaa hoito ja käyttää hyväkseen moni-ammattillista hoitoryhmää. ♦

#### LÄHTEET

- Pereira F, Mudgil A, Rosmarin D: toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol* 2007;56(2):181-200.
- Rzany B, Mockenhaupt M, Baur S, et al. Epidemiology of erythema exudativum multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis in Germany (1990-1992): structure and results of a population-based registry. *J Clin Epidemiol* 1996;49(7):769-73.
- Saiag P, Caumes E, Chosidow O, Revuz J, Roujeau J-C. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Journal of American Dermatology* 1992;26(4):567-74. doi:10.1016/0190-9622(92)70082-Q.
- Boorboor P, Vogt PM, Bechara FG, et al. Toxic epidermal necrolysis: Use of Biobrane® for skin coverage reduces pain, improves mobilisation and decreases infection in elderly patients. *Burns* 2008;34(4):487-92. doi:10.1016/j.burns.2007.06.008.
- Abela C, Hartmann CEA, De Leo A, et al. Toxic epidermal necrolysis (TEN): The Chelsea and Westminster Hospital wound management algorithm. *J Plast Reconstr Aesthet Surg* 2014;67(8):1026-32. doi:10.1016/j.bjps.2014.04.003.
- Palmieri T, Greenhalgh D, Saffle J, Spence R, Peck M, Jeng J, Mozingo D, Yowler C, Sheridan R, Ahrenholz D, Caruso DM, Foster KN, Kagan RJ, Voigt DW, Purdue GF, Hunt JL, Wolf S, Molitor F: A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centers at the end of the twentieth century. *J Burn Care Rehabil* 2002 Mar-Apr;23(2):87-96.
- Wei C-Y, Ko T-M, Shen C-Y, Chen Y-T. A Recent Update of Pharmacogenomics in Drug-induced Severe Skin Reactions. *DMPK* 2012;27(1):132-41. doi:10.2133/dmpk.DMPK-11-RV-116.
- Fernando SL. The management of toxic epidermal necrolysis. *Australasian Journal of Dermatology* 2012;53(3):165-71. doi:10.1111/j.1440-0960.2011.00862.x.
- Schwartz R, McDonough P, Lee B. Toxic epidermal necrolysis. *Journal of American Dermatology* 2013;69(2):173.e1-173.e13. doi:10.1016/j.jaad.2013.05.003.
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, Roujeau JC, Revuz J, Wolkenstein P. SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol* 2000;115(2):149-53. doi:10.1046/j.1523-1747.2000.00061.x.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A, et al. Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis: Assessment of Medication Risks with Emphasis on Recently Marketed Drugs. The EuroSCAR-Study. *J Invest Dermatol* 2007;128(1):35-44. doi:10.1038/sj.jid.5701033.
- Cheng C-Y, Su S-C, Chen C-H, Chen W-L, Deng S-T, Chung W-H. HLA Associations and Clinical Implications in T-Cell Mediated Drug Hypersensitivity Reactions: An Updated Review. *Journal of Immunology Research* 2014;1-8. doi:10.1155/2014/565320.
- Wang W, Hu F-Y, Wu X-T, An D-M, Yan B, Zhou D. Epilepsy & Behavior. *Epilepsy & Behavior* 2010;37:16-9. doi:10.1016/j.yebeh.2014.05.025.
- Mahar PD, Wasiak J, Hii B, et al. A systematic review of the management and outcome of toxic epidermal necrolysis treated in burns centers. *Burns* 2014;1-10. doi:10.1016/j.burns.2014.02.006.
- Kirchhof M, Miliszewski M, Sikora S, Papp A, Dutz J: Retrospective review of Stevens-Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis treatment comparing intravenous immunoglobulin with cyclosporine. *J Am Acad Dermatol* 2014, 71(5):941-7.
- Dodiuk-Gad R, Oltgeanu C, Jescchke M, Cartotto R, Fish J, Shear J: Treatment of toxic epidermal necrolysis in North America. *JAAD* 2015 Nov;73(5):876-7.e2.
- Bhattacharya S, Gupta V, Khanna A, Tripathi HN, Nigam B. Collagen sheet dressings for cutaneous lesions of toxic epidermal necrolysis. *Indian J Plast Surg* 2011;44(3):474. doi:10.4103/0970-0358.90826.
- Asz J, Asz D, Moushey R, Seigel J, Mallory SB, Foglia RP. Treatment of toxic epidermal necrolysis in a pediatric patient with a nanocrystalline silver dressing. *Journal of Pediatric Surgery* 2006;41(12):e9-e12. doi:10.1016/j.jpedsurg.2006.08.043.
- Papp A, Sikora S, Evans M, Song D, Kirchhof M, Miliszewski M, Dutz J: Treatment of Toxic Epidermal Necrolysis by a Multidisciplinary Team. A Review of Literature and Treatment Results. *Burns* 2018;44:807-15.
- Phillips E, Chung W, Mockenhaupt M, Roujeau J, Mallal S. Drug hypersensitivity: Pharmacogenetics and clinical syndromes. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 2011;127(S):60-6. doi:10.1016/j.jaci.2010.11.046.
- Tangamornsuksan W, Chaiyakunapruk N, Somkrua R, Lohitnavy M, Tassaneeyakul W. Relationship Between the HLA-B\*1502 Allele and Carbamazepine-Induced Stevens-Johnson Syndrome and Toxic Epidermal Necrolysis. *JAMA Dermatol* 2013;149(9):1025. doi:10.1001/jamadermatol.2013.4114.
- Huang S-H, Yang P-S, Wu S-H, et al. Aquacel® Ag with Vaseline gauze in the management of toxic epidermal necrolysis (TEN). *Burns* 2010;36(1):121-6. doi:10.1016/j.burns.2009.02.018.
- Pianigiani E, Ierardi F, Taddeucci P, et al. Skin allograft in the treatment of toxic epidermal necrolysis (TEN). *Dermatol Surg* 2002;28(12):1173-6.
- Bradley T, Brown RE, Kucan JO, Smoot EC, Hussmann J. Toxic epidermal necrolysis: a review and report of the successful use of Biobrane for early wound coverage. *Ann Plast Surg* 1995;35(2):124-32.
- Khundkar R, Malic C, Burge T. Use of Acticoat™ dressings in burns: What is the evidence? *Burns* 2010;36(6):751-8. doi:10.1016/j.burns.2009.04.008.
- Mahar PD, Wasiak J, Cleland H, et al. Secondary Bacterial Infection and Empirical Antibiotic Use in Toxic Epidermal Necrolysis Patients. *Journal of Burn Care & Research* 2014;1. doi:10.1097/BCR.000000000000062.
- Saffle JR. The Phenomenon of "Fluid Creep" in Acute Burn Resuscitation. *Journal of Burn Care & Research* 2007;28(3):382-95. doi:10.1097/BCR.0b013e318053d3a1.
- Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J, Penso D, Touraine R. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Arch Dermatol* 1987;123(9):166-70.
- Walsh S, Creamer D. IVIg in TEN: time to re-evaluate the efficacy of intravenous immunoglobulin in the management of toxic epidermal necrolysis. *British Journal of Dermatology* 2012;167(2):230-31. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.11032.x.
- Roongpisuthipong W, Prompongsa S, Klangjareonchai T. Retrospective Analysis of Corticosteroid Treatment in Stevens-Johnson Syndrome and/or Toxic Epidermal Necrolysis over a Period of 10 Years in Vajira Hospital, Navamindradhiraj University, Bangkok. *Dermatology Research and Practice* 2014;2014(6):1-5. doi:10.1097/00003246-200211000-00029.
- Huang YC, Li YC, Chen TJ. The efficacy of intravenous immunoglobulin for the treatment of toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *British Journal of Dermatology* 2012;167(2):424-32. doi:10.1111/j.1365-2133.2012.10965.x.
- Mosier MJ, DeChristopher PJ, Gamelli RL. Use of Therapeutic Plasma Exchange in the Burn Unit. *Journal of Burn Care & Research* 2013;34(3):289-98. doi:10.1097/BCR.0b013e318283d18c.
- Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, Ricci F, Didona D, Didona B. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *Journal of American Dermatology* 2014;71(2):278-83. doi:10.1016/j.jaad.2014.04.044.