

DỊ ỨNG THUỐC

I. ĐỊNH NGHĨA

Dị ứng thuốc (drug allergy) là những phản ứng quá mức, bất thường, có hại cho cơ thể người bệnh khi dùng hoặc tiếp xúc với thuốc (có sự kết hợp dị nguyên với kháng thể hoặc yếu tố tương đương), do đã có giai đoạn mẫn cảm. Dị ứng thuốc không phụ thuộc vào liều lượng thuốc, có tính mẫn cảm chéo, với một số triệu chứng và hội chứng lâm sàng nhất định, thường có biểu hiện ngoài da và rất ngứa. Nếu dùng lại thuốc đó hoặc họ hàng với nó thì phản ứng dị ứng sẽ xảy ra nặng hơn và có thể tử vong.

II. PHÂN BIỆT DỊ ỨNG THUỐC VỚI MỘT SỐ PHẢN ỨNG CÓ HẠI KHÁC DO THUỐC

- Đặc ứng thuốc (idiosyncrasy): là tình trạng một cá thể nhạy cảm bất thường, đặc biệt và bất ngờ với một loại thuốc nào đó với liều lượng rất thấp so với liều điều trị, gặp ở một số ít người, không liên quan đến tác dụng dược lý quen biết. Ví dụ: tình trạng thiếu máu do phenytoin hay suy tủy xương do chloramphenicol...

- Không dung nạp thuốc (intolerance): đây là phản ứng kích liệt, đặc biệt của cơ thể đối với một loại thuốc với liều bình thường, có khuynh hướng di truyền. Triệu chứng lâm sàng giống ngộ độc thuốc chỉ xảy ra riêng biệt trên một số ít người, bệnh không phát triển mạnh hơn hay nguy hiểm hơn

khi dùng lại chính thuốc đó. Ví dụ: uống một vài giọt thuốc atropin có thể làm giãn đồng tử hoặc hạ huyết áp, hay ngủ kéo dài 16 giờ sau khi uống 1 viên thuốc kháng histamin.

- Độc tính của thuốc (drug toxicity): xảy ra ở bất kỳ người nào hoặc nhiều người khi cùng dùng một khối lượng thuốc khá lớn hoặc với liều thấp khi người bệnh già yếu, suy giảm chức năng một số cơ quan (gan, thận,...) hoặc thuốc có độc tính cao. Ví dụ: chlorpromazin liều cao sẽ làm hạ huyết áp và có thể tử vong.

- Tác dụng phụ của thuốc (side effect): là tác động không mong muốn do thuốc, có thể đoán trước được với một loại thuốc nhất định, ngoài tác dụng điều trị. Ví dụ: atropin gây khô miệng, các thuốc chống viêm không steroid gây loét dạ dày,...

- Tác dụng thứ phát của thuốc (secondary effect): biểu hiện lâm sàng giống nhau sẽ xảy ra trên những người cùng dùng một loại thuốc nào đó liều cao, kéo dài. Ví dụ: hội chứng giả Cushing sau khi dùng corticoid hoặc loạn khuẩn, nhiễm nấm, thiếu vitamin sau dùng kháng sinh,...

III. BIỂU HIỆN LÂM SÀNG DỊ ỨNG THUỐC (Xem bảng 11.2)

Bảng 11.2. Biểu hiện lâm sàng dị ứng thuốc

Vị trí	Biểu hiện lâm sàng
Toàn thân	Sốc phản vệ, hạ huyết áp, sốt, viêm mạch, sung hạch, bệnh huyết thanh.
Da	Mày đay, phù Quincke, sẩn ngứa, viêm da tiếp xúc, mẫn cảm ánh sáng, đỏ da toàn thân, hồng ban nhiễm sắc cố định, hội chứng Stevens-Johnson, Lyell.
Phổi	Khó thở, viêm phế nang.
Gan	Viêm gan, tổn thương tế bào gan.
Tim	Viêm cơ tim
Thận	Viêm cầu thận, hội chứng thận hư
Máu	Ban xuất huyết giảm tiểu cầu, thiếu máu tán huyết, giảm bạch cầu hạt.

IV. MỘT SỐ HỘI CHỨNG LÂM SÀNG DỊ ỨNG THUỐC

1. Mày đay

Là biểu hiện hay gặp và thường là biểu hiện ban đầu của các trường hợp dị ứng thuốc khác, xuất hiện và biến mất nhanh. Tổn thương cơ bản là sẩn phù rất ngứa. Mày đay cấp kéo dài < 6 tuần, mày đay mạn kéo dài ≥ 6 tuần.

2. Phù Quincke (phù mạch)

Xuất hiện sau khi dùng thuốc vài phút hoặc vài giờ, chậm hơn so với mày đay, biểu hiện trong da và tổ chức dưới da có từng đám sưng nề, đường kính từ 2 - 10cm, thường xuất hiện ở những vùng da có tổ chức lỏng lẻo: môi, cổ, quanh mắt, bụng, bộ phận sinh dục, thanh quản, ruột, dạ dày, não, tử cung. Phù Quincke thường không gây sốt, không ngứa, màu da ít thay đổi.

3. Phản ứng phản vệ

Phản vệ là phản ứng dị ứng tức qua trung gian IgE, gây phá hủy tế bào mast và bạch cầu ái kiềm, làm giải phóng hàng loạt các chất trung gian hoạt mạch. Biểu

hiện lâm sàng của phản vệ khá đa dạng, thường xảy ra chớp nhoáng sau dùng thuốc từ vài giây đến vài giờ, khởi đầu bằng cảm giác lạ thường (bồn chồn, hoảng hốt, sợ chết,...). Sau đó xuất hiện nhanh các triệu chứng ở một hoặc nhiều cơ quan như tim mạch, hô hấp, tiêu hoá, da,... với những biểu hiện như ngứa ran khắp người, đau quặn bụng, đại tiểu tiện không tự chủ, mạch nhanh, nhỏ, huyết áp tụt hoặc không đo được, khó thở, khô khè, thở rít. Trên lâm sàng, phản vệ được chia làm 4 mức độ:

- Độ 1 (nhẹ): chủ yếu các biểu hiện ngoài da, niêm mạc như mày đay, ngứa, phù mạch.
- Độ II (nặng): có ít nhất biểu hiện ở nhiều cơ quan.
- Độ III (nguy kịch): biểu hiện ở nhiều cơ quan với mức độ nặng hơn.
- Độ IV: ngừng tuần hoàn, ngừng hô hấp.

4. Chứng mất bạch cầu hạt

Sốt cao đột ngột, sức khoẻ giảm sút nhanh, loét hoại tử niêm mạc mắt, miệng, họng, cơ quan sinh dục; viêm phổi, viêm tắc tĩnh mạch, nhiễm khuẩn huyết, dễ dẫn tới tử vong.

5. Bệnh huyết thanh

Do tiêm huyết thanh hoặc các protein dị thể, xuất hiện từ ngày thứ 2 đến ngày thứ 14 sau khi dùng thuốc. Bệnh nhân mệt mỏi, chán ăn, mất ngủ, buồn nôn, đau khớp, sưng nhiều hạch, sốt cao 38°C - 39°C, có thể viêm gan, viêm thận, có thể có mày đay toàn thân.

6. Viêm da dị ứng tiếp xúc

Thường xảy ra sau ít giờ tiếp xúc với thuốc, người bệnh thấy ngứa dữ dội, nổi ban đỏ, mụn nước, phù nề các vùng da hở, vùng tiếp xúc với thuốc.

7. Đỏ da toàn thân

Đỏ da toàn thân là tình trạng đỏ da diện rộng hoặc toàn thân như tôm luộc, gồm hai giai đoạn: đỏ da và bong vảy trắng.

8. Hồng ban nút

Sau một vài ngày dùng thuốc, bệnh nhân sốt cao, đau mô toàn thân, xuất hiện nhiều nút to nhỏ nổi lên mặt da, nhẵn đỏ, ấn đau, vị trí ở giữa trung bì và hạ bì, tập trung nhiều ở mặt dưới của các chi, đôi khi xuất hiện trên thân mình và mặt. Tổn thương chuyển màu giống bầm máu và lui dần sau một vài tuần.

9. Hồng ban nhiễm sắc cố định

Bệnh xuất hiện sau vài giờ hoặc vài ngày sau dùng thuốc. Người bệnh sốt nhẹ, mệt mỏi, trên da xuất hiện nhiều ban lúc đầu đỏ, sau màu sẫm, ở môi, tứ chi, thân mình. Bệnh sẽ xuất hiện ở chính vị trí đó nếu những lần sau lại dùng thuốc đó hoặc các thuốc giống nó.

10. Hồng ban đa dạng

Sau dùng thuốc, người bệnh thường mệt mỏi, sốt và xuất hiện nhiều dạng tổn thương da: ban đỏ, sẩn, mụn nước, bóng nước, thường có ban hình bia bắn, tiến triển cấp tính toàn thân.

11. Hội chứng Stevens - Johnson

Đặc trưng của hội chứng này là loét các hốc tự nhiên (trên 2 hốc hay gặp ở mắt và miệng) và có nhiều dạng

tổn thương da: bóng nước, diện tích da tổn thương < 10% diện tích da cơ thể, có thể kèm theo tổn thương gan thận, thể nặng có thể gây tử vong.

12. Hội chứng Lyell

Là tình trạng nhiễm độc hoại tử da nghiêm trọng nhất đặc trưng bởi dấu hiệu Nikolsky dương tính (dễ bong tuột da), tỷ lệ tử vong cao. Bệnh nhân quá mệt mỏi, sốt cao, trên da xuất hiện các mảng đỏ hoặc chấm xuất huyết, sau đó lớp thượng bì tách khỏi da, khe động tới là trợt ra từng mảng. Diện tích da tổn thương > 30% da cơ thể, có thể viêm gan, thận, tình trạng người bệnh thường rất nặng, nhanh dẫn tới tử vong.

13. Ban dạng mụn mủ cấp tính (AGEP)

AGEP là thể dị ứng hiếm gặp (~ 1:100 000 người bệnh điều trị), 90% gây ra do thuốc. Dấu hiệu lâm sàng quan trọng là sự xuất hiện nhanh của rất nhiều mụn mủ vô khuẩn rải rác trên da, thường 3 đến 5 ngày sau dùng thuốc. Người bệnh có biểu hiện sốt, tăng bạch cầu trong máu, đôi khi có tăng bạch cầu ái toan nhưng không tổn thương các niêm mạc.

Có thể gây ra do các thuốc sulfamid, terbinafin, quinolon, hydroxychloroquine, diltiazem, pristnamy, ampicillin, amoxicillin...

14. Phản ứng dị ứng thuốc toàn thể có tăng bạch cầu ái toan (DRESS hoặc DiHS)

Là một thể dị ứng thuốc nặng, biểu hiện lâm sàng với các triệu chứng: mệt mỏi, sốt cao 39 - 40°C, viêm họng, nổi hạch, ban đỏ và tổn thương nội tạng, thường xuất hiện 1 đến 8 tuần sau khi tiếp xúc với thuốc. Khoảng 50% người bệnh có biểu hiện viêm gan, 30% người bệnh tăng BC ái toan, 10% viêm thận và khoảng 10% viêm phổi, đôi khi có rụng tóc.

Thường gây ra do sulfamid, phenobarbital, sulfasal, carbamazepin, phenytoin, dapson, allopurinol, diltiazem, oxicam, NSAIDs, Atenolol, muối vàng, azathioprin, isoniazid, captopril, ethambutol, doxycyclin...

V. CHẨN ĐOÁN DỊ ỨNG THUỐC

- Có quá trình dùng thuốc nghi ngờ gây dị ứng.
- Phản ứng dị ứng xảy ra sau dùng thuốc.
- Có các triệu chứng, hội chứng của dị ứng thuốc (ngứa là dấu hiệu quan trọng).
- Tiền sử dị ứng (tiền sử dị ứng thuốc hoặc các dị ứng khác của cá nhân, gia đình).
- Xét nghiệm (XN): có ít nhất một XN (+) tùy theo thể lâm sàng hoặc loại xét nghiệm (test da hoặc định lượng IgE đặc hiệu với thuốc, test chuyển dạng lympho bào, RAST, phản ứng phân hủy tế bào mast...).

VI. ĐIỀU TRỊ

1. Điều trị sốc phản vệ

Phác đồ cấp cứu phản vệ theo "Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ" ban hành kèm theo Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29-12-2017 của Bộ Y tế.

a. Xử trí ngay tại chỗ

- Ngừng ngay tiếp xúc với dị nguyên (thuốc đang tiêm, uống, bôi, nhỏ mắt, mũi).
- Cho bệnh nhân nằm tại chỗ.
- Dùng thuốc: adrenaline là thuốc cơ bản để chống sốc phản vệ.
 - Adrenaline dung dịch 1/1.000, ống 1 mL = 1 mg, tiêm bắp ngay sau khi xuất hiện sốc phản vệ với liều như sau: 1/2 - 1 ống ở người lớn. Không quá 0,3 mL ở trẻ em (ống 1mL (1mg) + 9mL nước cất = 10mL sau đó tiêm 0,1mL/kg). Hoặc adrenaline 0,01 mg/kg cho cả trẻ em lẫn người lớn. Tiếp tục tiêm adrenaline liều như trên 10-15 phút/lần cho đến khi huyết áp trở lại bình thường.
 - Nếu tình trạng tụt huyết áp nặng, đe dọa tử vong, ngoài đường tiêm bắp có thể tiêm adrenaline dung dịch 1/10.000 (pha loãng 1/10)

qua tĩnh mạch, bơm qua ống nội khí quản hoặc tiêm qua màng nhầy giáp.

- Ủ ấm, đầu thấp, chân cao, theo dõi huyết áp 10-15 phút/lần (nằm nghiêng nếu có nôn).

b. Các biện pháp khác

Tùy theo điều kiện trang thiết bị y tế và trình độ chuyên môn kỹ thuật của từng tuyến có thể áp dụng các biện pháp sau:

- Xử trí suy hô hấp: tùy theo tuyến cơ sở và mức độ khó thở có thể sử dụng các biện pháp sau đây:

- Thở oxy mũi, thổi ngạt.
- Bóp bóng Ambu có oxy.
- Đặt ống nội khí quản, thông khí nhân tạo. Mở khí quản nếu có phù thanh môn.
- Truyền tĩnh mạch chậm aminophylline 1mg/kg/giờ hoặc terbutaline 0,2μg/kg/phút. Có thể dùng:
 - Terbutaline 0,5mg (1mL), 1 ống dưới da ở người lớn và 0,2 mL/10kg ở trẻ em. Tiêm lại sau 6-8 giờ nếu không đỡ khó thở.
 - Salbutamol xịt định liều 100 μg, mỗi lần 4-5 nhát xịt, có thể 4-5 lần trong ngày.
 - Salbutamol 5mg khí dung khi có co thắt phế quản. Có thể khí dung 3 ống liên tiếp nếu khó thở không cải thiện.
 - Nếu tình trạng co thắt phế quản không cải thiện, có thể dùng các chế phẩm phối hợp fenoterol - ipratropium hoặc salbutamol ipratropium dạng khí dung hoặc xịt định liều.
- Thiết lập một đường truyền tĩnh mạch: adrenaline để duy trì huyết áp bắt đầu 0,1μg/kg/phút, điều chỉnh tốc độ theo huyết áp (2mg adrenaline/giờ cho người lớn 55kg).
- Các thuốc khác:
 - Methylprednisolone 1 - 2mg/kg/4 giờ hoặc hydrocortisone hemisuccinat 5mg/kg/giờ tiêm

tĩnh mạch (có thể tiêm bắp ở tuyến cơ sở). Dùng liều cao hơn nếu sốc nặng (gấp 2-5 lần).

- NaCl 0,9% 1-2 lít ở người lớn, không quá 10mL/kg ở trẻ em.
- Diphenhydramine 25mg hoặc dimedrol 10mg x 2 ống, tiêm bắp hay tĩnh mạch.

c. Điều trị phối hợp

- Uống than hoạt 1g/kg cân nặng nếu dị nguyên qua đường tiêu hoá.
- Băng ép chi phía trên chỗ tiêm (nếu dị nguyên theo đường tiêm).
- Chú ý:
 - Theo dõi bệnh nhân ít nhất 24 giờ sau khi huyết áp đã ổn định.
 - Sau khi sơ cứu nên tạm ngưng đường tiêm tĩnh mạch đùi.
 - Nếu huyết áp vẫn không lên sau khi truyền đủ dịch và adrenaline, thì có thể truyền thêm huyết tương, albumin (hoặc máu nếu mất máu) hoặc bất kì dung dịch cao phân tử sẵn có.
 - Điều dưỡng viên có thể dùng adrenaline dưới da theo phác đồ khi y, bác sĩ không có mặt.

2. Một số thể lâm sàng dị ứng thuốc

Mày đay, phù Quincke, bệnh huyết thanh, đỏ da toàn thân, các loại hồng ban...: thường dùng hai nhóm thuốc chính điều trị:

- Glucocorticoid (methylprednisolone, betamethasone, dexamethason, prednisolone...), liều dùng phụ thuộc vào thể lâm sàng và loại thuốc.
 - Thể nhẹ, ví dụ: uống prednisolone 5mg x 6 - 8 viên/ngày x 3 - 5 ngày hoặc methylprednisolone 16mg x 2 viên/ngày x 3 - 5 ngày.
 - Thể nặng, ví dụ: methylprednisolone (Solu-Medrol) 40mg x 2 - 4 lọ/ngày x 3 - 5 ngày. Sau đó dùng thuốc uống: prednisolone 5mg x 6 - 8 viên/ngày x 3 - 5 ngày hoặc methylprednisolone (Medrol) 16mg x 2 viên/ngày x 3-5 ngày.

- Kháng histamin H1: chlopheniramine, fexofenadine (Telfast), cetirizine (Cezil, Zyrtec), loratadin (Clarityne), desloratadin (Aerius), levocetirizine (Xyzal).

- Thể nhẹ, ví dụ: chlopheniramine 4mg x 2 viên/ngày x 3 - 5 ngày hoặc fexofenadine 180mg, uống 1 viên/ngày x 3 - 5 ngày.
- Nặng: dimedrol 10mg, tiêm bắp 2 - 4 ống x 3 - 5 ngày. Sau đó dùng uống: chlopheniramine 4mg x 2 viên/ngày hoặc desloratadin (Aerius), levocetirizine (Xyzal) 5mg, loratadin (Clarityne), cetirizine (Cezil, Zyrtec) 10mg x1 viên/ngày x 3 - 5 ngày.

3. Hội chứng Stevens - Johnson và Lyell

Áp dụng các khuyến cáo điều trị của Hội Da Liễu Anh năm 2016.

a. Bồi phụ nước, điện giải, dinh dưỡng, chống nhiễm trùng (giống điều trị bỏng)

- Bồi phụ nước, điện giải: dung dịch glucose 5% 500mL - 2000mL/ngày hoặc dung dịch NaCl 0,9%: truyền tĩnh mạch 3-5 ngày có thể dựa vào tiến triển lâm sàng và lượng nước tiểu để điều chỉnh lượng dịch truyền. Dựa vào điện giải đồ để bồi phụ các chất điện giải.

- Chống nhiễm trùng:

- Tại chỗ: thay vải trải giường hằng ngày. Vệ sinh các hốc tự nhiên thường xuyên. Bôi dung dịch Castellani vào những vùng da bị loét trợt. glycerin borat: bôi môi. Chỉ tra hydrocortisone vào mắt nếu không loét giác mạc, thông thường hay tra dung dịch CB2 ngày 2-4 lần. Sử dụng các loại gạc sinh học có tác dụng thấm hút mạnh như gạc collagen, polyurethane trong điều trị chăm sóc các tổn thương da diện rộng, tiết nhiều dịch viêm.
- Toàn thân: dùng kháng sinh, cân nhắc sử dụng các kháng sinh ít có nguy cơ dị ứng dựa vào phản ứng phân hủy tế bào mast hoặc xét nghiệm IgE đặc hiệu với thuốc. Thông thường hay dùng kháng sinh họ macrolide (ít gây dị ứng).

- Dinh dưỡng: nếu chưa loét loét đường tiêu hóa, cần cho ăn súp đủ số lượng và chất lượng (giàu protein và vitamin). Nếu có loét loét đường tiêu hóa: cung cấp năng lượng qua đường truyền tĩnh mạch.

d. Điều trị dị ứng thuốc

- Glucocorticoid: methylprednisolone (Solu-Medrol 40mg) hoặc depersolon 30mg x 2-4 lọ/ngày, tiêm tĩnh mạch 3-5 ngày đầu, sau đó giảm liều bằng thuốc uống. Prednisolone 5mg x 6-8 viên/ngày x 3-5 ngày hoặc medrol 16mg x 2 viên/ngày x 3-5 ngày. Cuối cùng prednisolone 5mg x 2-4 viên/ngày x 3-5 ngày hoặc Medrol 16mg x 1 viên/ngày x 3-5 ngày.

- Nếu có tổn thương nội tạng nặng: có thể dùng glucocorticoid liều rất cao, ngắn ngày (pulse therapy): methylprednisolone 500-1000mg: pha dịch truyền dung dịch NaCl 0,9% 250mL (hoặc dung dịch glucose 5% 250mL), truyền tĩnh mạch XXX giọt/phút x 3 ngày, sau đó giảm về liều uống hoặc tiêm truyền 1-2mg/kg/ngày.

- Kháng histamin H1: dimedrol 10mg x 2-4 ống/ngày. Tiêm bắp 3-5 ngày đầu, sau đó có thể dùng uống. Chlopheniramine 4mg x 2 viên/ngày hoặc desloratadin (Aerius), levocetirizine (Xyzal) 5mg, loratadin (Clarityne), cetirizine (Cezil, Zyrtec) 10mg, uống 1 viên/ngày x 3-5 ngày.

- Globulin miễn dịch truyền tĩnh mạch (IVIg): xem xét chỉ định trong các trường hợp tổn thương da diện rộng, nhiễm trùng kéo dài hoặc tổn thương nội tạng nặng không đáp ứng với các phương pháp điều trị khác; Liều dùng: truyền tĩnh mạch liều 0,5-1g/kg/ngày tùy mức độ tổn thương trong 3 ngày.

VII. BIỆN PHÁP HẠN CHẾ DỊ ỨNG THUỐC VÀ SPV

- Tuyên truyền việc sử dụng thuốc hợp lý, an toàn đúng chỉ định.

- Trước khi kê đơn thuốc, người thầy thuốc phải khai thác kỹ tiền sử dị ứng của người bệnh. Ở người bệnh có tiền sử dị ứng với thuốc, thức ăn,... rất dễ bị dị ứng khi dùng thuốc. Phải dự phòng SPV đối với những bệnh nhân mắc cảm, cân nhắc về liều lượng, đường dùng và tốc độ hấp phụ của thuốc dùng trong điều trị và chẩn đoán. Khi một bệnh nhân đã có tiền sử sốc phản vệ với một thuốc nào đó dù nhẹ cũng phải cố gắng tránh dùng lại, cần hiểu rõ các phản ứng chéo giữa các loại thuốc.

- Những trường hợp có tiền sử dị ứng và phải sử dụng các thuốc có nguy cơ gây dị ứng, phải thử test thuốc trước khi sử dụng, test âm tính mới được sử dụng.

- Phải chuẩn bị sẵn thuốc và dụng cụ cấp cứu SPV.

- Khi đang tiêm thuốc, nếu thấy có những cảm giác khác thường (bồn chồn, hốt hoảng, sợ hãi,...) phải ngừng tiêm và kịp thời xử lý như sốc phản vệ.

- Sau khi tiêm thuốc để người bệnh chờ 10-15 phút để phòng SPV xảy ra muộn hơn.

- Nội dung hộp thuốc cấp cứu sốc phản vệ:

- Adrenaline: 1mg - 1mL: 2 ống.
- Nước cất: 10mL: 2 ống.
- Bơm kim tiêm vô khuẩn: 10mL; 2 cái, 1mL: 2 cái.
- Hydrocortisone hemisuccinat 100mg hoặc methylprednisolone (Solu-medrol 40mg) hoặc depersolon 30mg: 2 ống.
- Cồn, bông, băng gạc vô trùng...
- Dây garo.
- Phác đồ cấp cứu phản vệ.

TÀI LIỆU THAM KHẢO

1. Bộ Y tế (2017). "Hướng dẫn phòng, chẩn đoán và xử trí phản vệ". Thông tư số 51/2017/TT-BYT ngày 29/12/2017.
2. Foster, Corey; Mistry, Neville F.; Peddi, Parvin F.; Sharma, Shivak (2010). "Allergy and Immunology" in Washington Manual of Medical Therapeutics, Copyright Lippincott Williams & Wilkins. The, 33rd Edition (8), 350-370.
3. Ruwen Böhm, Ehrhardt Proksch, Thomas Schwarz, Ingolf Cascorbi (2018). "Drug Hypersensitivity Diagnosis, Genetics, and Prevention". Dtsch Arztebl Int. 115(29-30), 501-512.
4. Brockow K1, Przybilla B2, Aberer W3, Bircher AJ4, B, et al (2015). "Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM)". Allergo J Int. 24(3), 94-105.
5. D Creamer, S A Walsh, P Dziewulski, et al (2016). "U.K. Guidelines for the Management of Stevens-Johnson syndrome/toxic Epidermal Necrolysis in Adults 2016". Br J Dermatol. 2016 Jun;174(6), 1194-227.