

Läkemedelsreaktioner i huden

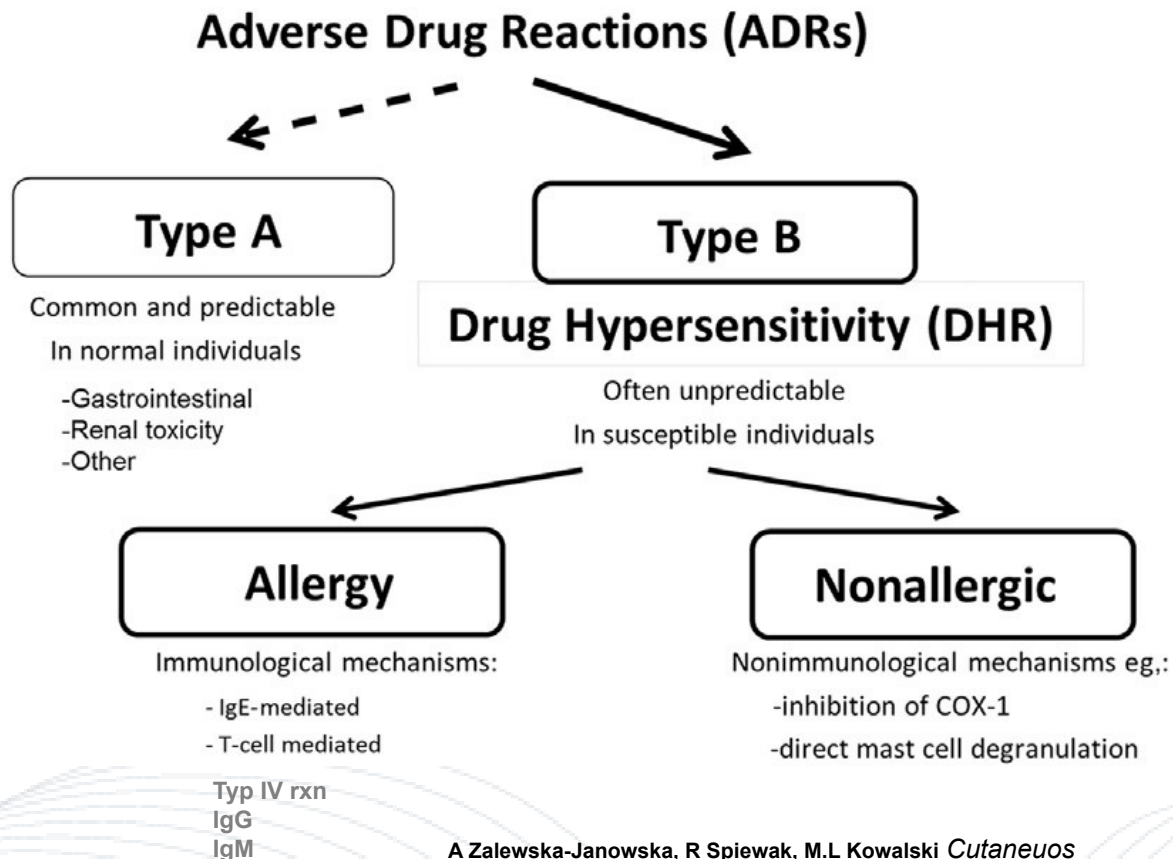
Maria Palmetun Ekbäck, Överläkare, PhD

Verksamhetschef Läkemedelscentrum

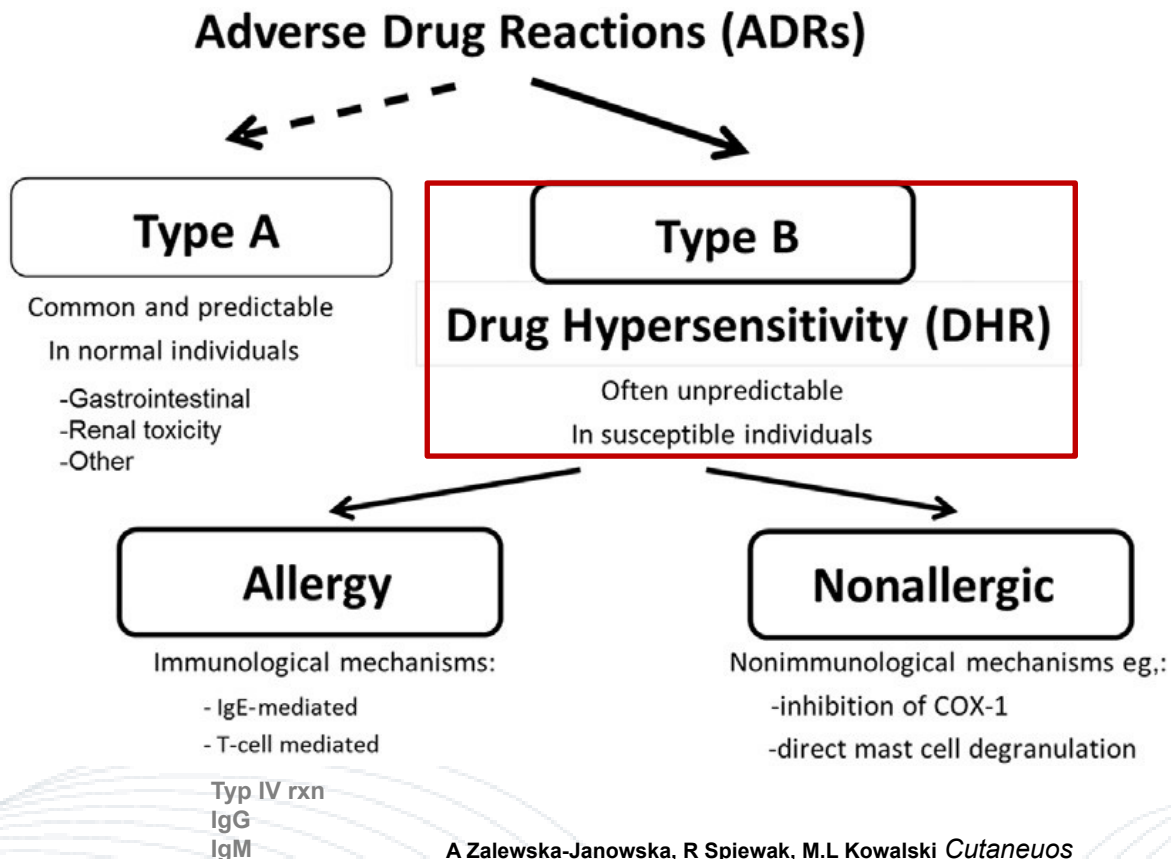
Läkemedelsreaktioner (ADRs) adverse drug reactions

- ADRs leder till sjukhusinläggningar i 6 %
- 9-10 % av sjukhuskostnaderna.

Läkemedelsreaktioner-Drug hypersensitivity DHRs



Läkemedelsreaktioner-Drug hypersensitivity DHRs



- Typ I - IgE medierad omedelbar reaktion
 - Urtikaria och angioödem- IgE medierad/direkt mastcellsfrisättande
- Typ II - cytotoxisk reaktion (IgG- eller IgM-antikroppar)
 - antikroppsmedierad immunreaktion (IgG eller IgM) riktas mot cellulära eller extracellulära matrixantigener, vilket resulterar i cellulär destruktion.
 - Yttrar sig som bullös pemfigoid eller pemfigus vulgaris (blåsor)
- Typ III - Immunkomplexmedierad reaktion
 - Antigen/antikroppscomplex (IgG) bildas i blodbanan och fälls ut i vävnader
 - Henoch schönleins purpura, vaskulit, reumatisk sjukdom, serumsjuka, glomerulonefrit
- Typ IV - Cellmedierad, fördröjd överkänslighetsreaktion



- Omedelbar reaktion inom 24 timmar
urtikaria/angioödem oftast inom 1 timme

- Fördröjd läkemedelsreaktion efter 24 timmar

- Vid läkemedelsallergi kan man troligen ersätta läkemedlet utifrån att man väljer en annan kemisk struktur – exempel penicillinallergi
- Vid icke allergisk överkänslighet måste hela läkemedelsgruppen undvikas- exempel NSAID:s

Mentometerfråga

- Kan man utifrån utslaget uttala sig om vilket läkemedel patienten har reagerat på?

1) Ja ibland

2) Nej aldrig

3) Oftast

Läkemedelsreaktioner i huden snabba och långsamma

Urtikaria

Angioödem

Exantem

Vaskulit

Erytem + makulopapulösa +/-vesikulösa förändringar

Stevens-Johnson syndrom och Toxisk epidermal nekrolys

Psoriasiformt utslag

Akneiforma utslag

Lichenoida utslag

AGEP (akut generaliserad exantematös pustulos)

(Endogent kontakteksem)

Fixt läkemedelsutslag

Lupus erythematosus liknande

Håravfall

DRESS

Makulopapulösa morbilliforma exantem- absolut vanligaste uttrycket



- Läkemedlet eller en pro-drug binder till major histocompatibility complex molekyler, T-cells receptorer, eller båda och stimulerar till CD4+ och CD8 + svar.

Morbilliformt exantem

- Vanligaste hudutslaget (75%) av hudutslag vid läkemedelsreaktion.
- Anses förekomma hos ungefär 2% av sjukhusvårdade på skandinaviska sjukhus (data från 2006)

Antibiotika är den vanligaste orsaken till läkemedelsreaktioner i huden.

34-39%

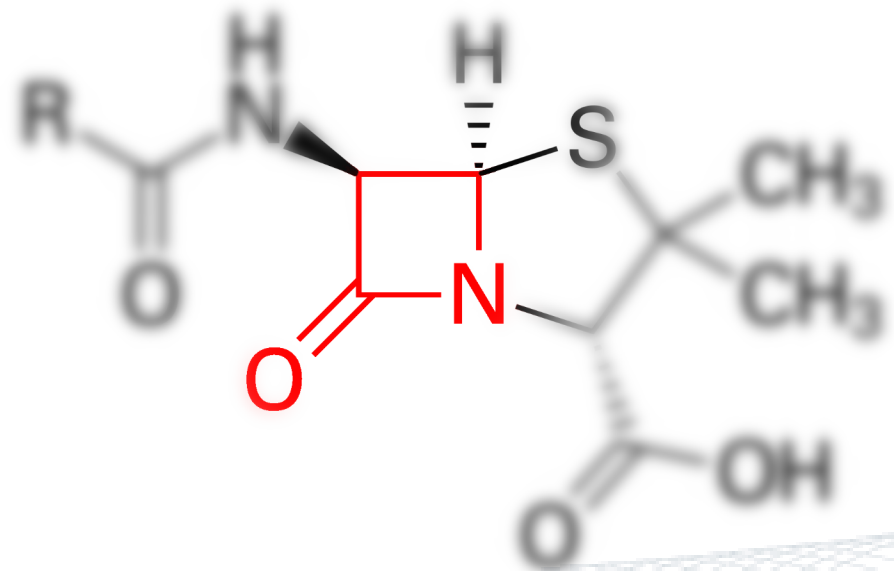
Mokhtari F, Nikyar Z, Naeini BA, et al. *Adverse cutaneous drug reactions Eight year assessment in hospitalized patients* **J ResMed Sci** 2014; **19**: 720–725

Naldi L, Conforti A, Venegoni M, et al. *Cutaneous reactions to drugs. An analysis of spontaneous reports in four Italian regions.* **Br J Clin Pharmacol** 1999; **48**: 839–846.

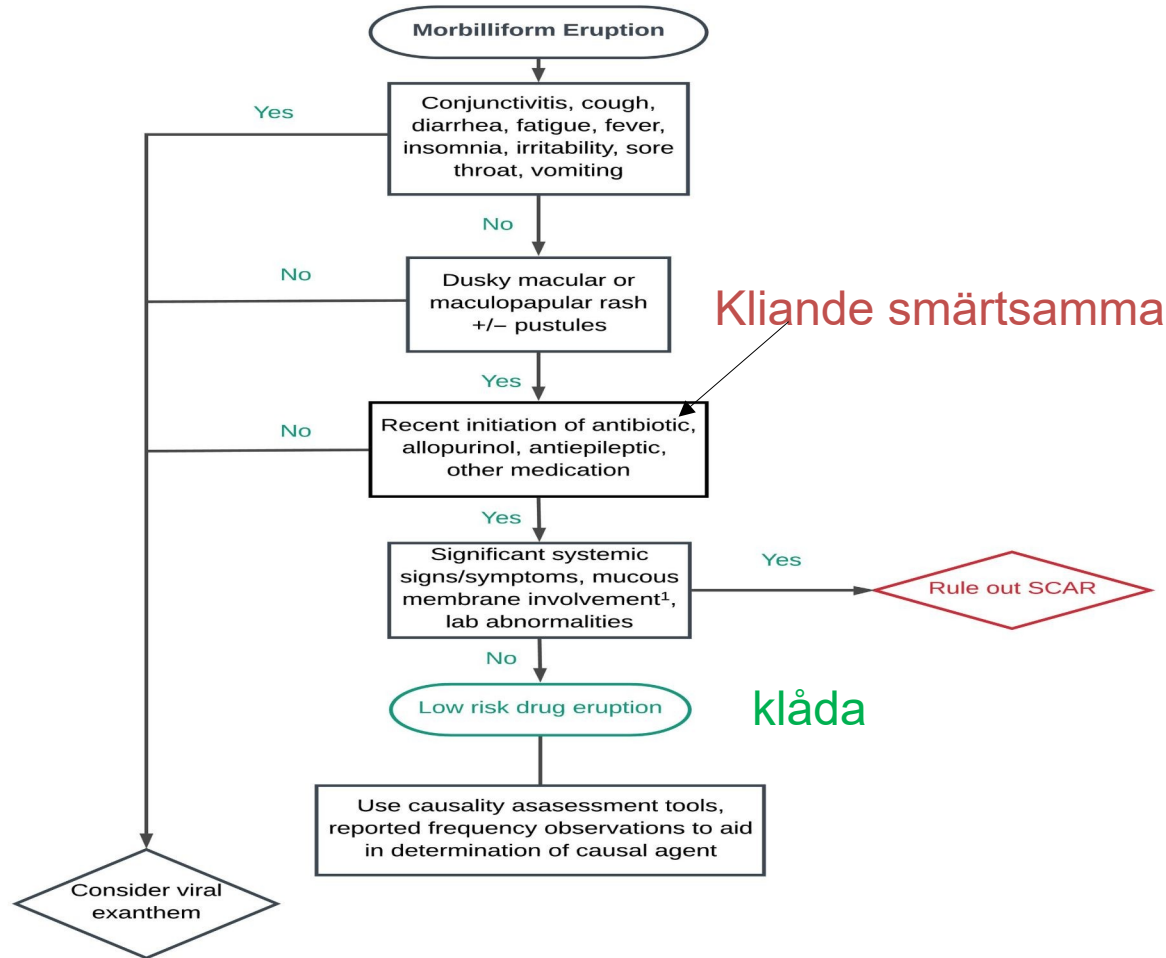


Strukturen på betalaktamantibiotika anses vara orsaken till att dessa står för de flesta av läkemedelsreaktionerna i huden

- Cephalosporiner (första till fjärde generationens som finns i Sverige enligt FASS)
- Kombinationer pc inklusive betalaktamashämmare
- Karbapenemer
- Övriga cefalosporiner och penemer
- Betalaktamasresistenta pc
- Betalaktamaskänsliga pc
- Monobactamer



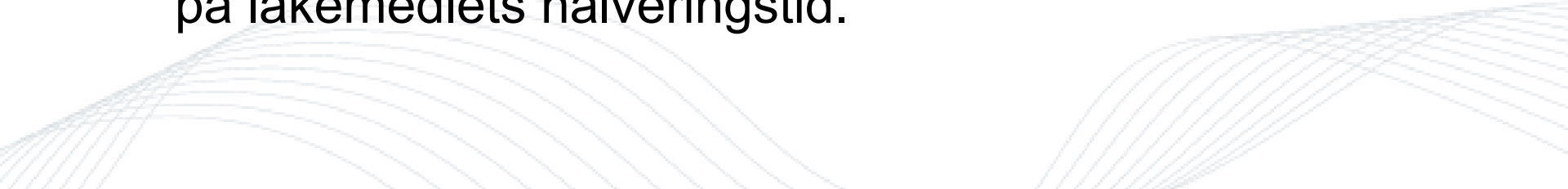
The frequency of low-risk morbilliform drug eruptions observed in patients treated with different classes of antibiotics

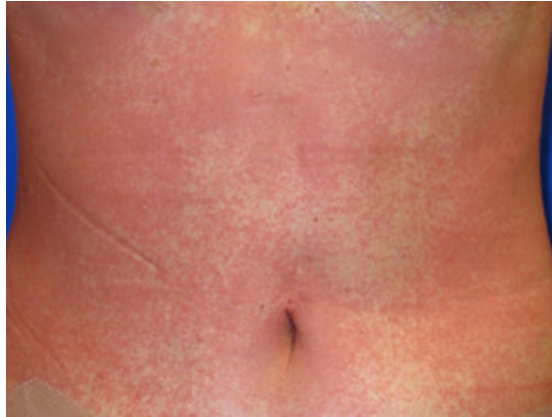


¹ Mucous membrane involvement may also be present in viral exanthema but typically without significant systemic manifestations and lab abnormalities

SCAR: Severe adverse cutaneous reaction
Adapted with permission from Korman AM, Alikhan A, Kaffenberger BH

”Snälla läkemedelsutslag”

- Börjar på bålen
 - Angriper inte ansiktet
 - ”Rinner neråt på kroppen” - dvs försvinner från bålen och ner på benen.
 - Försvinner inom ett par till tre veckor beroende på läkemedlets halveringstid.
- 



Urtikaria och angioödem- inte alltid allergisk!



Utslagen är flyktiga- dvs byter plats inom 1-2 timmar



Urtika betyder nässla

Urtikaria och angiödem

- IgE medierad orsak
 - Antibiotika (pc och cefalosporiner)
- Icke IgE medierad orsak (Direkt mastcellsaktivering)
 - Morfin
 - Kodein
 - Samtidig behandling med morfin och vankomycin kan ge "the red man syndrome"
 - + urtikaria
 - NSAID

Angioödem

- Enbart angioödem utan samtidiga urtikariella utslag ses i 2-10/10 000 hos personer som sätts in på ACE hämmare.
- Tunga och mun är de vanligaste lokalerna
- Trolig orsak- försämrad nedbrytning av bradykinin (vasoaktiv peptid)

Type IV Hypersensitivity

Type IVb
Th2
T-cells → IL4/5/13
→ eosinophil
activation

Eosinophils



Type IVc
Cytotoxic T
lymphocytes (CTL) →
perforin, granulysin,
FasL

NK cells



Type IVd
T-cells → IL8
→ neutrophil
recruitment

Neutrophils



DRESS

SJS/TEN

AGEP

SCARS

AGEP akut generaliserad erytematös (exantematös) pustulos



- Sterila pustler på rodnad botten.
- Kan likna en pustulär psoriasis.
- Predilektionsställen intertriginösa områden och ansikte.
- Feber
- Oftast orsakat av antibiotika

Fig. 1. A) Diffuse erythema in the arms with hundreds of pustules

Erytema multiforme

- Vanligtvis virusorsakad
- Återkommande erytema multiforme- tänk på HSV1
- Behandling kan då vara långtidsbehandling med acyclovir
- Ögonengagemang och engagemang av läppar och slemhinnor kan ses vid E.M major
- Läkemedel en mer ovanlig orsak, men kan förekomma

Erytema multiforme



Erytema multiforme minor utan
slemhinneengagemang



Erytema multiforme major med
en eller flera slemhinnor
involverade

Stevens-Johnson syndrom (SJS) och toxisk epidermal nekrolys (TEN)

- typ IV-reaktioner
- Direkt farmakologisk interaktion mellan läkemedlet och immunreceptorer.
- Patienter med framförallt HLA-B*15:02 men även

HLA-A*31:01 har en ökad risk för överkänslighetsreaktioner vid behandling med aromatiska antiepileptika

SJS/TEN – liknar brännskadad hud

- Vid TEN >30% av kroppsytan har avlossad hud
- Vid SJS < 10%
- Nästan alltid (85%) läkemedelsorsakat
 - Epilepsiläkemedel
 - Allopurinol,
 - sulfonamider
 - NSAID
 - Antibiotika

Skyldiga läkemedlet har ofta intagits 4 d-4 ve före debut (upp till 9 ve finns beskrivet).

- I 15% okända orsaker (framförallt hos yngre personer under 18 år)

SJS/TEN symptom

- Influensaliknande insjuknande följt av smärtsamma erytematösa utslag och hudavlossning.
- Inre organengagemang kan förekomma (lymfopeni kan ses)
- Afficerade slemhinnor – undersök alla slemhinnor! (två eller fler slemhinnor är afficerade)

Stevens-Johnson syndrom (SJS)/Toxic epidermal necrolysis (TEN)



DRESS- Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms

kallas också för:

Hypersensitivity syndrome

Drug induced pseudolymphoma

Drug induced hypersensitivity syndrome (DiHS)

DRESS

- Morbilliformt eller polymorft utslag
- Feber
- Lymfkörtelförstoring
- Leverpåverkan ASAT, ALAT, LD
- Njurpåverkan (Kreastegring, albuminuri)
- Mucocutant engagemang
- 2-6 veckor efter insättande av läkemedel (1v-2år)







Hur diagnostisera/prediktera allvarliga läkemedelsreaktioner?

Delayed intradermal testing (dIDT)

- Intradermal injektion av läkemedlet på underarmens volarsida i en koncentration som inte är lokalt toxisk. Avläsning efter 24 timmar.

Provokationer

Epikutantest- ger svar i ungefär 25%

HLA typning finns i vissa fall.

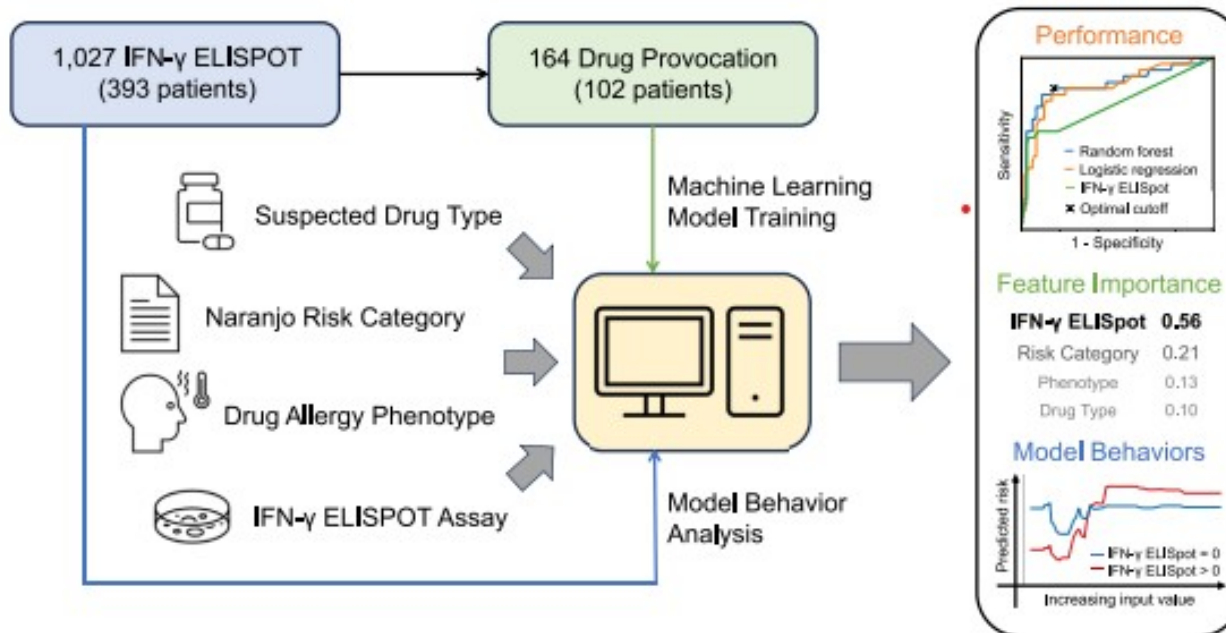
- HLA- B* 15:02
- HLA-B* 58:01
- HLA-A*31:01

In-vitro tester - forskningsnivå

- lymfocyttransformationstest
- IFN- λ -enzyme linked immunospot assay (ELIS spot)



IFN- γ ELISpot-enabled machine learning for culprit drug identification in non-immediate drug hypersensitivity



AUROC: Area Under the Receiver Operating Characteristics Curve



Systemisk lupus erytematosus SLE

- **Epidemiologi**

- Incidens hos kaukasier är 2-8/100 000
- Prevalens 15-50/100 000. 90 % av de drabbade är kvinnor i åldern 15-45 år
- Kan även förekomma hos män och i alla åldrar förstås

- **Predisponerande faktorer**

- Genetiska faktorer, främst gener associerade till HLA klass II komplexet (HLA-DR 2 och 3), men också polymorfism i komplement- och TNF gener.
- **Miljöfaktorer som inducerar och/eller förvärrar sjukdomen**
- **Läkemedel** (ex. hydralazin, prokainamid, fenytoin, isoniazid, D-penicillamin)
- Exponering för solljus och solarieljus (både UV A och UVB)
- Kvinnliga könshormoner (östrogen och progesteron)
- Terbenafin (inte vanligt, men har hänt)



Akut kutan LE - ACLE



Leukocytoklastisk vaskulit

ACR- kriterier med hög specificitet (84%)

- Äldre än 16 år vid debut av utslag
- **Anamnes på nyinsatt läkemedel- som kan trigga**
 - Palpabel purpura
 - Makulopapulärt utslag
- Biopsi med granulocyter runt arterioli eller venulae

Leukocytoklastisk vaskulit

- ”överkänslighetsvaskulit”
- Idiopatisk 45-55% okänd orsak
- Infektion 15-20% Stafylokker och Streptokocker
- **Läkemedel 10-15%**
 - Antibiotika,
 - NSAID,
 - Furosemid
 - TNF- alfa-hämmare
 - Aromatashämmare
 - Omeprazol

Småkärlsvaskulit- leukocytoklastisk vaskulit



Urtikaria vaskulit- vaskulit urtikaria



- Kvarstående urtikariellt utslag på samma plats mer än 24 h
- Brännande smärtande, djup klåda
- Resttillstånd- ekymos eller hyperpigmentering

Erytema nodosum

**Läkemedelsreaktion ovanligt men
(p-piller och antibiotika kan vara orsak)**



Sweet orsakat av TNF alfa-hämmare



Pseudoporfyri



- Hudskörhet på grund av läkemedel i kombination med sol ger upphov till blåsor som lätt går sönder.
- NSAID
- Tetracykliner
- Furosemid
- Tiazider
- Retinoider

Predisponerande är nedsatt njurfunktion/i dialys

Lichenoida läkemedelsutslag



Lichenoida utslag finns beskrivet för bl.a betablockare men också för checkpointhämmarna Opdivo och Keytruda

Vad är det här då?



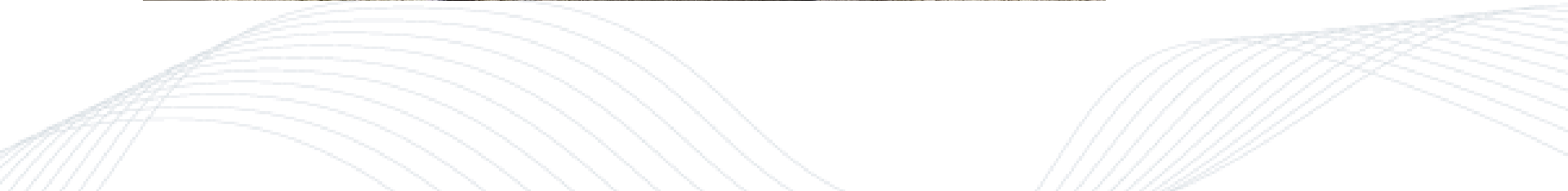
1) Blåmärke

2) Brännskada

3) Sol och parfym – berlockdermatit

4) Läkemedelsreaktion

Baboo syndrome







Mentometerfråga

- Kan man utifrån utslaget uttala sig om vilket läkemedel patienten har reagerat på?

1) Ja ibland

2) Nej aldrig

3) Oftast

TACK för
uppmärksamheten

