

Läkemedelsreaktioner i huden

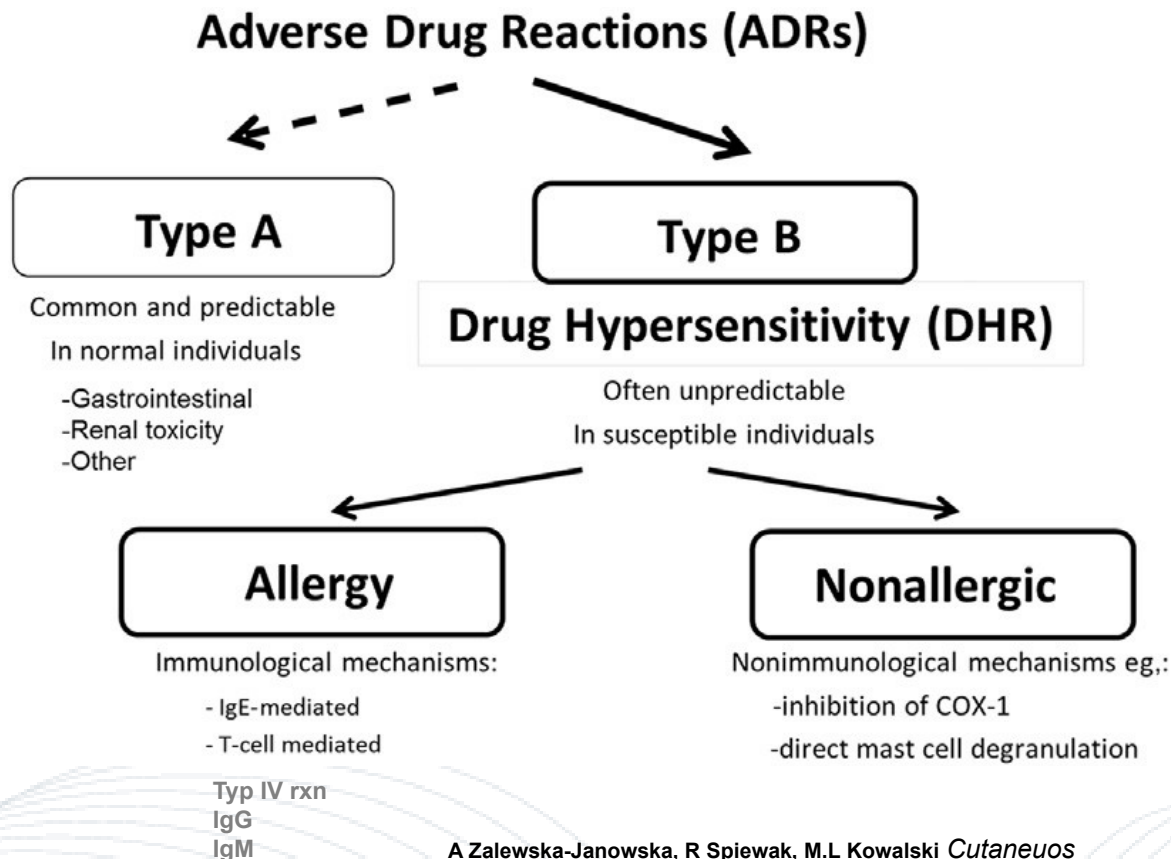
Maria Palmetun Ekbäck, Överläkare, PhD

Verksamhetschef Läkemedelscentrum

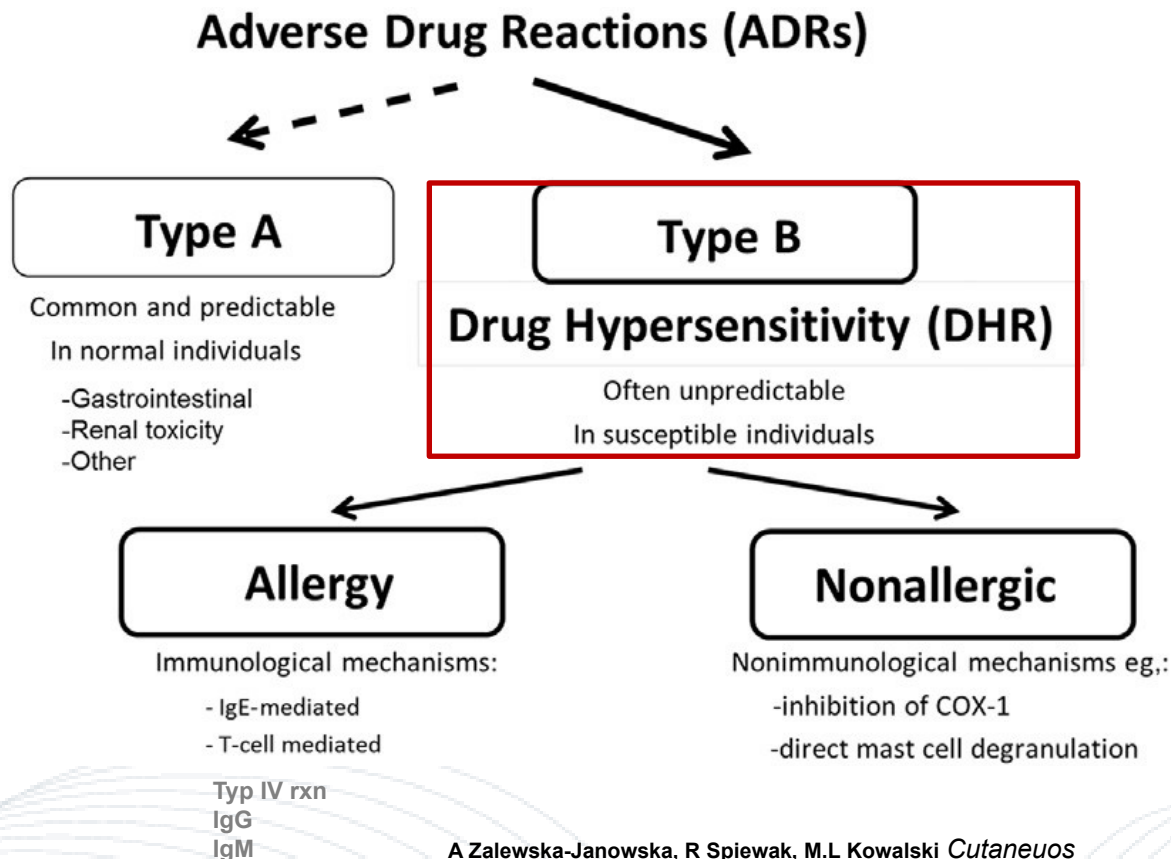
Läkemedelsreaktioner (ADRs) adverse drug reactions

- 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/antikroppskomplex (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

Steven Johnssons syndrom och Toxisk epidermal nekrolys

Psoriasiformt utslag

Akneiforma utslag

Lichenoid utslag

AGEP (akut generaliserad exantematös pustulos)

(Endogent kontakteksem)

Fixt läkemedelsutslag

Lupus erythematosus liknande

Håravfall

DRESS

Makulopapulösa morbilliforma exanтем- 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.

Morbillformt 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%

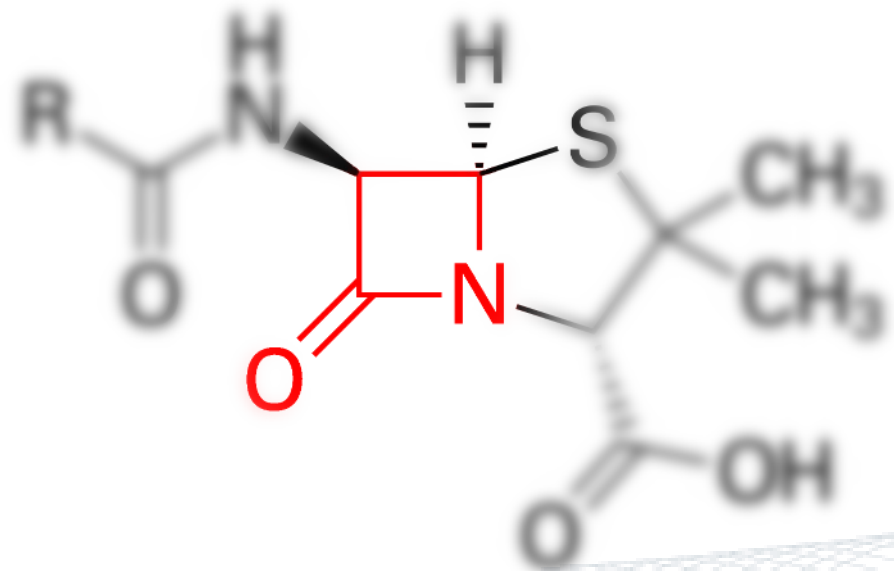
Mokhtari F, Nikyar Z, Naeini BA, et al. *Adverse cutaneous drug reactions Eight year assessment in hospitalized patients* **J ResMed Sci** 2014; **19**: 720–725

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.

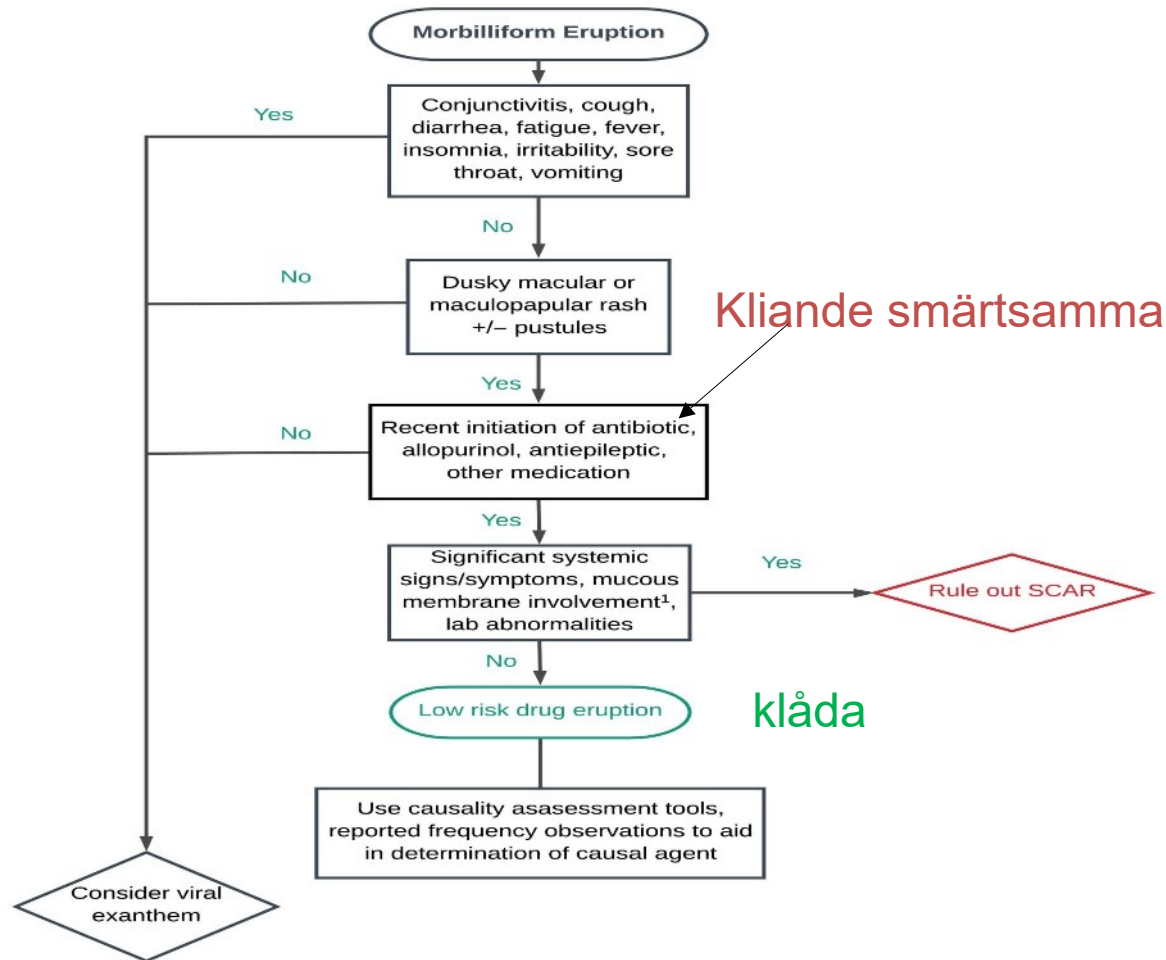


Strukturen på betalaktamantibiotika anses vara orsaken till att dessa står för de flesta av läkemedelsreaktionerna i huden

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

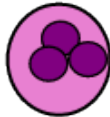
Angioödem

- 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 axilla 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–Johnsons 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
- 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)

Steven 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.

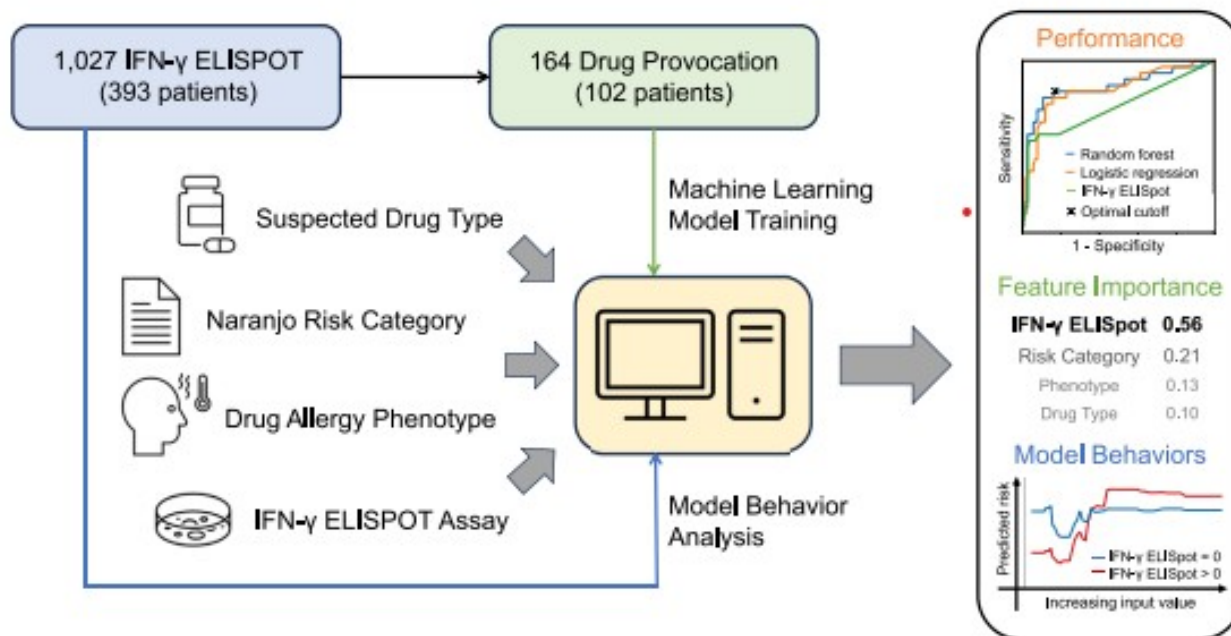
- HLA- B* 15:02
- HLA-B* 58:01
- HLA-A*31:01

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 (östroger 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% Stafylokocker och Streptokocker
- Läkemedel 10-15%
 - Antibiotika,
 - NSAID,
 - Furosemid
 - TNF- alfahämmare
 - Romatashämmare
 - Omeprazol

• (

Småkärlevaskulit- 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 de nya checkpointhämmarna Opdivo och Keytruda

Vad är det här då?



1) Blåmärke

2) Brännskada

3) Sol och parfym – berlockdermatit

4) Läkemedelsreaktion

Vad är det här då?



Paracetamol
NSAID
Antibiotika

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

