

Medikamentozni egzantemi uzrokovani antiepilepticima: petogodišnje retrospektivno istraživanje

Vasari, Lara

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:547827>

Rights / Prava: [Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International](#) / [Imenovanje-Nekomercijalno-Dijeli pod istim uvjetima 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2025-02-07**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Medicine - FMRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Lara Vasari

MEDIKAMENTOZNI EGZANTEMI UZROKOVANI ANTIEPILEPTICIMA:
PETOGODIŠNJE RETROSPEKTIVNO ISTRAŽIVANJE

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET
INTEGRIRANI PREDDIPLOMSKI I DIPLOMSKI
SVEUČILIŠNI STUDIJ MEDICINE

Lara Vasari

MEDIKAMENTOZNI EGZANTEMI UZROKOVANI ANTIEPILEPTICIMA:
PETOGODIŠNJE RETROSPEKTIVNO ISTRAŽIVANJE

Diplomski rad

Rijeka, 2021.

Mentor rada: izv.prof.dr.sc. Sandra Peternel, dr.med.

Diplomski rad ocijenjen je dana _____ u/na _____

_____, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Prof.dr.sc. Marija Kaštelan, dr.med.
2. Doc.dr.sc. Tanja Batinac, dr.med.
3. Izv.prof.dr.sc. Ingrid Škarpa-Prpić, dr.med.

Rad sadrži 42 stranice, 7 slika, 6 tablica, 47 literaturnih navoda.

Zahvala

Zahvaljujem se mojoj mentorici izv.prof.dr.sc. Sandri Peternel, dr.med. na pruženoj pomoći prilikom prikupljanja podataka i svim savjetima prilikom izrade ovog rada. Posebno joj želim zahvaliti na pruženom povjerenju i prilikama za zajedničke suradnje, kao što je bilo i sudjelovanje na simpoziju Europske akademije dermatologije i venerologije čime mi je dala veliki vjetar u leđa.

Posebno hvala doc.dr.sc. Nini Perezi, dr.med. na prilici za sudjelovanjem u Studentskoj sekciji Medicine Fluminensis te svom prenesenom znanju o pisanju znanstvenih radova, sudjelovanju na kongresima te kreativnom izražavanju i kritičkom razmišljanju u području znanosti.

Naposljetku, zahvaljujem cijeloj svojoj obitelji i prijateljima koji su mi bili bezuvjetna podrška tijekom studiranja te učinili ovo putovanje lakšim i ljepšim.

Sadržaj rada

| | |
|---|----|
| 1. Uvod..... | 1 |
| 2. Svrha rada | 4 |
| 3. Ispitanici i postupci..... | 5 |
| 4. Rezultati | 8 |
| 4.1. Klinička prezentacija cADRs, dijagnostički i terapijski postupci | 11 |
| 5. Rasprava..... | 21 |
| 5.1. Potrošnja antiepileptika | 22 |
| 5.2. Dijagnostika cADRs..... | 24 |
| 5.3. Faktori rizika | 31 |
| 6. Zaključci | 33 |
| 7. Sažetak..... | 34 |
| 8. Summary..... | 35 |
| 9. Literatura..... | 36 |
| 10. Životopis | 41 |

Popis skraćenica i akronima

ADRs, od eng. adverse drug reactions

AGEP, akutna generalizirana egzantematozna pustuloza

cADRs, od eng. cutaneous adverse drug reactions

CBZ, karbamazepin

CLB, klobazam

CRP, C-reaktivni protein

DDD, definirana dnevna doza

DDD/TSD, broj definiranih dnevnih doza na tisuću stanovnika na dan

DIHS, od eng. drug-induced hypersensitivity syndrome

DRESS, od eng. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms

FDA, od eng. Food and Drug Administration

HHV-6, humani herpes virus 6

HHV-7, humani herpes virus 7

HLA, humani leukocitni antigen

ITDBG, indirektni test degranulacije bazofilnih granulocita

KBC, klinički bolnički centar

LTC, levetiracetam

LTG, lamotrigin

mg, miligrami

MPE, makulopapulozni egzantem

NSAIDs, od eng. non-steroidal anti-inflammatory drugs

OXC, okskarbazepin

PGB, pregabalin

PHT, fenitoin

RegiSCAR, od eng. European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to
Drugs

RH, Republika Hrvatska

SCARs, od eng. severe cutaneous adverse reactions

SJS, Stevens-Johnsonov sindrom

TEN, toksična epidermalna nekroliza

TPM, topiramet

TTL, od eng. lymphoblastic transformation test

VPA, valproična kiselina

1. Uvod

Nuspojave lijekova definirane su kao neželjene reakcije povezane s primjenom lijeka, neovisno o etiologiji. Većina nuspojava (80%) je predvidljiva i povezana s farmakološkim mehanizmima djelovanja lijeka, a preostalih 20% nuspojava ne može se predvidjeti niti objasniti farmakologijom lijeka te se nazivaju idiosinkratskim reakcijama. Takve reakcije mogu biti izravno citotoksične ili imunološki posredovane, odnosno alergijske reakcije ranog ili kasnog tipa (1).

Koža je organ koji je najčešće pogođen neželjenim reakcijama na lijekove (ADRs, od eng. *adverse drug reactions*) (2). Neželjene reakcije na lijekove koje zahvaćaju kožu (cADRs, od eng. *cutaneous adverse drug reactions*), kožne adneксе i sluznice pojavljuju se u 8% svjetske populacije i 2-3% hospitaliziranih pacijenata (3). Složene su etiopatogeneze i raznolike morfologije, zbog čega se često ne može utvrditi točan imunološki mehanizam u podlozi, a radi polipragmazije može biti otežano utvrditi uzročni lijek koji je potaknuo razvoj kožne reakcije. Uslijed svega navedenog, cADRs predstavljaju velik dijagnostički, a ponekad i terapijski izazov.

Postoji mnogo različitih oblika kožnih manifestacija koje mogu potaknuti lijekovi, a koje se dijele u dvije skupine: blage i teške kožne reakcije (4). Primjeri blagih reakcija su makulopapulozni egzantem (MPE), urtikarija, vaskulitisi, fiksni medikamentozni eritem, lihenoidne erupcije i drugi. Osim blagih, mogu se razviti i teške, životno ugrožavajuće reakcije (SCARs, od eng. *severe cutaneous adverse reactions*), primjeri kojih su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS), toksična epidermalna nekroliza (TEN), akutna generalizirana egzantematozna pustuloza (AGEP) i sindrom sustavne preosjetljivosti na lijek (DIHS, od eng. *drug-induced hypersensitivity syndrome*), još poznat pod nazivom reakcija na lijek s

eozinofilijom i sistemskim simptomima (DRESS, od eng. *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*). S visokom stopom mortaliteta od 10-40% i dugotrajnom hospitalizacijom, SCARs značajno opterećuju svaki zdravstveni sustav (3). Nasreću, njihova incidencija iznosi 2% svih kožnih reakcija na lijekove (5).

Gotovo svaki lijek može potaknuti bilo koji oblik cADRs ili pogoršati postojeću kožnu bolest, a određene skupine lijekova kao što su nesteroidni protuupalni lijekovi (NSAIDs, od eng. *non-steroidal anti-inflammatory drugs*), antibiotici i antiepileptici ističu se većom incidencijom kožnih reakcija od drugih skupina, koja iznosi 1-5% (6).

Od svih antiepileptika, najveća je incidencija cADRs uz primjenu aromatskih antiepileptika kao što su fenitoin (PHT), fenobarbital, lamotrigin (LTG), karbamazepin (CBZ), okskarbazepin (OXC) i drugi (3,7). Aromatski antiepileptici koriste se ponajprije u liječenju epileptičkog statusa i epilepsije, od koje boluje 3-4% svjetske populacije, a indicirani su i u liječenju neuropatske boli, bipolarnog poremećaja i sindroma ustezanja od alkohola (7).

Moguć farmakokinetički mehanizam nastanka medikamentoznih egzantema potaknutih antiepilepticima je stvaranje toksičnih arenjskih oksida prilikom metaboliziranja aromatskih antiepileptika pomoću citokroma P450 koji potom bivaju razgrađeni pomoću epoksid hidrolaze i ukoliko izostane njihova razgradnja, mogu djelovati kao antigeni i pokrenuti imunološki odgovor ili uzrokovati direktnu citotoksičnost, što onda dovodi do razvoja cADRs (8).

Većina kožnih alergijskih reakcija izazvanih antiepilepticima rezultat je odgođene preosjetljivosti posredovane stanicama i mogu se pojaviti i do nekoliko tjedana nakon

početka liječenja, što upućuje na izravnu reaktivnost T stanica izazvanu lijekom uz vjerojatno sudjelovanje proteina sustava HLA (humanog leukocitnog antigena), posebice HLA-A*31:01 i HLA-B*15:02. Vezanje antiepileptika na određene dijelove HLA molekula oligoklonalno stimulira pojedine vrste T-stanica, a pritom dolazi i do smanjenja funkcije TH1 pomoćničkih stanica (9). Sve to omogućuje reaktivaciju prethodno stečenih virusa poput humanog herpes virusa (HHV) - 6 i u manjoj mjeri HHV-7, Epstein Barr virusa i citomegalovirusa (9). Kliničke značajke medikamentoznih egzantema uzrokovanih antiepilepticima stoga su odraz interakcije izravnog imunološkog odgovora i virusne reaktivacije.

2. Svrha rada

Pošto se neželjene kožne reakcije pojavljuju u do 3% pacijenata koji uzimaju antiepileptike, cilj rada je prikazati učestalost pojave medikamentoznih egzantema potaknutih antiepilepticima pri Klinici za dermatovenerologiju Kliničkog bolničkog centra (KBC) Rijeka u petogodišnjem periodu od 2015. do 2019. godine. Zatim, dobivene rezultate razmotriti u odnosu na ukupnu potrošnju pojedinih antiepileptika.

Nadalje, svrha provođenja istraživanja je ispitati najčešće kliničke prezentacije, popratne laboratorijske parametre, korištene terapijske modalitete te ishode liječenja u bolesnika s medikamentoznim egzantemima koji su se pojavili kao nuspojava liječenja antiepilepticima.

Krajnji cilj je naglasiti važnost pravovremenog prepoznavanja neželjenih kožnih reakcija, posebice SCARs, istaknuti faktore rizika i preventivne postupke te predložiti optimalne dijagnostičke i terapijske modalitete.

3. Ispitanici i postupci

Istraživanje je provedeno retrospektivno nakon odobrenja Etičkog povjerenstva KBC-a Rijeka. U svrhu istraživanja pretražen je bolnički informacijski sustav prema generičkim i zaštićenim imenima svih antiepileptika navedenih u Registru lijekova Republike Hrvatske (RH). U istraživanje su uključeni svi pacijenti u kojih je postavljena dijagnoza medikamentoznog egzantema potaknutog antiepileptikom, a koji su pregledani i/ili liječeni pri Klinici za dermatovenerologiju KBC-a Rijeka u razdoblju od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2019. godine. Prema međunarodnom udruženju RegiSCAR (od eng. European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reactions to Drugs), kako bi se mogla postaviti dijagnoza DRESS-a, pacijenti su morali zadovoljiti s barem tri ili više uključna kriterija označena zvjezdicom u Tablici 1. Prema dijagnostičkom bodovnom sustavu istog međunarodnog udruženja, koji je prikazan u Tablici 2, tri od četiri pacijenta imala su vjerojatan DRESS (4 ostvarena boda), a jedan pacijent siguran DRESS (6 ostvarena boda).

Broj pacijenata koji uzimaju pojedine antiepileptike izračunat je prema uputama navedenim u Statističkom prikazu potrošnje lijekova u RH u razdoblju od 2014. do 2018. U svrhu obrade i prikaza svih prikupljenih podataka korišteni su programi Microsoft Word i Microsoft Excel (Microsoft Office).

Tablica 1. RegiSCAR uključni kriteriji za dijagnozu DRESS sindroma

| |
|---|
| Hospitalizacija |
| Sumnja na lijekom posredovanu reakciju |
| Akutni kožni osip* |
| Febrilitet > 38°C* |
| Limfadenopatija na barem dva mjesta* |
| Zahvaćen barem jedan unutarnji organ* |
| Abnormalnosti kompletne krvne slike |
| limfocitoza/limfocitopenija* |
| eozinofilija* |
| trombocitopenija* |

*barem tri ili više uključna kriterija označena zvjezdicom su neophodna za postavljanje dijagnoze DRESS-a

Tablica 2. RegiSCAR dijagnostički bodovni sustav za klasifikaciju DRESS-a*

| | Ne | Da | Nepoznato | Najmanje bodova | Najviše bodova |
|---|----|----|-----------|-----------------|----------------|
| Vrućica >38,5°C | -1 | 0 | -1 | -1 | 0 |
| Limfadenopatija | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Eozinofilija | | | | 0 | 2 |
| 700-1499 ili 10-19.9% | 0 | 1 | | | |
| ≥1500 ili ≥20% | | 2 | | | |
| Atipični limfociti | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Kožni osip | | | | -2 | 2 |
| Površina tijela >50% | 0 | 1 | 0 | | |
| Barem 2: edem, infiltracija, purpura, ljuštenje | -1 | 1 | 0 | | |
| Biopsija sugerira DRESS | -1 | 0 | 0 | | |
| Zahvaćeni organi | | | | 0 | 2 |
| Jedan | 0 | 1 | 0 | | |
| Dva ili više | | 2 | | | |
| Rezolucija ≥15 dana | -1 | 0 | -1 | -1 | 0 |
| Evaluacija drugih potencijalnih uzroka | | | | | |
| Antinuklearna protutijela | | | | | |
| Hemokultura | | | | | |
| Serologija HAV/HBV/HCV | 0 | 1 | 0 | 0 | 1 |
| Klamidija/mikoplazma | | | | | |
| Niti jedan pozitivan i ≥3 negativna | | | | | |
| Ukupni bodovi | | | | -4 | 9 |

*definitivan (>5 bodova), vjerojatan (4-5 bodova), moguć slučaj (2-3 boda) ili nema slučaja (<2 boda)

4. Rezultati

Retrospektivnom analizom medicinske dokumentacije u petogodišnjem periodu od 2015. do 2019. godine pronađeno je ukupno 20 pacijenata oboljelih od medikamentoznih egzantema koji su bili potaknuti uzimanjem određenog antiepileptika. Od dvadesetoro pacijenata, bilo je 12 žena i 8 muškaraca u dobi od 10 do 80 godina. Prosječna dob pacijenata iznosila je 49,95 s medijanom od 56 godina.

Najviše kožnih reakcija, kod 11 pacijenata, bilo je potaknuto karbamazepinom (CBZ). Zatim slijedi lamotrigin (LTG) kao uzročni lijek u šestero pacijenata, dok su okskarbazepin (OXC), pregabalin (PGB) i fenitoin (PHT) svaki bili uzrokom u jednog pacijenta. Duljinu primjene lijeka do pojave neželjene kožne reakcije kod svih 20 pacijenata, kao i doze lijekova koje su uzimali prikazani su u Tablici 3.

U svrhu analize mogućih interakcija kod 20 pacijenata uključenih u ovo istraživanje, u Tablici 4 prikazani su svi lijekovi koje su pacijenti uzimali u stalnoj terapiji uz antiepileptik/e u trenutku razvoja cADRs.

Tablica 3. Prikaz antiepileptika, njegove doze i perioda primjene do pojave određene kožne reakcije

| LIJEK | DOZA (mg) | PERIOD LATENCIJE | KOŽNA REAKCIJA |
|-------|-----------|------------------|-----------------------------|
| CBZ | - | 3 dana | MPE |
| | 200 | 8-10 tjedana | anularni granulom |
| | 400 | 5 dana | MPE |
| | 800 | 30 dana | MPE i febrilna neutropenija |
| | - | - | MPE |
| | - | - | urtikarija |
| | - | 7 dana | MPE i purpura |
| | 800 | 30 dana | DRESS |
| | - | 30 dana | urtikarija |
| | - | - | MPE |
| OXC | 400 | 30 dana | fotodermatitis |
| | 600 | 5-6 tjedana | DRESS |
| LTG | 25 | 30 dana | DRESS |
| | 50 | 10 dana | urtikarija |
| | - | 3 tjedna | MPE |
| | - | - | eritrodermija |
| | 100 | 30 dana | fotodermatitis i purpura |
| | 50 | 7 dana | DRESS |
| PGB | 300 | - | AGEP |
| PHT | - | - | bulozni fiksni eritem |

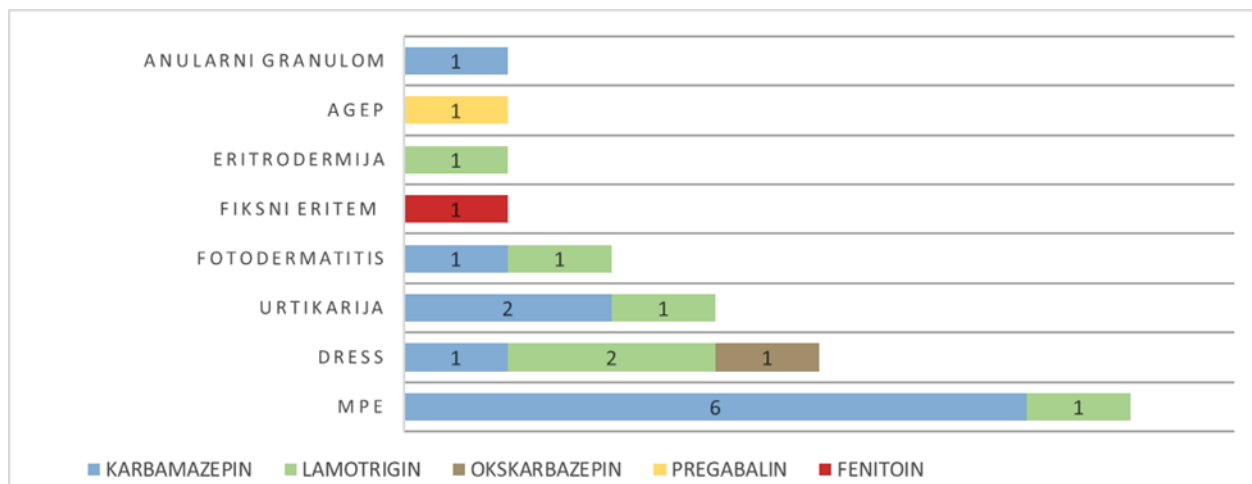
Tablica 4. Komedikacija 20 pacijenata oboljelih od cADRs

■ antipsihotici ■ antidepressivi ■ antibiotici

| PACIJENT | ANTIEPILEPTIK | DRUGI LIJEKOVI | cADRs |
|----------|-----------------|--|-----------------------------|
| 1 | CBZ | diazepam, kvetiapin | MPE |
| 2 | CBZ | amlodipin | anularni granulom |
| 3 | CBZ | atorvastatin | MPE |
| 4 | CBZ | biperiden, diazepam, escitalopram, paliperidon palmitat, promazin | MPE i febrilna neutropenija |
| 5 | CBZ | - | MPE |
| 6 | CBZ | losartan | urtikarija |
| 7 | CBZ | amlodipin, alprazolam, paroksetin, promazin, tamsulozin | MPE i purpura |
| 8 | CBZ | acetilsalicilna kiselina, alopurinol, amlodipin, diazepam, pantoprazol, ramipril | DRESS |
| 9 | CBZ + TPM | - | urtikarija |
| 10 | CBZ | - | MPE |
| 11 | CBZ | pantoprazol | fotodermatitis |
| 12 | OXC | azitromicin | DRESS |
| 13 | LTG | diazepam, ranitidin, ketoprofen | DRESS |
| 14 | LTG | azitromicin | urtikarija |
| 15 | LTG + TPM | - | MPE |
| 16 | LTG | alopurinol, bisoprolol, diazepam, metformin | eritrodermija |
| 17 | LTG | alprazolam, atorvastatin, escitalopram, metformin, pantoprazol | fotodermatitis i purpura |
| 18 | LTG | losartan, nebivolol | DRESS |
| 19 | PHT + VPA + CLB | diazepam, midazolam, ezomeprazol | fiksni bulozni eritem |
| 20 | PGB | nitrofurantoin, diazepam | AGEP |

4.1. Klinička prezentacija cADRs, dijagnostički i terapijski postupci

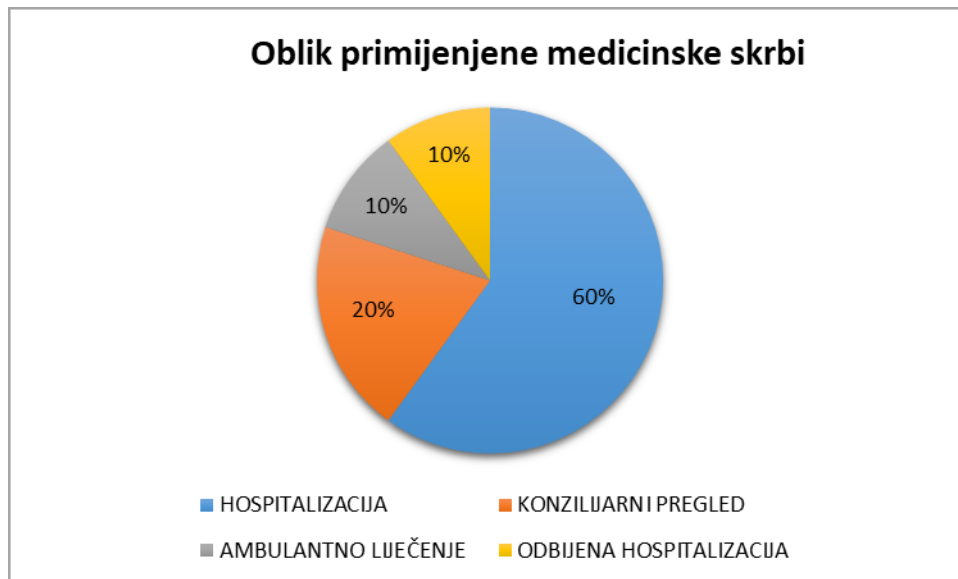
Najčešća kožna reakcija bio je makulopapulozni egzantem koji se pojavio u sedmero pacijenata, od kojih je u jednog pacijenta bio praćen febrilnom neutropenijom, a u jednog palpabilnom purpustom (Slika 1.). Dijagnoza DRESS-a postavljena je kod četvero oboljelih, a urtikarije kod troje. Dva pacijenta imala su reakciju u obliku fotodermatitisa, kod jednog praćenu vaskulitisom potkoljenica. Fiksni medikamentozni eritem, eritrodermija, AGEF te anularni granulom s pogoršanjem postojeće hiperkeratoze dlanova pojavili su se pojedinačno svaki u jednog pacijenta.



Slika 1. cADRs potaknute različitim antiepilepticima u 20 pacijenata

u razdoblju 2015.-2019. godine

Dakle, teške kožne reakcije pojavile su se kod ukupno petero oboljelih, dok su ostale reakcije bile blažeg oblika. Iako su kožne reakcije u većine bile blage, 12 od 20 pacijenata bilo je hospitalizirano, a dvoje je odbilo preporučenu hospitalizaciju (Slika 2.). Preostali pacijenti bili su pregledani konzilijarno ili liječeni ambulantno.



Slika 2. Oblik primijenjene medicinske skrbi u 20 pacijenata oboljelih od cADRs potaknute antiepileptikom u razdoblju od 2015. do 2019. godine

Dermatološki status, osnovni laboratorijski parametri i primijenjena terapija u sedmero pacijenata oboljelih od MPE kojeg je potaknuo pojedini antiepileptik prikazani su u Tablici 5. Na Slici 3 prikazan je konfluirajući MPE trupa i gornjih ekstremiteta te eritem lica i edem usnice u pacijenta koji je uzimao CBZ te uz kožne promjene razvio i febrilnu neutropeniju.

Tablica 5. Prikaz sedmero pacijenata oboljelih od MPE potaknutog antiepilepticima u razdoblju 2015. - 2019. godine

| | P1 | P2 | P3 | P4 | P5 | P6 | P7 |
|--------------------------------------|---|--|---|--|--|---|-----------------------------------|
| Uzročni lijek | LTG | CBZ | CBZ | CBZ | CBZ | CBZ | CBZ |
| Period latencije | 3 tjedna | 3 dana | 3 dana | 3 tjedna | - | 5 dana | - |
| Status | leptirasti eritem lica, ružičaste makule po koži trupa i ekstremiteta | kruste na usnicama, ružičaste makule na trupu i rukama, eritem i erozija prepucija | makule i papule po koži trupa i ekstremiteta | edem usnice, po koži lica, trupa i ekstremiteta konfluirajući makulopapulozan osip | sitan, djelomično konfluentan makulopapulozan osip po koži trupa | makulozni konfluirajući osip najviše izražen na gornjem dijelu trupa, linearne purpurične promjene na koži potkoljenica | eritem podlaktica praćen svrbežom |
| Leukociti (*10⁹/L) | 3,4 | 11,1 | 10,8 | 14,1 | 3,4 | 18,2 | - |
| Eozinofili (%) | 0,5 | 1,2 | 6 | 5 | 6,1 | 3,3 | - |
| CRP (mg/L) | 6,1 | 2,1 | 1,9 | 134,1 | 27,2 | 3,7 | - |
| Terapija | metilprednizolon 40mg | metiprednizolon 40mg, bilastin tbl, betametazon+gentamicin ungu za spolovilo | metilprednizolon 60mg, prednizon 35mg, pantoprazol 40mg, feksofenadin 180mg | kloropiramin 20mg/2ml, metilprednizolon 40mg, ezomeprazol 20mg, dezloratadin tbl | betametazon ungu, dezloratadin tbl | kloropiramin 20mg/2ml, metilprednizolon 60mg, pantoprazol 40mg, dezloratadin tbl | dekspe-ntanol ungu |
| Novi antiepileptik | levetiracetam | flurazepam, alprazolam | - | - | flufenazil | - | - |



Slika 3. MPE praćen neutropenijom i potaknut karbamazepinom

Izvor: Peternel S., Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka

U većine oboljelih osip se razvio unutar tri do pet dana od uvođenja antiepileptika (period latencije), a u samo dva slučaja nakon 3 tjedna. Najčešći uzročni antiepileptik u nastanku MPE bio je karbamazepin, kojeg je uzimalo čak 6 od 7 oboljelih. Osip je imao simetričnu distribuciju i najčešće početno zahvatio kožu trupa i ruku te u sedmero pacijenata kasnije konfluirao. Većina oboljelih bila je afebrilna i negirala subjektivne tegobe poput svrbeža ili peckanja. Laboratorijski nalazi kod većine su bili uredni, osim kortikosteroidima inducirane leukocitoze s neutrofilijom te povišenog C-reaktivnog proteina u jednog pacijenta.

U pacijenata oboljelih od DRESS sindroma prvi simptomi pojavili su se nakon dva do tri tjedna od početka uzimanja antiepileptika. Kod većine se u kliničkoj slici javio inicijalni eritem i edem lica, te kasnije kraniokaudalno širenje žarko eritematoznog makulopapuloznog osipa sa zahvaćanjem više od 50% ukupne površine tijela. Osip je najčešće bio praćen febrilitetom do 39°C te eozinofilijom $>1.5 \times 10^9/L$ i $>20\%$ u diferencijalnoj krvnoj slici, alteracijom laboratorijskih nalaza u vidu hipotireoze i hepatitisa, uz negativan nalaz serologije na hepatotropne viruse. Slike 4, 5 i 6 prikazuju kožne promjene dviju pacijentica oboljelih od DRESS-a potaknutog uzimanjem LTG-a i OXC-a.



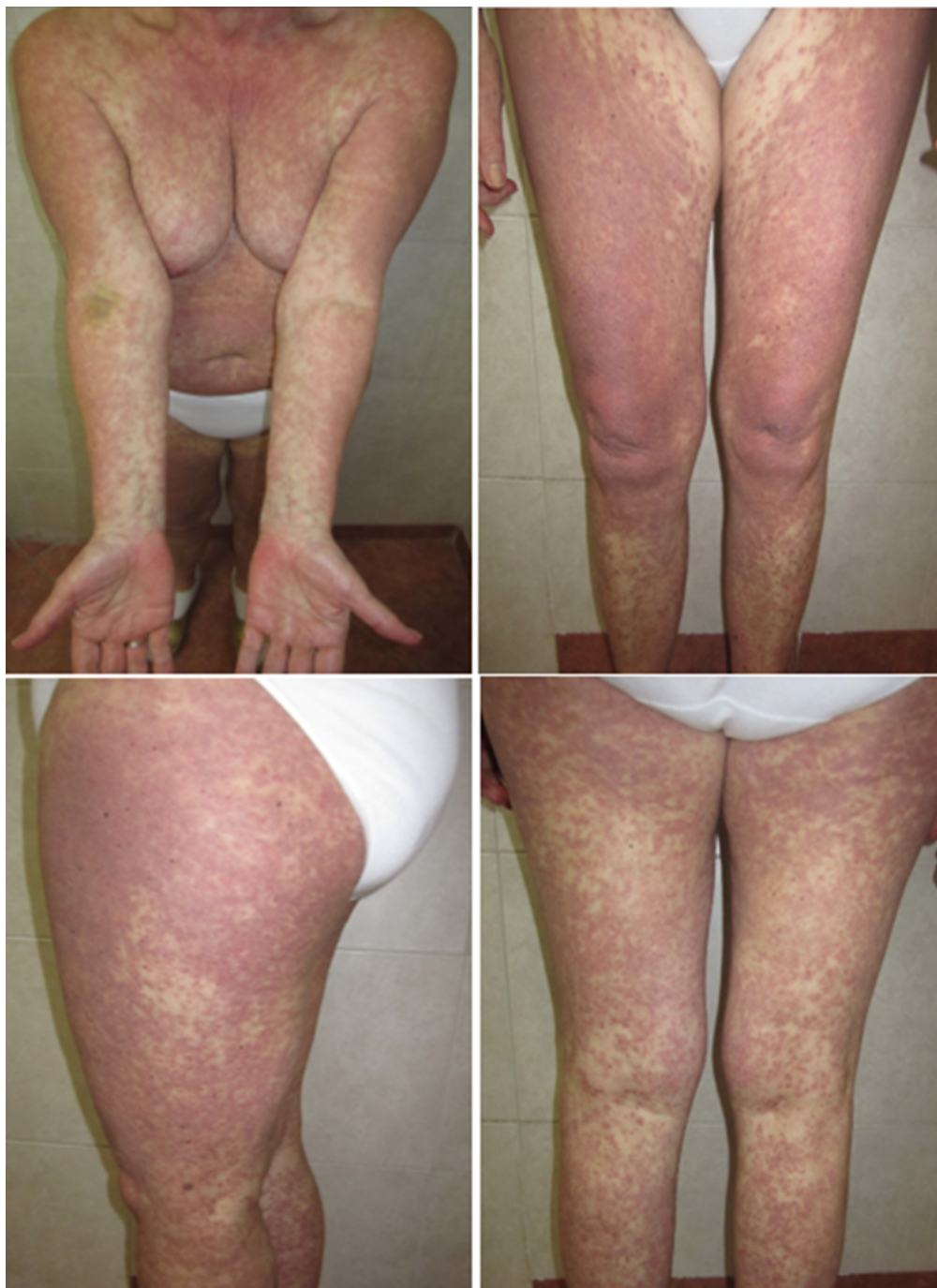
Slika 4. Eritem lica i vrata praćen deskvamacijom u pacijentice oboljele od DRESS-a potaknutog okskarbazepinom

Izvor: Peternel S., Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka



Slika 5. Konfluirajući eritematozni osip i eritem dlanova u pacijentice oboljele od DRESS-a potaknutog okskarbazepinom

Izvor: Peternel S., Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka



Slika 6. Konfluirajući makulopapulozni osip u pacijentice oboljele od
DRESS-a potaknutog lamotriginom

Izvor: Peternel S., Klinika za dermatovenerologiju, KBC Rijeka

U troje oboljelih od urtikarije, urtike su bile prisutne po koži gornjeg dijela trupa, na šakama u vidu pojedinačnih urtika te na donjim ekstremitetima. Bile su praćene intenzivnim svrbežom, bez alteracije laboratorijskih nalaza, osim povišenog CRP-a (C-reaktivni protein) u vrijednosti 30 - 52 mg/L.

Fotodermatitis se pojavio u dva pacijenta koji su imali anamnestički podatak o izlaganju suncu prije pojave osipa te u dermatološkom statusu konfluirajući makulopapulozan, eritematozan osip fotoeksponiranih dijelova tijela kao što je koža lica, prsa, ruku i nogu. Osip se proširio i na druge dijelove tijela koji nisu bili izloženi suncu što je tipično za fotoalergijski dermatitis, ali ne i za fototoksični dermatitis. Jedan od ova dva pronađena slučaja bio je praćen pojavom palpabilnih purpuričnih papula i plakova na koži natkoljenica, donjeg dijela abdomena i glutealne regije. U laboratorijskim nalazima tog istog slučaja bila je izražena eozinofilija, što ukazuje na alergijsku podlogu osipa, međutim nije proveden fotoprovokacijski test koji bi potvrdio fotoalergijsku reakciju na antiepileptik za koji je postavljena sumnja da je bio uzrokom kožne reakcije.

Iako je nekim pacijentima savjetovano alergološko ispitivanje, nisu pronađeni podaci o rezultatima testova kao što su epikutani ili patch test, test blastične transformacije limfocita (TTL, od eng. lymphoblastic transformation test) te indirektni test degranulacije bazofilnih granulocita (ITDBG) pacijenata uključenih u ovo istraživanje.

Biopsija je napravljena u četvero pacijenata od kojih je kod jednog pacijenta potvrdila dijagnozu medikamentoznog osipa. U tom patohistološkom nalazu opisan je infiltrat limfocita smještenih perivaskularno, periadneksalno i na dermoepidermalnom spoju uz vakuolarnu degeneraciju keratinocita i pokoji eozinofil u površnom dermisu, te unutar epidermisa pojedinačne diskeratotičke keratinocite. Kod ostalih troje pacijenata, u

jednog je pokazala aktiničke promjene kože, u drugog potvrdila dijagnozu anularnog granuloma i trećeg dijagnozu AGEP-a.

Terapija medikamentoznih egzantema potaknutnih antiepilepticima u svih pacijenata uključenih u ovo istraživanje sastojala se od promptnog ukidanja uzročnog lijeka te kod jednog dijela oboljelih od sustavne kortikosteroidne terapije uz gastroprotekciju, a kod drugog dijela samo od lokalne primjene kortikosteroidnih i emolijentnih krema i/ili peroralne terapije antihistaminicima.

5. Rasprava

Neki od najčešće prepisivanih antiepileptika u RH, CBZ, LTG i OXC, pripadaju skupini aromatskih antiepileptika, koja se najčešće i dovodi u vezu s neželjenim kožnim reakcijama (9,10). Također, njihov relativan rizik od izazivanja neželjene kožne reakcije je različit: za CBZ iznosi 11%, OXC manje od 5%, a PHT 13% (3). Neželjene kožne reakcije mogu se očekivati u 3% svih pacijenata koji uzimaju antiepileptike, i to najčešće u obliku blagih kožnih reakcija, kao što su makulopapulozni osip i urtikarija (3). Rezultati našeg istraživanja također su pokazali da se u većem broju pojavljuju blage kožne reakcije, što se podudara s rezultatima skandinavskog istraživanja, kao i veći udio žena među oboljelima (11).

Antiepileptici, posebice CBZ, ističu se kao jedni od najčešćih uzročnih lijekova DRESS sindroma. Rezultati RegiSCAR istraživanja koje je uključivalo 117 pacijenata oboljelih od DRESS-a pokazali su da je antiepileptik bio uzročni lijek u 36% pacijenata, uključujući CBZ, PHT i LTG (12). U našem istraživanju najčešći uzročni lijek DRESS sindroma bio je LTG, kod dvoje oboljelih, a CBZ i njegov keto-analog OXC bili su uzrokom svaki u jednog pacijenta. Međunarodno udruženje RegiSCAR uvelike je unaprijedilo i olakšalo dijagnosticiranje teških kožnih reakcija, posebice DRESS-a, uz pomoć ključnih kriterija i dijagnostičkog bodovnog sustava tablično prikazanih u rezultatima (13).

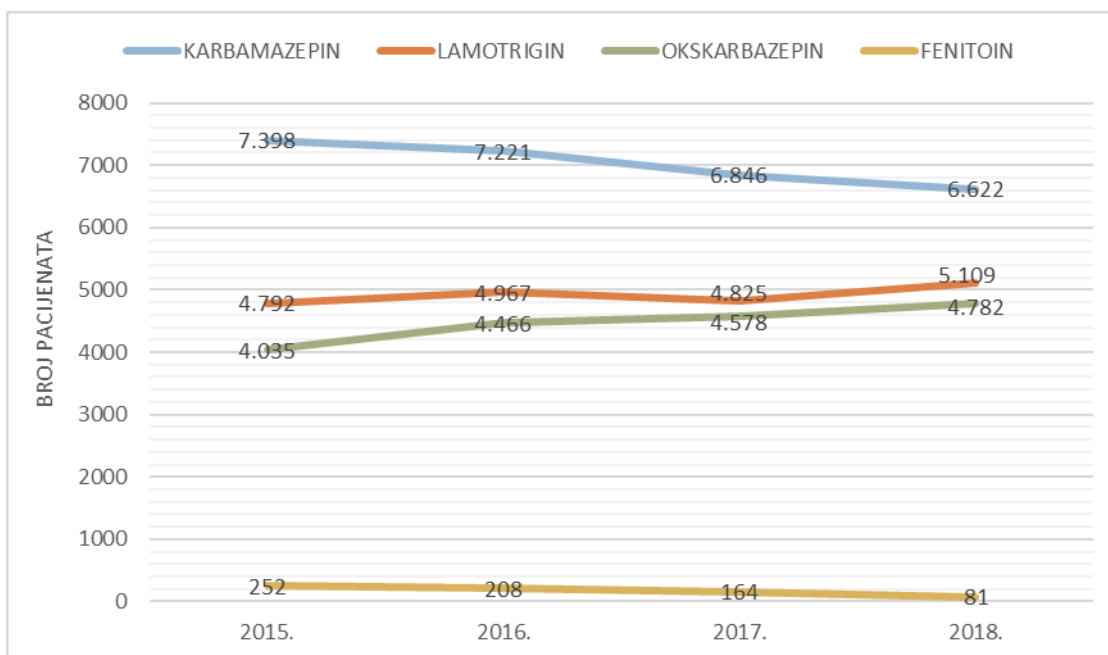
Osim DRESS sindroma, od ostalih SCARs, antiepileptici su česti uzročnici i SJS/TEN-a. Istraživanje Roujeau i suradnika pokazalo je da je kod čak 16% slučajeva SJS/TEN-a uzročni lijek bio antiepileptik (fenobarbital, PHT, VPA, CBZ i LTG), međutim u ovom petogodišnjem razdoblju (2015.-2019.) nije pronađen niti jedan slučaj SJS/TEN-a potaknutog antiepileptikom (5).

5.1. Potrošnja antiepileptika

Podaci o potrošnji antiepileptika u Statističkom prikazu Agencije za lijekove i medicinske proizvode HALMED prikazani su kao broj definiranih dnevnih doza na tisuću stanovnika na dan (DDD/TSD), koji se izračunava prema formuli:

$$\frac{\text{ukupna potrošnja mjerena u DDD} - \text{ima} \times 1000}{365 \times \text{broj stanovnika}}$$

Definirana dnevna doza (DDD) je tehnička mjerna jedinica definirana kao prosječna dnevna doza održavanja za lijekove korištene u njihovoj glavnoj indikaciji kod odraslih osoba. U navedenoj formuli, kao broj stanovnika uzima se broj stanovnika Republike Hrvatske za određenu godinu naveden u izvješćima o broju stanovnika Državnog zavoda za statistiku. Smatra se da potrošnja pojedinog antiepileptika od 10 DDD/TSD odgovara dnevnom korištenju tog lijeka za jedan posto stanovništva. Uzevši sve navedeno u obzir, dobiven je broj pacijenata koji uzimaju pojedine antiepileptike od interesa ovog istraživanja i prikazan na Slici 7. Važno je naglasiti kako ta procjena vrijedi samo ako postoji dobra korelacija između DDD-a i terapijskih doza. Potrošnja antiepileptika u DDD/TSD je u 2018. godini iznosila 10,37 DDD/TSD, dok je u petogodišnjem razdoblju od 2014. do 2018. godine potrošnja stalno rasla za 5,3 % godišnje. Od lijekova iz skupine antiepileptika najveću potrošnju u DDD/TSD za navedeni petogodišnji period imali su redom: valproična kiselina (VPA), CBZ, OXC, LTG, PGB i levetiracetam (LTC).



Slika 7. Broj pacijenata liječenih pojedinim antiepilepticima u Republici Hrvatskoj u razdoblju od 2015. do 2018. godine.

Od ukupno pet pronađenih antiepileptika najčešće je kožne reakcije potaknuo CBZ, a PHT je potaknuo samo jedan slučaj, dok je u pojedinim istraživanjima upravo PHT na prvom mjestu, odmah uz CBZ (14,15). Dobiveni rezultat se može objasniti malom potrošnjom PHT-a u RH u razdoblju od 2014. do 2018. godine prema HALMED-ovom Statističkom prikazu potrošnje lijekova u RH (16). Prema istom prikazu, najveća je potrošnja VPA, međutim u ovom istraživanju nije pronađen niti jedan pacijent kojem je upravo taj antiepileptik bio okidač kožne reakcije iz čega se može zaključiti da su kožne nuspojave tog antiepileptika rijetke. Uzevši u obzir postotak od 3% potencijalnih pacijenata s neželjenim kožnim reakcijama na antiepileptike i ukupan broj pacijenta koji imaju u terapiji CBZ, godišnje se može očekivati 200 novih pacijenata koji će oboljeti od

nekog oblika kožnih reakcija na CBZ, što bi u petogodišnjem periodu iznosilo približno 1000 oboljelih. Time ukazujemo na potrebu za provedbom retrospektivnih istraživanja ovog tipa i u drugim kliničkim bolničkim centrima kako bi se stekao što točniji uvid u učestalost kožnih reakcija na pojedine antiepileptike.

5.2. Dijagnostika cADRs

Osnovu dijagnostike cADRs čine temeljita anamneza o uzimanju lijekova i fizikalni pregled, a laboratorijski nalazi korisni su u praćenju kod sistemnog zahvaćanja bolesti. Prilikom pregleda treba obratiti pozornost na znakove opasnosti tzv. crvene zastave (eng. red flags) kao što su konfluiranje promjena, hemoragične promjene, mjehuri, pustule, zahvaćenost mukoznih membrana te prisutnost sistemskih simptoma, kao što su malaksalost, vrućica i limfadenopatija, a koje mogu upućivati na razvoj neke od SCARs.

Patohistološki nalaz bioptata promijenjene kože može potvrditi radnu dijagnozu ili isključiti diferencijalne dijagnoze. Podaci dobiveni ovim retrospektivnim istraživanjem slični su podacima španjolskog istraživanja gdje je biopsija rađena u petero od 15 pacijenata, a nalaz biopsije imao je slične karakteristike kao nalaz opisan u našim rezultatima: limfocitna egzocitoza, diskeratotične stanice, vakuolizacija bazalnih stanica i inkontinencija pigmenta (17).

U svrhu dokazivanja kožne alergijske reakcije ranog ili kasnog tipa te potvrdu uzročnog lijeka, koriste se brojni alergološki testovi, *in vivo* i *in vitro* (18). Konačnu potvrdu uzročnog lijeka daje provokacijski (ekspozicijski test) koji nosi veliki rizik od reaktivacije kožne erupcije, zbog čega su potrebni sigurniji testovi, posebice u pacijenata sa životno

ugrožavajućim reakcijama. Stoga se pacijentima oboljelim od DRESS-a savjetovalo učiniti *in vitro* ispitivanje odgođene preosjetljivosti na antiepileptike, odnosno TTL test. Test mjeri broj specifično transformiranih limfocita (limfoblasta), a pozitivan je ako se u razmazu krvi ispitanika nađe 3% blastnih stanica više od onih u kontroli (19). Navedeni test dokazuje kasnu preosjetljivost, a ranu ITDGB ili Shelleyev test koji se izvodi na bazofilima kunića, uz dodatak pacijentovog seruma i odgovarajuće koncentracije lijeka za kojeg je postavljena sumnja da je potaknuo alergijsku reakciju. Shelleyev test je pozitivan ako se nađe više od 24% degranuliranih bazofila kultiviranih u ispitivanom serumu u odnosu na kontrolu bez lijeka kao antigena (18). Od *in vivo* testova, u dijagnostici sCARs i ostalih cADRs, pokazao se korisnim epikutani ili patch test koji se sastoji od nanošenja vrlo male količine suspektnog lijeka na netaknutu kožu gornjeg dijela leđa razrijeđenog parafinom ili fiziološkom otopinom ili u slučaju fiksnog eritema na mjesto gdje se nalazila sama promjena (osim u slučaju ako se promjena pojavila na spolovilu, test se izvodi na leđima) te očitavanja reakcije nakon 48 sati i zatim nakon 72 ili 96 sati (20). Reakcija se ocijeni pozitivnom ukoliko se na mjestu kontakta s alergenom pojavi eritem i edem ili infiltracija kože. U istraživanju Lammintausta i suradnika, CBZ je bio najčešće ispitivani antiepileptik epikutanim testom: sedam pozitivnih reakcija zabilježeno je u 37 ispitanih bolesnika, a u mjestu prethodnog fiksnog medikamentoznog eritema u tri slučaja (20). Pozitivne reakcije na PHT i OXC zabilježene su u dvoje od šest i u jednog od osam bolesnika. Za što točnije rezultate test se savjetuje izvoditi ga 2-6 mjeseci nakon oporavka od kožne erupcije (21). Pri takvom testiranju, treba imati na umu da su mogući i negativni rezultati jer kožna reakcija može biti uzrokovana metabolitom, a ne samom djelatnom tvari koja se koristi u epikutanom testu, što svakako ukazuje na potrebu za dodatnim potvrđnim testovima. Ipak, epikutani test ima veću pozitivnu prediktivnu vrijednost od negativne (21).

U dijagnostici medikamentoznih egzantema može pomoći trodimenzijski klasifikacijski sustav, DoTS (engl. *dose, timing, susceptibility*) sustav koji povezuje neželjene reakcije na lijekove s **dozom** (engl. *dose relatedness*), s **vremenom pojavljivanja** (engl. *time relatedness*) i **podložnošću pacijenta** (engl. *patient susceptibility*) (22).

Doza lijeka može biti prevelika (toksična), terapijska ili premala, odnosno ukoliko pacijenti nisu unutar terapijske doze, postaju podložniji razvoju nuspojava. Pretpostavljamo da su svi pacijenti uključeni u ovo istraživanje bili unutar terapijske doze, iako treba uzeti u obzir mogućnost promjene serumske koncentracije uzročnog lijeka radi interakcije s nekim od drugih lijekova koje pacijenti istodobno uzimaju. Prema Bašiću i suradnicima, upravo su antiepileptici skupina lijekova s najviše interakcija u odnosu na bilo koju drugu skupinu lijekova, koje onda mogu rezultirati nepoželjnim kliničkim ishodom bilo da se radi o pojavi nuspojava, pogoršanju osnovne bolesti (primjerice pojava novih epileptičkih napadaja) ili o razvoju novih ili pogoršanju postojećih komorbiditeta (23). Dakle, ukoliko je došlo do interakcije, pacijent je bio u povećanom riziku od razvoja cADRs ili životno ugrožavajućih sCARs. Četvero od 20 pacijenata uključenih u ovo istraživanje uzimalo je antidepresive i/ili antipsihotike koji se iz mnogobrojnih razloga primjenjuju zajedno s antiepilepticima: velika prevalencija psihijatrijskih oboljenja u pacijenata koji boluju od epilepsije, antiepileptici se koriste u liječenju psihijatrijskih poremećaja, antipsihotici mogu potaknuti epileptičke napadaje, a antiepileptici mogu potaknuti psihijatrijske poremećaje (24, 25, 26). Prema Besag F.M. i Berry D., značajna je interakcija između CBZ i antipsihotika kvetiapina koji može povisiti razine aktivnog oblika karbamazepina, epoksid karbamazepina, i time dovesti do toksičnosti, što je mogući

dogadjaj kod pacijenta 1 iz tablice 5 (24). Za ostale lijekove iz skupine antipsihotika (promazin, biperiden, paliperidon palmitat) nisu pronađena istraživanja o interakciji s antiepilepticima (27). Od lijekova iz skupine antidepresiva, prema dostupnoj literaturi paroksetin nema utjecaja na metabolizam CBZ-a ili njegovo vezanje za proteine u plazmi, a escitalopram u teoriji ne bi trebao dovesti do farmakokinetičke interakcije s CBZ-om, ali nedostaju istraživanja koja bi to i potvrdila (27). Troje naših pacijenta uzimalo je antibiotike, azitromicin i nitrofurantoin, koji ne bi trebali dovesti do interakcija s CBZ-om ili PGB-om. Značajna skupina antibiotika su makrolidi, od kojih posebice eritromicin i klaritromicin inhibiraju CYP3A4 i time dovode do povišenih serumskih koncentracija CBZ-a te potencijalne toksičnosti. Umjesto navedena dva makrolidna antibiotika, sigurniji izbor je azitromicin ili spiramicin (28). Više od jednog antiepileptika uzimalo je troje pacijenata, od kojih je uzročnim odabran onaj koji je pacijent sam subjektivno povezo s razvojem kožnih promjena i/ili posljednje uveden u terapiju. U pacijenta pod rednim brojem 19 iz Tablice 5, stalnoj terapiji VPA i klobazama (CLB) dodan je PHT te postoji mogućnost da je kod navedenog pacijenta došlo do promjene u putevima metabolizma sva tri antiepileptika i posljedične toksičnosti iz više razloga: VPA inhibira izoformu citokrom P450 enzima (CYP2C9) putem koje se PHT razgrađuje, a ujedno PHT inducira uridin glukuronil transferazu (UGT) putem koje se degradira VPA te inducira CYP3A4 putem kojeg se degradira CLB (28). Ako lijek inhibira određenu izoformu enzima u terapijskim koncentracijama, predviđa se da će stupiti u interakciju s bilo kojim supstratom te izoforme (28). U pacijenta pod rednim brojem 9 koji je imao dvojnju terapiju CBZ i topiramata (TPM) te razvio svrbež cijelog tijela i urtikarijalni osip, moguće da je došlo do interakcije u vidu povećane razgradnje CBZ-a. Naime, TPM umjereno inducira CYP3A4 putem kojeg se degradira CBZ, ali samo ukoliko se primjenjuje u dozi većoj od 200 mg dnevno (28).

Nažalost podatak o dozi TPM u navedenog pacijenta nije pronađen. Ipak, klinički značaj ovih interakcija obično je skroman, jer se posljedice smanjenja koncentracije zahvaćenog antiepileptika u serumu kompenziraju farmakološkim učinkom drugog antiepileptika (28). Kod navedenog pacijenta nije došlo do poboljšanja kliničke slike unatoč ukidanju TPM-a, što bi se moglo objasniti činjenicom da je izostao udio razgradnje CBZ-a uzrokovan TPM-om. Iako monoterapija nosi manji rizik od razvoja ADRs, politerapijski se liječi 19-24% oboljelih od epilepsije (28). Preporuča se u slučaju potrebe za politerapijom koristiti moderne antiepileptike s niskim interakcijskim potencijalom kao što su LTG, OXC i PGB, a izbjegavati tradicionalne antiepileptike kao što su PHT, CBZ i VPA (22). Za ostale skupine lijekova iz Tablice 2. nisu pronađeni podaci o mogućim interakcijama s antiepilepticima. Osim interakcija lijekova, na serumsku koncentraciju lijeka utječu i genski polimorfizmi enzima koji sudjeluju u metabolizmu lijeka.

Što se tiče **vremena pojavljivanja**, ono varira ovisno o duljini perioda latencije koji je drugačiji za svaku pojedinu cADRs. Primjerice latentni period traje 10 dana do nekoliko tjedana u slučaju SJS/TEN-a, satima do nekoliko dana u slučaju AGEP-a, dva do osam tjedana u slučaju DRESS-a (29). Prema navedenim podacima o periodu latencije, odnosno duljini primjene antiepileptika do nastupa cADRs, u četvero oboljelih reakcije su se javile tri do sedam dana nakon početka uzimanja antiepileptika, unutar mjesec dana kod sedmero oboljelih, dok je kod ostalih pacijenata taj anamnestički podatak ostao nepoznat. Pacijenti s DRESS-om imali su, očekivano, duži period latencije u odnosu na ostale pacijente, što ide u prilog tom sindromu koji se najčešće javlja u periodu od dva do osam tjedana od početka korištenja lijeka, a ponekad i nakon nekoliko mjeseci (30). Nadalje, uočen je duži period od početka uzimanja lijeka do pojave kožnih reakcija u

pacijenata s teškim nego u onih s blažim oblicima kožnih reakcija. Takav rezultat je suprotan od rezultata istraživanja dermatologa u Egiptu u kojem su pacijenti sa blagim kožnim reakcijama duže uzimali lijek i duži je bio oporavak tih pacijenata, što se može objasniti činjenicom da u tom istraživanju nije bilo pacijenata s DRESS-om, već su teške reakcije bile u obliku SJS/TEN koji se u većini slučajeva pojavljuje u periodu od nekoliko dana do tri tjedna od početka terapije (14). Smatra se da je rizik za pojavu SJS/TEN-a tijekom uzimanja antiepileptika najveći u prvih osam tjedana uzimanja lijeka, dok u kasnijem periodu nema povećanog rizika (5).

Podložnost pacijenta kožnim erupcijama na lijekove određuje više faktora, kao što su dob, spol, etnicitet, egzogeni faktori ili bolesti koji neke osobe čine podložnijima od drugih. Jedan od tih faktora je i genetika, točnije prisutnost određenih HLA alela ili prethodno spomenuti polimorfizmi enzima koji metaboliziraju lijek, za koju se smatra da doprinosi nastanku čak 25 – 50% svih neželjenih odgovora na lijekove (31). Primjer takvog polimorfizma su varijante CYP2C9*3 i CYP2C9 koje smanjuju aktivnost citokroma p450 i povezane su s fenitoinom induciranim SCARs, uključujući SJS/TEN i DRESS (32). Prema hrvatskom istraživanju, 40,28% hrvatske populacije su spori ili srednje brzi metabolizatori CYP2CP enzima i stoga skloni nuspojavama na fenitoin (33). Genetičko testiranje polimorfizama preporuča se samo retrospektivno u pacijenata koji su imali teške neželjene reakcije na lijek, ne i u preventabilne svrhe (34). Do sada je mnogo HLA alela povezano sa SCARs potaknutim CBZ-om, među kojima se posebno ističu HLA-B*15:02 i HLA-A*31:01, što dovodi do zaključka da se takve reakcije mogu prevenirati farmakogenomskim testiranjem prije početka uvođenja CBZ (34). Međutim, FDA (od engl. *Food and Drug Administration*) testiranje preporuča samo u populacijama koje imaju

veliku prevalenciju nosioca HLA-B*15:02 alela, kao što su azijske populacije, dok je u europskoj taj postotak zanemariv (35). Istraživanje na europskoj populaciji pokazalo je u četvero od 12 pacijenata oboljelih od SJS/TEN potaknutog karbamazepinom prisutnost HLA-B*15:02 alela, ali za sva 4 pacijenta kasnije je otkriveno azijsko porijeklo (36). Stoga bi trebalo uzeti u obzir mogućnost prisutnosti navedenog alela bez obzira na porijeklo koje se navodi. Dobrim prediktorom DRESS sindroma potaknutog karbamazepinom u europskoj populaciji pokazao se HLA-A*31:01 alel sa 70%-tnom osjetljivošću i 96%-tnom specifičnosti (37). Britansko istraživanje je preporučilo rutinsko farmakogenomsko testiranje HLA-A*31:01 alela prije uvođenja karbamazepina te pokazalo njegovu ekonomsku isplativost (38). Povezanost određenih alela HLA sustava koji su prisutni u europskoj populaciji i kožnih reakcija potaknutih određenim antiepilepticima prikazani su u Tablici 6.

Tablica 6. HLA alelne varijante povezane s antiepilepticima i cADRs u europskoj populaciji

| | cADRs | HLA ALEL | REFERENCA |
|----------------------|--------------|--|--------------------------|
| karbamazepin | DRESS | HLA-A*31:01 | 37 |
| lamotrigin | SJS/TEN | HLA-A*68:01 HLA-B*58:01 HLA-DQB1*06:09 HLA-Cw*0718 HLA-DRB1*1301 HLA-B*38 | 45 36 |
| okskarbazepin | SJS/TEN | HLAB*15:18:01/*40:01:01 | 46 |
| fenitoin | MPE, SJS/TEN | HLA-C*08:01 | 46 |

5.3. Faktori rizika

Kod sumnje na cADR neophodno je što prije ukinuti uzročni lijek i po potrebi nadomjestiti ga prikladnijim lijekom kako bi se postiglo što kraće liječenje i što povoljniji ishod. Uočeno je da stopu mortaliteta u SJS/TEN, a moguće i u drugih SCARs, smanjuje rano ukidanje lijeka te je smrtnost manja u pacijenata kod kojih je lijek-okidač bio kraćeg poluvijeka eliminacije (39). Smatra se da brzina titracije i visoka početna doza lamotrigina mogu povećati rizik od nastanka SCAR reakcija, ali ne utječu na pojavnost blažih kožnih reakcija (40). Osim toga, neke studije su pokazale da i dob može predstavljati određeni rizik za kožne reakcije na antiepileptike, primjerice djeca mlađa od 13 godina imaju veću incidenciju osipa potaknutog lamotriginom (41). Najveći prediktor razvoja kožne reakcije na antiepileptik je prethodni osip potaknut bilo kojim antiepileptikom (40, 41, 42). Incidencija osipa potaknutog karbamazepinom među pacijentima koji su već prije imali osip na neki drugi antiepileptik iznosi 16,8%, dok u onih koji nikad nisu imali osip potaknut određenim antiepileptikom incidencija iznosi 1,8% (41). Tu pojavu križne reaktivnosti Hirsch L.J. i suradnici smatraju obilježjem osoba koje su sklone takvim reakcijama, a ne obilježjem samih antiepileptika (41). Nasuprot tome, neki istraživači tvrde da je dokazana križna reaktivnost između aromatskih antiepileptika posljedica nakupljanja toksičnih hidroksiliranih aromatskih metabolita (43). Radi moguće križne reaktivnosti između mnogobrojnih antiepileptika, može biti zahtjevno odrediti zamjensku terapiju. Prema radu talijanskih neurologa Zaccare i suradnika, u čak 40–60% slučajeva egzantem recidivira ukoliko se terapija promijeni s jednog aromatskog antiepileptika na drugi (44). Nadalje, keto analog karbamazepina, okskarbazepin pokazuje manju incidenciju hipersenzitivnih reakcija od karbamazepina, iako u 30% pacijenata koji razviju kožnu reakciju na

karbamazepin, ista recidivira ukoliko se uvede okskarbazepin. Pacijente koji imaju pozitivnu anamnezu kožnih reakcija na antiepileptike, treba pratiti s povećanim oprezom prilikom liječenja. Preporuča se da pacijenti ne uzimaju u budućnosti antiepileptik koji je potaknuo cADRs, kao niti ostale lijekove iz iste skupine, ukoliko je to moguće i ukoliko rizik nije veći od koristi primjene lijeka.

6. Zaključci

1. Rezultati ovog retrospektivnog istraživanja ukazuju na veliku učestalost medikamentoznih egzantema potaknutih antiepilepticima u petogodišnjem razdoblju pri KBC-u Rijeka koji su u petero od ukupno 20 oboljelih uzrokovali teške kožne reakcije koje su bile praćene zahvaćanjem unutarnjih organa. Najčešća klinička prezentacija bio je MPE, u sedmero od 20 oboljelih, a najčešći uzročni antiepileptik bio je karbamazepin. Potrebna su daljnja istraživanja o učestalosti kožnih erupcija potaknutih drugim skupinama lijekova kako bi se dobio podatak o skupini koja prednjači te retrospektivna istraživanja ovakvog tipa i u drugim kliničkim bolničkim centrima kako bi se dobili podaci o učestalosti cADRs uzrokovanih antiepilepticima na većem uzorku pacijenata.
2. S obzirom da genetička podložnost ima ulogu u nastanku teških kožnih reakcija preosjetljivosti na lijek, korisno je poznavati pacijente s povećanim rizikom i sukladno tome izbjegavati pojedine antiepileptike u liječenju tih pacijenata te tako doprinijeti prevenciji ovih reakcija. Potrebna su daljnja istraživanja na europskoj populaciji o koristi farmakogenomskog testiranja HLA31*01 i drugih HLA alela u preventabilne svrhe.
3. Antiepileptici su jedna od skupina lijekova s najviše interakcija, što međusobnih između samih antiepileptika, što između njih i drugih lijekova. Kako bi se prevenirali medikamentozni egzantemi i ostale ADRs, važno je poznavati mehanizme eliminacije i moguće interakcije lijekova. Farmakovigilancija, odnosno pouzdani sustavi praćenja neželjenih događaja uzrokovanih interakcijama lijekovima od izrazite su važnosti za što preciznije otkrivanje i praćenje interakcija.

7. Sažetak

Ovo retrospektivno istraživanje ima za cilj prikazati učestalost medikamentoznih egzantema potaknutih antiepilepticima pri Klinici za dermatovenerologiju KBC-a Rijeka u petogodišnjem periodu. Pretražen je bolnički informacijski sustav prema generičkim i zaštićenim imenima svih antiepileptika registriranih u Republici Hrvatskoj. U istraživanje su uključeni svi pacijenti u kojih je postavljena dijagnoza medikamentoznog egzantema potaknutog antiepileptikom, a koji su bili pregledani i/ili liječeni pri Klinici za dermatovenerologiju KBC-a Rijeka u periodu od 1. siječnja 2015. do 31. prosinca 2019. godine. Pronađeno je ukupno 20 pacijenata, među kojima je najviše kožnih reakcija bilo je potaknuto karbamazepinom (11 pacijenata), lamotrigin je bio uzrokom kožnih reakcija u šest pacijenata, dok su okskarbazepin, pregabalin i fenitoin svaki bili uzrokom u jednog pacijenta. Najčešća kožna reakcija bio je makulopapulozni egzantem, kod osmero oboljelih, a slijede ga DRESS (od eng. drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms) u četvero oboljelih i urtikarija u troje oboljelih. Ostale kožne reakcije bile su: fotodermatitis, fiksni medikamentozni eritem, eritrodermija, AGEP (od eng. acute generalized exanthematous pustulosis) te anularni granulom. Rezultati ovog retrospektivnog istraživanja upućuju na veliku incidenciju kožnih nuspojava uzrokovanih antiepilepticima te bi mogli potvrditi podatak o učestalosti 1-5% medikamentoznih egzantema među pacijentima na antiepilepticima. U petero od 20 oboljelih antiepileptici su uzrokovali tešku, životno ugrožavajuću kožnu reakciju praćenu zahvaćanjem unutarnjih organa.

8. Summary

The aim of this retrospective study was to investigate the incidence of medicamentous exanthems triggered by the use of AEDs at the Department of Dermatovenerology in the CHC Rijeka in a five year period. The hospital information system of CHC Rijeka was searched according to the generic and brand names of all registered AEDs. In this study we included all patients diagnosed with a medicamentous exanthema induced by AEDs who were examined and/or treated at the Department of Dermatovenerology in CHC Rijeka from 1st January 2015 to 31st December 2019. A total of 20 patients with cADRs were found and most reactions were triggered by carbamazepine intake (11 patients), lamotrigine triggered eruptions in six patients, while oxcarbazepine, pregabalin, and phenytoin each triggered cADRs in one patient. The most common skin reaction was maculopapular exanthem in eight patients, followed by Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) in four patients and urticaria in three patients. Other skin reactions were: photodermatitis, fixed drug erythema, erythroderma, acute generalized exanthematous pustulosis and granuloma annulare. The results of this retrospective study suggest a high incidence of cutaneous side effects caused by antiepileptics and could confirm the data on the frequency of 1-5% of drug exanthemas among patients on antiepileptics. In five of the 20 patients, antiepileptics caused a severe, life-threatening skin reaction accompanied by involvement of internal organs.

9. Literatura

1. Riedl MA, Casillas AM. Adverse drug reactions: types and treatment options. *Am Fam Physician* 2003;68(9):1781-90.
2. Hoetzenecker W, Nægeli M, Mehra ET, Jensen AN, Saulite I, Schmid-Grendelmeier P, et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol* 2016;38:75-86.
3. Błaszczyk B, Lasoń W, Czuczwar SJ. Antiepileptic drugs and adverse skin reactions: An update. *Pharmacological Reports* 2015;67(3):426-34.
4. Lipozenčić J. Medikamentni osipi. In: Basta-Juzbašić A et al. *Dermatovenerologija*. Zagreb: Medicinska naklada, 2014;257-262.
5. Wolf R, Orion E, Marcos B, Matz H. Life-threatening acute adverse cutaneous drug reactions. *Clinics in Dermatology* 2005;23(2):171-81.
6. Raut A, Pawar A, Pankaj M, Srivastava P, Mishra A. Clinical pattern and severity of cutaneous adverse drug reactions. *Int J Pharm Pharm Sci* 2013;2:6126.
7. Mullan KA, Anderson A, Illing PT, Kwan P, Purcell AW, Mifsud NA. HLA-associated antiepileptic drug-induced cutaneous adverse reactions. *HLA*. 2019;93(6):417-35.
8. Lujčić, L, Mejaški Bošnjak V, Đuranović, V, Đaković I. Idiosinkratske reakcije kao nuspojave antiepileptičke terapije. *Neurologia Croatica* 2012; 61(Suppl.3): 1-76.
9. Fowler T, Bansal AS, Lozsádi D. Risks and management of antiepileptic drug induced skin reactions in the adult out-patient setting. *Seizure* 2019;72:61-70.
10. Micheletti RG, Chiesa-Fuxench Z, Noe MH, Stephen S, Aleshin M, Agarwal A, et al. Stevens Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: a multicenter

- retrospective study of 377 adult patients from the United States. *J Invest Dermatol* 2018;138:2315-21.
11. Borch JE, Andersen KE, Bindselev-Jensen C. The prevalence of acute cutaneous drug reactions in a Scandinavian university hospital. *Acta Dermato-venereologica* 2006;86(6):518-22.
 12. Mockenhaupt M. Epidemiology of cutaneous adverse drug reactions. *Allergol Select* 2017;1(1):96-108.
 13. Kardaun SH, Sidoroff A, Valeyrie-Allanore L, Halevy S, Davidovici BB, Mockenhaupt M, et al. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: Does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol* 2007;156:609-11.
 14. Lee HY, Tay LK, Thirumoorthy T, Pang SM. Cutaneous adverse drug reactions in hospitalised patients, Singapore *Med J* 2010;51(10): 767-74.
 15. El-Nabarawy EA, Elmasry MF, El Lawindi MI, Tarek YA. An Epidemiological and Clinical Analysis of Cutaneous Adverse Drug Reactions Seen in a Tertiary Care Outpatient Clinic in Cairo, Egypt. *Acta Dermatovenerol Croat* 2018;26(3):233-42.
 16. Halmed.hr (Internet). Potrošnja lijekova u Hrvatskoj 2014. – 2018. Dostupno na: <http://www.halmed.hr/>
 17. Galindo PA, Borja J, Gómez E, Mur P, Gudín M, García R, et al. Anticonvulsant drug hypersensitivity. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2002;12(4):299-304.
 18. Milavec-Puretić V, Lipozenčić J. Alergološka dijagnostika u Klinici za kožne i spolne bolesti KBC-a Zagreb. *Medix* [Internet]. 2007 [pristupljeno 31.05.2021.];13(71):144-148. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/60627>

19. Lipozenčić J, Ljubojević S. Alergijske reakcije na lijekove – dijagnoza, liječenje i testiranja. *Medicus* 2007;16:33-6.
20. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol* 2005;152(5):968-74.
21. Elzagallaai AA, Knowles SR, Rieder MJ, Bend JR, Shear NH, Koren G. Patch testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome - a systematic review. *Drug Safety* 2009;32(5):391-408.
22. Callréus T. Use of the dose, time, susceptibility (DoTS) classification scheme for adverse drug reactions in pharmacovigilance planning. *Drug Saf* 2006;29(7):557-66.
23. Bašić S, Marković I, Sporiš D, Šušak-Sporiš I, Čolak Romić Z, Županić S. Antiepileptici i njihove interakcije. *Medicus* 2019;28(1):13-22.
24. Besag FM, Berry D. Interactions between antiepileptic and antipsychotic drugs. *Drug Saf* 2006;29(2):95-118.
25. Besag FMC. Behavioural effects of the new anticonvulsants. *Drug Saf* 2001;24:513-36.
26. Pisani F, Oteri G, Costa C, et al. Effects of psychotropic drugs on seizure threshold. *Drug Saf* 2002; 25: 91-110.
27. Mula M. Anticonvulsants - antidepressants pharmacokinetic drug interactions: the role of the CYP450 system in psychopharmacology. *Curr Drug Metab* 2008;9(8):730-7.
28. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol* 2010;8(3):254-67.

29. Ferner RE. Adverse drug reactions in dermatology. *Clin Exp Dermatol* 2015;40(2):105-9.
30. Spinčić A, Kaštelan M, Peternel S. DRESS/DIHS: teška multisistemska reakcija preosjetljivosti na lijek. *Medicina fluminensis* 2016;52(1):55-61.
31. Spear BB, Heath-Chiozzi M, Huff J. Clinical application of pharmacogenetics. *Trends Mol Med* 2001;7(5):201-4.
32. Chung WH, Chang WC, Lee YS, Wu YY, Yang CH, Ho HC, et al. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 2014;312(5):525–34.
33. Božina N. Farmakogenomika i farmakovigilancija, *Medicus* 2017;26(1):13-22.
34. Grover S, Kukreti R. HLA alleles and hypersensitivity to carbamazepine: an updated systematic review with meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics* 2014;24:94-112.
35. Ferrell PB Jr, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2008;9(10):1543-6.
36. Lonjou C, Borot N, Sekula P, Ledger N, Thomas L, Halevy S, et al. A European study of HLA-B in Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis related to five high-risk drugs. *Pharmacogenet Genomics* 2008;18(2):99-107.
37. Genin E, Chen DP, Hung SI, Sekula P, Schumacher M, Chang PY et al. HLA-A*31:01 and different types of carbamazepine-induced severe cutaneous adverse reactions: an international study and meta-analysis. *Pharmacogenomics J* 2014;14:281-8.

38. Plumpton CO, Yip VL, Alfirevic A, Marson AG, Pirmohamed M, Hughes DA. Cost-effectiveness of screening for HLA-A*31:01 prior to initiation of carbamazepine in epilepsy. *Epilepsia* 2015;56:556–63.
39. Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136(3):323-7.
40. Wong IC, Mawer GE, Sander JW. Factors influencing the incidence of lamotrigine-related skin rash. *Ann Pharmacother* 1999;33(10):1037-42.
41. Hirsch LJ, Weintraub DB, Buchsbaum R, Spencer HT, Straka T, Hager M, et al. Predictors of Lamotrigine-associated rash. *Epilepsia* 2006;47(2):318-22.
42. Arif H, Buchsbaum R, Weintraub D, Koyfman S, Salas-Humara C, Bazil CW, et al. Comparison and predictors of rash associated with 15 antiepileptic drugs. *Neurology* 2007;68(20):1701-9.
43. Man CB, Kwan P, Baum L, et al. Association between HLA-B*1502 allele and antiepileptic drug-induced cutaneous reactions in Han Chinese. *Epilepsia*. 2007;48(5):1015-8.
44. Zaccara G, Franciotta D, Perucca E. Idiosyncratic Adverse Reactions to Antiepileptic Drugs. *Epilepsia* 2007;48(7):1223-44.
45. Kazeem GR, Cox C, Aponte J, Messenheimer J, Brazell C, Nelsen AC et al. High-resolution HLA genotyping and severe cutaneous adverse reactions in lamotrigine-treated patients. *Pharmacogenet Genomics* 2009;19:661–5.
46. Negrini S, Becquemont L. HLA-associated drug hypersensitivity and the prediction of adverse drug reactions. *Pharmacogenomics* 2017;18(15):1441-57.

10. Životopis

Lara Vasari rođena je 27.06.1996. godine u Zagrebu. Nakon završetka Osnovne škole Braće Radić, 2011. godine upisuje opću gimnaziju u Srednjoj školi Ivan Švear. Po završetku srednje škole, 2015. godine upisuje Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci. Tijekom studija bila je članica pjevačkog zbora fakulteta „Axis“ te predstavnicom studentske sekcije znanstveno-stručnog časopisa „Medicina Fluminensis“, službenog časopisa Hrvatskog liječničkog zbora podružnice u Rijeci. Dvije uzastopne godine bila je članica organizacijskog odbora manifestacije Tjedan mozga u Rijeci te posljednju godinu studija demonstratorica u Kabinetu vještina Katedre za anesteziologiju i reanimatologiju.