

Számít-e a gyógyszer dózisa a túlérzékenységi reakciókban?

Jenei Kluch Lenke dr.^{1,2} ■ Erdei Irén dr.^{1,2}
 Remenyik Éva dr.¹ ■ Surányi Éva dr.³ ■ Bodnár Ferenc dr.⁴
 Emri Gabriella dr.¹ ■ Szegedi Andrea dr.¹

¹Debreceni Egyetem, Általános Orostudományi Kar, Klinikai Központ, Bőrgyógyászati Klinika, Debrecen

²Debreceni Egyetem, Általános Orostudományi Kar, Klinikai Központ,
 Aneszteziológiai és Intenzív Terápiás Klinika, Debrecen

³Debreceni Egyetem, Általános Orostudományi Kar, Klinikai Központ, Szemészeti Klinika, Debrecen

⁴Debreceni Egyetem, Általános Orostudományi Kar, Klinikai Központ, Kórházhygiénés Osztály, Debrecen

Két fiatal nőbetegnél a valproátról lamotriginre történő gyógyszerátállítás során a 3–4. héten influenzaszerű prodromális tüneteket követően toxikus epidermalis necrolysis (TEN), más néven Lyell-szindróma alakult ki. Mindkét beteg 5 napja kezdődött bőr- és nyálkahártyatünetekkel, kiterjedt hámleválást okozó hámnekrózissal került felvételre a Debreceni Egyetem Bőrgyógyászati Klinikájának Égési Intenzív Osztályára. Multidiszciplináris szupportív terápia mellett nagy dóziszú szteroid- és immunglobulin-terápiát alkalmaztunk. A 37 éves nőbetegnél 3 hét után a kórkép fatális kimenetellel végződött. A 19 éves nőbeteg tünetei 4 hét intenzív terápia után szövődményekkel gyógyultak. A TEN ritka, gyógyszer által okozott, életet veszélyeztető, késői hiperszenzitivitási reakció. Patogenezisében a gyógyszermolekula, a humán leukocytantigén (HLA) I. osztályú molekula és a T-sejt-receptor kóros interakciója szerepel. Kezelésében a legfontosabb a kiváltó gyógyszer elhagyása, valamint az azonnal kezdett komplett szupportív terápia alkalmazása. A specifikus kezelést illetően nincsenek egységes szakmai irányelvek. A veszélyes gyógyszerek titrált bevezetése csökkentheti a kialakuló hiperszenzitivitás súlyosságát, ezenfelül a beteg szoros követése és az adverz tünetek korai felismerése javíthatja a TEN kimenetelét.

Orv Hetil. 2020; 161(46): 1959–1965.

Kulcsszavak: toxikus epidermalis necrolysis, intenzív terápia, lamotrigin, valproinsav, gyógyszer-hiperszenzitivitási reakció

Does the dose of the culprit drug matter in hypersensitivity reactions?

After switching from valproate to lamotrigine, on the 3rd–4th weeks, two young female patients developed flu-like prodromal symptoms, followed by the development of toxic epidermal necrolysis (TEN), also known as Lyell syndrome. Both patients were admitted to the Burn Intensive Care Unit of the Department of Dermatology, University of Debrecen with skin and mucosa symptoms; extensive epithelial death and detachment started 5 days earlier. In addition to multidisciplinary supportive treatment, high-dose corticosteroid and immunoglobulin therapy were administered. In the case of the 37-year-old female patient, the disease resulted in a fatal outcome. The 19-year-old patient healed with some sequelae. TEN is a rare, life-threatening delayed-type hypersensitivity reaction caused by drugs. Its pathogenesis involves an interaction between small-molecule drug, human leukocyte antigen class I molecule and T-cell receptor. The most important treatment is immediate withdrawal of potentially causative drugs and prompt application of supportive therapy. There is no standard guidance on specific treatment. Slow dose escalation of dangerous drugs can be beneficial in avoiding severe reactions, furthermore, close patient follow-up and early detection of the possible adverse reactions contribute to a more favourable outcome of TEN.

Keywords: toxic epidermal necrolysis, intensive care, lamotrigine, valproic acid, drug hypersensitivity reaction

Jenei Kluch L, Erdei I, Remenyik É, Surányi É, Bodnár F, Emri G, Szegedi A. [Does the dose of the culprit drug matter in hypersensitivity reactions?]. Orv Hetil. 2020; 161(46): 1959–1965.

(Beérkezett: 2020. május 5.; elfogadva: 2020. június 2.)

Rövidítések

ARDS = (acute respiratory distress syndrome) akut légúti distressz szindróma; HIV = humán immundeficienciavírus; HLA = humán leukocitaantigén; IFN = interferon; IgM = immunglobulin-M; IVIG = intravénás immunglobulin; p-i = (pharmacological interaction with immune receptors) immun-receptorokkal való gyógyszerkölcsonhatás; SCORTEN = (SCORE of Toxic Epidermal Necrosis) a TEN prognózisának becslésére alkalmazott pontrendszer; TCR = (T-cell receptor) T-sejt receptor; TEN = toxikus epidermalis necrolysis; TNF = tumornekrózis-faktor

Az első beteg

A 37 éves nőbeteg kórtörténetében ismert volt az epilepszia, amelyre valproátkezelést kapott. Gyermekvárlást tervezve a valproinsav/valproát fokozatos leépítése mellett lamotrigin napi 12,5 mg-ról megkezdett titrálts beállítása történt. A gyógyszerbevezetés 4. hetében, napi 25 mg lamotrigin és reggel 450 mg, este 600 mg valproinsav szedése mellett láz, garatfájdalom, a szájnyálkahártyán hólyagok, szemviszketés jelentkezett. Másnap a területileg illetékes infektológiai osztályra került felvételre varicella gyanúja miatt. Ekkor a nyálkahártyán összefolyó, a bőrön apró különálló vesiculák voltak láthatók. A klinikai kép nem felelt meg a varicellainfekciónak, a kért bőrgyógyászati konzílium keretén belül viszont felmerült az újonnan indított gyógyszer kiváltó szerepe. Neurológiai konzílium során, a tünetek megjelenését követő 4. napon, a lamotrigint levetiracetámra váltották. Ezt követően a beteget a Debreceni Egyetem Klinikai Központja Bőrgyógyászati Klinikájának Égési Intenzív Osztályára irányították, ekkor már 5 napja fennálló tünetekkel. Felvételekor a testfelszín 70%-ára kiterjedő hámnecrózist észleltünk, több területen Nikolskij-jel-pozitivitással, szem- és szájnyálkahártya-eróziókat, illetve palmoplantaris erythemát láttunk (1/a és 1/b ábra). Az anamnézis és a klinikai kép alapján a toxikus epidermalis necrolysis (TEN) diagnózisát állapítottuk meg, amelynek kiváltó oka az újonnan bevezetett lamotrigin volt. A felvételi laborokban már emelkedett gyulladásos paramétereket, hypoproteinaemiát, hypalbuminaemiát és leukocytopeniát észleltünk. A SCORTEN (a TEN prognózisának becslésére alkalmazott pontrendszer) alapján a beteg becsült mortalitása a felvételnél 35,3% volt.

Osztályunkon a jelenleg legmagasabb evidenciával rendelkező terápiával indítottunk. A beteg kezdetben magas dózissal, 1000 mg/nap szteroidot kapott fokozatos leépítéssel követve (14 napig elhagyásig), illetve 3 g/ttkg összdózisú, 5 nap alatt beadott intravénás immunglobulin (IVIG) kombinációjával. Mellette intenzív szupportív terápiát alkalmaztunk multidiszciplináris team közreműködésével. Többparaméteres invazív monitorozás mellett a beteg magas áramlással maszkos oxigénterápiát kapott. A folyadékterápiát a módosított Parkland-formula szerint indítottuk, az óradiuresis- és hemodinamikai paraméterek függvényében korrigáltuk. Nehezített



1. ábra

Felvételi status. a) A mellkason, karokon erythemás, középkörön szürkés jellegű maculopapulósus exanthema, a mellkas felső részén, illetve a felső végtagok proximális részén konfluáló lapos, atípusos 'target' laesiók, helyenként petyhüdt falú hólyagokkal fedve. b) A hát felső részén konfluált hámmelhalás, lesodródott hólyagfedél, tenyérymi hámfosztottság, a scapulák alatt petyhüdt falú bullák, lapos atípusos, centrálisan szürkés 'target' laesiók

enteralis táplálás miatt parenterális táplálást kezdtünk, glutammal és extra albuminpótlással kiegészítve. Stresszulus- és thrombosisprofilaxist alkalmaztunk. Fájdalmát kombinált intravénás fájdalomcsillapítókkal, illetve analgeszedatívumok alkalmazásával adekvátan csillapítottuk. Miután már felvételekor emelkedett gyulladásos paramétereket, felülfertőzött sebeket észleltünk, a beteg antimikrobiális kezelést is kapott, amelyet infektológus bevonásával folytattunk a mikrobiológiai eredmények, a gyulladásos paraméterek és a klinikai kép függvényében.

Az infekciókontroll és a sebkezelés meghatározó részeként fluidizációs terápia (homokágyban elhelyezés) mellett a sebeket naponként antiszeptikus externák alkalmazását követően nonadhezív kötszerekkel fedtük.

Szemész naponta kontrollálta és kezelte a beteget. A szemzugok, szempillák környékét rendszeresen tisztítottuk fiziológiás sóoldattal átitatott vattapálcával, lokálisan antibiotikum- és kortikoszteroidtartalmú szemcseppet és szemkenőcsöt, valamint nedvesítő szemcseppet használtunk.

Az alkalmazott terápia ellenére a bőr- és nyálkahártya-tünetek progrediáltak, a denudált testfelszín kiterjedése nőtt (2/a és 2/b ábra), emellett súlyos szervi érintettség is kialakult. Magas frekvenciájú pitvarfibrillációt, légzési elégtelenséget, a vérben pancreas- és májenzimszint-



a)



b)

2. ábra

Status a kezelés 3. hetében. a) A mellkason és a karokon súlyos progresszió, diffúz hámnékrózis, a hámfosztott, denudált területek alatt számos erythemás, helyenként purpuriform jellegű maculosus exanthema. b) A háton diffúz hámfosztottság, hyperaemiás bőr, a lumbalis területen többtenyérvnyi vékony, barnás hámnékrózissal fedett erózió

emelkedést tapasztaltunk. A légzési elégtelenség háttérben ARDS igazolódott. A beteget intubáltuk, gépi lélegeztetést kezdtünk. Ezzel egy időben a laborértékekben hypernatraemiát, pancytopeniát és procalcitoninszint-emelkedést, majd vesefunkció-romlást észleltünk. Szepszis és többszervi elégtelenség következtében 2 és fél hét ápolás után a beteget elvesztettük.

A második beteg

A 19 éves nőbeteg anamnézisében szkizofrénia szerepelt, amelyre valproátkezelést kapott. Fertilis korból lépés miatt kezelőorvosa a valproát leállítását követően 2×50 mg lamotrigint indított. A 2. hét végén láz, torokfájás jelentkezett. A beteg háziorvosa – a tüneteket felső légúti infekciónak véelve – ellátta őt antibiotikummal, köptetővel, láz- és fájdalomcsillapítóval, mely gyógyszereket már korábban is szedett, akkor panaszmentesen. 3 nappal később a hasán halvány kiütések jelentek meg, szájüregében fájdalom jelentkezett, szeme égett, váladékozni kezdett.

Háziorvosa ismételten megvizsgálta, és a sürgősségi osztályra irányította, ahonnan fül-orr-gégészeti szakvizsgálatra küldték tovább. Végül bőrgyógyászati szakvizsgálat történt, és ennek során merült fel panaszainak hátterében az újonnan bevezetett gyógyszer oki szerepe, amelyet ezáltal a tünetek megjelenésétől számított 5. napon függesztettek fel. Ezt követően a beteget a Debreceni Egyetem Klinikai Központja Bőrgyógyászati Klinikájának Égési Intenzív Osztályára irányították TEN-diagnózis gyanújával. Az első észlelés során magas lázat, a testfelszín 50%-ára kiterjedő hámnékrózist láttunk, a hát felső szakaszán Nikolskij-jel-positivitással, emellett szem- és szájnyálkahártya-eróziókat, illetve palmoplantaris erythemát észleltünk (3. ábra). Az anamnézis és a kli-



3. ábra

Felvételi status. A mellkason, a karokon konfluáló erythemás, helyenként szürkés jellegű maculosus exanthema, a hason, a karok distalis felszínén számos erythemás macula

nikai kép megfelelt a feltételezett diagnózisnak, amelynek kiváltó okaként ismét az újonnan bevezetett lamotrigint feltételeztük. A SCORTEN alapján a beteg becsült mortalitása a felvételnél 12% volt. Osztályunkon nagy dózisu, 1000 mg metilprednizolon (10 nap leépítést követően elhagytuk) + 3 g/ttkg IVIG (5 napig perfúzorral adagolva) kombinált terápia indult. Mellette multidiszciplináris intenzív szupportív terápia kezdődött. Az alkalmazott terápia hatására néhány nap elteltével a bőr- és nyálkahártyatünetek progressziója megállt, új hólyag, erózió nem jelent meg (4. ábra). Ugyanakkor a lázzal, zavartsággal, laborokban pancytopeniával, szérum-májenzimszint-emelkedéssel és haemostasismegnyúlással kísért szisztémás gyulladáshoz hasonló válaszreakció elhúzódónak bizonyult. Ezúttal 0,5 mg/ttkg IgM-alapú IVIG-terápiát alkalmaztunk, folyamatosan 3 napig perfúzorral adagolva. A beteg sebéből, hemokultúrából, vizeletéből számos multirezisztens kórokozó tenyésztett ki, melyek miatt infektológus bevonásával széles spektrumú antibiotikumkombinációkat is adtunk. A fluidizációs terápia mellett a sebeket naponként kötöttük antiszeptikus externák alkalmazását követően nonadhezív kötszerekkel.

Szemész naponta kontrollálta és kezelte a beteget. A súlyos szaruhártya-érintettség megkívánta a beteg szemének óránkénti kezelését. A légúti nyálkahártya-érintettség következtében a beteg napokig az ARDS határán lebegett, emiatt rezervoárzsákkal ellátott, magas koncentrációjú oxigént biztosító maszkkal adagolt oxigénterápiát alkalmaztunk. Az ápolás 3. hetében a bőr rapid reepithelisációját figyeltük meg, amelyet a nyálkahártyák lassú regenerációja követett. Mobilizációt és gyógy-



4. ábra Status a kezelés 2. hetében. A korábbi maculák területén hámnecrózis, masszív denudációval

tornát kezdtünk. 4 hét intenzív terápia után a beteget otthonába bocsátottuk. Az ezt követő 2 és 4 hónap elteltével a lymphocytranszformációs teszt lamotriginnel negatív eredményt adott, mutatva az *in vitro* tesztelés nehézségét. A genetikai vizsgálat során HLA-A*26, HLA-B*14, HLA-B*38 haplotípus igazolódott. A beteg rendszeres szemészeti gondozás alatt áll krónikus blepharitis miatt. Bőrgyógyászati maradványtünetként tartós pigmentációs eltérések, hegek, körömdeformitások és diffúz alopecia említhetők (5/a és 5/b ábra).

Megbeszélés

A TEN Lyell-szindrómaként is ismert ritka, életet veszélyeztető, immunmediált, az esetek túlnyomó többségében gyógyszer okozta késői hiperszenzitivitási reakció [1–3]. Hólyagképződéssel, a testfelszín 30%-át meghaladó hámlással járó bőr- és nyálkahártya-reakció, amely ritkán a belső szerveket, illetve a központi idegrendszert is érintheti, és tartós szövődeményeket okoz [1, 2, 4].



5. ábra Status 2 hónappal az elbocsátást követően. a) A mellkason diffúz hiper- és hipopigmentált maculák. b) A háton összefüggő hipopigmentált macula, benne számos, ujjbegynyi erythemás heg, a lumbalis régióban hiperpigmentált maculák

1. táblázat | A SCORTEN súlyossági pontrendszer [4]

Klinikai és laborparaméterek	Pontszám	SCORTEN (összpontszám)	Becsült mortalitás (%)
Életkor>40 év	igen = 1, nem = 0	0–1	3,2
Daganatos betegség	igen = 1, nem = 0	2	12,1
Tachycardia (>120/min)	igen = 1, nem = 0	3	35,3
>10% testfelszín érintő hámleválás	igen = 1, nem = 0	4	58,3
Szérumureaszint>10 mmol/l	igen = 1, nem = 0	>5	90,0
Szérumglükózsint>14 mmol/l	igen = 1, nem = 0		
Bikarbonátszint<20 mmol/l	igen = 1, nem = 0		

SCORTEN = a toxikus epidermalis necrolysis prognózisának becslésére alkalmazott pontrendszer

2. táblázat | T-sejt-mediált gyógyszer-hiperszenzitivitási modellek [7–10]

Javasolt modellek	Hapten/prohapten modell	P-i modell	A megváltozott (módosult) fehérjerepertoár elmélete
Kötődési interakciók	A gyógyszermolekula és fehérje/ HLA peptid kovalens kötődése	A gyógyszermolekula és HLA- peptid/TCR nemkovalens kötődése	A gyógyszermolekula és HLA- peptid nemkovalens kötődése
T-sejt-receptor által felismert egység	Neoepitóp képződése a gyógyszer- molekula és fehérje kötődése által	A gyógyszer a sejtfelszínen lévő fehérjéhez kötődik	A gyógyszer kötődése által a HLA kötési motívuma megváltozik
Antigénprezentáció	Igen	Nem	Igen

HLA = humán leukocyaantigén; p-i = immunreceptorokkal való gyógyszerkölcsonhatás; TCR = T-sejt-receptor

Előfordulási gyakorisága az európai populációt tekintve 0,4–1,2 : 1 000 000, enyhe női túlsúly figyelhető meg [1, 2]. A TEN egy retrospektív vizsgálat szerint 50%-ban 21–40 éves kor közötti nőket érint [1]. Jelentős morbiditás jellemzi, mortalitása meghaladja a 30%-ot, 1 éven belül eléri akár a 49%-ot [2].

Számos gyógyszer felelős lehet a TEN kiváltásáért, a felnőtt esetek 15%-ában azonban nem sikerül azonosítani a gyógyszeres eredetet [3]. A leggyakoribb kiváltó tényezők között szerepelnek a következők: allopurinol, szulfaszalazin, nevirapin, abakavir, antiepileptikumok (karbamazepin, oxikarbamazepin, fenobarbital, fenitoin, lamotrigin), nonszteroid gyulladáscsökkentők (az oxikám családba tartozók, acetilszalicilsav-tartalmúak), pantoprazol, illetve antibiotikumok (szulfonamid, makrolid, kinolon, aminopenicillin, cefalosporin, tetraciklin, vancomicin) [1–3].

A TEN-t a kiváltó gyógyszer bevezetésétől a tünetek megjelenéséig 1–4 hét latenciaperiódus jellemzi. Ekkor influenzaszerű prodromális tünetek jelentkeznek, fejfájás, rossz közérzet, gyengeségérzés, láz, orrfolyás, köhögés, torokfájás. A nyálkahártyatünetek gyakran megelőzik a bőrtünetek megjelenését. Jellegzetes az ajak-, nyelv-, buccalis, orr-, genitális, rectalis, nyálkahártya-, valamint conjunctivaeirritáció, emellett azonban a mélyebb oropharyngealis, gastrointestinalis, tracheo-bronchialis felszín károsodása is előfordul. Típusosan igen fájdalmas, gyakran lepedékkel, később haemorrhagiás pörkkel fedett superficialis eróziók alakulnak ki, jelentős evési, ivási, vizelési és székelési nehezítettséget okozva a betegnek. A bőrtünetek általában 3–4 nappal

később jelentkeznek, fájdalmas, erythemás, helyenként purpuriform jellegű maculosus, maculopapulosus exanthema vagy 'target' laesiók formájában, először a fejnaki régióban, a törzs felső részén, illetve a felső végtagok proximális részén, majd a tünetek gyakran progrediálnak, konfluálnak. Hamarosan hólyagok jelennek meg az epidermis elhalása miatt, melyek igen sérülékenyek, a hám felső része „letörölhető” (Nikolskij-jel), rövid idő alatt masszív denudáció alakulhat ki. A szövettani leletben subepidermalis hólyagok, az epidermis teljes vastagságában apoptotikus hámsejtek láthatók a dermis lymphocytás infiltrációjával [1–3]. A SCORTEN pontrendszer jól használható a TEN prognózisának becslésére (1. táblázat) [4].

A TEN patogenezisében a gyógyszermolekula vagy gyógyszermetabolit, a HLA I. osztályú molekula és a T-sejt-receptor kóros interakciója játszik fontos szerepet. A T-sejt által mediált, késői hiperszenzitivitási reakciót az effektor mechanizmusok szerint a Coombs–Gell-klasszifikáció IV/c (citotoxikus T-lymphocyták által mediált) csoportjába soroljuk [1, 3, 5]. A specifikus citotoxikus T-sejtek igen fontos szerepet játszanak a hámsejtek károsodásában [2, 3], de a TEN-laesiókban látott keratinocytapoptózishoz és nekroptózishoz számos szolubilizáló molekula fokozott expressziója is hozzájárul, mint a TNF α , IFN γ , Fas-ligand, perforin, granzim, granulizin, annexin-A1, valamint az érintett beteg keratinocytáinak fokozott nekroptózisérzékenysége is [1–3, 5, 6]. A gyógyszer okozta hiperszenzitivitási reakció kialakulásához nem mindig alapfeltétel a klasszikus dendritikus sejt általi antigénfeldolgozás és -prezentáció, valamint

T-sejt-receptor-felismerés. Az immunpatogenezis-kaszád elindításában jelenleg 3, kölcsönösen egymást nem kizáró modellt feltételeznek, ezek a haptén/prohaptén (klasszikus útvonal, kovalens kötés), a p-i elmélet (nem-kovalens kapcsolódás) és a megváltozott fehérjerepertoár elmélete (2. táblázat) [7–10].

A TEN – mint hiperszenzitivitási reakció – rizikója, illetve a már kialakult reakció súlyossága arányos a plazma-gyógyszerkoncentráció szintjével, ami alátámasztja a gyógyszermolekula és az immunreceptor ritka, nem-kovalens interakciójának elméletét, hiszen a klasszikus prezentációs útvonalon (haptén/prohaptén) beindított immunmechanizmusok nem dóziszfüggők [3]. A p-i elmélet szerint kémiai inerte molekulák bizonyos körülmények között az immunreceptorokhoz nem-kovalensen kötődve (preaktívált állapot) az immunsejtek aktivációját tudják kiváltani. Ez szerkezeti beilleszkedést feltételez a T-sejt-receptorba, nem történik antigénmetabolizmus és -prezentáció, kizárólag a szerzett immunrendszer érintett. A túlérzékenység e típusa több gyógyszernél igazolódott, köztük a lamotrigin esetében is [7, 8, 11].

A lamotrigin széles körben alkalmazott, széles spektrumú antikonvulzív szer. Alkalmazása számos adverz reakcióval jár, amelyek többsége dóziszfüggő. A betegek közel 10%-ánál beszámoltak bőrtünetek megjelenéséről, amelyek ritkábban fordultak elő alacsony kezdő dózis és a gyógyszerdózis lassú, fokozatos növelése esetén [11].

Intenzív kutatási terület a genetikai hajlamnak, a HLA-alléleknek [2, 12] és az egyéb genetikai polimorfizmusoknak a TEN kialakulásában, patomechanizmusában betöltött szerepének vizsgálata [13–15]. A lamotriginnel összefüggésbe hozható súlyos, bőrt érintő adverz reakcióknak bizonyos HLA-allélekkel való kapcsoltságát számos esetben leírták, ilyen allélek a következők: HLA-B*15:02, HLA-A*24:02, HLA-B*38:01, HLA-A*23:01, HLA-A*02:07, HLA-B*44:03, HLA-B*40:02, HLA-B*57:01, HLA-B*58:01 [5, 12, 16]. A TEN-t kiváltó gyógyszerek metabolizmusában részt vevő enzimeket kódoló gének polimorfizmusai is lehetnek hajlamosító tényezők, mint például az aromás antikonvulzív szerek esetében a citokróm P450 2C19 (CYP2C19) enzim csökkent metabolizálóképességgel társuló variánsa [15] vagy a CYP2C9*3 variáns [13, 14], melyek jelentősen növelik a TEN kialakulásának rizikóját.

A súlyos, bőrt érintő hiperszenzitivitási reakció kialakulásához rizikótényezőként hozzájárulhatnak egyes vírusinfekciók, malignitások és az immunhiányos állapot is [2, 3]. HIV-infekcióban 100×-osra nő a TEN előfordulási gyakorisága [17].

Strukturálisan hasonló szerek kiválthatnak TEN-t, vagy súlyosbíthatják a már kialakult állapotot keresztreakció által. Az aromás antikonvulzív szerek alkalmazásakor a keresztreakció oka lehet az, hogy a citokróm P450 útvonalon keletkező toxikus metabolitok (arzen-oxidok) is szerepet játszhatnak a hiperszenzitivitási reakció létrejöttében [3].

Májenzimgátló gyógyszerek (például valproinsav/valproát) egyidejű alkalmazása a gyógyszerkölcsonhatás révén növelheti a plazma gyógyszer/metabolit koncentrációjának szintjét, így a lamotrigin esetében is az adverz reakció súlyosságát [3].

A TEN kezelésében, a további progresszió megakadályozásában, a halálozás csökkentésében elsőrendű a kiváltó tényezőként szóba jövő gyógyszer, gyógyszerek azonnali elhagyása [1]. Rendkívül fontos a hatékony szupportív kezelés biztosítása, ehhez a betegeket intenzív osztályon, ha megoldható, speciális intenzív szakellátást nyújtó égési centrumban kell ellátni [1, 2, 18].

A TEN specifikus kezelésére vonatkozóan egységes, evidenciákon alapuló, standardizált protokollok nem állnak rendelkezésre [1, 2]. Ebben részben szerepet játszik az a tény, hogy igen ritka, súlyos betegségről van szó, így randomizált, kontrollált, nagyszámú beteganyagot felölölő klinikai vizsgálatok elvégzésére nincs lehetőség [1]. A legtöbb adat az intravénás kortikoszteroid és IVIG alkalmazását illetően áll rendelkezésre. Jelenleg a TEN-diagnózis felállítását követően mielőbb magas dózisú IVIG adása javasolt [19, 20]. Nagy dózisú szteroid alkalmazása a frissebb vizsgálatok szerint lassítja a sebgyógyulást, és nem csökkenti a mortalitást [21]. Más tanulmányok szerint a szteroid és az IVIG együtt adva jobban képes csökkenteni a mortalitást a csak szteroid-, illetve csak IVIG-terápia alkalmazásához képest [22]. A ciklosporin-A-terápia egyes szerzők véleménye szerint hatékonyan csökkenti a mortalitást, gyorsítja a hámosodást, a frissebb tanulmányok azonban ezt nem támasztották alá [23–25]. A TNF α -gátlók alkalmazásával inkább csak esettanulmányok állnak rendelkezésre, amelyek szerint hatékony szer lehet a betegség progressziójának megállítására, a mortalitás csökkentésére, de a szövődmények kockázata is magas, ezért további vizsgálatok szükségesek [26–28].

Következtetés

A TEN igen ritka, ám rendkívül súlyos kórkép. Nagyon fontos a leggyakoribb kiváltó gyógyszereknek és keresztreakcióknak az ismerete. A számos rizikótényező közül kiemelendő az első esetünknel is tapasztalt valproinsav/valproát és lamotrigin gyógyszerkölcsonhatás szerepe, amely nagy valószínűséggel hozzájárulhatott a TEN fatális kimeneteléhez. Ilyen típusú gyógyszer-kombináció alkalmazásakor, ha elkerülhetetlen, fokozott óvatosság javasolt. Mivel bizonyos esetekben igenis számít az újonnan bevezetett gyógyszer dózisa, ajánlott a veszélyes gyógyszerek titrált bevezetése, ami kedvező lehet a reakció elkerülésében. Fontos a beteg szoros követése, a bőrtünetek megjelenése esetén mielőbbi bőrgyógyászati szakvizsgálata, amely segítője az adverz reakció korai felismerésének, ezáltal a TEN kedvezőbb kimenetelének. A specifikus kezelést illetően nincsenek egységes szakmai irányelvek, ezért a kezelésében a legfontosabb a kiváltó

gyógyszer elhagyása, valamint az azonnal elkezdett komplett, multidiszciplináris szupportív terápia alkalmazása.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása, illetve a kapcsolódó kutatómunka anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: J. K. L.: A cikk írása, a betegek bőrgyógyászati és intenzív terápiás kezelése. E. I., R. É.: Korrektúra, a betegek bőrgyógyászati és intenzív terápiás kezelése. S. É.: A betegek szemészeti kezelése. B. F.: A betegek infektológiai kezelése. E. G.: A cikk koordinációja, útmutatás, korrektúra. Sz. A.: A cikk koordinációja, útmutatás, korrektúra, a betegek bőrgyógyászati kezelése. A cikk végleges változatát valamennyi szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekltségek: A szerzőknek nincsenek érdekltségeik.

Irodalom

- [1] Lerch M, Mainetti C, Terziroli Beretta-Piccoli B, et al. Current perspectives on Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Clin Rev Allergy Immunol.* 2018; 54: 147–176.
- [2] Peter JG, Lehloenyra R, Dlamini S, et al. Severe delayed cutaneous and systemic reactions to drugs: a global perspective on the science and art of current practice. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017; 5: 547–563.
- [3] Adler NR, Aung AK, Ergen EN, et al. Recent advances in the understanding of severe cutaneous adverse reactions. *Br J Dermatol.* 2017; 177: 1234–1247.
- [4] Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. SCORTEN: A severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis. *J Invest Dermatol.* 2000; 115: 149–153.
- [5] Chen CB, Abe R, Pan RY, et al. An updated review of the molecular mechanisms in drug hypersensitivity. *J Immunol Res.* 2018; 2018: 6431694.
- [6] Saito N, Qiao H, Yanagi T, et al. An annexin A1-FPR1 interaction contributes to necroptosis of keratinocytes in severe cutaneous adverse drug reactions. *Sci Transl Med.* 2014; 6: 245ra95.
- [7] Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Ann Intern Med.* 2003; 139: 683–693.
- [8] Pichler WJ, Beeler A, Keller M, et al. Pharmacological interaction of drugs with immune receptors: the p-i concept. *Allergol Int.* 2006; 55: 17–25.
- [9] Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, et al. Controversies in drug allergy: testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2019; 143: 66–73.
- [10] Naisbitt DJ, Olsson-Brown A, Gibson A, et al. Immune dysregulation increases the incidence of delayed-type drug hypersensitivity reactions. *Allergy* 2020; 75: 781–797.
- [11] Naisbitt DJ, Farrell J, Wong G, et al. Characterization of drug-specific T cells in lamotrigine hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2003; 111: 1393–1403.
- [12] Redwood AJ, Pavlos RK, White KD, et al. HLAs: Key regulators of T-cell-mediated drug hypersensitivity. *HLA* 2018; 91: 3–16.
- [13] Chung WH, Chang WC, Lee YS, et al. Genetic variants associated with phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions. *JAMA* 2014; 312: 525–534.
- [14] Tassaneeyakul W, Prabmeechai N, Sukasem C, et al. Associations between HLA class I and cytochrome P450 2C9 genetic polymorphisms and phenytoin-related severe cutaneous adverse reactions in a Thai population. *Pharmacogenet Genomics* 2016; 26: 225–234.
- [15] Manuyakorn W, Siripool K, Kamchaisatian W, et al. Phenobarbital-induced severe cutaneous adverse drug reactions are associated with CYP2C19*2 in Thai children. *Pediatr Allergy Immunol.* 2013; 24: 299–303.
- [16] Ramírez E, Bellón T, Tong HY, et al. Significant HLA class I type associations with aromatic antiepileptic drug (AED)-induced SJS/TEN are different from those found for the same AED-induced DRESS in the Spanish population. *Pharmacol Res.* 2017; 115: 168–178.
- [17] Mittmann N, Knowles SR, Koo M, et al. Incidence of toxic epidermal necrolysis and Stevens–Johnson syndrome in an HIV cohort: an observational, retrospective case series study. *Am J Clin Dermatol.* 2012; 13: 49–54.
- [18] Seminario-Vidal L, Kroshinsky D, Malachowski SJ, et al. Society of Dermatology Hospitalists supportive care guidelines for the management of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis in adults. *J Am Acad Dermatol.* 2020; 82: 1553–1567.
- [19] Prins C, Kerdel FA, Padilla RS, et al. Treatment of toxic epidermal necrolysis with high-dose intravenous immunoglobulins: multicenter retrospective analysis of 48 consecutive cases. *Arch Dermatol.* 2003; 139: 26–32.
- [20] Lee HY, Lim YL, Thirumoorthy T, et al. The role of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis: a retrospective analysis of 64 patients managed in a specialized centre. *Br J Dermatol.* 2013; 169: 1304–1309.
- [21] Lee HY, Dunant A, Sekula P, et al. The role of prior corticosteroid use on the clinical course of Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a case-control analysis of patients selected from the multinational EuroSCAR and RegiSCAR studies. *Br J Dermatol.* 2012; 167: 555–562.
- [22] Micheletti RG, Chiesa-Fuxench Z, Noe MH, 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: 2315–2321.
- [23] Lee HY, Fook-Chong S, Koh HY, et al. Cyclosporine treatment for Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis: retrospective analysis of a cohort treated in a specialized referral center. *J Am Acad Dermatol.* 2017; 76: 106–113.
- [24] González-Herrada C, Rodríguez-Martín S, Cachafeiro L, et al. Cyclosporine use in epidermal necrolysis is associated with an important mortality reduction: evidence from three different approaches. *J Invest Dermatol.* 2017; 137: 2092–2100.
- [25] Poizeau F, Gaudin O, Le Cleach L, et al. Cyclosporine for epidermal necrolysis: absence of beneficial effect in a retrospective cohort of 174 patients–exposed/unexposed and propensity score-matched analyses. *J Invest Dermatol.* 2018; 138: 1293–1300.
- [26] Paradisi A, Abeni D, Bergamo F, et al. Etanercept therapy for toxic epidermal necrolysis. *J Am Acad Dermatol.* 2014; 71: 278–283.
- [27] Zárate-Correa LC, Carrillo-Gómez DC, Ramírez-Escobar AF, et al. Toxic epidermal necrolysis successfully treated with infliximab. *J Invest Allergol Clin Immunol.* 2013; 23: 61–63.
- [28] Hunger RE, Hunziker T, Buettiker U, et al. Rapid resolution of toxic epidermal necrolysis with anti-TNF-alpha treatment. *J Allergy Clin Immunol.* 2005; 116: 923–924.

(Jenei Kluch Lenke dr.,
Debrecen, Ibolya utca 15. 1/1., 4027
e-mail: lenka.kluchova@gmail.com)