

# Lægemeddeludslæt

Ali Tareen & Anette Bygum

## STATUSARTIKEL

Hudafdelingen I og Allergicenteret, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger  
2018;180:V10170746

Lægemeddeludslæt er defineret som et hududslæt sekundært til lægemiddelindtagelse. Traditionelt medregnes kun de reaktioner, der ikke er opstået som følge af lægemidlets farmakologiske effekt. Den typiske reaktion er et morbilliformt eksantem, men hudreaktionerne kan variere meget og inkluderer immunglobulin (Ig)E-medierede reaktioner med urticaria og/eller angioødem eller cellemedierede reaktioner med eksematøse reaktioner.

Ovenstående udgør mindst 95% af alle lægemiddeludslæt, mens de mere komplekse hudreaktioner såsom Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN), akut generaliseret eksantematøs pustulose (AGEP) og *drug rash with eosinophilia and systemic symptoms* (DRESS) udgør 2% [1]. Øvrige reaktioner er bl.a. erythema fixum, likenoide hududslæt, lægemiddeludløste bulløse hudreaktioner og hudreaktioner ved targeteret anticancerbehandling (Figur 1). Det estimeres, at 2-3% af de indlagte patienter på vestlige sygehuse får lægemiddeludslæt [2]. Identifikation af tilstanden er derfor vigtig. I artiklen gennemgås udvalgte kliniske varianter (Tabel 1).

## KLINISKE VARIANTER

### Makulopapuløst eksantem

Det morbilliforme udslæt er det hyppigst forekommende lægemiddeludslæt. Det kan variere i klinisk fremtræden, men vil ofte debutere symmetrisk på truncus. Udslættet kan også opstå intertriginøst og flek-

## TABEL 1

Risikofaktorer for lægemiddeludslæt.

Faktor	Beskrivelse	Reference
Hiv	RR: 100-1000 for SJS/TEN	[3]
Virale infektioner	CMV, EBV særlig ampicillin, HSV-6, HSV-7	[4]
Kemoterapi	-	-
Multifarmaci	-	-
Tidligere lægemiddeludslæt	-	-
Genetiske varianter som ændrer lægemiddelomsætning	RR: 10 for carbamazepinudløst SJS hos asiater med HLA-B1502	[5]

CMV = cytomegalovirus; EBV = Epstein-Barr-virus; HLA = humant leukocytantigen; HSV = herpes simplex-virus; RR = relativ risiko; TEN = toksisk epidermal nekrolyse; SJS = Stevens-Johnsons syndrom

suralt. Systemiske symptomer er kløe samt ledsagende febrilia og let eosinofili. Det morbilliforme udslæt debuterer typisk 1-2 uger efter påbegyndelse af brugen af lægemidlet eller op til to uger efter seponering. Efter seponering af det udløsende lægemiddel remitterer udslættet efter 7-14 dage, afhængigt af bl.a. lægemidlets halveringstid. Visse lægemidler er særligt hyppigt associeret med morbilliformt hududslæt: allopurinol (kan debutere 2-6 uger efter påbegyndelse), amoxicillin, ampicillin, cefalosporiner, sulfonamider samt trimetoprim, carbamazepin, phenytoin og lamotrigin [6-8].

### Urticaria/angioødem

Urticaria/angioødem er de næsthøppigst forekommende af de medikamentelle reaktioner (5%) [7]. Tilstanden debuterer ofte inden for det første døgn efter påbegyndelse af brug af det udløsende præparat, og den kan vise sig inden for minutter ved reeksponering.

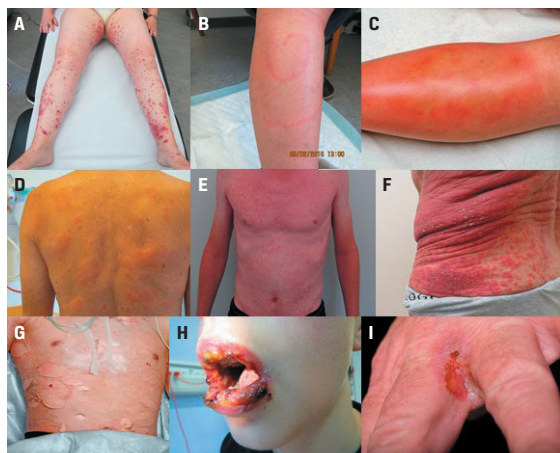
De hyppigst associerede lægemidler er penicilliner, quinoloner og sulfonamider (IgE-medierede hypersensitivitetsreaktioner). Desuden terbinafin, acetylsalicylsyre, nonsteroid antiinflammatoriske stoffer (NSAID), angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere og vaccinepræparater [8].

### Kutan småkarsvaskulitis

Denne tilstand ses typisk med palpabel purpura og pektekier. Øvrige kliniske fund er feber, artralgi og lymfeknudehævelse. Tilstanden manifesterer sig typisk

FIGUR 1

A. Leukocytoklastisk vaskulitis. B. Erythema annulare centrifugum. C. Erythema nodosum. D. Urticaria. E. Morbilliformt eksantematøs pustulose. F. Akut generaliseret eksantematøs pustulose. G. Toksik epidermal nekrolyse. H. Stevens-Johnsons syndrom. I. Erythema fixum.



7-10 dage efter indtagelse af det udløsende lægemiddel. Associerede lægemidler er antibiotika som sulfonamider, trimethoprim, penicilliner og desuden allopurinol, thiazider, kinin, amiodaron, phenytoin, propylthiouracil og infliximab [8-10].

#### Annulære udslæt

Sjældne annulære eller gyrate udslæt (f.eks. erythema annulare centrifugum) er beskrevet efter indtagelse af hydroxychloroquin, østrogener, penicilliner og amitriptylin [11].

#### Pityriasis rosea-lignende udslæt

Denne tilstand er oftest beskrevet i forbindelse med guldbehandling, men kan også ses efter indtagelse af captopril og isotretinoin [12, 13].

#### Erythrodermi og eksfoliativ dermatitis

Disse svære hudreaktioner er kendetegnet ved kronisk rødme og afskalning af over 90% af hudorganet. Dette er beskrevet efter indtagelse af antibiotika, carbamazepin, hydroxychloroquin, phenytoin, allopurinol, thalidomid, isoniazid og NSAID-præparater [8, 14].

#### Erythema multiforme

Denne tilstand ses med typiske kokarder i huden, hvor elementerne kan være lokaliseret både akralt og centralt. Ved sværere udbrud (erythema multiforme majus) kan der være slimhindeinvolvement oralt og genitalt. 10-20% af tilfældene er lægemiddelinduceret, f.eks. udløst af sulfonamider, penicilliner, trimethoprim og phenytoin [15].

#### Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse

SJS er domineret af slimhindeforandringer, og der kan være et kontinuum til TEN. Disse svære hudreaktioner begynder ofte med et konfluerende makulopapuløst eksantem og slimhindeforandringer, hvorefter epidermisløsning fører til positivt Nikolskys tegn og evt. synlig blæredannelse. Tilstanden er ofte ledsaget af febrilia, almen sygdomsfornemmelse og er især livstruende ved TEN. Hudforandringerne begynder typisk 1-2 uger efter påbegyndelse af brug af de udløsende lægemidler, som ofte er antibiotika og antiepileptika. Øvrige associerede lægemidler er nevirapin, allopurinol, terbinafin, amiodaron, calciumblokkere, chloroquin, azathioprin, captopril, sulfasalazin og NSAID-præparater [8, 16-18].

#### Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms

Ved denne tilstand ses der et overvejende morbilliformt udslæt evt. med purpura og ofte ødem. Tilstanden debuterer typisk 2-6 uger efter påbegyndelse af brug af det udløsende lægemiddel, men latenstiden fra læge-

#### HOVEDBUDSKABER

- ▶ Lægemiddeludslæt er en klinisk diagnose med mange varianter, hvorfor en grundig anamnese og medicingennemgang er essentiel.
- ▶ Samtlige lægemidler bør oplistes på en tidslinje over 3-6 måneder for optimal risikostratificering.
- ▶ Suspekterede lægemidler skal cave-registreres.

middelindtagelse til udslæt kan være helt ned til tre dage ved antibiotika. DRESS kan persistere i flere måneder efter seponering. Tilstanden er ledsaget af febrilia, facialt og akralt ødem samt lymfadenopati. Der kan forekomme adskillige systemiske symptomer som interstitiel pneumonitis, nefritis, myokarditis og komplicerende hypothyroidisme. Paraklinisk ses der ofte eosinofili, atypisk lymfocytose og forhøjede levertal. Reaktivering af herpes simplex-virus-6 er beskrevet [19].

Associerede lægemidler er antiepileptika, antibiotika og antiretrovirale lægemidler. Øvrige lægemidler, som kan udløse DRESS, er allopurinol, azathioprin, captopril, NSAID-præparater, sulfasalazin og protonpumpehæmmere [8, 20].

#### Akut generaliseret eksantematøs pustulose

AGEP er en tilstand med små sterile pustler på erytematøs hud, oftest med udbredelse fra ansigtet eller intertriginøse lokalisationer og med ledsagende febrilia og påvirket almentilstand. Hovedparten af AGEP udløses af antibiotika, ofte 2-5 dage efter påbegyndelse af brug af lægemidlet. AGEP remitterer 1-2 uger efter seponering.

Associerede lægemidler er antibiotika og antimykotika (terbinafin, ketoconazol, fluconazol). Øvrige farmaka er hydroxychloroquin, carbamazepin, allopurinol, ACE-hæmmere, diltiazem, dalteparin, paracetamol, codein og furosemid [8, 18, 21-22].

#### Medicinudløst lupus erythematosus

Det antages, at op til 10% af tilfældene af systemisk lupus erythematosus (SLE) og endnu flere tilfælde af subakut kutan LE er udløst af lægemidler. Tilstanden kan debutere med lang latenstid.

Lægemiddeludløst SLE ses bl.a. efter indtag af procainamid, hydralazin og isoniazid.

Øvrige farmaka, der især er beskrevet i association til subakut kutan LE, er thiazider, terbinafin, statiner, ACE-hæmmere, calciumblokkere, protonpumpehæmmere, infliximab, etanercept, adalimumab, carbamazepin, lithium og guldbehandling [23].

#### Erythema fixum

Denne tilstand, som også betegnes *fixed drug eruption*, er karakteriseret ved en eller flere lokaliserede ery-



TABEL 2

Risikostratificering kan foretages på disse platforme.

www.pro.medicin.dk  
www.produktresumé.dk  
www.drugeruptiondata.com  
www.pubmed.gov



TABEL 3

Behandlingsmæssige overvejelser opført efter faldende sværhedsgrad [7].

Systemisk behandling bl.a. glukokortikoid, ciclosporin, colchicin, dapson, azathioprin  
Lokalsteroidgruppe II-IV  
Sederende antihistamin  
Væskesubstitution  
Opretholdelse af termoregulering  
Sårpleje  
Hudpleje  
Øjenpleje  
Ernæringsplan  
Forebyggelse af infektioner og dyb venetrombose

tematøse plaques eventuelt med central bulladannelse. Når udslættet remitterer, udvikles der postinflammatorisk hyperpigmentering. Tilstanden debuterer typisk inden for 30 minutter til otte timer efter påbegyndelse af brug af det udløsende lægemiddel og kan recidivere på samme lokalisering ved reeksponering. Udslættet er oftest lokaliseret akralt, anogenitalt og i slimhinder.

Associerede lægemidler er antibiotika, NSAID, phenobarbital, acetylsalicylsyre, granisetron og ondasetron [18, 24].

#### Likenoide hududslæt

Denne tilstand har klinisk lighed med idiopatisk lichen planus, men modsat denne afficerer lægemiddeludslæt lichen planus sjældent negle eller slimhinder. Udslættet kan være lokaliseret på solesponerede områder.

Generelt debuterer tilstanden 2-3 måneder efter påbegyndelse af brug af lægemidlet, men inkubationstiden kan variere. Associerede lægemidler er betablokkere, ACE-hæmmere, captopril, thiazider, clopidogrel, ketoconazol, carbamazepin, phenytoin, hydroxychloroquin og guldbehandling [25].

#### Erythema nodosum

Denne tilstand er en subtype af pannikulitis, som primært afficerer crura. Ved medikamentel årsag er der beskrevet association til især østrogener, hvor tilstanden kan vise sig efter 2-3 måneder. Øvrige lægemidler, der er associeret til erythema nodosum, er sulfonamider og NSAID-præparater [26].

#### Fotosensitivitet

Fotosensitivitet er udløst på solesponerede områder. Der skelnes mellem fototoksiske reaktioner (direkte vævsskade) og fotoallergiske reaktioner (cellemedieret immunrespons). Fototoksiske reaktioner er hyppigst og opstår inden for minutter til timer efter påbegyndelse af brug af det udløsende lægemiddel. Klinisk ses der rødme og ødem, som kan medføre blæredannelse og efterfølgende hyperpigmentering. Der kan være ledsagende fotoonykolyse. Hyppigste udløsende lægemidler er tetracykliner, thiazider, promethazin, sulfonamider og furosemid.

En sjældnere type lyslokaliseret hududslæt er pseudoporfyri, som kan være en fototoksisk reaktion på lægemidler og særligt hyppigt ses hos patienter med nyreinsufficiens [27].

Fotoallergiske reaktioner er klinisk eksantematøse og kan ramme ikkesolesponerede hudområder. Associerede lægemidler er sulfonamider, trimethoprim, thiazider, perorale antidiabetika, NSAID-præparater, griseofulvin, amiodaron og hydroxychloroquin [25, 28].

#### UDREDNING

En grundig anamnese og medicingennemgang er essentiel for vurdering af muligt lægemiddeludslæt. Det er ikke altid muligt at afgøre ætiologien ud fra den kliniske tilstand [2].

Lægemiddeludslættets tidsmæssige forløb skal præciseres. Samtlige lægemidler (receptpligtige, håndkøbspræparater og evt. naturlægemidler) skal oplistes på en tidslinje med angivelse af behandlingsperioder inden for de seneste 3-6 måneder.

Anamnesen bør omfatte kendte allergier, herunder fødevarerallergi/-intolerans, atopi, evt. relevante ekspositioner, øvrige sygdomme ved debut af lægemiddeludslættet, f.eks. interkurrente infektioner. Et tidsmæssigt forløb mellem medicinindtagelse og hududslæt samt ledsagesymptomer skal angives (Tabel 2). Differentialdiagnostisk skal der overvejes alternative forklaringer på patientens hududslæt, herunder skal evt. respons på seponering og reeksponering registreres.

En objektiv undersøgelse inkluderer fotodokumentation af hud og slimhinder samt palpation af abdomen og lymfeknuder. Blodprøver bestilles subakut og omfatter bestemmelse af C-reaktivt proteinniveau, leukocyt-niveau med differentialtælling inkl. bestemmelse af eosinofilyt- og neutrofilocyt-niveau samt lever- og nyretal.

Hudbiopsi er ikke nødvendigt for at stille diagnosen lægemiddeludslæt, men kan være ønsket ved diagnostisk usikkerhed eller ved en svær reaktion. Histologisk påvist interfasedermatitis og eosinofili understøtter diagnosen [29].

Måling af specifik IgE, priktest, intrakutantest og epikutantest er generelt ikke tilgængelige ved almindelig rutinediagnostik af lægemiddelhududslæt.

Undtagelse herfra er penicilliner og insulin [28].

## BEHANDLING

Seponering af suspekterede lægemidler er centralt i behandlingen. Lægemidlets indikation og udslættets sværhedsgrad indgår dog i vurderingen. Ved polyfarmaci bør alle nonessentielle lægemidler seponeres. Evt. bør suspekterede lægemidler substitueres med et ikkekrydsreagerende lægemiddel. Alle suspekterede lægemidler cave-registreres. Alvorlige bivirkninger, som medfører hospitalindlæggelse eller forlængelse af en indlæggelse, uanset hvor længe lægemidlet har været markedsført, skal indberettes. Ligeledes skal alle bivirkninger af lægemidler, der er blevet markedsført inden for to år, indberettes til Sundhedsstyrelsen. Overordnet kan ukomplicerede lægemiddeludslæt evt. behandles med lokalsteroid gruppe II-IV, evt. suppleret med sederende antihistamin mod kløe. Ved svære lægemiddeludbrud kan det være nødvendigt med systemisk behandling, såsom glukokortikoid til DRESS og leukocytoklastisk vaskulitis samt ciclosporin til SJS og TEN [30] (Tabel 3).

Ved korrekt diagnose vil udslættet bedres og ikke recidivere ved behandlingsophør. Dog kan der opstå rebound-effekt ved for hastig udtrækning af en behandling. Enkelte gange kan en aflætning vare flere måneder. Det er essentielt, at patienten vejledes mundtligt og skriftligt om faresignaler og fremtidige forebyggende foranstaltninger.

## SUMMARY

Ali Tareen & Anette Bygum:

Drug eruption

Ugeskr Læger 2018;180:V10170746

Drug eruption is defined as an adverse cutaneous eruption secondary to drug intake. The most frequent variation is a morbilliform exanthema, although the clinical presentations may vary widely. The diagnosis is clinical, why thorough medical history and assessment are essential for the risk stratification of possible adverse cutaneous reaction. In Western hospitals, the prevalence is estimated to be 2-3% of the patients. Identification of the condition is therefore important for all healthcare professionals.

**KORRESPONDANCE:** Ali Tareen. E-mail: dr.alitareen@gmail.com

**ANTAGET:** 5. december 2017

**PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK:** 16. april 2018

**INTERESSEKONFLIKTER:** ingen. Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

## LITTERATUR

- Swanson L, Colven RM. Approach to the patient with a suspected cutaneous adverse drug reaction. *Med Clin North Am* 2015;99:1337-48.
- Borch JE, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. The prevalence of acute cutaneous drug reactions in a Scandinavian university hospital. *Acta Derm Venereol* 2006;86:518-22.
- Rzany B, Mockenhaupt M, Stocker U et al. Incidence of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in patients with the acquired immunodeficiency syndrome in Germany. *Arch Dermatol* 1993;129:1059.
- Tohyama M, Hashimoto K. New aspects of drug-induced hypersensitivity syndrome. *J Dermatol* 2011;38:222-8.
- Tangamornsuksan W, Chaiyakunapruk N, Somkruea R et al. Relationship between the HLA-B\*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2013;149:1025-32.
- Ye YM, Thong BY, Park HS. Hypersensitivity to antiepileptic drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:633-43.
- Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001;137:765-70.
- Marzano AV, Borghi A, Cugno M. Adverse drug reactions and organ damage: the skin. *Eur J Intern Med* 2016;28:17-24.
- Loricera J, Blanco R, Ortiz-Sanjuán F et al. Single-organ cutaneous small-vessel vasculitis according to the 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides: a study of 60 patients from a series of 766 cutaneous vasculitis cases. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54:77-82.
- Martinez-Taboada VM, Blanco R, Garcia-Fuentes M et al. Clinical features and outcome of 95 patients with hypersensitivity vasculitis. *Am J Med* 1997;102:186-91.
- Kim KJ, Chang SE, Choi JH et al. Clinicopathologic analysis of 66 cases of erythema annulare centrifugum. *J Dermatol* 2002;29:61-7.
- Wilkinson SM, Smith AG, Davis MJ et al. Pityriasis rosea and discoid eczema: dose related reactions to treatment with gold. *Ann Rheum Dis* 1992;51:881-4.
- Eisman S, Sinclair R. Pityriasis rosea. *BMJ* 2015;351:h5233.
- Sehgal VN, Srivastava G, Sardana K. Erythroderma/exfoliative dermatitis: a synopsis. *Int J Dermatol* 2004;43:39-47.
- Auguier-Dunant A, Mockenhaupt M, Naldi L et al. Correlations between clinical patterns and causes of erythema multiforme majus, Stevens-Johnson syndrome, and toxic epidermal necrolysis: results of an international prospective study. *Arch Dermatol* 2002;138:1019-24.
- Mockenhaupt M, Viboud C, Dunant A et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. *J Invest Dermatol* 2008;128:35-44.
- Halevy S, Ghislain PD, Mockenhaupt M et al. Allopurinol is the most common cause of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Europe and Israel. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:25-32.
- Hoetzenecker W, Nägele M, Mehra ET et al. Adverse cutaneous drug eruptions: current understanding. *Semin Immunopathol* 2016;38:75-86.
- Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z et al. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *BR J Dermatol* 2007;156:1083-4.
- Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): an original multisystem adverse drug reaction. *Br J Dermatol* 2013;169:1071-80.
- Sidoroff A, Dunant A, Viboud C et al. Risk factors for acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)-results of a multinational case-control study (EuroSCAR). *Br J Dermatol* 2007;157:989-96.
- Szatkowski J, Schwartz RA. Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP): a review and update. *J Am Acad Dermatol* 2015;73:843-8.
- Chang C, Gershwin ME. Drug-induced lupus erythematosus: incidence, management and prevention. *Drug Saf* 2011;34:357-74.
- Mahboob A, Haroon TS. Drugs causing fixed eruptions: a study of 450 cases. *Int J Dermatol* 1998;37:833-8.
- Wintroub BU, Stern R. Cutaneous drug reactions: pathogenesis and clinical classification. *J Am Acad Dermatol* 1985;13:167-79.
- Borroni G, Torti S, D'Osipina RM et al. Drug-induced panniculitides. *G Ital Dermatol Venereol* 2014;149:263-70.
- Velander MJ, Þorsteinsdóttir S, Bygum A. Pseudoporfyri er et symptomkompleks. *Ugeskr Læger* 2015;177:V11140599.
- Vervloet D, Durham S. Adverse reactions to drugs. *BMJ* 1998;316:1511-4.
- Justiniano H, Berlinger-Ramos AC, Sánchez JL. Pattern analysis of drug-induced skin diseases. *Am J Dermatopathol* 2008;30:352-69.
- Zimmermann S, Sekula P, Venhoff M et al. Systemic immunomodulating therapies for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2017;153:514-22.