

Sekcija za kliničku farmakologiju “Srdjan Djani Marković”

Srpskog lekarskog društva

XIV Nedelja Bolničke kliničke farmakologije, 24-25 Decembar 2022.



Inflksimab u lečenju toksične epidermalne nekrolize izazvane ko-trimoksazolom: prikaz slučaja

**NIKOLA V. ROSIĆ, DRAGAN R. MILOVANOVIĆ, DEJANA T. RUŽIĆ
ZEČEVIĆ, MARKO M. FOLIĆ, MIRJANA L. MILOJEVIĆ ČORBIĆ,
SRĐAN M. STEFANOVIĆ, SLOBODAN M. JANKOVIĆ**



Toksična epidermalna nekroliza (TEN)

- ▶ Lajlov sindrom
- ▶ predstavlja veoma redak, idiosinkratski, životno ugrožavajući, sistemski mukokutani poremećaj, koji se uglavnom javlja kao neželjena reakcija posle primene antibiotika, antiepileptika, nesteroidnih antiinflamatornih lekova, alopurinola i drugih medikamenata.
- ▶ akutna hipersenzitivna reakcija koja se karakteriše široko rasprostranjenim regijama eritema i nekroze kože sa buloznim odvajanjem i ekfolijacijom epidermisa i mukoznih membrana, što progredira u ozbiljne infektivne i neinfektivne komplikacije, sa mogućim razvojem multiorganske insuficijencije i pojavom smrtnog ishoda kod 10-70% pacijenata.

Toksična epidermalna nekroliza (TEN)

- ▶ zajedno sa Stiven-Džonsonovim sindromom (SJS) spada u teške kožne neželjene reakcije (SCARs).
 - ▶ SJS zahvata <10% kože.
 - ▶ Srednji oblik reakcije 10-30% kože.
 - ▶ TEN zahvata >30% kože.
- ▶ Uglavnom je posledica primene lekova (80-95%), a najčešći uzročnici su antiepileptici (lamotrigin i karbamazepin, fenobarbiton, valproat), alopurinol, sulfonamidni i betalaktamski antibiotici, metotreksat, NSAID i nevirapin.

Nastanak TEN-a

- ▶ Primećeno je da i infekcije (*Mycoplasma pneumoniae* i *cytomegalovirus*) mogu dovesti do pojave TEN.

Faktori rizika:

- ▶ HIV /AIDS infekcija (100 puta se uvećava rizik)
- ▶ Sistemski lupus eritematodes
- ▶ Genetska predisponiranost

Mortalitet:

- ▶ 10-70%

Incidencija (TEN zajedno sa SJS):

- ▶ 1-2 pacijenta na milion ljudi godišnje.

Klinička slika TEN

- ▶ Pre nego što se razvije klinička slika, pacijenti često imaju prodromalnu fazu sličnu gripu, sa kašljem, curenjem iz nosa, groznicom, smanjenim apetitom i slabošću.
- ▶ Izloženost lekovima je u proseku 14 dana (u rasponu od 1-4 nedelje) pre pojave simptoma, ali može se javiti i do 48 sati ako se radi o ponovnom izlaganju.

KLINIČKA SLIKA

- ▶ U početku se jave na **koži** crveno-ljubičaste, tamne makule koje počinju na trupu i odatle se šire. Ove lezije kože se zatim transformišu u bule. Kasnije zahvaćena koža postaje nekrotizirana i deskvamirana u velikim delovima.
- ▶ Nikolski znak uvek je pozitivan
- ▶ Zahvaćene su i **mukoze** usta (onemogućena je ishrana), genitourinarnog trakta, a najčešće očiju (20-79%).

Terapija TEN-a

- ▶ Lečenje je neizvesno i povezano sa velikim izazovima.
- ▶ Još uvek nije jasno formulisano lečenje TEN
- ▶ Obuhvata :
 - ▶ promptno prepoznavanje ovog poremećaja i obustavu inkriminisanog leka, uz
 - ▶ primenu simptomatske, potporne i imunosupresivne nefarmakološke i farmakološke terapije.

IMUNOSUPRESIVNA TERAPIJA

- ▶ Nespecifična i specifična imunosupresivna terapija
- ▶ Zasniva se na pretpostavljenim patofiziološkim mehanizmima nastanka TEN, među kojima se izdvaja inflamatorni učinak faktora nekroze tumora alfa (TNF alfa).

Farmakoterapija TEN-a

- ▶ Primena intravenskih imunoglobulina (inhibiraju apoptozu keratocita in vitro) nije sasvim utemeljena u literaturi, kao ni primena kortikosteroida, obzirom na različite podatke.
- ▶ Primena ciklosporina, plazmafereze, pentoksifilina, acetilcisteina, infliksimaba → oskudni podaci.
- ▶ Primena talidomida povećava mortalitet u odnosu na placebo.
- ▶ Nema ubedljivih literaturnih dokaza o efikasnosti ovih lekova

Prognoza

- ▶ Mortalitet iznosi 10-70%.
- ▶ Prognoza je bolja ukoliko se lek uzročnik SJS/TEN isključi što pre.
- ▶ Gubitak kože čini pacijente podložnim infekcijama, što može rezultirati sepsom, koja je vodeći uzrok smrti od TEN-a
- ▶ Smrt može nastupiti i kao posledica respiratornog distres sindroma kao posledice pneumonije.

Prikaz slučaja

- ▶ Pacijentkinja, stara 52 godine.
- ▶ Hospitalizovana zbog subarahnoidne hemoragije (SAH).
- ▶ Nakon učinjene embolizacije aneurizme uspešno se oporavljala.
- ▶ Razvio se težak oblik TEN nakon 9 dana empirijske upotrebe ko-trimoksazola (sulfametokazol, trimetoprim)

LIČNA ANAMNEZA

- ▶ Poziva se rodbina koja u medicinskoj dokumentaciji nalazi podatke da je pacijentkinja **alergična**, pored već prijavljenog **penicilina** i na **ko-trimoksazol**.

Fizikalni nalaz

- ▶ somnolentna
- ▶ TA=145/80, puls 86/min
- ▶ lako oslabljen disajni šum
- ▶ makulozna ospa koja je udružena na nadlakticama, grudnom košu i na desnom obrazu sa pojavom bula
- ▶ sluznice očiju i usta sa otvorenim ranama

MEDIKAMENTOZNA TERAPIJA

- ▶ Fenobarbiton
- ▶ Fosinopril

*sa pojavom SJS/TEN u vezu se može dovesti fenobarbiton.

Laboratorijske analize

- ▶ Le $3,5 \times 10^9/L$
- ▶ Urea $5,7 \text{ mmol/L} = 34,2 \text{ mg/dL}$
- ▶ Crea 71 umol/L
- ▶ CRP $102,9 \text{ mg/L}$
- ▶ PCT $0,477 \text{ ng/mL}$
- ▶ Gluc $4,1 \text{ mmol/L}$

UK – Proteus mirabilis & Klebsiella sp. ESBL+
100.000/mL

HK – CoNS MR+

Terapija

- ▶ Metilprednizolon amp., 40mg+20mg+0, i.v.
- ▶ Hlorpiramin amp., 20mg/12h, i.m.
- ▶ Rehidratacija + korekcija metaboličkog disbalansa

- ▶ Kolistimetat-natrijum, 3,0MIJ/8h, i.v.
- ▶ Vankomicin, 1,0/12h, i.v.
- ▶ Tigeciklin, 0,1 i.v., a potom 0,05/12h i.v.

- ▶ Lokalno: Hloramfenikol ung 1% 2x dnevno i Daktanol oralni gel 3x dnevno

Pogoršanje

- ▶ Nakon početne subfebrilnosti 37,4°C razvija se visoka febrilnost do 40,2°C.
- ▶ Na koži slivena makulo-papulozna ospa.
- ▶ Na nadlakticama bulozne promene
- ▶ Jezik suv i obložen beličastim naslagama
- ▶ Usne otečene sa krustoznim promenama

3. DAN PO PRESTANKU PRIMENE KO_TRIMOKSAZOLA

- ▶ Bulozne promene sa progresijom i generalizacijom ispoljavaju nishodnu propagaciju:
- ▶ Na gornjim ekstremitetima dolazi do pucanja bula, a
- ▶ Na donjim ekstremitetima se javljaju nove bule.

Konzilijum

- ▶ Dermatovenerolog, alergolog, anesteziolog, infektolog, farmakolog i neurohirurg
- ▶ Predlog terapije: kortikosteroidi (Lemod[®]), antihistaminici (Synopen[®]), imunoglobulini, rehidratacija, korekcija metaboličkog statusa, eskalacija antibiotske terapije (tigeciklin, vancomycin, kolistin) u skladu sa mikrobiološkim analizama (UK – Proteus i Klebsiella; HK – CoNS MR+).
- ▶ Lokalno: obrada usne duplje (Hloramfenikol na usne), obloge fiziološkog rastvora, Synoderma[®] ili Stanicid[®] na erozije.
- ▶ Prevod u Jedinicu intenzivnog lečenja
- ▶ Odluka o primeni infliksimaba.

Primena infliksimaba 11. dana po prestanku primene ko-trimoksazola

- ▶ U lečenju ove pacijentkinje po prvi put u našoj ustanovi primenjen je jednokratno infliksimab, antagonista TNF alfa.

ISHOD

- ▶ Međutim, uprkos primeni ove specifične imunosupresivne terapije pacijentkinja je egzitirala 16 dana nakon postavljanja dijagnoze.