

Φαρμακευτικά εξανθήματα σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη

ΣΚΟΠΟΣ Ο σύνθετος χαρακτήρας των θεραπευτικών μέσων αντιμετώπισης της HIV-νόσου και των πολλαπλών εκδηλώσεών της οδηγεί συχνά σε ποικίλης βαρύτητας ανεπιθύμητες ενέργειες. Μεταξύ αυτών, οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε φαρμακευτικές ουσίες, όπου και κατατάσσονται τα φαρμακευτικά εξανθήματα, είναι αρκετά συχνές και δυνητικά δυσχεραίνουν τη θεραπευτική παρέμβαση. **ΥΛΙΚΟ-ΜΕΘΟΔΟΣ** Μελετήθηκαν το είδος και οι σχετικές συχνότητες εμφάνισης φαρμακευτικών εξανθημάτων σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη, ανάλογα με το είδος της θεραπείας. Το δείγμα της μελέτης περιελάμβανε 1096 ασθενείς. **ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ** Καταγράφηκαν συνολικά 149 φαρμακευτικά εξανθήματα σε 126 ασθενείς (11,5%). Συχνότερος τύπος εμφάνισης ήταν το διάσπαρτο μικροκηλιδώδες ή κηλιδοβλατιδώδες εξάνθημα (75,1%). Σπανιότερα, η αντίδραση εμφανίστηκε υπό μορφή κνίδωσης (10%), ως πολύμορφο ερύθημα (2%), ως σύνδρομο Stevens-Johnson (3,3%), ως σύνδρομο Lyell (2,7%) ή υπό άλλη μορφή. Συχνότερα ενοχοποιούμενα φάρμακα ήταν οι μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (NNRTIs), που προκάλεσαν 41 εξανθήματα σε 327 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν (12,5%). Ακολούθησαν οι σουλφοναμίδες (11,5%). Εξαιρετικά σπάνια ήταν η ευαισθησία στους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (0,88%) και στους αναστολείς πρωτεάσης (0,73%). Βαρύτερες ήταν οι εκδηλώσεις από NNRTIs, που ευθύνονταν, μεταξύ άλλων, για 3/5 περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson. **ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ** Οι αλλεργικές αντιδράσεις σε φάρμακα είναι ιδιαίτερα συχνές στο έδαφος της HIV-λοίμωξης. Πριν από την εποχή των συνδυασμένων αντιρετροϊκών θεραπειών υπερείχαν οι αντιδράσεις στην κοτριμοξαζόλη και σε άλλα φάρμακα χορηγούμενα για αντιμετώπιση των λοιμώξεων, ενώ σήμερα κυριαρχούν τα εξανθήματα τα οφειλόμενα σε NNRTIs και ιδιαίτερα στη νεβιραπίνη. Η εμφάνιση σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων δεν είναι σπάνια, σχετίζεται όμως με το είδος του φαρμάκου.

Από την πρώτη εμφάνιση της HIV-λοίμωξης μέχρι σήμερα, ένα μεγάλο εύρος φαρμάκων και θεραπευτικών μεθόδων έχουν επιστρατευτεί για τη θεραπευτική αντιμετώπισή της και για τη θεραπεία των εκδηλώσεων και των επιπλοκών της. Η εξέλιξη των αντιρετροϊκών φαρμάκων οδήγησε σε ουσιαστική βελτίωση της ανοσιακής ανεπάρκειας, μείωση των καιροσκοπικών λοιμώξεων και επιμήκυνση της επιβίωσης των ασθενών. Εντούτοις, ο βιοχημικά πολυσύνθετος χαρακτήρας των θεραπευτικών αυτών μέσων ευθύνεται συχνά για ποικίλης βαρύτητας ανεπιθύμητες ενέργειες. Μεταξύ αυτών, οι αντιδράσεις υπερευαισθησίας σε φαρμακευτικές ουσίες, όπου και κατατάσσονται τα φαρμακευτικά εξανθήματα, είναι αρκετά συχνές και δυνητικά δυσχεραίνουν τη θεραπευτική παρέμβαση.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ

Μελετήθηκαν το είδος και οι σχετικές συχνότητες εμφάνισης αλλεργικών φαρμακευτικών εξανθημάτων σε ασθενείς με HIV-λοίμωξη όλων των σταδίων, ανεξάρτητα από τον τύπο της λαμβανόμενης θεραπείας. Το δείγμα της μελέτης περιελάμβανε 1096 ασθενείς, 940 (85,76%) άνδρες και 156 (14,24%) γυναίκες, που νοσηλεύτηκαν στο Νοσοκομείο «Α. Συγγρός» από 1/1/1988 έως 31/12/2003 (16 έτη). Στη μελέτη δεν περιελήφθησαν επιπλοκές όπου ο μηχανισμός τους αποδίδεται σε άλλα, μη αλλεργικά αίτια, όπως οι μορφολογικές αλλοιώσεις του συνδρόμου λιποδυστροφίας, η λιπωμάτωση, η ξηροδερμία, η μελάγχρωση των ονύχων και η ονυχοδυστροφία, που αποδίδονται σε μεταβολικές διαταραχές από τα χορηγούμενα φάρμακα.

Ο προσδιορισμός του υπεύθυνου για φαρμακευτικό εξάνθημα σκευάσματος στηρίχθηκε:

ΑΡΧΕΙΑ ΕΛΛΗΝΙΚΗΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ 2006, 23(6):595-599
ARCHIVES OF HELLENIC MEDICINE 2006, 23(6):595-599

Κ.Π. Κυριάκης,
Β.Α. Παπαρίζος,
Σ. Κουρκουντή,
Κ. Λόιο,
Χ. Μπότση,
Α. Κατσάμπας

Μονάδα Ειδικών Λοιμώξεων,
Νοσοκομείο «Α. Συγγρός», Αθήνα

Drug rashes in HIV patients

Abstract at the end of the article

Λέξεις ευρετηρίου

HIV
NNRTIs
Σουλφοναμίδες
Σύνδρομο Lyell
Φαρμακευτικό εξάνθημα

Υποβλήθηκε 18.2.2005
Εγκρίθηκε 20.12.2005

- Στο χρόνο εμφάνισης του εξανθήματος σε σχέση με την έναρξη χορήγησης εκάστου φαρμάκου. Ιδιαίτερα σε περιπτώσεις μεταβολής ενός μόνο φαρμάκου επί χορηγουμένου από μακρού σχήματος, η εκδήλωση αλλεργικής αντίδρασης ήταν προφανούς αιτιολογίας.
- Στην αποδρομή του εξανθήματος μετά από διακοπή της χορήγησης του ύποπτου σκευάσματος.
- Σε δοκιμασία διακοπής όλων των πιθανώς ύποπτων φαρμάκων και σταδιακή επαναχορήγηση υπό στενή παρακολούθηση, όπου αυτό ήταν απαραίτητο.

Στην πλειοψηφία των καταγεγραμμένων περιπτώσεων, η λήψη του ενοχοποιούμενου φαρμάκου ήταν χρονικά άσχετη με τα υπόλοιπα και το εξάνθημα απέδραμε σύντομα (1-7 ημέρες) μετά από τη διακοπή του.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Συνολικά, καταγράφηκαν 149 περιπτώσεις φαρμακευτικών εξανθημάτων σε 126 ασθενείς (126/1096, 11,5%). Συχνότερος τύπος εμφάνισης ήταν το διάσπαρτο μικροκκλιδώδες ή κηλιδωδοκκλιδώδες εξάνθημα (112/149, 75,1%). Σε 15 περιπτώσεις η αντίδραση εμφανίστηκε υπό μορφή κνίδωσης (10%), σε 3 (2%) ως πολύμορφο ερύθημα, σε 5 (3,3%) ως σύνδρομο Stevens-Johnson, σε 4 (2,7%) ως σύνδρομο Lyell, σε έναν ασθενή ως

απολεπιστική ερυθροδερμία και σε 3 (2%) ως φωτοευαισθησία. Σε 6 ασθενείς (4%), το εξάνθημα εμφανίστηκε υπό μορφή ελκώσεων βαλάνου και ακροποσθίας (πίν. 1).

Συχνότερα ενοχοποιούμενα φάρμακα ήταν οι μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (non nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors, NNRTIs), που προκάλεσαν 41 εξανθήματα σε 327 ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκαν (12,5%). Ακολούθησαν τα σκευάσματα σουλφοναμιδών (τριμεθοπρίμη/σουλφαμεθοξαζόλη, σουλφαδιαζίνη και δαψόνη), που ευθύνονταν για 43 εξανθήματα σε σύνολο 374 ασθενών (11,5%). Υψηλή σχετική συχνότητα εξανθημάτων είχε το Foscarnet (6/10 ασθενείς, 60%), που προκάλεσε το σύνολο των ελκωτικών βλαβών του πέους. Εξαιρετικά σπάνια ήταν η ευαισθησία στους νουκλεοσιδικούς αναστολείς της ανάστροφης μεταγραφάσης (nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors, RTIs), με καταγραφείσα αντίδραση σε 8 από 904 ασθενείς (0,88%), και στους αναστολείς πρωτεάσης (protease inhibitors, PIs), με 4 εξανθήματα σε 547 ασθενείς (0,73%).

Βαρύτερες ήταν οι εκδηλώσεις από NNRTIs, που ευθύνονταν μεταξύ άλλων για 3/5 περιπτώσεις συνδρόμου Stevens-Johnson. Και οι 4 ασθενείς που ανέπτυξαν τοξική επιδερμидική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell) ελάμβαναν

Πίνακας 1. Φαρμακευτικά εξανθήματα στους ασθενείς της μελέτης.

Φάρμακο	Κηλιδωδοκκλιδώδες	Κνίδωση	Πολύμορφο ερύθημα	Σύνδρομο Stevens-Johnson	Σύνδρομο Lyell	Ερυθροδερμία πέους	Φωτοευαισθησία	Ελκώσεις	Σύνολο*
RTIs	4	2	1				1		8/904 (0,88%)
NNRTIs	33	4	1	3					41/327 (12,5%)
PIs	4								4/547 (0,73%)
Σουλφοναμίδες	35	4	1	2	1				43/374 (11,5%)
Ημισυνθετικές πενικιλίνες	8	1				1			10
Διάφορα αντιβιοτικά**	10								10
Foscarnet								6	6/10 (60%)
Pyrimethamine + sulfadiazine	1				2				3/27 (11,1%)
Άλλα φάρμακα***	17	4			1		2		23
Σύνολο	112 (75,1%)	15 (10%)	3 (2%)	5 (3,3%)	4 (2,7%)	1 (0,67%)	3 (2%)	6 (4%)	141

* Σύνολο φαρμακευτικών αντιδράσεων επί του συνόλου των ασθενών που έλαβαν τη συγκεκριμένη ομάδα φαρμάκων, ** Ημισυνθετικές πενικιλίνες, κεφαλοσπορίνες, δοξικυκλίνη, σιπροφλοξασίνη, *** Παρακεταμόλη, ασπιρίνη και μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη (ΜΣΑΦ), στατίνες, φαινοθειαζίνη, καρβαμαζεπίνη, RTIs: Αναστολείς αναστροφής μεταγραφάσης, NNRTIs: Μη νουκλεοσιδικοί αναστολείς αναστροφής μεταγραφάσης, PIs: Αναστολείς πρωτεάσης

ναν σουλφοναμίδες, οι δύο από αυτούς σε συνδυασμό με πυριμεθαμίνη ως θεραπεία τοξοπλάσμωσης του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ). Το σύνδρομο ήταν άμεσα θανατηφόρο στη μία περίπτωση. Στους άλλους 3 ασθενείς οι βλάβες υποχώρησαν, αλλά λίγο αργότερα οι ασθενείς απεβίωσαν από τη νόσο τους, λόγω της διακοπής της φαρμακευτικής αγωγής.

Τα φαρμακευτικά εξανθήματα εκδηλώθηκαν κατά πλειοψηφία σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα CD4 λεμφοκυττάρων. Στο σύνολο του δείγματος, η μέση τιμή των CD4 λεμφοκυττάρων ήταν $257,6 \pm 243,5$ λεμφοκύτταρα/ μL (διάμεση=175), αν και εμφάνιση εξανθήματος σημειώθηκε και σε υψηλές τιμές, εφόσον τα ακραία όρια διακύμανσης ήταν 1–1100 λεμφοκύτταρα/ μL . Εντούτοις, σε 97 περιπτώσεις οι ασθενείς είχαν CD4 <300/ μL (63%) και σε 57 >300/ μL (37%).

Το υπεύθυνο φάρμακο είχε σαφή συσχέτιση με τα επίπεδα των CD4 λεμφοκυττάρων στις περιπτώσεις των αντιδράσεων στις σουλφοναμίδες, που ευθύνονταν για εξάνθημα κυρίως σε ασθενείς με χαμηλά επίπεδα CD4 λεμφοκυττάρων (CD4= $117,8 \pm 86,08$), και στους NNRTIs, σε ασθενείς με υψηλότερες τιμές (CD4 λεμφοκύτταρα= $425,9 \pm 213,6$).

Το φύλο δεν επηρέασε την πιθανότητα εμφάνισης φαρμακευτικής αντίδρασης. Η αναλογία των γυναικών που εκδήλωσαν εξάνθημα (24/156) δεν διέφερε σημαντικά από την αντίστοιχη (102/940) των ανδρών ($P=0,1$). Ομοίως, δεν υπήρξε διαφορά στις συχνότητες εμφάνισης αντιδράσεων ως προς την ηλικία των ασθενών. Η μέση ηλικία των ασθενών που εμφάνισαν εξάνθημα ήταν $39,49 \pm 9,43$ έτη (23–67), ενώ αυτών στους οποίους δεν παρατηρήθηκε φαρμακευτική αντίδραση ήταν $39,74 \pm 11,65$ έτη (22–80).

ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα φαρμακευτικά εξανθήματα είναι ιδιαίτερα συχνά στους ασθενείς με HIV-λοίμωξη. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται συχνότητες μέχρι και 100 φορές υψηλότερες από αυτές του γενικού πληθυσμού.^{1,2} Πολλαπλοί παράγοντες ενοχοποιούνται για το συγκεκριμένο φαινόμενο. Η ανάγκη χορήγησης σύνθετης φαρμακευτικής αγωγής, φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις, διαταραχές στο μεταβολισμό των φαρμακευτικών ουσιών, απορρύθμιση της ανοσιακής απάντησης, διαφοροποιήσεις στην έκφραση των κυτταροκινών, ηπατική δυσλειτουργία και ατομικοί παράγοντες είναι συνιστώσες που δυνητικά συμμετέχουν στην εκδήλωση φαρμακευτικών αντιδράσεων.

Η ηλικία των ασθενών αποτελεί αμφιλεγόμενο προγνωστικό δείκτη ανάπτυξης φαρμακευτικής αλλεργίας. Σε μελέτη των Eliasiewicz et al,³ η ηλικία <36 ετών αποτελούσε ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για εμφάνιση φαρμακευτικού εξανθήματος, σε δείγμα 136 ασθενών με πνευμονία από *P. carinii* ή τοξοπλάσμωση ΚΝΣ. Αντίθετα, σε εργασία των Smith et al σε δείγμα 974 ασθενών, οι ασθενείς μεγαλύτερης ηλικίας ήταν πιθανότερο να εκδηλώσουν φαρμακευτική αντίδραση.⁴ Στην παρούσα μελέτη, η ηλικία δεν επηρέασε σημαντικά την πιθανότητα εκδήλωσης εξανθήματος.

Τα επίπεδα των CD4 λεμφοκυττάρων συσχετίστηκαν εκτεταμένα με τον κίνδυνο φαρμακευτικής αντίδρασης. Στο δείγμα της παρούσας μελέτης, το 63% των ασθενών είχε αριθμό CD4 <300/ μL . Ανάλογα ήταν τα ευρήματα των Smith et al,⁴ των Rabaud et al⁵ σε μελέτη επί 592 ασθενών που έλαβαν κοτριμοξαζόλη και των Coorpan et al⁶ σε 684 ασθενείς. Οι ασθενείς με προχωρημένη HIV-λοίμωξη και χαμηλότερες τιμές CD4 λεμφοκυττάρων εμφανίζουν εντονότερα το φαινόμενο της αναστροφής του τύπου της ανοσιακής απάντησης από Th-1 σε Th-2 και της πολυκλωνικής υπερδιέγερσης των β-λεμφοκυττάρων,⁷ γεγονός που προδιαθέτει στην εμφάνιση αλλεργικών εκδηλώσεων. Περαιτέρω, ασθενείς με CD4 <200/ μL λαμβάνουν υποχρεωτικά πρωτογενή χημειοπροφύλαξη, συνήθως με κοτριμοξαζόλη ή δαψόνη, έναντι του κινδύνου πνευμονίας από *Pneumocystis carinii*. Κατά συνέπεια, οι ασθενείς αυτοί εκτίθενται σχεδόν στο σύνολό τους σε φαρμακευτικές ουσίες με αυξημένο ποσοστό αλλεργικών αντιδράσεων, όπως είναι οι σουλφοναμίδες. Μετά από την καθιέρωση της HAART, οι ασθενείς με χαμηλούς αριθμούς CD4 λεμφοκυττάρων είναι σημαντικά λιγότεροι, με αποτέλεσμα η χορήγηση κοτριμοξαζόλης και οι εξ αυτής ανεπιθύμητες ενέργειες να είναι σπανιότερες. Τα δεδομένα αυτά διερμνεύουν τη συσχέτιση των αντιδράσεων στις σουλφοναμίδες με χαμηλότερα επίπεδα CD4 λεμφοκυττάρων. Περαιτέρω, οι NNRTIs αποτελούν εξ ορισμού συστατικό σχημάτων της σύγχρονης αντιρετροϊκής θεραπείας και, κατά συνέπεια, συνδέονται με υψηλότερα επίπεδα CD4 λεμφοκυττάρων.

Το είδος του χορηγούμενου φαρμάκου σχετίζεται σημαντικά με την πιθανότητα εμφάνισης αντίδρασης. Στην παρούσα μελέτη, τα συχνότερα φάρμακα που ευθύνονταν ήταν οι σουλφοναμίδες και οι NNRTIs. Οι αντιδράσεις στις σουλφοναμίδες είναι δύο τύπων: οι πρώιμες, IgE-εξαρτώμενες, του τύπου της κνίδωσης-αγγειοοιδήματος, που αποτελούν σπανιότερη εκδήλωση, και οι συνθεστέρες, εμφανιζόμενες συχνότερα μεταξύ 6–12 ημερών από τη χορήγηση και σχετιζόμενες με μεταβολίτες τους. Ο μεταβολισμός των σουλφοναμιδών γίνεται

είτε μέσω N-ακετυλίωσης, μηχανισμού που καθορίζεται γενετικά, είτε μέσω του κυτοχρώματος P450. Κατά το μηχανισμό αυτόν παράγονται ως μεταβολίτες ενώσεις υδροξυλαμίνης, που μεταβολίζονται περαιτέρω παρουσία γλουταθείου. Σε ασθενείς με προχωρημένη HIV-λοίμωξη η εξουδετέρωση των ενώσεων υδροξυλαμίνης είναι ατελής, λόγω προϊούσας ανεπάρκειας γλουταθείου, γεγονός που οδηγεί σε φαινότυπο «βραδέως αλκυλιωτή», με αποτέλεσμα την επαγωγή αντιδράσεων στις ενώσεις αυτές.⁸⁻¹⁰

Οι NNRTIs αποτελούν φάρμακα που επίσης ευθύνονται για συχνή εμφάνιση φαρμακευτικής αλλεργίας. Η νεβιραπίνη προκαλεί φαρμακευτικά εξανθήματα, τα οποία χαρακτηρίζονται ως σοβαρά ή απειλητικά για τη ζωή στο 7% των ασθενών, σύμφωνα με το φύλλο οδηγιών του φαρμάκου.¹¹ Οι αντιδράσεις στο φάρμακο εμφανίζονται συνήθως ως διάσπαρτο μικροκκλιδώδες εξάνθημα, αν και εκδηλώνονται επίσης υπό μορφή κνίδωσης-αγγειοοιδήματος ή ως πολύμορφο ερύθημα, σύνδρομο Stevens-Johnson, ή ως τοξική επιδερμική νεκρόλυση (σύνδρομο Lyell).¹² Έχει επίσης περιγραφεί σύνδρομο με εξάνθημα, πωσινοφιλία, πυρετό, κακουχία και άλλα συστηματικά συμπτώματα, αναφερόμενο ως σύνδρομο DRESS (drug rash, eosinophilia and systemic symptoms).¹³⁻¹⁵ Σε μετα-ανάλυση των Rotunda et al, σε 50 περιπτώσεις στη βιβλιογραφία με σύνδρομο Stevens-Johnson ή Lyell, οφειλόμενα σε αντιρετροϊκά φάρμακα, οι 42 είχαν ως υπεύθυνο αίτιο τη νεβιραπίνη.¹⁶ Στο δείγμα της παρούσας μελέτης, η νεβιραπίνη ενοχοποιήθηκε για σύνδρομο Stevens-Johnson σε 3 από 5 συνολικά περιπτώσεις, με τις σουλφοναμίδες να είναι υπεύθυνες για τις υπόλοιπες δύο. Σε καμιά όμως από τις 4 περιπτώσεις συνδρόμου Lyell δεν ευθυνόταν αντιρετροϊκό φάρμακο.

Το σύνδρομο Lyell αποτελεί βαρύτατη αλλεργική αντίδραση με υψηλή θνητότητα. Στη βιβλιογραφία έχει συσχετιστεί με τους NNRTIs, αλλά ακόμη συχνότερα με τις σουλφοναμίδες. Σε μελέτη των Fagot et al, επί 246 ασθενών με σύνδρομο Stevens-Johnson ή Lyell, οι 18 ήταν HIV-θετικοί και από αυτούς οι 15 είχαν εκτεθεί σε νεβιραπίνη.¹⁷ Σε άρθρο των Revuz et al πριν από το

1996, έτος καθιέρωσης της HAART, οι σουλφοναμίδες θεωρούνται ως ένα από τα κύρια αίτια για εκδήλωση συνδρόμου Lyell.¹⁸ Στο ίδιο συμπέρασμα κατέληξε και η μελέτη των Saiag et al, επί 80 HIV-θετικών ασθενών με τοξική επιδερμική νεκρόλυση.¹⁹

Οι ελκώσεις που εμφανίζονται στη βάλανο και την ακροποσθία κατά τη διάρκεια ενδοφλέβιας χορήγησης Foscarnet, συνήθως επώδυνες, αποδίδονται σε δερματίτιδα εξ επαφής. Το Foscarnet (phosphonoformate) είναι αναστολέας της DNA-πολυμεράσης των ερπητοϊών και χρησιμοποιείται για τη θεραπεία λοιμώξεων από κυτταρομεγαλοϊό (CMV). Χορηγείται σε ενδοφλέβια έγχυση, ανά 12ωρο για τις πρώτες 14-21 ημέρες (θεραπεία εφόδου) και ανά 24ωρο στη συνέχεια, ως μακροχρόνια θεραπεία συντήρησης. Αποβάλλεται αναλλοίωτο από τα ούρα και ερχόμενο σε επαφή με την περιοχή της βάλανου και της ακροποσθίας, ιδιαίτερα επί βαρέως πάσχοντος, κατακεκλιμένου ασθενούς, προκαλεί ελκωτικές βλάβες. Η εμφάνιση των ελκών συνήθως μεταξύ 8ης και 14ης ημέρας θεραπείας, αλλά και η βελτίωση των βλαβών με τη σχολαστική καθαριότητα της περιοχής, συνηγορούν υπέρ του μηχανισμού της αλλεργικής δερματίτιδας εξ επαφής.^{20,21} Η σημαντική μείωση των CMV-λοιμώξεων μετά από την εφαρμογή της HAART είχε ως αποτέλεσμα τη σπανιότερη χρήση του φαρμάκου και, συνακόλουθα, τη μείωση της ανεπιθύμητης αυτής ενέργειας. Στο δείγμα μας, και οι 6 περιπτώσεις ελκών από Foscarnet παρατηρήθηκαν πριν από την εποχή της HAART.

Συμπερασματικά, οι αλλεργικές αντιδράσεις σε φάρμακα είναι ιδιαίτερα συχνές στο έδαφος της HIV-λοίμωξης, αν και τα κυρίως υπεύθυνα φάρμακα διαφέρουν ανάλογα με την εκάστοτε θεραπευτική στρατηγική και τα αποτελέσματά της. Πριν από την εποχή των συνδυασμένων αντιρετροϊκών θεραπειών υπερείχαν οι αντιδράσεις στην κοτριμοξαζόλη και σε άλλα φάρμακα χορηγούμενα για αντιμετώπιση των λοιμώξεων, ενώ σήμερα κυριαρχούν τα εξανθήματα τα οφειλόμενα σε NNRTIs και ιδιαίτερα στη νεβιραπίνη. Η εμφάνιση σοβαρών, απειλητικών για τη ζωή αντιδράσεων δεν είναι σπάνια, σχετίζεται όμως με το είδος του φαρμάκου.

ABSTRACT

Drug rashes in HIV patients

K.P. KYRIAKIS, V.A. PAPANIZOS, S. KOURKOUNTI, K. LEUWO, C. BOTSI, A. KATSAMBAS
AIDS Unit, "A. Sygros" Hospital, Athens, Greece

Archives of Hellenic Medicine 2006, 23(6):595-599

OBJECTIVE The multiple therapeutic means used in HIV infection induce side effects with variable intensity. Drug induced hypersensitivity reactions are common and potentially alter the therapeutic strategies. **METHOD**

In a reference population of 1,096 HIV/AIDS patients skin reactions to medication were studied. **RESULTS** A total of 149 drug induced reactions were registered in 126 patients (11.5%). A diffuse maculopapular rash was most commonly seen (75.1%). Urticaria (10%), erythema multiforme (2%), Stevens-Johnson (3.3%) and Lyell's syndromes (2.7%) were also observed. Non-nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs) induced 41 reactions in 327 patients (12.5%). Hypersensitivity to nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) or protease inhibitors (PIs) was extremely rare. **CONCLUSIONS** Severe life-threatening side-effects to HIV medication are not rare and they are associated with drug category.

Key words: Drug eruption, HIV, Lyell's syndrome, NNRTIs, Sulfonamides

Βιβλιογραφία

1. ROUJEAU JC, STERN RS. Severe adverse cutaneous reaction to drugs. *N Engl J Med* 1994, 331:1272–1285
2. PIRMOHAMED M, PARK BK. HIV and drug allergy. *Curr Opin Clin Immunol* 2001, 1:311–316
3. ELIASZEWICZ M, FLAHAULT A, ROUJEAU JC, FILLET AM, CHALLINE D, MANSOURI S ET AL. Prospective evaluation of risk factors of cutaneous drug reactions to sulfonamides in patients with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 2002, 47:40–46
4. SMITH KJ, SKELTON HG, YEAGER J, LEDSKY R, NG TH, WAGNER KF. Increased drug reactions in HIV-1-positive patients: A possible explanation based on patterns of immune dysregulation seen in HIV-1 disease. The Military Medical Consortium for the Advancement of Retroviral Research (MMCARR). *Clin Exp Dermatol* 1997, 22:118–123
5. RABAUD C, CHARREAU I, IZARD S, RAFFI F, MEIFFREDY V, LEPORT C ET AL. Adverse reactions to co-trimoxazole in HIV-infected patients: Predictive factors and subsequent HIV disease progression. *Scand J Infect Dis* 2001, 33:759–764
6. COOPMAN SA, JOHNSON RA, PLATT R, STERN RS. Cutaneous disease and drug reactions in HIV infection. *N Engl J Med* 1993, 328:1670–1674
7. LEVY JA. Cell-mediated immune responses in HIV infection. In: Levy JA (ed) *HIV and the pathogenesis of AIDS*. 2nd ed. ASM Press, Washington, 1998:253–283
8. MATHÉLIER-FUSADE P, LEYNADIER F. Intolerance to sulfonamides in HIV infected subjects. Toxic and allergic origin. *Presse Med* 1993, 22:1363–1365
9. CARR A, GROSS AS, HOSKINS JM, PENNY R, COOPER DA. Acetylation phenotype and cutaneous hypersensitivity to trimethoprim-sulphamethoxazole in HIV-infected patients. *AIDS* 1994, 8:333–337
10. O'NEIL WM, McARTHUR RD, FARROUGH MJ, DOLL MA, FRET LAND AJ, HEIN DW ET AL. Acetylator phenotype and genotype in HIV-infected patients with and without sulfonamide hypersensitivity. *J Clin Pharmacol* 2002, 42:613–619
11. <http://www.bidocs.com/renetnt:/Prescribing+Information/PIs/viramune.pdf>: Viramune – SPC
12. WARD HA, RUSSO GG, SHRUM J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002, 46:284–293
13. BOUREZANE Y, SALARD D, HOEN B, VANDEL S, DROBACHEFF C, LAURENT R. DRESS (drug rash with eosinophilia and systemic symptoms) syndrome associated with nevirapine therapy. *Clin Infect Dis* 1998, 27:1321–1322
14. CLAUDIO GA, MARTIN AF, de RIOS PERRINO S, VALASCO AA. DRESS syndrome associated with nevirapine therapy. *Arch Intern Med* 2001, 161:2501–2502
15. LANZAFAME M, ROVERE P, DeCHECCHI G, TREVENZOLI M, TURAZZINI M, PARRINELLO A. Hypersensitivity syndrome (DRESS) and meningoencephalitis associated with nevirapine therapy. *Scand J Infect Dis* 2001, 33:475–476
16. ROTUNDA A, HIRSCH RJ, SCHEINFELD N, WEINBERG JM. Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications. *Acta Dermatol Venereol* 2003, 83:1–9
17. FAGOT JP, MOCKENHAUPT M, BOUWES-BAVINCK JN, NALDI L, VIBOUD C, ROUJEAU JC, THE EUROSCAR STUDY GROUP. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson or toxic epidermal necrolysis. *AIDS* 2001, 15:1843–1848
18. REVUZ JE, ROUJEAU JC. Advances in toxic epidermal necrolysis. *Semin Cutan Med Surg* 1996, 15:258–266
19. SAIAG P, CAUMES E, CHOSIDOW O, REVUZ J, ROUJEAU JC. Drug-induced toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome) in patients infected with the human immunodeficiency virus. *J Am Acad Dermatol* 1992, 26:567–574
20. VAN DER PIJL JW, FRISSEN PH, REISS P, HULSEBOSCH HJ, VAN DEN TWEEL JG, LANGE JM ET AL. Foscarnet and penile ulceration. *Lancet* 1990, 335:286
21. JAYAWEEERA DT. Minimising the dosage-limiting toxicities of foscarnet induction therapy. *Drug Saf* 1997, 16:258–266

Corresponding author:

V. Paparizos "A. Sygros" Hospital, 5 Dragoumi street, GR-161 21 Kaisariani, Greece