

Når lægemidler udløser lupus i huden

Kathrine Balslev Skovmøller¹ & Anette Bygum²

STATUSARTIKEL

1) Sundhedsvidenskabeligt Fakultet, Syddansk Universitet
2) Hudafdeling I og Allergicentret, Odense Universitetshospital

Ugeskr Læger
2018;180:V04180277

Lupus erythematosus (LE) er betegnelsen for en række sygdomme, der kendetegnes ved autoimmunitet over for bl.a. DNA. LE kan udløses af lægemidler og betegnes så lægemiddelinduceret LE (DILE) [1, 2]. DILE defineres som et lupuslignende syndrom, der har relation til brug af et specifikt lægemiddel. Der findes ingen diagnostiske kriterier for DILE, men tilstanden er kendetegnet ved, at symptomerne remitterer ved seponering af det pågældende lægemiddel [1, 3]. DILE kan klinisk og serologisk ligne idiopatisk lupus, enten i form af systemisk lupus erythematosus (DI-SLE) eller kutan lupus erythematosus (DI-CLE), hvor der ved sidstnævnte som oftest er symptomer, der ligner subakut CLE (DI-SCLE) [3, 4] (Figur 1). I Tabel 1 vises en skematisk oversigt over den anvendte LE-terminologi.

Man har kendt til DI-SCLE siden 1985, og tilstanden anerkendes i stigende grad. I løbet af de seneste tre årtier er adskillige lægemidler blevet associeret til produktion af autoantistoffer og udvikling af kliniske lu-

HØVEDBUDSKABER

- ▶ Mere end 50 forskellige lægemidler, herunder bl.a. protonpumpehæmmere (PPI), terbinafin og kemoterapeutika, er blevet associeret med udvikling af subakut kutan lupus erythematosus (SCLE), betegnet lægemiddelinduceret SCLE (DI-SCLE).
- ▶ DI-SCLE er svær at skelne fra idiopatisk SCLE, men høj debutalder, læsioner, der involverer underekstremiteterne, og positiv immunserologi for anti-Ro/Sjögrens syndrom A taler for lægemiddelinduceret ætiologi.
- ▶ På baggrund af litteraturen bør man begrænse brugen af PPI, visse kemoterapeutika og terbinafin til patienter med kliniske og biokemiske tegn på autoimmunitet.

puslignende symptomer. Som oftest drejer det sig om antihypertensiva, herunder thiaziddiuretika, calciumantagonister og angiotensinkonverterende enzymhæmmere, terbinafin, protonpumpehæmmere (PPI), kolesterolsænkende midler og kemoterapeutika [5-10]. Lægemiddelinduceret kronisk kutan LE ses i sjældne tilfælde udløst af antimetabolitten fluoruracil, nonsteroid antiinflammatoriske lægemidler, pantoprazol samt tumornekrosefaktor alfa-hæmmende præparater såsom adalimumab og infliximab [11].

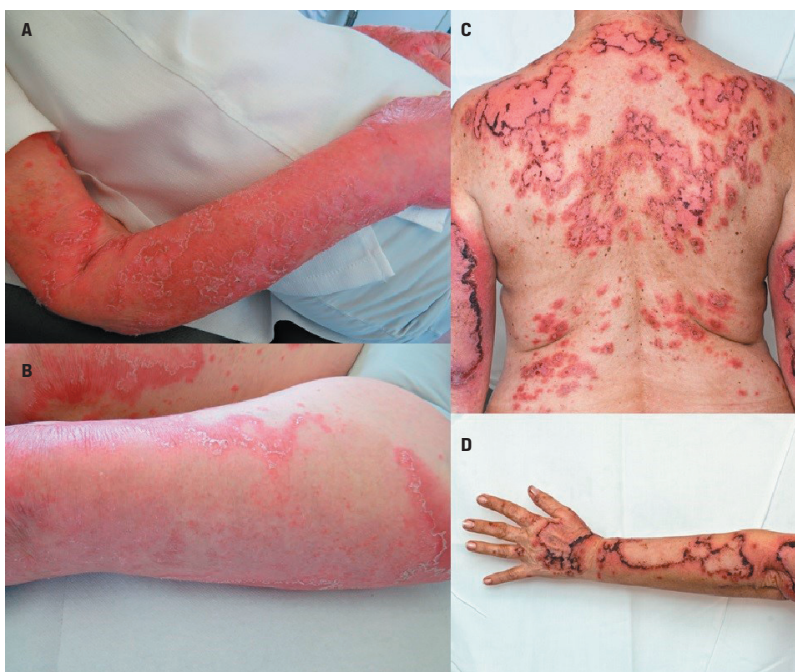
I denne artikel vil vi på baggrund af den foreliggende litteratur give et overblik over de lægemidler, der oftest inducerer DI-SCLE. Yderligere beskrives, hvordan man håndterer problemet, og om det i forebyggende øjemed kan forudsiges, hvilke patienter der potentielt vil kunne udvikle DI-SCLE.

LÆGEMIDDELINDUCERET LUPUS I HUDEN

Da Reed *et al* i 1985 beskrev lægemiddelinduceret lupus i huden, omhandlede artiklen fem tilfælde af hydrochlorthiazid (HCTZ)-udløste reaktioner hos patienter, der ikke tidligere havde haft symptomer på hverken systemisk eller kutan lupus [12]. Ud over fundet af SCLE-læsionerne blev det observeret, at disse remitterede spontant ved seponering af HCTZ. Yderligere fandt man, at reeksponering for HCTZ fremprovokede nye SCLE-læsioner, hvilket bekræftede hypotesen om lægemiddelinduceret hududslæt. Histopatologisk og serologisk kunne man ikke adskille disse tilfælde af DI-SCLE fra idiopatisk SCLE. Sidstnævnte tilstand blev første gang beskrevet i 1979 af Sontheimer *et al* som en vari-

FIGUR 1

A. Konfluerende udslæt. B. Udslæt, der involverer underekstremiteterne, hvilket indikerer lægemiddeludløst ætiologi. C og D. Erosive læsioner (patientens hud er misfarvet af røde bade med kaliumpermanganat).



ant af CLE, der klinisk viser sig i form af erytematøse, annulære polycykliske eller papuloskvamøse eruptioner, som primært er lokaliseret til solesponerede områder på bryst, øvre ryg, skuldre og overekstremiteterne ekstensorsider [13]. Serologisk forbindes idiopatisk SCLE med fund af anti-Ro/Sjögrens syndrom A (SSA)-antistoffer, som påvises i ca. 80% af tilfældene [13-15]. Anti-Ro/Sjögrens syndrom B (SSB) og antihistonantistoffer (AHA) kan også påvises, men mindre hyppigt end anti-Ro/SSA. Blandt patienter med SCLE udviser 85% fotosensitivitet, ligesom der er påvist en association med bestemte HLA-hapltyper (HLA-DR2/DR3), hvilket også ses ved DI-SCLE [12, 16]. DI-SCLE kan udvikles de novo eller være en forværring i hudsygdommen hos patienter med kendt CLE. Til dato er mere end 50 forskellige lægemidler blevet koblet til DI-SCLE [2, 5, 15].

I **Tabel 2** vises en oversigt over lægemidler, som er associeret til DI-SCLE. Ætiologien og patogenesen bag DI-SCLE er til dato ikke fuldt klarlagt. *Sontheimer et al* diskuterer det faktum, at de fleste lægemidler, som er associeret til sygdommene, medfører øget lysfølsomhed [17]. Det udløsende lægemiddel kan således medføre en øget lysfølsomhed, som inducerer hudlæsioner via et isomorft respons hos prædisponerede individer [18].

Epidemiologi

Debutalderen ved DI-SCLE er højere end ved den idiopatiske variant, hvilket sandsynligvis kan tilskrives brugen af de lægemidler, der udløser sygdommen, f.eks. antihypertensiva, der oftest ordineres til ældre patienter. Man kender ikke den eksakte prævalens af DI-SCLE, men man har tidligere estimeret, at 6-20% af SCLE-tilfældene er relateret til brug af lægemidler [15, 19-21]. Nyere studier tyder dog på, at dette skøn kan være i underkanten. I et svensk studie fandt man, at 71% af de undersøgte patienter med SCLE var blevet behandlet med et lægemiddel, der var associeret til DI-SCLE, seks måneder før diagnosen blev stillet [2]. Incidensen af CLE i Danmark er 2,74/100.000, estimeret ud fra 2.380 patienter, som blev diagnosticeret med CLE i perioden 1998-2013 [22]. Langt størstedelen af de kasuistikker og caseserier, der er publiceret om CLE og DI-SCLE, omhandler patienter af kaukasid race [23].

Kliniske tegn og håndtering af lægemiddelinduceret subakut kutan lupus erythematosus

På trods af den svært differentierbare kliniske forskel på DI-SCLE og idiopatisk SCLE tyder resultaterne af flere studier på, at hudlæsionerne ved DI-SCLE er mere udbredte på kroppen og ofte involverer underekstremiteterne, hvilket sjældent ses ved idiopatisk SCLE [4, 10]. Derudover synes bulløse/erosive og erythema

TABEL 1

Forskellige typer af lupus erythematosus, som også kan være lægemiddelinducerede.

Nomenklatur	Bemærkning
Systemisk lupus erythematosus	10-15% er lægemiddelinduceret
<i>Kutan lupus erythematosus</i>	Kan være lægemiddelinduceret
Akut kutan lupus erythematosus	Ofte hos patienter med systemisk lupus erythematosus Kan være lægemiddelinduceret
Subakut kutan lupus erythematosus	Omkring 20% er lægemiddelinduceret
Kronisk kutan lupus erythematosus:	Kan være lægemiddelinduceret
Diskoid lupus erythematosus	Den hyppigste variant af kronisk kutan lupus erythematosus
Lupus profundus og lupus panniculitis	Sjældne former af kronisk kutan lupus erythematosus

TABEL 2

Oversigt over lægemidler associeret med lægemiddelinduceret subakut kutan lupus erythematosus.

Lægemiddelgruppe	Undergruppe	Generisk
Antihypertensiva	Thiazider	Hydrochlorthiazid
	Calciumantagonister	Diltiazem, verapamil, nifedipin
	ACE-hæmmere	Enalapril, lisinopril, captopril, ramipril
Statiner	-	Simvastatin, pravastatin
PPI	-	Lansoprazol, pantoprazol, esomeprazol, omeprazol
Antimykotika	-	Terbinafin, griseofulvin
Antiepileptika	-	Carbamazepin, lamotrigin
Kemoterapeutika og immunmodulerende midler	Antimitotika	Docetaxel, paclitaxel
	Alkylerende midler	Carboplatin
	Antimetabolitter	Pemetrexed, capecitabin, fluoruracil, gemcitabin,
	Topoisomerase-hæmmere	Doxorubicin
Antineoplastiske midler	Øvrige	Tamoxifen, pazopanib, mitotan, anastrozol
		Leuprorelin, interferon- α og - β , imiquimod
Biologiske og biosimilære midler	-	Etanercept, adalimumab, golimumab, ranibizumab, bevacizumab, infliximab, rituximab
Antiinflammatoriske og antireumatiske midler	NSAID	Naproxen, piroxicam
	DMARD	Leflunomid, hydroxychloroquin
Antibiotika	-	Doxycyclin, amoxicillin/clavulansyre, nitrofurantoin
Antihistaminer	-	Ranitidin, cinnarizin
Andre	-	Bupropion, tiotropium, citalopram, allopurinol

ACE = angiotensinkonverterende enzym; DMARD = *disease-modifying anti-rheumatic drugs*; NSAID = non-steroidale antiinflammatoriske lægemidler; PPI = protonpumpehæmmere.

multiforme (EM)/toksisk epidermal nekrolyse (TEN)-lignende læsioner at forekomme hyppigere ved DI-SCLE end ved idiopatisk SCLE [1, 5].

I **Tabel 3** vises en skematisk oversigt over forskellene mellem idiopatisk SCLE og DI-SCLE. Ca. 50% af patienterne med DI-SCLE opfylder mindst fire kriterier for systemisk lupus, men der ses sjældent betydende sy-

TABEL 3

Skematisk oversigt over karakteristika ved idiopatisk subakut kutan lupus erythematosus og lægemiddelinduceret subakut kutan lupus erythematosus.

	Idiopatisk SCLÉ	DI-SCLÉ
Typisk debutalder, år	30-40	50-60
Morfologi	Annulære erytematøse læsioner med central afblegning eller papulovskvamøst, psoriasiformt udslæt	Bulløse/erosive, targetoide og vaskulitis- eller EM-/TEN-lignende læsioner
Lokalisation	Soleksponerede områder, ekstensorsider af arme Skarpt afgrænsede læsioner	Som SCLÉ men med et mere konfluerende udslæt, ofte involverende ben
Immunserologi	ANA er som regel positiv, navnlig for anti-Ro/SSA	ANA-test er positiv for anti-Ro/SSA i over 80% af tilfældene AHA-test er positiv i ~ 20-30%
Behandling	Solprofylakse, rygestop og lokalsteroid	Samme som ved SCLÉ kombineret med medicinsanering
Prognose	Hos en mindre andel ses systemisk involvering Intet arvæv ved ophejning	Fuld resolution når udløsende lægemiddel seponeres Intet arvæv ved ophejning

AHA = antihistaminantistoffer; ANA = antinukleære antistoffer; DI-SCLÉ = lægemiddelinduceret subakut kutan lupus erythematosus; EM = erythema multiforme; SCLÉ = subakut kutan lupus erythematosus; SSA = Sjögrens syndrom A; TEN = toksisk epidermal nekrolyse.

stemiske påvirkninger [1]. Tiden fra introduktion af lægemidlet til fremkomst af hududslæt varierer fra dage til år, hvilket gør den diagnostiske proces udfordrende [5, 24]. Ligeledes varierer remissionstiden ved seponering af lægemidlet betragteligt (fra en uge til otte måneder) og afhænger ikke kun af præparatets halveringstid [15, 24].

Behandlingen af DI-SCLÉ er som regel relativt simpel og består i præparatseponering, hvis patienten kun er i behandling med ét DI-SCLÉ-associeret lægemiddel. Hvis patienten er multimediceret, må der laves en risikovurdering, og foretages seponering og substitution af de nødvendige lægemidler. Foruden lægemidler som inducerende faktor er der dokumentation for association til andre miljøpåvirkninger såsom rygning og sollys [24, 25]. DI-SCLÉ er en reversibel tilstand, men det kan som nævnt tage lang tid, inden hudlæsionerne er helt i ro. Ud over lokalsteroid kan systemisk immundæmpende behandling og evt. hydroxychloroquin anvendes til voldsomme og langvarige udbrud. Solprofylakse spiller en vigtig rolle i behandlingen af DI-SCLÉ og bør tilrådes til alle patienter.

DISKUSSION

I en tid, hvor udvikling og introduktion af nye lægemidler sker med høj hastighed, er det nødvendigt at gøre sig bekendt med de bivirkninger, der ses i nogle patientgrupper. Ved gennemgang af data for DI-SCLÉ må det erindres, at tilstanden dokumenteres hyppigere nu end for ti år siden [2]. Traditionelt har man forbundet DILE med en SLE-lignende tilstand, som er karakterise-

ret ved multiorganinvolvering og systemiske symptomer som myoartralgi, serositis, feber, vægttab samt positiv immunserologi for AHA og i mindre grad udslæt i huden [18, 26]. I dag ser vi dog hyppigere et andet klinisk billede, som er domineret af hudlæsioner og samtidig tilstedeværelse af anti-Ro/SSA-antistoffer [18, 27]. Desuden er lægemidlerne, som man har fundet at være associeret til DI-SCLÉ, med få undtagelser forskellige fra dem, der er associeret til DI-SLE [28]. Dette tyder på, at DI-SLE og DI-SCLÉ har forskellige sygdomsmekanismer og bør ansues uafhængigt af hinanden. På baggrund af denne erkendelse er det nødvendigt at være opmærksom på patienter med disse lidelser. Vigtigheden og nøglen til diagnostisk og terapeutisk succes ved DILE ligger i kendskabet til de kliniske forskelle, kendskabet til de lægemidler, der er fundet at være associeret til tilstanden, og grundigheden i medicinanamnesen. Yderligere kompliceres korrekt identifikation af DI-SCLÉ af stor variation i latenstiderne mellem forskellige lægemidler. Nogle lægemidler har en latenstid på uger, før der opstår hududslæt, andre på flere år. Dette betyder, at nyopståede hudlæsioner godt kan skyldes et lægemiddel, der har været administreret gennem flere år. Endnu engang må der lægges vægt på vigtigheden af medicinanamne og -sanering. Hvis det er muligt, bør ethvert lægemiddel, som er associeret til DI-SCLÉ, seponeres fra patientens medicinliste.

Problemet omfang er ikke tilstrækkeligt belyst i litteraturen, og mange tilfælde forbliver sandsynligvis udiagnosticerede. Callen anslår, at de manglende diagnostiske kriterier kan medføre en vis fejl- og/eller underdiagnosticering [29]. Påstanden herom understøttes af to studier [2, 15]. For nuværende må vi være særligt opmærksomme på patienter, der har tendens til at reagere autoimmunt. Her bør klinikerne være opmærksomme på behandlingsvalget, særligt ved behandling med terbinafin, thiazider, antihypertensiva, kemoterapeutika og PPI, hvor der er fundet signifikant association til DI-SCLÉ [2]. Mistanken om DI-SCLÉ bør opstå, når patienterne har udbredt LE med bulløse/erosive og evt. EM/TEN-lignende hudforandringer. Disse observationer er bl.a. belyst i et dansk studie, hvor 18% af dem, der havde DI-SCLÉ, havde udslæt, som involverede underekstremiteterne, og 20% havde bulløse eller EM/TEN-lignende læsioner [15]. I samme studie fandt man, at 74% af patienterne med DI-SCLÉ havde anti-Ro/SSA-antistoffer, og 17% havde AHA. Hos patienter, som allerede har positiv autoimmunserologi med anti-Ro/SSA-antistoffer og AHA, bør man være særlig opmærksom i behandlingsperioden, når der ordineres risikolægemidler, og man bør overveje, om der kan anvendes alternative præparater, f.eks. H2-blokker eller antacida i stedet for PPI.

I fremtiden vil forskning forventeligt klarlægge pa-

togenesen bag DI-SCLE, hvilket vil give en bedre forståelse af lidelsen og dermed mulighed for profylakse. Derudover vil det være relevant at se på, om stigningen i antallet af lægemidler, som er associeret til DI-SCLE, skyldes ændret brug af lægemidler, forskellige former for bias eller noget helt tredje. At brugen af lægemidler har betydning over tid, fremhæves i to nyere publikationer [15, 23]. Indtil 2009 var det primært forskellige antihypertensiva og terbinafin, som udløste DI-SCLE, mens der efterfølgende er sket en markant stigning i DI-SCLE, som er udløst af kemoterapi og PPI. Brugen af PPI i Danmark er steget mærkbart i det seneste årti, hvilket betyder skærpet opmærksomheden på DI-SCLE [5]. For at få klarlagt nogle af de nuværende ubekendte faktorer er der brug for flere populationsbaserede studier. Ved at henlede klinikerens opmærksomhed på lægemiddelinducerede tilfælde af lupus i huden og klarlægge udløsende faktorer samt sprede budskabet, vil der på længere sigt forhåbentlig skabes en bedre sygdomskontrol.

SUMMARY

Kathrine Balslev Skovmøller & Anette Bygum:

When drugs induce cutaneous lupus erythematosus
Ugeskr Læger 2018;180:Vo4180277

Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus (DI-SCLE) is defined as an adverse reaction to continuous use of a culprit drug. The reaction resolves upon drug withdrawal. More than 50 drugs have been linked to DI-SCLE, and it is estimated, that around 20% of the SCLÉ cases are drug-induced. There are no diagnostic criteria, yet detection of anti-Ro/SSA antibodies combined with erosive/bullous or erythema multiforme/toxic epidermal necrolysis-like lesions, and widespread skin rash seem to be indicative of DI-SCLE. The most common drugs involved are proton pump inhibitors, terbinafine, thiazides and chemotherapeutics.

KORRESPONDANCE: Anette Bygum. E-mail: Anette.bygum@rsyd.dk

ANTAGET: 7. august 2018

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 8. oktober 2018

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

LITTERATUR

- Marzano AV, Lazzari R, Polloni I et al. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: evidence for differences from its idiopathic counterpart. *Br J Dermatol* 2011;165:335-41.
- Grönhagen CM, Fored CM, Linder M et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus and its association with drugs: a population-based matched case-control study of 234 patients in Sweden. *Br J Dermatol* 2012;167:296-305.
- Vedove CD, Del Giglio M, Schena D et al. Drug-induced lupus erythematosus. *Arch Dermatol Res* 2009;301:99-105.
- Marzano AV, Vezolli P, Crosti C. Drug-induced lupus: an update on its dermatologic aspects. *Lupus* 2009;18:935-40.
- Sandholdt LH, Laurinaviciene R, Bygum A. Proton pump inhibitor-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2014;170:342-51.
- Callen JP. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Lupus* 2010;19:1107-11.
- Aggerwal N. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus associated with proton pump inhibitors. *Drugs Real World Outcomes* 2016;3:145-54.
- Kurtis B, Larson MJ, Hoang MP et al. Case report: verapamil-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Drugs Dermatol* 2005;4:506-8.
- Lorentz K, Booken N, Goerdt S et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus induced by terbinafine: case report and review of literature. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008;6:823-7.
- Bonsmann G, Schiller M, Luger TA et al. Terbinafine-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:925-31.
- Vedove CD, Simon JC, Girolomoni G. Drug-induced lupus erythematosus with emphasis on skin manifestations and the role of anti-TNF α agents. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10:889-97.
- Reed BR, Huff JC, Jones SK et al. Subacute cutaneous lupus erythematosus associated with hydrochlorothiazide therapy. *Ann Intern Med* 1985;103:59-51.
- Sontheimer RD, Thomas JR, Gilliam JN. Subacute cutaneous lupus erythematosus: a cutaneous marker for a distinct lupus erythematosus subset. *Arch Dermatol* 1979;115:1409-15.
- Sandrea T, Voss A, Bygum A. Kutan lupus erythematosus. *Ugeskr Læger* 2015;177:2-6.
- Laurinaviciene R, Sandholdt LH, Bygum A. Drug-induced cutaneous lupus erythematosus: 88 new cases. *Eur J Dermatol* 2017;27:28-33.
- Sontheimer RD, Maddison PJ, Reichlin M et al. Serologic and HLA association in subacute lupus erythematosus, a clinical subset of lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 1982;97:664-71.
- Sontheimer RD, Clifford L, Renee H. Drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus: a paradigm for bedside-to-bench patient oriented translational clinical investigation. *Arch Dermatol Res* 2009;301:65-70.
- Lowe G, Henderson CL, Grau RH et al. A systematic review of drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 2011;164:465-72.
- Biazar C, Sigges J, Patsinakidis N et al. Cutaneous lupus erythematosus: first multicenter database analysis of 1002 patients from the European Society of Cutaneous Lupus Erythematosus (EUSCLE). *Autoimmun Rev* 2013;12:444-54.
- Vasoo S. Drug-induced lupus: an update. *Lupus* 2006;15:757-61.
- Pretel M, Marquès L, España A. Drug-induced lupus erythematosus. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105:18-30.
- Petersen MP, Möller S, Bygum A et al. Epidemiology of cutaneous lupus erythematosus and the associated risk of systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study in Denmark. *Lupus* 2018;27:1424-30.
- Michaelis TC, Sontheimer RD, Lowe GC. An update in drug-induced subacute cutaneous lupus erythematosus. *Dermatol Online J* 2017;23:13030.
- Piette EW, Foering KP, Chang AY et al. Impact of smoking in cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2012;148:317-22.
- Szczecz J, Samotij D, Werth VP et al. Trigger factors of cutaneous lupus erythematosus: a review of current literature. *Lupus* 2017;26:791-807.
- Borchers AT, Keen CL, Gershwin ME. Drug-induced lupus. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1108:166-82.
- Srivastava M, Rencic A, Diglio G et al. Drug-induced, Ro/SSA-positive cutaneous lupus erythematosus. *Arch Dermatol* 2003;139:45-9.
- Pramatarov KD. Drug-induced lupus erythematosus. *Clin Dermatol* 1998;16:367-77.
- Callen JP. Consider drugs as a cause or an exacerbating factor in patients diagnosed with subacute cutaneous lupus erythematosus! *Br J Dermatol* 2012;167:227-8.