

PRIMER BOLNIKA S FIKSNIM MEDIKAMENTOZNIM EKSAITEMOM PO ZDRAVLJENJU Z NIRMATRELVIRJEM/ RITONAVIRJEM A CASE REPORT: FIXED DRUG ERUPTION AFTER NIRMATRELVIR/ RITONAVIR TREATMENT

AVTOR / AUTHOR:

prim. asist. dr. Aleksander Stepanović, dr. med., spec.

Osnovno zdravstvo Gorenjske,
Zdravstveni dom Škofja Loka,
Stara cesta 10, 4220 Škofja Loka

NASLOV ZA DOPISOVANJE / CORRESPONDENCE:

E-mail: aleksander.stepanovic1@guest.arnes.si



POVZETEK

Fiksni medikamentozni eksantern je preobčutljivo-stna reakcija tipa IV, ki se kaže kot rdeče lise ali plaki. Incidenca predstavlja 2–3 % vseh neželenih učinkov zdravil na koži. Najpogosteje se pojavlja pri odraslih okoli 30. leta starosti, sprožijo pa ga predvsem antibiotiki, nesteroidni antirevmatiki in paracetamol. Opisan je primer 55-letnega moškega s sladkorno boleznijo, ki je po okužbi s covidom-19 prejel zdravljenje z nirmatrelvirjem in ritonavirjem. Dvanajst dni po začetku zdravljenja se je v dimljah pojavil eritem. Histopatološki izvid je pokazal vnetni dermatitis in povnetno hiperpigmentacijo. Po zdravljenju z lokalnim kortikosteroidom je izpuščaj izzvenel, hiperpigmentacija pa je ostala. Med pogoste neželene učinke kombinacije nirmatrelvir/ritonavir sodijo disgeuzija (spremenjen okus), driska, glavobol in bruhanje, medtem ko so kožne reakcije redkejšje. Pri bolnikih z že dokumentiranim fiksnim medikamentoznim eksanternom je potrebno dosledno izogibanje ponovni izpostavitvi povzročitelju, saj lahko to vodi v ponovitev reakcije z možnostjo težjega poteka.

KLJUČNE BESEDE:

covid-19, fiksni medikamentozni eksantern, nirmatrelvir/ritonavir, preobčutljivost

ABSTRACT

Fixed drug eruption is a type IV hypersensitivity reaction that presents as red macules or plaques. It accounts for 2–3% of all cutaneous adverse drug reactions and most commonly occurs in adults around the age of 30. It is mainly triggered by antibiotics, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and paracetamol. A case of a 55-year-old man with diabetes and covid-19, who was treated with nirmatrelvir/ritonavir is described. An erythematous lesion appeared in the groin twelve days after the start of treatment. Histopathological examination revealed inflammatory dermatitis and post-inflammatory hyperpigmentation. After topical corticosteroid therapy, the rash regressed, although hyperpigmentation remained. Common adverse effects of nirmatrelvir/ritonavir include dysgeusia, diarrhoea, headache, and vomiting, while cutaneous reactions are less frequently reported. In patients with docu-

mented fixed drug eruption, re-exposure to the causative agent should be strictly avoided due to the risk of recurrence and potentially more severe reactions.

KEY WORDS:

covid-19, fixed drug eruption, hypersensitivity, nirmatrelvir/ritonavir

lahko pa tudi po več tednih (6). Kožne spremembe lahko po prenehanju jemanja zdravila izzvenijo, vendar običajno ostane dolgotrajna ali celo trajna hiperpigmentacija (7, 8). Zaradi značilne klinične slike je možna že klinična diagnoza, ki jo načeloma potrdimo tudi histopatološko. Zdravljenje lokaliziranega FME vključuje ukinitvev vzročnega zdravila, lokalne kortikosteroide in lajšanje simptomov, med katerimi sta najpogostejša srbenje in pekoč občutek na obolelem mestu.



1 UVOD

Fiksni medikamentozni eksantern (FME) je preobčutljivo-stna reakcija tipa IV (po Coombsu in Gellu), ki je pogosta v klinični praksi. Običajno se kaže kot ena ali več dobro omejenih eritematoznih makul ali plakov, ki se ob ponovni izpostavljenosti povzročitelju ponovijo (1). Incidenca FME v Združenih državah Amerike in Združenem kraljestvu znaša 2–3 % vseh bolnikov s kožnimi neželenimi učinki zdravil (2). Število diagnosticiranih primerov FME se stalno povečuje, deloma zaradi večje ozaveščenosti zdravnikov in povečane uporabe zdravil. FME se pojavlja pri obeh spolih in v vseh starostnih skupinah, večinoma v starostnem razponu od 20 do 40 let. Najpogostejše se pojavi po antibiotikih, še posebej fluorokinolonih (3), nesteroidnih anti-revmatikih (4) in paracetamolu (5). Zunanji dejavniki so edini znani vzrok za FME; doslej ni bilo opisano, da bi se pojavil spontano ali po okužbi. Lahko se pojavi kjerkoli na koži in/ali sluznici, vključno z ustno votlino in genitalijami. FME se običajno pojavi 48 do 72 ur po izpostavljenosti antigenu,

2 PRIKAZ PRIMERA

55-letni moški s prekomerno telesno maso (ITM 28) in sladkorno boleznijo tipa 2 na dieti je zbolel z vročino in splošnim slabim počutjem. Razen sladkorne bolezni ni imel drugih bolezni, ki bi lahko pomembneje zmanjšale imunski odziv. Kljub temu so se simptomi okužbe poslabšali, opravljen je bil hitri antigenski test, ki je bil pozitiven na covid-19. Bolnik je začel zdravljenje z nirmatrelvirjem 300 mg in ritonavirjem 100 mg dvakrat na dan pet dni. Zdravilni učinkovini sodita med zaviralce proteaz za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij. Že po prvem dnevu jemanja nirmatrelvirja/ritonavirja se je počutil bolje. Dvanajst dni po začetku zdravljenja, tj. en teden po prenehanju, je v desnih dimljah opazil obročasto rožnato rdečino. Ker je klinična slika spominjala na zgodnjo fazo lajmske boreliozе, je začel zdravljenje z azitromicinom, 1000 mg prvi dan, nato pet dni 500 mg na dan. Kljub temu se je rdečina razširila na 15 cm v premeru in postala temnejša (slika 1).

Kot diferencialna diagnoza je bila možna glivična okužba, zato je bilo predpisano lokalno zdravljenje s terbinafinom za 14 dni, vendar ni bilo učinkovito. Kompletna krvna slika in C-reaktivni protein sta bila znotraj referenčnih vrednosti, znakov sistemske prizadetosti ni bilo. Opravljen je bil dermatološki pregled in postavljen sum na FME. Pri bolniku je bil odvzet vzorec kože za histopatološki pregled, ki je pokazal intenziven vmesni dermatitis s posameznimi apoptotičnimi keratinociti v epidermisu, redkimi eozinofilnimi granulociti v vnetnem infiltratu ter spremljajočo povnetno hiperpigmentacijo. Te spremembe so bile skladne s klinično diagnozo FME. Predpisano je bilo lokalno kortikosteroidno mazilo z betametazonom dvakrat na dan. Po zdravljenju je izpuščaj v nekaj mesecih začel bledeti, hiperpigmentacije pa so še vedno prisotne.

KLJUČNI POUDARKI

- Fiksni medikamentozni eksantern (FME) je preobčutljivostna reakcija tipa IV, ki predstavlja 2–3 % kožnih neželenih učinkov zdravil; najpogostejše ga sprožijo antibiotiki, nesteroidni antirevmatik in paracetamol.
- Opisan je prvi primer FME po zdravljenju s kombinacijo nirmatrelvir/ritonavir, kjer je lezija nastopila 12 dni po terapiji; histologija je potrdila vnetni dermatitis s povnetno hiperpigmentacijo.
- Pravočasno prepoznavanje FME je ključno, saj ponovna izpostavitve povzroči ponovitev in lahko privede do težjih oblik.



Slika 1: Fiksni medikamentozni eksantern v dimljah (vir: osebni arhiv avtorja).

Figure 1: Fixed drug eruption in groin (source: personal author archive).

3 RAZPRAVA

Pandemija covid-19, ki jo je povzročil koronavirus SARS-CoV-2, se je začela z izbruhom na Kitajskem decembra 2019. Kmalu se je razširila na druga območja Azije in nato po vsem svetu. Svetovna zdravstvena organizacija (WHO) je 11. marca 2020 izbruh razglasila za pandemijo. Posledice covida-19, zlasti za ljudi z določenimi zdravstvenimi stanji, kot je sladkorna bolezen, so lahko hude, vključno s smrtjo. V takih primerih je priporočeno zdravljenje z nirmatrelvirjem in ritonavirjem. Priporočeni odmerek je 300 mg nirmatrelvirja (dve tableti po 150 mg) in 100 mg ritonavirja (ena tableta po 100 mg), ki ju je treba vzeti skupaj peroralno vsakih 12 ur v obdobju pet dni. Zdravilo je treba uporabiti čim prej po postavitvi diagnoze covida-19 in najkasneje v petih dneh po pojavu simptomov. Priporočljivo je, da bolnik zaključi celoten 5-dnevni cikel zdravljenja, tudi če po začetku zdravljenja s tem zdravilom potrebuje hospitalizacijo zaradi hude ali kritične oblike covida-19. Do oddaje tega članka so bili kot najpogostejši neželeni učinki, o katerih so poročali med zdravljenjem z nirmatrelvirjem/ritonavirjem, spremenjen okus (4,6 %), dri-

ska (3,0 %), glavobol (1,2 %) in bruhanje (1,2 %). Kožni izpuščaj je naveden kot občasen (0,1–1 %), toksična epidermalna nekroliza, Stevens-Johnsonov sindrom in pruritus pa kot redki (0,01–0,1 %) neželeni učinki (9).

Klinična diagnoza FME ostaja zlati standard, vendar lahko nekatere diagnostične metode, npr. epikutano testiranje, pomagajo pri identifikaciji vzročnega zdravila, zlasti pri sočasni uvedbi več zdravil. Testiranje se priporoča najmanj 4–6 tednov po akutni reakciji zaradi tveganja lažno pozitivnih oziroma negativnih izidov in sprožitve sistemskih reakcij. Med državami in kliničnimi praksami obstajajo pomembne razlike glede dostopnosti, metodologije in indikacij za testiranje, pri čemer je testiranje z obližem na mestu predhodne lezije pozitivno v do 40 % primerov (10). Redkeje se odločamo za ekspozicijske teste. Ponovni izpostavitvi zdravilu, ki je sprožilo FME, se je treba izogibati, saj lahko pride do ponovitve, povezane s povečanim vnetjem, hiperpigmentacijo in tveganjem za potencialno smrtonosen generaliziran bulozni FME, ki je lahko podoben Stevens-Johnsonovemu sindromu ali toksični epidermalni nekrolizi (11). Primarni pristop in zdravljenje vseh vrst FME je zato identifikacija in odstranitev povzročitelja, kar se lahko doseže s temeljito anamnezo prejemanja zdravil, izpostavljenosti drugim kemičnim snovem ter morebitnimi predhodnimi epizodami.

4 SKLEP

Ta prikaz primera je prvi FME po nirmatrelvirju/ritonavirju, opisan v znanstveni literaturi. Trenutno je število primerov s covidom-19 relativno nizko, vendar ne moremo izključiti možnosti pojava novih variant. Virus bo še naprej krožil, zlasti v hladnejših mesecih. Cepljenje proti covidu-19 se trenutno izvaja v manjšem obsegu, imunost po prejšnjih cepljenjih pa je kratkotrajna. Zaradi velikega števila ljudi, ki so skeptični ali celo nasprotujejo cepljenju, bo zdravljenje z nirmatrelvirjem/ritonavirjem tudi v prihodnje smiselno v primeru hujšega poteka bolezni, zlasti pri starejših, prekomerno težkih in imunsko oslabljenih bolnikih. Opisan primer kaže, da je FME premalo poznan med družinskimi zdravniki, ki se ob taki klinični sliki odločajo za predpis antibiotika in/ali antimikotika. Zato je potrebno izobraževanje zdravnikov in farmacevtov, da hitreje in lažje prepoznajo možne neželene učinke zdravil, s čimer se izognemo morebitnim nevarnim zapletom.

5 LITERATURA

1. Lee AY. Fixed drug eruptions. Incidence, recognition, and avoidance. *Am J Clin Dermatol* 2000;1:277–85.
2. Jung JW, Cho SH, Kim KH, Min KU, Kang HR. Clinical features of fixed drug eruption at a tertiary hospital in Korea. *Allergy Asthma Immunol Res.* 2014;6:415–20. doi: 10.4168/aair.2014.6.5.415.
3. Jhaj R, Chaudhary D, Asati D, Sadasivam B. Fixed-drug Eruptions: What can we Learn from a Case Series? *Indian J Dermatol.* 2018 Jul-Aug;63(4):332-337. doi: 10.4103/ijd.IJD_481_17. PMID: 30078879; PMCID: PMC6052757.
4. Ben Fadhel N, Chaabane A, Ammar H, Ben Romdhane H, Soua Y, Chadli Z, et al. Clinical features, culprit drugs, and allergology workup in 41 cases of fixed drug eruption. *Contact Dermatitis.* 2019 Nov;81(5):336-340. doi: 10.1111/cod.13351. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31291002
5. Heng YK, Yew YW, Lim DS, Lim YL. An update of fixed drug eruptions in Singapore. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2015 Aug;29(8):1539-44. doi: 10.1111/jdv.12919. Epub 2014 Dec 10. PMID: 25491106.
6. Chou YJ, Chang HC. Fixed drug eruption. *CMAJ.* 2022 Aug 2;194(29):E1036.
7. Burgdorf WH, Plewig G, Wolff HH, Landthaler M, editors. 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag; 2009. Braun Falco's Dermatology; pp. 460–2.
8. Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. 8th ed. West Sussex (UK): Wiley-Blackwell; 2010. Rook's Textbook of Dermatology; pp. 75.28–30.
9. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Paxlovid. [cited 2025 Nov 7] Available from: https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/paxlovid-epar-product-information_sl.pdf
10. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, Broyles A, Chang YS, Chung WH, et al. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol.* 2019 Jan;143(1):66-73. doi: 10.1016/j.jaci.2018.10.030.
11. Patel S, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Fixed Drug Eruptions: An Update, Emphasizing the Potentially Lethal Generalized Bullous Fixed Drug Eruption. *Am J Clin Dermatol.* 2020 Jun;21(3):393-399.