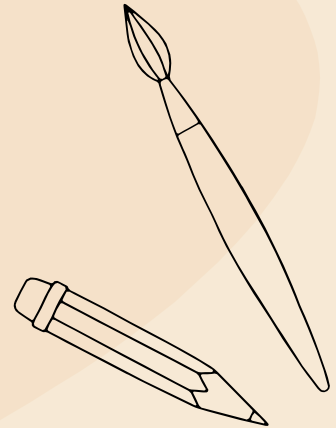
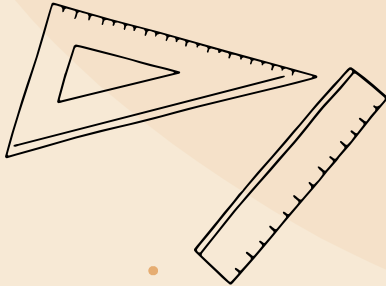
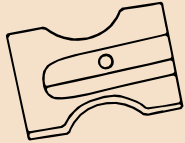




Dermatological Adverse Drug Reactions

By : apt. Andrey Wahyudi,
S.Farm.,M.Farm

Departemen Farmakologi & Farmasi Klinik



Introduction

- Kulit adalah salah satu target paling umum yang merugikan dari reaksi obat (ADRs) (Arndt dan Hershel, 1976).
- Tingkat yg lebih tinggi--erupsi kulit: 5–7% untuk **aminopenicillins**, 3–4% untuk antibakteri **sulfonamid**, dan 5–10% untuk **antiepilepsi** (Hunziker *et al.*, 1997).
- ADR--yang "fatal atau mengancam nyawa, atau membutuhkan rawat inap yang berkepanjangan, atau mengakibatkan cacat atau ketidakmampuan yang signifikan "(CIOMS, 1997).
- rawat inap -- tergantung pada sosial ekonomi status pasien dan akses ke kesehatan.
- Tidak semua ADR kulit yang parah berkembang dengan cepat--Banyak entitas klinis yang terdefinisi dengan baik, seperti pemfigus yang diinduksi obat, psoriasis, atau lupus, biasanya terjadi setelah pemaparan dalam waktu lama.

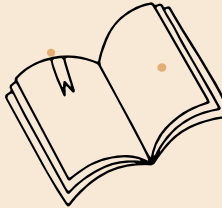
Tidak semua ADR kulit bersifat "alergi" (mis., Dimediasi oleh respons spesifik dari sistem kekebalan terhadap obat itu sendiri atau metabolit).

Lanjutan...

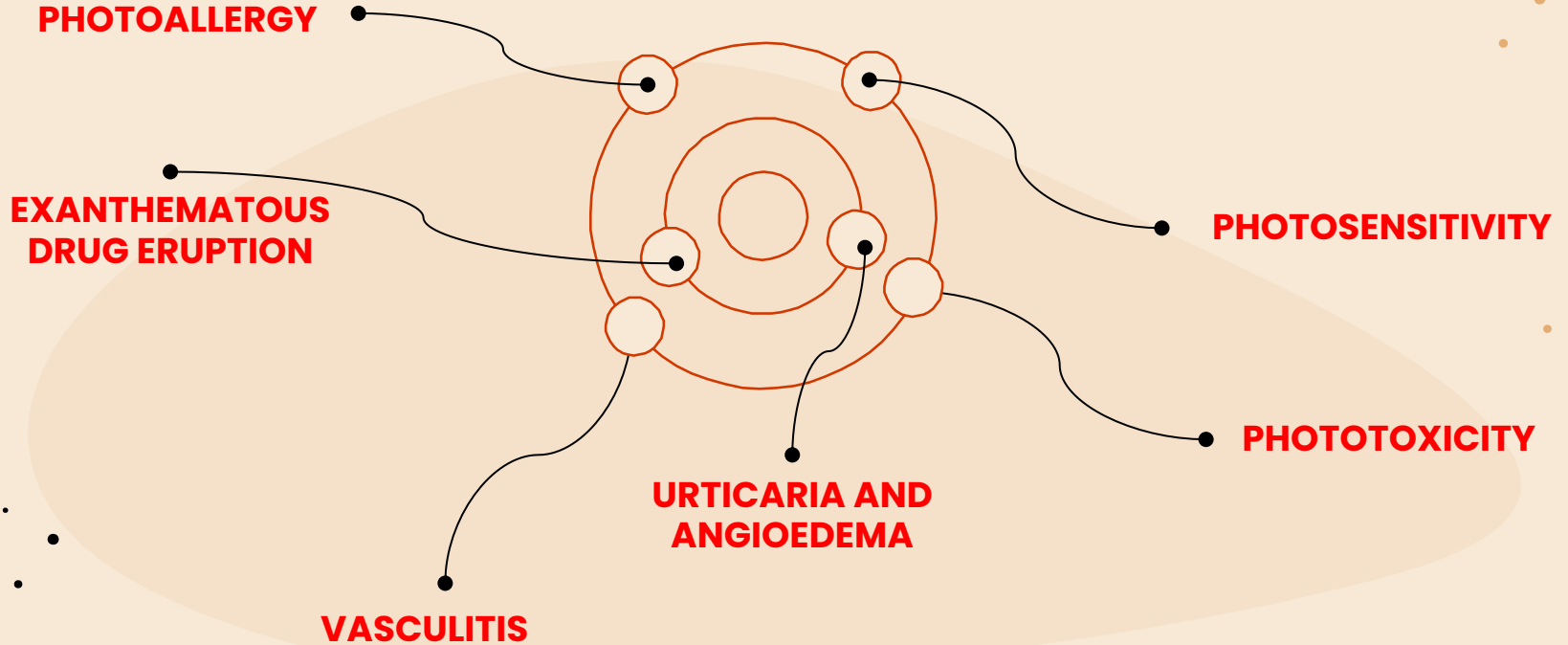
- Banyak obat yang mampu merangsang lesi kulit akibat toksisitas langsung atau interaksi dengan fungsi kulit. **Mekanisme** langsung seperti itu termasuk perubahan racun kulit, rambut, kuku (banyak agen antikanker), kelenjar sebaceous (lesi akneiformis epidermal antagonis faktor pertumbuhan).
- **keseimbangan manfaat-risiko** dapat dievaluasi dengan tepat *sebelum obat rilis dipasar*.
- fokus pada reaksi akut "*idiosyncratic*"--Sebagian besar ditunjukkan dalam 10 tahun terakhir terkait dengan respons imun spesifik, biasanya jenis "*tertunda*", dan karena itu memenuhi syarat sebagai "reaksi hipersensitivitas obat" (Pichler et al., 2011).

Lanjutan...

- **pola klinis** dari erupsi obat harus dibedakan, daripada semua dicampur di bawah denominasi "reaksi hipersensitivitas" (Knowles et al., 2000).
- berdasarkan pada pertimbangan mekanistik, bukti lebih baru menunjukkan bahwa berbeda *fenotipe* "erupsi obat" dimediasi oleh berbeda *latar belakang genetik* dan *berbagai efektor* dan *mekanisme regulasi imun* (Nassif et al., 2004; Takahashi dkk., 2009; Pichler et al., 2011).



PATTERNS OF CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS...



PATTERNS OF CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS

01

EXANTHEMATOUS DRUG ERUPTION

- Erupsi eksantematosa atau makulopapular, sering dilaporkan sebagai "ruam obat" atau "erupsi obat," --jenis ADR *paling umum* yang mempengaruhi kulit.
- **Mekanisme** utamanya **imunologis**, dan sesuai dengan **tipe IV** yang dimediasi sel tertunda reaksi hipersensitivitas.
- erupsi biasanya terjadi antara **pukul 4 dan 14 hari** setelah memulai terapi baru, dan bahkan beberapa hari-jam setelah itu berhenti ("erupsi hari ke-9").
- erupsi terdiri dari makula eritematosa, papula, seringkali simetris. mulai di batang, ekstremitas atas, dan semakin menjadi konfluen.
- erupsi biasanya polimorf: morbilliform atau kadang-kadang urtikaria pada tungkai, konfluen pada dada, purpura di kaki.
- **Pruritus dan derajat rendah demam** sering dikaitkan dengan erupsi, yang sering berlangsung **<2 minggu**. Tampak slide patologis kulit yang sangat ringan limfositik menyusup di sekitar pembuluh dermis dan beberapa keratinosit nekrotik di dalam epidermis. Pola ini, seringkali sulit dibedakan dari kulit normal, tidak spesifik dan tidak dapat membantu untuk membedakan erupsi obat dari erupsi penyebab lain.

ABC

Diagnosis banding eksantematosa reaksi obat

01

Penyakit Still

02

Toksik erupsi

03

reaksi akut graft-versus-host

04

Kawasaki sindrom

05

Erupsi virus (Epstein- Virus Barr (EBV), cytomegalovirus, human herpesvirus 6 (HHV6), parvovirus B19

—lanjutan...

- **infeksi virus**--erupsi obat pada *anak-anak*, sedangkan **obat-obatan** lebih sering bertanggung jawab pada *orang dewasa*.
- Pengobatan sebagian besar *bersifat suportif*, biasanya setelah penghapusan agen penyebab--menggunakan **kortikosteroid topikal, emolien, dan agen antipruritic sistemik**.
- dalam banyak kasus, erupsi akan menghilang kira-kira pada waktu yang sama seolah-olah obat itu telah ditarik. Karena beberapa pasien mengalami memburuknya progresif dari erupsi menuju salah satu reaksi parah, keseimbangan manfaat-risiko dari sikap ini harus dipertimbangkan dan evolusi ruam secara ketat dipantau. Kebanyakan obat dapat menyebabkan erupsi eritematosa di sekitar 1% pengguna. Obat-obatan berikut *memiliki risiko lebih tinggi* (>3% pengguna): **allopurinol, aminopenicillins, sefalosporin, antibakteri sulfonamida, kebanyakan agen antiepilepsi, anti-HIV**.

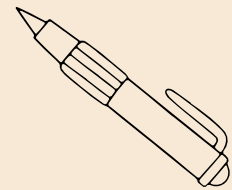
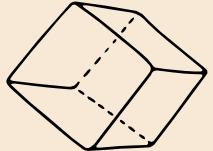
URTICARIA AND ANGIOEDEMA



02

- erupsi eritematosa sementara yang umum, papula dan plak edematosa--dikaitkan dengan pruritus. Kapan dermis dan jaringan subkutan terlibat, reaksi ini dikenal sebagai *angioedema*.
- kasus *angioedema--urtikaria* → **reaksi anafilaksis yg mengancam jiwa.**
- Urtikaria, angioedema, dan anafilaksis--reaksi hipersensitivitas tipe I yang dimediasi oleh antibodi imunoglobulin E (IgE) --(**alergi penisilin**).

mekanisme "alergi semu", --pembebasan histamin secara langsung dan nonspesifik atau mediator peradangan lainnya juga umum untuk reaksi obat (media kontras, obat antiinflamasi nonsteroid (NSAID) : termasuk **aspirin, angiotensin-converting-enzyme (ACE)**).



Lanjutan...

Secara klinis, eritematosa gatal, edema papula dan plak berkembang dalam jumlah yang bervariasi dan ukuran. Mereka dilokalkan *di mana saja di tubuh, termasuk telapak tangan, telapak kaki, dan kulit kepala* → bertahan beberapa jam dan menghilang dalam waktu 24 jam, meninggalkan kulit dengan tampilan normal.

Angioderma dengan urtikaria

terdiri dari bengkak yang pucat atau merah muda mempengaruhi wajah (kelopak mata, bibir, telinga, dll), tetapi juga mulut mukosa, lidah, laring, faring, dan sebagainya.

Reaksi yang lebih parah--*anafilaksis*, melibatkan sistem lain dan menyebabkan **gangguan pernapasan, shock, dan akhirnya kematian.**

Urtikaria secara histologis tidak spesifik dengan infiltrasi mononuklir yang superfisial dan langka dalam sel disertai eosinofil dan neutrofil, edema retikuler dermis, vaskular dan dilatasi limfatik.

Urtikaria diklasifikasikan menjadi akut, bila *erupsi berlangsung <6 minggu*, atau *kronis bila itu bertahan lebih lama.*

pengobatan

Prick-test :
Dilakukan oleh profesional yg berpengalaman

- histamin^o Penghambat reseptor H1.
- Steroid sistemik -- **injeksi epinefrin i.m** dalam keadaan darurat jika angioedema parah dan terjadi anafilaksis.
- Banyak obat yang dapat menyebabkan urtikaria (paling sering tipe akut), tetapi lebih dari 80% kasus *urtikaria terkait dengan penyebab lain (sengatan serangga, alergi makanan.*
- **Antibiotik penisilin, dan anestesi umum** -- penyebab klasik reaksi hipersensitivitas yang dimediasi IgE.

Radioallergosorbent test (RAST) or enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) and skin tests (prick-tests) → berguna untuk memastikan diagnosis.

Perbandingan kasus terjadinya reaksi alergi

urtikaria dan angioedema yang dimediasi non-IgE NSAID dan ACE inhibitor.



angioedema di 2-10 per 10.000 pengguna baru penghambat ACE (Hedner et al., 1992)



lebih tinggi daripada risiko yang terkait dengan penisilin (sekitar 1 per 10.000 kursus).

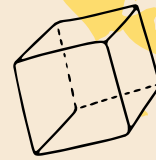
Terjadi minggu pertama pengobatan--*urtikaria* dimediasi IgE,
Kekambuhan penggunaan ACEI--*Angioderma*
(van Rijnsoever et al., 1998)

03 PHOTSENSITIVITY

- Penyakit fotosensitifitas kulit --idiopatik, diproduksi oleh fotosensitizer endogen (misalnya, *porfirin*) atau terkait dengan eksogen fotosensitizer seperti obat-obatan.
- cahaya dan obat dapat menyebabkan peradangan akut dari kulit.
- Reaksi fotosensitifitas dibagi menjadi dua jenis: *fototoksisitas dan fotoalergi* (Gould et al., 1995).

04

PHOTOTOXICITY

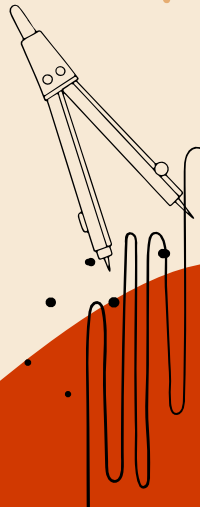


ABC

- Gangguan fototoksik tidak jarang dan selalu dapat diprediksi.
- Fototoksitas dapat terjadi pada siapa saja yang menerima obat fototoksik dalam jumlah yang cukup, bersama dengan eksposur cahaya yang tepat.
- Manifestasi klinis biasanya muncul sebagai sengatan matahari > yang hanya terjadi di daerah yang terpapar sinar matahari—disertai hiperpigmentasi

Fototoksitas secara histologis ditandai dengan degenerasi sel epidermis dengan keratinosit nekrotik, edema, infiltrat limfositik dermal yang jarang, dan vasodilatasi.

- dosis minimal radiasi ultraviolet (UV) (UVA lebih sering daripada UVB) menyebabkan eritema menurun pada semua subjek selama pengobatan.
- Tes fotopatch akan dilakukan positif pada semua individu.



PHOTOALLERGY

- Reaksi fotoalergi --akibat dari hipersensitivitas yang dimediasi sel.
- Radiasi UV diperlukan untuk mengubah obat menjadi imunopatologis senyawa aktif (foto-antigen)--menginduksi respon imun.
- *Erupsi fotoalergi lebih kronis daripada fototoksisitas* dan terutama bersifat eczematous dan pruritic.
- Reaksi fotoalergi --bersifat sementara dan menyelesaikannya setelah jangka waktu yang bervariasi.
- sensitivitas ekstrim terhadap matahari dapat bertahan selama berbulan-bulan atau tahun ("reaktor cahaya persisten").
- Pengujian photopatch sangat berguna ketika dicurigai adanya fotoalergi.
- obat yg menyebabkan reaksi fotosensitifitas→**agen anti infeksi (sulfonamida, pirimetamin, fluoroquinolones, siklin, vorikonazol), wewangian, NSAID, fenotiazin, diuretik thiazide, amiodarone.**
- Untuk obat dengan eliminasi paruh singkat, administrasi di malam hari cukup untuk menurunkan risiko di bawah ambang klinis. Dalam fotoalergi, penarikan obat selalu dianjurkan, karena resikonya lebih buruk, bahkan dengan dosis UV rendah→**Kortikosteroid topikal atau agen antipruritic sistemik berguna**

VASCULITIS

- Vaskulitis --peradangan yang dimediasi oleh kekebalan dan kerusakan pada dinding pembuluh darah→disebabkan oleh berbagai agen, terutama infeksi dan penyakit pembuluh darah kolagen (idopatik).
- Vaskulitis yang diinduksi obat adalah diyakini hasil dari antibodi yang ditujukan untuk melawan haptens terkait obat (Roujeau dan Stern, 1994).

Toksisitas obat langsung ke dinding pembuluh, autoantibodi bereaksi dengan sel endotel, dan dimediasi sel reaksi sitotoksik terhadap pembuluh darah

- Lesi mirip urtikaria, bisul, nodul, lepuh hemoragik, Raynaud disease, dan nekrosis digital juga dapat terjadi.
- vaskulitis melibatkan organ lain, dengan demam, arthralgia, mialgia, sakit kepala, dispnea, gg. neurologis, dan kelainan ginjal, kadang-kadang mengancam jiwa.
- Histologi darah kecil ;pembuluh darah menunjukkan nekrosis dan / atau leukositoklastik vaskulitis. Seringkali imunofluoresensi langsung positif, dengan endapan imunoglobulin dan C3 aktif dinding kapiler.

Lanjutan...

- Vaskulitis terjadi 7-21 hari setelah pemberian obat, dan <3 hari setelah tantangan ulang.
- *Kortikosteroid sistemik* -- bermanfaat bagi beberapa orang pasien.

- Obat utama yang terlibat adalah **propylthiouracil, allopurinol, NSAID, simetidin, penisilin, hidantoin, dan sulfonamida.**

ACUTE GENERALIZED EXANTHEMATOUS PUSTULOSIS

Kriteria diagnosis yang diusulkan (Sidoroff et al., 2001) meliputi :

- 1) an acute pustular eruption;
- 2) fever above 38°C;
- 3) neutrophilia with or without a mild eosinophilia;
- 4) subcorneal or intraepidermal pustules on skin biopsy;
- 5) spontaneous resolution in less than 15 days.

- Gejala *acute generalized exanthematous pustulosis*” (**AGEP**) :
→demam, ruam, rasa terbakar, gatal, edema wajah, keterlibatan selaput lendir, Hiperleukositosis dengan peningkatan neutrofil, gagal ginjal sementara, dan hipokalsemia sering terlihat (dan masih banyak gejala lainnya).
- **Antibiotik (aminopenicillins, sefalosporin, beberapa makrolida, dan kuinolon), diltiazem, hydroxychloroquine, dan terbinafine** adalah yang utama obat yang *terlibat dalam AGEP* (Sidoroff et al., 2007).
- Waktu erupsi kulit : Untuk antibiotik biasanya sangat singkat-- <2 hari.
- klasik 1–2 minggu diamati dengan **diltiazem**.

DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS/HYPERSENSITIVITY

- *antiepilepsi dan sulfonamida* → Sindrom ini biasanya ditandai dengan bentuk lengkapnya oleh erupsi parah, limfadenopati, demam, hepatitis, nefritis interstisial, paru infiltrat, dan terkadang arthralgia. lesi klinis berhubungan dengan perubahan hematologi : eosinofilia dan limfositosis dengan limfosit "atipikal" basofil (Shear dan Spielberg, 1988; Roujeau dan Stern, 1994; Callot dkk., 1996) → **2-6 mgg penggunaan pertama**.
- Eosinofilia menonjol (70% kasus) dan atipikal limfositosis (50-60%) -- **yang paling khas**.
- Ruam dan hepatitis bisa bertahan selama beberapa minggu setelah penghentian obat, dan beberapa manifestasinya mungkin mengancam nyawa.
- kelainan hati -- peningkatan aminotransferase, basa fosfatase, kadar bilirubin, dan pasien abnormal.

- **kortikosteroid topikal** potensi tinggi membantu dalam manifestasi kulit.
- **Kortikosteroid sistemik** -- saat ada keterlibatan organ internal.
- Agen antiepilepsi aromatik (*fenobarbital, karbamazepin, fenitoin*), *lamotrigin, allopurinol, minosiklin, dan sulfonamida* -- penyebab paling banyak yang sering dari **sindrom DRESS / hipersensitivitas**;
- *Garam emas, dapson, strontium ranelate, dan telaprevir* -- menyebabkan sindrom ini.

FIXED DRUG ERUPTION

- Lesi berkembang biasanya <2 hari setelah obat diminum.
- Erupsi bisa jadi terletak di setiap situs tubuh dan mungkin melibatkan selaput lendir, terutama bibir dan alat kelamin.
- Erupsi semakin lama semakin memudar, meninggalkan pigmentasi coklat pasca inflamasi, lesi akan kambuh ditempat yg sama→erupsi besar.
- Obat-obatan yang paling sering dikaitkan dengan erupsi obat adalah **turunan phenazone, barbiturat, tetrasiklin, sulfonamida, dan karbamazepin** (Kauppinen dan Stubb, 1984).

DRUG-INDUCED PEMPHIGUS

- Pemfigus adalah lepuh autoimun kronis --penyakit yang dipicu oleh reaksi autoantibodi konstituen normal desmosom, strukturnya yang memberikan perlekatan antar sel epidermis.
- muncul secara klinis dengan lepuh intraepidermal lembek dan erosi pada kulit dan selaput lendir → muncul bbrp mgg/bulan stlh konsumsi.
- Adanya serum autoantibodi bereaksi terhadap epidermis terdeteksi dengan imunofluoresensi tidak langsung, Western blot, atau Tes ELISA.
- **d-penicillamine dan obat lain yang mengandung radikal tiol, seperti kaptopril dan piroxicam.**

STEVENS—JOHNSON SYNDROME AND TOXIC EPIDERMAL NECROLYSIS

- Stevens -- Johnson syndrome (SJS) dan TEN adalah reaksi kulit akibat obat yang jarang terjadi, mengancam jiwa, **dan disebabkan oleh obat.**
- Pola imunopatologi lesi awal menunjukkan reaksi sitotoksik yang dimediasi sel -melawan sel epidermis.
- Predisposisi genetik ditunjukkan untuk SJS atau TEN yang diinduksi oleh **karbamazepin** di **Asia** (Chung et al., 2004), *tetapi tidak di Eropa* (Lonjou et al., 2008) atau diinduksi oleh **allopurinol** (Hung et al., 2006; Lonjou et al., 2008).
- Pasien dengan SJS atau TEN **mengalami demam tinggi.**
- SJS ditandai dengan →target atipikal dan banyak lagi seringkali dengan lepuhan kecil yang timbul pada makula ungu.
- pasien dengan **TEN**, →sepsis atau keterlibatan paru (Roujeau dan Stern, 1994).
- Manifestasi sistemik termasuk usus, hati, paru, Sering terjadi leukopenia dan eosinofilia.
- Perawatannya terutama bergejala, *terdiri perawatan, pemeliharaan cairan dan elektrolit keseimbangan dan dukungan nutrisi.*
- **Thalidomide** terbukti merusak --TEN, karena paradoks peningkatan produksi TNF α (Wolkenstein et al., 1998). *Imunoglobulin intravena dosis tinggi* mengecewakan.

Lanjutan...

- **Allopurinol, lamotrigine, karbamazepin, fenitoin, sulfametoksazol, dan sulfonamida antibakteri lainnya, nevirapine, dan oxicam NSAID** adalah obat yang berhubungan dengan resiko yang lebih tinggi → (durasi pengobatan <2 bulan) dari obat yang disebutkan di atas (Roujeau dkk., 1995; Mockenhaupt et al., 2008).
- SJS dan TEN biasanya dimulai dalam waktu 4 minggu memulai terapi, biasanya 7-21 hari setelah terapi pertama paparan obat dan terkadang beberapa hari setelah obat telah ditarik.

OTHER DRUG-INDUCED CUTANEOUS REACTIONS



SERUM SICKNESS-
LIKE ERUPTION



ANTICOAGULANT-
INDUCED SKIN
NECROSIS



PSEUDOLYMPHOMA

SERUM SICKNESS-LIKE ERUPTION

- Sindrom ini terutama dilaporkan pada anak-anak dan biasanya termasuk demam, artralgia, ruam (morbilliform, urtikaria), dan limfadenopati (Roujeau dan Stern, 1994; Knowles et al., 2000) → 1-3 minggu setelah pajanan obat.
- Reaksi ini terjadi sekitar 1 pada 2000 anak diberi **cefactor**, yang bersama dengan **minocycline, penisilin, dan propranolol**

ANTICOAGULANT-INDUCED SKIN NECROSIS

- WARFARIN--Reaksi yang jarang--tetapi mengancam jiwa (dimulai 3–5 hari setelahnya terapi dimulai).
- Secara klinis, merah, plak nyeri berkembang menjadi nekrosis, lepuh hemoragik, bisul, dan dan seterusnya sebagai akibat dari trombus oklusif pembuluh kulit dan jaringan subkutan (Roujeau dan Stern, 1994).
- Dari individu yang menerima *warfarin*, 1 dari 10.000 akan **mengembangkan nekrosis kulit**.
- *Orang dengan defisiensi protein C (genetik)* --resiko tertinggi.
- Terapi termasuk **menghentikan warfarin**, pemberian **vitamin K**, pemberian **heparin sebagai antikoagulan**, dan **konsentrat protein C** yang dimurnikan.
- Heparin –menyebabkan trombosis dan nekrosis di kulit dan organ lainnya--Dalam kasus ini, penghentian obat dan pengobatan dengan warfarin atau obat antiplatelet berguna.

PSEUDOLYMPHOMA

- Pseudolimfoma yang diinduksi obat berhubungan dengan penyakit yang sangat langka dan berbahaya, yang mensimulasikan limfoma → bulan/tahun stlh terpejan obat.
- Lesi kulit mungkin soliter atau banyak papula merah terlokalisasi atau tersebar luas, plak, atau nodul. Limfadenopati sering terjadi terkait, tetapi juga dapat diisolasi (Callot et al., 1996).
- pseudolimfoma yang diinduksi obat telah dilaporkan dengan **hydantoin, butobarbital, karbamazepin, penghambat ACE, amilorida, dan d-penicillamine** → Eritema nodosum, erupsi akneiformis, lupus eritematosus, psoriasis, erosi oral, alopecia, lipodistrofi, dan banyak manifestasi kulit lainnya juga dapat diinduksi oleh obat-obatan

ASSESSMENT AND REPORTING OF CUTANEOUS ADVERSE DRUG REACTIONS

→ Informasi klinis yang relevan meliputi:

- 1) Distribution of lesions • Face, hands, feet versus thorax and abdomen • Photoexposed versus covered areas
- 2) Number of lesions
- 3) Pattern of individual lesions (macules, purpura, blisters, pustules, etc.)
- 4) Mucous membrane involvement → Penting untuk membedakan apakah kulitnya bagian dari orifisium tubuh terlibat atau jika ada lesi pada selaput lendir (mis., bibir versus mulut, skrotum versus kelenjar di genitalia).
- 5) Duration of the eruption
- 6) Associated symptoms/signs → • Fever • Pruritus • Lymph node enlargement

Kesimpulan

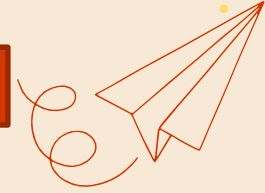
- a) Dokumentasi kasus harus dilengkapi dengan gambar fotografi. Kamera digital atau bahkan ponsel dapat memberikan kemudahan dan dokumentasi yang memadai. Ini akan menjadi yang utama bantuan untuk penilaian retrospektif kasus oleh ahli.
- b) Biopsi kulit tidak berguna pada erupsi ringan, tetapi wajib untuk semua reaksi parah. Ini akan memungkinkan diagnosis validasi retrospektif dan dalam beberapa kasus dapat membantu menyingkirkan penyebab non-obat dari pola reaksi.
- c) Informasi harus diperoleh pada saat kehadiran faktor-faktor yang meningkatkan risiko erupsi obat: Infeksi HIV, infeksi EBV akut, penyakit kolagen pembuluh darah.
- d) Atribusi untuk beberapa obat yang baru dirilis--kasus reaksi kulit yang parah dapat menyebabkan pembatasan penggunaan obat ini→dampak medis dan ekonomi.
- e) menggarisbawahi pentingnya penilaian kasus yang baik, yang harus proporsional dengan keseriusan.

Any question?





REFERENSI



**Mann's
PHARMACOVIGILANCE
third edition**

LAURENCE VALEYRIE-ALLANORE AND
JEAN-CLAUDE ROUJEAU

Thanks

Do you have any questions?
andreywahyudi4@gmail.com
+6281215210725
yourcompany.com



CREDITS: This presentation template was created by **Slidesgo**, including icons by **Flaticon** and infographics & images by **Freepik**