FOLIA PHARMACOTHERAPEUTICA MEI 2021

Focus

Ernstige huidreacties door geneesmiddelen

Ernstige huidreacties door geneesmiddelen (in het Engels *severe cutaneous adverse reactions* of SCARs) kunnen gepaard gaan met uitgesproken morbiditeit en zelfs mortaliteit. We bespreken in dit artikel de belangrijkste types SCARs (Stevens-Johnson syndroom, toxische epidermale necrolyse, DRESS-syndroom en acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustuleuze dermatitis), met telkens een vermelding van de geneesmiddelen die meest in verband zijn gebracht met de desbetreffende SCAR. We bespreken ook de essentiële maatregelen om acute morbiditeit en mortaliteit door SCARs te beperken of te voorkomen, en langetermijngevolgen tegen te gaan: snel herkennen van het probleem, identificeren en stoppen van het verdachte geneesmiddel, en nooit meer opnieuw toedienen van het betreffende geneesmiddel.

Belangrijkste types SCARS

In dit artikel beperken we ons tot de belangrijkste types van ernstige huidreacties door geneesmiddelen (in het Engels *severe cutaneous adverse reactions* of SCARs)

- Stevens-Johnson syndroom (SJS).
- Toxische epidermale necrolyse (TEN, synoniem: Lyell-syndroom).
- DRESS-(*Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*)-syndroom; synoniem: (*drug-induced*) *hypersensitivity syndrome*.
- Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustuleuze dermatitis *(acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP).

De bespreking hieronder is gebaseerd op een overzichtsartikel in *The Lancet* (2017)[1]. Het *Lancet*-artikel gaat ook gedetailleerd in op de diagnose, de genetische factoren, de immunologische mechanismen en de behandeling, maar dit valt buiten het kader van dit artikel. In de "Supplementary appendix" zijn foto's van de verschillende SCAR's gepubliceerd.

Algemeen

- **Epidemiologie**: SCARs zijn zeldzaam, maar zeker SJS, TEN en DRESS kunnen levensbedreigend zijn en gepaard gaan met ernstige, chronische gevolgen. De incidentie van SJS en TEN wordt geschat op 2 gevallen per miljoen personen per jaar. De incidentie van DRESS bij nieuwe gebruikers van bv. anti-epileptica (bv. carbamazepine, fenytoïne, lamotrigine) wordt geschat op 1 geval per 1.000 à 1 geval per 10.000 per jaar.
- De meest SCARs zijn in verband gebracht met een beperkt aantal geneesmiddelen. We vermelden in dit artikel, op basis van de "Supplementary appendix" bij het artikel in *The Lancet*, de "**hoogrisicogeneesmiddelen**" (voor SJS en TEN , en voor AGEP; gebaseerd op resultaten van patiënt-controle onderzoeken) en de "**geneesmiddelen met niet-geclassificeerd risico**" (voor SJS en TEN, voor DRESS en voor AGEP; gebaseerd op case-reports en case series in de literatuur, en op waarschuwingen van het Europees geneesmiddelenbureau EMA en de Amerikaanse *Food and Drug Adminstration* FDA).

  De geneesmiddelen waarvoor in België een *Direct Healthcare Professional Communication* (DHPC) met betrekking tot het risico van SCARs werd rondgestuurd (periode 2011- maart 2021) zijn, wanneer ze nog niet vermeld waren, toegevoegd bij de "geneesmiddelen met niet-geclassificeerd risico".

- **Risicofactoren**: onderliggende aandoeningen (o.a. HIV-infectie, systemische lupus erythematodes) en genetische factoren (onder andere de aanwezigheid van bepaalde HLA-allelen) worden beschouwd als risicofactoren voor SCARs. Voor carbamazepine en oxcarbazepine, abacavir, en allopurinol wordt in de SKP's expliciet aanbevolen om (bij bepaalde bevolkingsgroepen) te screenen voor dragerschap van specifieke HLA-allelen alvorens een behandeling te starten.

- Voor **carbamazepine en oxcarbazepine,** fenytoïne en lamotrigine blijkt het risico van SCARs hoger bij dragers van het HLA-B*1502-allel dan bij personen die geen drager zijn. Dragerschap komt enkel voor bij personen van Aziatische oorsprong. In de SKP van de specialiteiten op basis van carbamazepine en oxcarbazepine wordt aangeraden om waar mogelijk te screenen op aanwezigheid van het HLA-B*1502-allel bij patiënten van Han-Chinese en Thaise herkomst alvorens een behandeling te starten (situatie op 24/03/21). In de SKP's van de specialiteiten op basis van fenytoïne en lamotrigine wordt geen melding gemaakt van pro-actieve screening (situatie op 24/03/21).
- Voor **abacavir** blijkt het risico van SCARs hoger bij dragers van het HLA-B*5701-allel. In de SKP van de specialiteiten op basis van abacavir wordt aangeraden om alle patiënten te screenen op aanwezigheid van het HLA-B*5701- allel alvorens een behandeling te starten (situatie op 24/03/21).
- Voor **allopurinol** blijkt het risico van SCARs hoger bij dragers van het HLA-B*5801-allel. In de SKP van de specialiteiten op basis van allopurinol wordt aangeraden om bij patiënten van Han-Chinese, Koreaanse en Thaise herkomst te screenen op aanwezigheid van het HLA-B*5801- allel alvorens een behandeling te starten (situatie op 24/03/21).

Steven-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN)

- **Karakteristieken.**
  - SJS en TEN zijn beide varianten van epidermale necrolyse. Ze onderscheiden zich naargelang het percentage van het lichaamsoppervlak dat getroffen is door huidloslating: < 10 % voor SJS, > 30 % voor TEN. Bij een huidloslating van 10 tot 30% spreekt men van een intermediaire vorm "SJS-TEN".
  - De huidreacties betreffen samenvloeiend erytheem, blaren en huidloslating (Nikolsky fenomeen), met aantasting van de mucosa. De huidreacties worden frequent voorafgegaan door achteruitgang van de algemene toestand, koorts, influenza-achtige symptomen, symptomen ter hoogte van de ogen, neus, keel en oren, en pijn ter hoogte van de huid. [N.v.d.r.: deze algemene symptomen kunnen in het begin weinig uitgesproken zijn.] Merkers van lever- en nierschade kunnen stijgen, en necrose van long- en maagdarmepitheel kan optreden.
- **Medicamenteuze oorzaken:**
  - In ongeveer **70% van de gevallen van SJS en TEN wordt een oorzakelijk geneesmiddel geïdentificeerd**. In 15% van de gevallen wordt een medicamenteuze oorzaak onwaarschijnlijk geacht. Infectie met *Mycoplasma pneumonia* is eveneens geassocieerd met SJS en TEN, vooral bij kinderen.
  - Interval tussen start van het oorzakelijke geneesmiddel en de symptomen: 4 à 28 dagen.
  - **Hoogrisicogeneesmiddelen**:
    - allopurinol;
    - de anti-epileptica carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital en lamotrigine [**nota**: voor lamotrigine werden in Folia januari 2020 een aantal maatregelen vermeld om het risico van ernstige huidreacties te voorkòmen (bv. dosis slechts geleidelijk verhogen, ook na een onderbreking)];
    - NSAID's van de oxicamgroep (meloxicam, piroxicam, tenoxicam);
    - sulfamiden: co-trimoxazol; sulfadiazine; sulfasalazine;
    - sertraline;
    - diverse: efavirenz; etravirine; nevirapin
  - **Geneesmiddelen met niet-geclassificeerd risico**: ambroxol en broomhexine [zie ook Folia juli 2015], atazanavir, atezolizumab, bendamustine, bortezomib, bumetanide, capecitabine, doxycycline, epoëtines, febuxostat, galantamine, gejodeerde contrastmiddelen; ipilimumab, lenalidomide, levetiracetam, modafinil, moxifloxacine, nivolumab, pantoprazol, paracetamol, pembrolizumab, rituximab [n.v.d.r.: ook meldingen met perampanel. Er wordt vermoed dat het verhoogde risico met paracetamol eerder zou kunnen verklaard worden doordat paracetamol werd ingenomen bij het optreden van de eerste symptomen (pijn, koorts) van SJS of TEN.].
- **Aanpak**
  - SJS en TEN zijn urgenties, met nood voor dringende, gespecialiseerde aanpak in het ziekenhuis (intensievezorgen-afdeling, brandwondencentrum). De aanpak is vooral symptomatisch en ondersteunend, met gespecialiseerde wondzorg.
- **Prognose**
  - Het mortaliteitsrisico bedraagt in de acute fase minstens 10% voor SJS, en ongeveer 40% voor TEN.

- Globaal, voor beide aandoeningen, werd in Europa een acute-fase mortaliteit in het ziekenhuis berekend van 22%. De mortaliteit is hoger bij patiënten met maligniteiten [n.v.d.r.: gevorderde leeftijd verhoogt ook het risico van overlijden).
- Na 1 jaar werd een globale mortaliteit voor SJS en TEN berekend van 34% (24% voor SJS en 49% voor TEN).

  - De langetermijngevolgen treffen vooral de huid, de ogen, de longen, de mond en tanden, en de genitaliën. Psychiatrische gevolgen zijn o.a. PTSD (post-traumatisch stress syndroom). [N.v.d.r.: het is belangrijk om eventuele oogschade in een vroeg stadium te diagnosticeren en te behandelen. Anders is er risico van synechieën (verklevingen tussen aangrenzende oogstructuren), die kunnen leiden tot onomkeerbare blindheid.]

DRESS-(Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms)-syndroom

- **Karakteristieken.**
  - DRESS omvat heterogene klinische symptomen, bestaande uit orgaanaantasting (vooral de lever), al dan niet met huidreacties (maculo-papuleuze rash, erythrodermie, faciaal oedeem en oedeem ter hoogte van de extremiteiten, purpura, pustels en soms focale mucosa-aantasting), en biologische afwijkingen (o.a. eosinofilie). De prodromale fase (met koorts, lymfadenopathie, influenza-achtige symptomen, brandende pijn, jeuk) kan tot 2 weken voor de huidreacties optreden. DRESS-syndroom kan leiden tot reactivatie van bepaalde herpesvirussen [n.v.d.r.: tot zelfs maanden nadien].

    Bij meer dan 80% van de patiënten is de **lever** aangetast (vooral cytolyse, soms cholestase of beide, en zelden fulminant leverfalen) Ook de **nieren** (interstitiële nefritis), **longen** (dyspnoe, hoest, eosinofiele pneumonitis, zelden respiratoir falen) en het **hart** (myocarditis, pericarditis) kunnen aangetast zijn. Zelden zijn er neurologische of musculaire stoornissen.

- **Medicamenteuze oorzaken:**
  - Het interval tussen start van het oorzakelijke geneesmiddel en de symptomen bedraagt 2 tot 6 weken.
  - Er worden in het Lancet-artikel geen “hoogrisicogeneesmiddelen” gedefinieerd.
  - **Geneesmiddelen met niet-geclassificeerd risico**: abacavir; allopurinol; amitriptyline; bepaalde anti-epileptica (carbamazepine, oxcarbazepine, fenytoïne, fenobarbital, gabapentine, lamotrigine, zonisamide, n.v.d.r.: ook meldingen met perampanel); bepaalde antibiotica (amikacine, cefepim, co-trimoxazol, minocycline, streptomycine, vancomycine); bendamustine; bosentan; dapson; febuxostat; gejodeerde contrastmiddelen; (hydroxy)chloroquine; ibuprofen; leflunomide; modafinil; nevirapine; olanzapine; omeprazol; prasugrel; regorafenib; sulfasalazin
- **Aanpak**
  - DRESS-syndroom is een urgentie, met nood voor dringende, gespecialiseerde aanpak in het ziekenhuis. De aanpak is vooral symptomatisch en ondersteunend, met de nodige huidzorg.
- **Prognose**
  - Het mortaliteitsrisico bedraagt in de acute fase 5 à 10%, vooral door letsels aan het hart of de longen en ernstige hematologische afwijkingen.
  - De incidentie van langetermijngevolgen (vooral auto-immuunziekten) wordt geschat op 11,5%.

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustuleuze dermatitis (*acute generalized exanthematous pustulosis*, AGEP)

- **Karakteristieken.**
  - Talrijke kleine, vooral niet-folliculaire steriele pustels die ontstaan op een onderliggend uitgebreid oedemateus erytheem, soms neigend tot erythrodermie. Huidplooien (oksels, lies), romp en bovenste extremiteiten worden eerst aangetast. De huidreacties treden op gelijktijdig met hoge koorts en leukocytose. Zelden is er ook aantasting van de orale mucosa en van orgaanaantasting (vooral lever, nieren en longen).
- **Medicamenteuze oorzaken:**
  - Het interval tussen start van het oorzakelijke geneesmiddel en de symptomen bedraagt 2 tot 11 dagen.
  - **Hoogrisicogeneesmiddelen**:
    - antibiotica: aminopenicillines (amoxicilline), de chinolonen, de antibacteriële sulfamiden, de macroliden;
    - (hydroxy)chloroquine;
    - diltiazem;
    - terbinafine.

  - **Geneesmiddelen met niet-geclassificeerd risico**: allopurinol, ambroxol en broomhexine [zie ook Folia juli 2015], cetirizine en levocetirizine, flucloxacilline, galantamine, gejodeerde contrastmiddelen, hydroxyzine, paracetamol [n.v.d.r.: het is niet uit te sluiten dat het verhoogde risico met paracetamol eerder zou kunnen verklaard worden doordat paracetamol werd ingenomen bij het optreden van de eerste symptomen (pijn, koorts) van AGEP].
- **Prognose en aanpak**
  - AGEP is meestal voorbijgaand en goedaardig, maar aanpak door een ervaren team is aangewezen wanneer er sprake is van uitgebreide of ernstige orgaanaantasting. Er zijn geen langetermijngevolgen beschreven.

Wat zijn de essentiële maatregelen om acute morbiditeit en mortaliteit door SCARs te beperken of voorkomen, en langetermijngevolgen tegen te gaan?

- Snel herkennen en diagnosticeren van het **type SCAR**.
- Identificeren en onmiddellijk stoppen van het **verdachte/oorzakelijke geneesmiddel**. Voor de identificatie zijn het ogenblik van starten van het geneesmiddel en het ogenblik van optreden van de eerste symptomen belangrijk. Let op: een geneesmiddel met lange halfwaardetijd dat gestopt werd vóór de start van de symptomen, moet ook nog verdacht worden.
- **Niet meer opnieuw toedienen** van het verdachte geneesmiddel.

Specifieke bronnen

1 Duong TA, Valeyrie-Allanore L, Wolkenstein P et al. Severe cutaneous adverse reactions to drugs (Seminar)*The Lancet* 2017;390:1996-2011 (doi: https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)30378-6) + Supplementary appendix

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
Ellen Van Leeuwen (Universiteit Gent).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.