



Ernstige cutane geneesmiddelenreacties

H. Röckmann

Geneesmiddelenallergie is geassocieerd met een significante morbiditeit en mortaliteit. Daarom zijn aandacht, kennis, stellen van de juiste diagnose en uiteindelijk vermijden van het causale middel cruciaal om ernstige reacties bij toekomstige behandelingen te voorkomen. Hierbij is het belangrijk om vooral ernstige reacties met hoge mortaliteit zoals anafylaxie (immediate type reactie) en ernstige cutane vertraagde-type reacties zoals DRESS (*Drug Rash with Eosinophilia En Systemic Symptoms*), TEN (*Toxic Epidermal Necrolysis*) en AGEP (*Acute Gegeneraliseerde exantheemateuse Pustulose*) te kunnen diagnosticeren en het causale geneesmiddel te identificeren.

Ernstige cutane geneesmiddelenreacties (SCAR; *Severe Cutaneous Advers Reactions*) zijn zeer zeldzaam, echter de mortaliteit is wel significant, waarbij de mortaliteitscijfers uiteen lopen van respectievelijk 5% (AGEP), 2-10% (DRESS) tot 30% (TEN). Er is mogelijk sprake van onderrapportage. Pathomechanistisch ligt bij de deze reacties een vertraagd-type T cel reactie ten grondslag, waarin geneesmiddelenspecifieke T-cellen en hun specifieke cytokines deze allergische reactie reguleren naar het specifieke fenotype.

Ernstige cutane geneesmiddelenreacties presenteren zich in eerste instantie als exantheem met een acuut optredende huid-eruptie met een uitgebreide distributie van erythemateuze maculae en/of papels met verschillende mate van confluentie tot plaques. Voordat de zeer vaak voorkomende en waarschijn-

lijkere diagnose van een ongecompliceerd maculo-papuleus geneesmiddelenexantheem (MPE) gesteld kan worden, dienen andere ernstige exantheemen met blaren/loslating, pustels of specifieke orgaan betrokkenheid wel uitgesloten te worden. Hierbij is het belangrijk om in een vroege fase van de reactie, waar het huidbeeld (soms nog) niet duidelijk tot expressie is gekomen te letten op *alert signals/danger signs* die mogelijk wijzen op een ernstige cutane geneesmiddelenreactie.

Specifieke vroege signalen die wijzen op het ontstaan van een SJS/TEN zijn kleine vesikels of crustae, grijs-paarse kleur van de huidlaesies, pijnlijke of brandende huid en slijmvliesafwijkingen naast koorts en malaise. Bij het optreden van hemorragische erosies op slijmvliezen en (uitgebreide) huidloslating, is duidelijk sprake van een ernstige reactie met een differentiaal-

Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

diagnose van SJS/TEN. Bij de differentiaaldiagnosen van SJS/TEN is het belangrijk om ook te denken aan een *gegeneraliseerde bulleuze fixed drug reactie* en een geneesmiddelen-geïnduceerde lineaire IgA dermatose.

Bij een DRESS lijkt het huidbeeld vaak op een MPE met confluërende maculo-papels, echter is er vaak progressie tot een uitgebreid (>50 % lichaam oppervlakte) exantheem met daarnaast faciaal oedeem. Ook kunnen pustels optreden. Bij de overweging DRESS is het belangrijk om (zo nodig herhaald) laboratoriumonderzoek in te zetten voor onderzoek naar eosinofilie en orgaanbetrokkenheid van lever en nieren. Biochemische labafwijkingen zijn kenmerkend voor DRESS, echter kan de sequentie van de verschillende symptomen en laboratoriumafwijkingen zeer variabel zijn.

AGEP in de vroege fase is beter te onderscheiden van een MPE gezien de typische presentatie binnen 1-2 dagen na geneesmiddelenexpositie met uitgebreid erytheem, vaak in de flexuren, met duizenden niet-folliculaire kleine pustels die ook kunnen confluëren.

Acute koorts met 38,5°C of hoger wordt vaak gezien bij zowel SJS/TEN, DRESS en AGEP en minder vaak bij MPE.

In het management van ernstige cutane geneesmiddelenreacties heeft het stoppen en blijven vermijden van het/de verdachte geneesmiddel(en) de prioriteit, al dan niet met behulp van een ALDEN-score voor de causaliteit bepaling in geval van SJS/TEN. In principe zijn in geval van deze ernstige reacties huidtesten en provocatietesten gecontra-indiceerd. In vitro-testen zijn gekenmerkt door een zeer lage betrouwbaarheid. Toch kan aanvullende diagnostiek in sommige gevallen wenselijk zijn. Bijvoorbeeld in gevallen, waar meerdere geneesmiddelen verdacht zijn en het (ten onrechte) vermijden van specifieke middelen ook zeer veel nadelen heeft voor de patiënten, dus wanneer een sterke therapiebehoefte een grote rol speelt. Dan kunnen in een ervaren centrum, rekening houdend met het type en de ernst van de reactie, de specifiek betrokken geneesmiddelen getest worden door middel van huidtesten en in-vitro testen. De diagnostiek van ernstige cutane geneesmiddelenreacties in de acute en latere fase is een complex proces gebaseerd op kritische beoordeling van de presentatie in de acute fase van de reactie. Het management hiervan is afhankelijk van het specifieke fenotype van de reactie als ook mogelijke differentiaaldiagnosen.

De tekst is een samenvatting van onderstaande artikelen.

SAMENVATTING

Ernstige cutane geneesmiddelen reacties zijn zeldzaam, maar kunnen levensbedreigend zijn. Deze vertraagd type reacties manifesteren zich met verschillende specifieke exanthenen, met of zonder orgaanbetrokkenheid, waarbij geneesmiddel-specifieke T-cellen en hun cytokines de specifieke reactie reguleren. De diagnostiek van een specifiek reactie type is complex en vraagt om een goede gedetailleerde omschrijving van alle symptomen tijdens de acute reactie en resultaten van onderzoeken. Daarnaast is diagnostiek ook zeer beperkt door lage betrouwbaarheid van in-vitro en in-vivo testen, maar ook het hoge risico bij her-expositie. Het management is in hoge mate afhankelijk van het specifieke fenotype van de reactie als ook mogelijke differentiaaldiagnosen.

TREFWOORDEN

toxisch epidermale necrolyse - acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose - drug reactie met systemische symptomen

SUMMARY

Severe cutaneous adverse reactions (SCAR) are relatively uncommon but can be life-threatening. Delayed reactions become manifest as different types of exanthenes, with or without internal involvement, in which the function of drug-specific T cells and their cytokines regulate the type of allergic reaction. Diagnosis of SCAR is a complex process and relies on the clinical description of the acute episode, with the appropriate investigations. Management requires to acknowledge the different phenotypes as well as differential diagnoses. Diagnostic testing is complicated by the risk of fatal outcome of drug re-exposure and the lack of consensus on the optimal acute therapy.

KEYWORDS

SCAR - severe cutaneous adverse reactions

LITERATUUR

1. Ardem-Jones MR, Mockenhaupt M. Making a diagnosis in severe cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2019 Aug;19(4):283-293.
2. Sassolas S, et al. ALDEN, an algorithm for assessment of drug causality in Stevens-Johnson Syndrome and toxic epidermal necrolysis: comparison with case-control analysis. *Clin Pharmacol Ther.* 2010 Jul;88(1):60-8.
3. Brockow, K et al.; EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2019 Jan;74(1):14-27.
4. Jörg L, et al.; Drug-related relapses in drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). *Clin Transl Allergy.* 2020 Nov 23;10(1):52.
5. Pichler W, et al.; Drug hypersensitivity reactions: pathomechanisms and clinical symptoms. *Med Clin N Am* 2010 (94): 645-664.

CORRESPONDENTIEADRES

Heike Röckmann

E-mail: h.rockmann@umcutrecht.nl