



Richtlijn: Management van de acute fase van vertraagd type overgevoeligheidsreacties op geneesmiddelen (samenvatting)

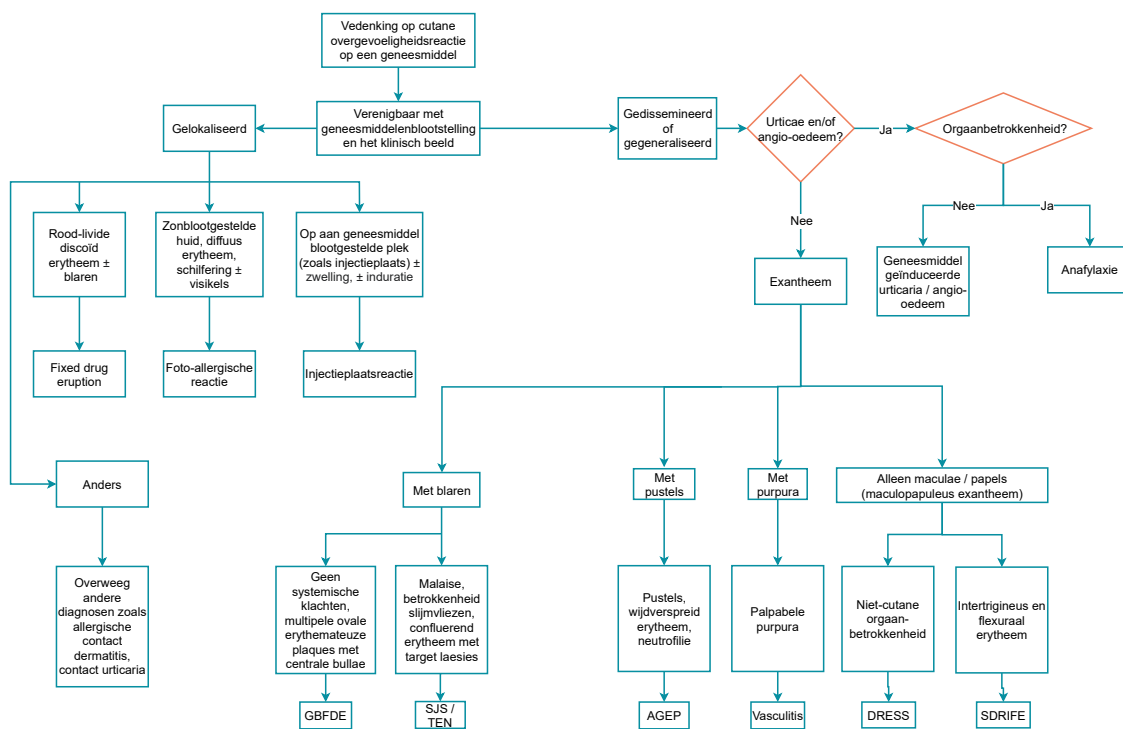
D.M. van Loon¹, H. Röckmann²

In 2023 is de richtlijn 'Management van de acute fase van vertraagd type overgevoeligheidsreacties op geneesmiddelen' afgerond. Deze samenvatting geeft een overzicht van de aanbevelingen.

De richtlijn focust op het in te stellen beleid (management) als een patiënt zich presenteert met een verdenking op een vertraagd type overgevoeligheidsreactie op een geneesmiddel. Daarnaast worden aanbevelingen gedaan ten aanzien van de behandeling van specifieke subtypen: het maculopapuleus exantheem (MPE), de drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) en de acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP).

KLINISCHE SUBTYPES

Wanneer een patiënt zich presenteert met huidafwijkingen die kunnen passen bij een geneesmiddelenreactie, staat het afwegen van de differentiaaldiagnose voorop. De belangrijkste differentiaaldiagnose van een exantheem mogelijk veroorzaakt door geneesmiddelen is een infectieus exantheem, vooral bij antibioticagebruik. Daarnaast kan iedere vorm van een exantheem in het kader van een dermatose (niet geïnduceerd



Figuur 1. Algoritme voor cutane geneesmiddelenreacties, gericht op de belangrijkste typen reacties (naar Brockow, 2019 [1]).

¹ Voorheen arts-onderzoeker NVDV, thans dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, UMC Groningen
² Dermatoloog, afdeling Dermatologie/Allergologie, UMC Utrecht
 namens de richtlijnwerkgroep Geneesmiddelenreacties

door een geneesmiddelenreactie) in de differentiaaldiagnose worden opgenomen.

Wanneer men denkt aan een geneesmiddelenreactie, is het in de eerste plaats van belang het type geneesmiddelenreactie te differentiëren, aangezien dit essentieel is voor de identificatie van het causale geneesmiddel en het verdere beleid. Zie onderstaand algoritme (figuur 1).

EFFECT VAN LABELLEN

Het goed documenteren van een medicatie-allergie is erop gericht te voorkomen dat patiënten worden blootgesteld aan medicatie waarvoor ze allergisch zijn. Bij geneesmiddelenallergie is helaas vaak sprake van verkeerd labelen: misdiagnose, onderdiagnose en met name overdiagnose. 10% van de patiënten krijgt een levenslang label van geneesmiddelenallergie, terwijl bijvoorbeeld bij een vermeende penicillineallergie 90-95% van de patiënten na anamnese en aanvullend onderzoek tolerant blijkt te zijn voor het verdachte geneesmiddel. [2,3]

Onterechte of onjuiste registratie van het label geneesmiddelenallergie kan leiden tot minder behandelopties en meer gebruik van tweede keus medicatie, die potentieel meer toxisch, mogelijk minder effectief, vaak duurder is en in geval van antibiotica kan bijdragen aan antimicrobiële resistentie. In de acute fase van een exantheem verdacht voor een vertraagd type overgevoeligheidsreactie voor geneesmiddelen is het dus uiterst belangrijk kritisch de diagnose te stellen.

AANVULLENDE DIAGNOSTIEK

Om de juiste diagnose te stellen zijn de anamnese en het lichamelijk onderzoek cruciaal. In sommige gevallen kan aanvullende diagnostiek worden overwogen.

- Verricht bij verdenking op DRESS of ter uitsluiting daarvan specifiek laboratoriumonderzoek om de diagnose en de ernst te bevestigen en herhaal dit afhankelijk van de kliniek en het beloop. Dit laboratoriumonderzoek bevat o.a. bloedbeeld (met leukocytdifferentiatie), lever- en nierfunctie.
- Verricht bij de diagnose SJS/TEN specifiek laboratoriumonderzoek om de ernst te evalueren en herhaal het afhankelijk van de kliniek en beloop.
- Overweeg histologisch onderzoek wanneer er twijfel over de diagnose is, een ernstig beloop te verwachten is en/of als de verwachting is dat histologie een relevante differentiaaldiagnose oplevert. Dit kan met name bij verdenking DRESS, SJS/TEN en AGEP het geval zijn.

INDICATIES ALLERGologisch ONDERZOEK

Het is van belang om in de acute fase van de geneesmiddelenreactie te beslissen of een verwijzing voor allergologisch onderzoek geïndiceerd is. Sensitiviteit van eventueel allergologisch onderzoek neemt met de tijd (in maanden) af. Indicaties:

- Uitsluiten/bevestigen van de diagnose bij twijfel over de diagnose;
- Aantonen van het causale middel bij meerdere verdachte geneesmiddelen;
- Het zoeken naar een veilig alternatief geneesmiddel in

geval van (mogelijke) kruisreactiviteit, als de geneesmiddelenreactie reeds bewezen of zeer suggestief is.

IDENTIFICATIE CAUSALE GENEESMIDDEL

In de acute fase is het belangrijk om het causale geneesmiddel zo goed mogelijk te identificeren, dan wel sterk verdachte van minder verdachte geneesmiddelen te onderscheiden. Zorgen voor een volledig medicatieoverzicht (incl. zelfzorgmedicatie en recent gestaakte medicatie) staat hierbij voorop. Bepaal vervolgens het type geneesmiddelenreactie, omdat dit richtinggevend is voor het tijdsinterval waarbinnen gezocht moet worden naar het meest verdachte geneesmiddel. Bepaal tot slot het causale middel of middelen door de verdachte middelen binnen de tijdsrelatie te rangschikken op mate van verdenking (notoriteit). Bij SJS/TEN adviseert de werkgroep gebruik te maken van de ALDEN-score [4] Zie de richtlijn voor een overzicht van beruchte geneesmiddelen met het typische tijdsinterval.

TREATING THROUGH-BELEID

Onder het treating through-principe verstaat men het doorbehandelen met een geneesmiddel, ondanks het optreden van een huidreactie verdacht voor een vertraagd type overgevoeligheidsreactie op een geneesmiddel, óf het introduceren van een geneesmiddel waarbij men verwacht dat er een geneesmiddelenreactie op zal treden welke met treating through-strategie benaderd zal worden. Aanbevelingen:

- Kies na een bewezen geneesmiddelexantheem bij voorkeur voor een gelijkwaardig, niet kruisreagerend, alternatief geneesmiddel.
- Overweeg doorbehandelen met het verdachte geneesmiddel - bij sterke behandelindicatie en geen gelijkwaardig alternatief voorhanden, - met zorgvuldige afweging van risico en baten (uitsluiten van contra-indicaties) en altijd in nauw overleg met de hoofdbehandelaar en patiënt.
- Licht de patiënt voor start van de treating through-behandeling voor over de alternatieven en eventuele risico's en documenteer dit in het dossier. Evalueer tijdens de behandeling de klachten en overweeg laboratoriummonitoring.
- Stop treating through bij (onacceptabele) verergering van het huidbeeld of bij aanwijzingen voor progressie met orgaanbetrokkenheid zonder evidente andere verklaring.

BEHANDELING

Voor de aanbevelingen ten aanzien van de behandelingen van onderstaande geneesmiddelenreacties is een uitgebreide literatuursearch gedaan. De uitkomst van het vergelijkend onderzoek is beoordeeld volgens GRADE; echter het merendeel van het bewijs betrof niet-vergelijkende voor- en nastudies.

Maculopapuleus exantheem (MPE)

Geneesmiddel geïnduceerd maculopapuleus exantheem is de meest voorkomende geneesmiddelenreactie en zeer variabel in beloop en ernst. Wat betreft de behandeling wordt aanbevolen om het uitlokkende middel te staken als het doorbehandelen met het verdachte geneesmiddel niet zinvol is. Overweeg bij een mild maculopapuleus exantheem met

weinig beperkingen in het dagelijks leven geen aanvullende behandeling te geven – het is zelflimiterend – of slechts te starten met topicale corticosteroiden (klasse II-IV) en/of orale 2^e generatie antihistaminica. Bij een uitgebreid maculopapuleus exantheem met ernstige beperkingen kan men systemische corticosteroiden overwegen.

DRESS

Een drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) is een potentieel levensbedreigende reactie waarbij een huidreactie – meestal een maculopapuleus exantheem – wordt gezien en inwendige organen (meestal de lever) betrokken zijn. Aanbevelingen:

- Staak het uitlokkende middel in overleg met patiënt en voorschrijvend arts zo spoedig mogelijk.
- Overleg bij DRESS met internist(-allergoloog), kinderarts(-allergoloog) of ander aanpalend specialisme en overweeg opname.
- Overweeg bij milde DRESS (geen of milde orgaanbetrokkenheid, weinig beperking voor de patiënt) topicale corticosteroiden (klasse III-IV) 1-2 maal daags.
- Start bij patiënten met DRESS en ernstige orgaanbetrokkenheid systemische corticosteroiden: start prednison of een equivalent van prednison 0,5-2 mg/kg/dag tot er klinische verbetering is en een duidelijke tendens van verbetering van de laboratoriumwaarden. Bouw vervolgens in de daaropvolgende 6-12 weken af.
- Overweeg oraal ciclosporine te starten bij een contra-indicatie of onvoldoende effect van systemische corticosteroiden of onvermogen om corticosteroiden af te bouwen. Dosering 4-5mg/kg/dag (afbouwen afhankelijk van beloop en te verwachten herstel).
- Evalueer het effect van de behandeling afhankelijk van de ernst van de DRESS dagelijks tot wekelijks (klinisch beeld en laboratoriumonderzoek).

AGEP

Acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulose (AGEP) wordt gekenmerkt door het plotseling ontstaan van talrijke kleine, voornamelijk niet-folliculaire, steriele huidpustels die ontstaan binnen grote gebieden van een rode gezwollen huid. De huidrupties jeuken vaak en gaan gepaard met koorts, hoofdpijn, een hoog aantal neutrofielen en eosinofielen in het bloed. Zeldzame gevallen met long- en beenmergbetrokkenheid zijn bekend. De betrokkenheid van deze organen verdwijnt echter typisch tegelijk met de huidrupties, vaak binnen een week nadat het uitlokkende middel is gestaakt. AGEP vertoont vaak een mild beloop: meestal gaat het niet gepaard met levensbedreigende complicaties, hoewel superinfecties ernstig of zelfs levensbedreigend kunnen zijn. Aanbevelingen:

- Staak het uitlokkende middel meteen bij een bevestigde diagnose of een sterke verdenking.
- Overweeg bij milde AGEP met weinig beperkingen in het dagelijks leven te starten met slechts topicale corticosteroiden (klasse II-IV).

- Overweeg bij uitgebreide AGEP met ernstige beperkingen in het dagelijks leven te starten met een predniso(lo)n stootkuur. De dosering is afhankelijk van ernst en/of uitbreiding.
- Evalueer het effect van de behandeling dagelijks tot wekelijks, afhankelijk van de ernst.

De richtlijn is gepubliceerd op de richtlijndatabase (https://richtlijndatabase.nl/richtlijn/overgevoeligheidsreacties_op_geneesmiddelen/startpagina_.html) op 21-08-2023.

SAMENSTELLING RICHTLIJNWERKGROEP

dr. H. Röckmann (voorzitter, dermatoloog), prof. dr. Th. Rustemeyer (dermatoloog), dr. A.J. Oosting (dermatoloog), drs. M. ter Avest (ziekenhuisapotheker in opleiding), drs. G.H.P.R. Slabbers (kinderarts), dr. G.F.H. Diercks (patholoog), drs. Z. Tempels-Pavlica (internist-allergoloog), dr. I. Terreehorst (internist-allergoloog), dr. A.A.J.M. van der Ven (internist-allergoloog-immunoloog), prof. dr. R. Aarnoutse (ziekenhuisapotheker).

TREFWOORDEN

Allergie – geneesmiddelenovergevoeligheid type IV reactie – DRESS – AGEP – MPE - management - acute fase

GEMELDE BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Brockow K, Ardern-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74(1):14-27.
2. Macy E. Addressing the epidemic of antibiotic “allergy” over-diagnosis. *Ann Allergy Asthma Immunol*. (124) 2020 Dec 550-7.
3. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy*. 2014 Apr;69(4):420-37.
4. Sassolas B, Haddad C, Mockenhaupt M, 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.

CORRESPONDENTIEADRES

Heike Röckmann

E-mail: h.rockmann@umcutrecht.nl