

Dit document omvat de volgende diagnoses

- | | |
|----------------------------|--|
| 1. EEM minor en major | Erythema Exsudativum Multiforme |
| 2. SJS/TEN | Stevens Johnson Syndroom / Toxische Epidermale Necrolyse |
| 3. DRESS | Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms |
| 4. AGEP | Acute Generaliseerde Exanthemateuze Pustulose |
| 5. GvHD acuut en chronisch | Graft versus Host Disease |
| 6. SSSS | Staphylococcal Scalded Skin Syndrome |

Let op: bulleuze dermatosen ontbreken in dit document.

Elke diagnose wordt in de volgende hoofdstukken behandeld: Pagina

1. Anamnese	2
2. Lichamelijk onderzoek	3
3. Aanvullend onderzoek	12
4. Differentiële diagnose	16
5. Therapie	19
6. Beloop	22
7. Mortaliteit	23
8. Bijlage / criteria	24
1a. Stroomdiagram 'rash' i.c.m. koorts (Bologna)	
1b. Karakteristieken major drug-induced eruptions (Bologna)	
1c. Differentiële diagnose exantheem medicamenteus (Bologna)	
2. Wondbehandeling: UMC Groningen protocol	
3. Oculaire adviezen: UMC Groningen protocol	
4. Adviezen t.b.v. orale slijmvliezen: UMC Groningen protocol	
5a. Berekening BSA volwassen regel van 9	
5b. Berekening BSA kinderen	
6. SJS/TEN: ALDEN-algoritme	
7. SJS/TEN: EuroSCAR-study	
8. SJS/TEN: SCORTEN-score	
9. DRESS: RegiSCAR score	
10. DRESS: overzicht veroorzakende medicatie	
11. AGEP: diagnostic score from EuroSCAR study	
12. Epicutaan allergologisch onderzoek na SCAR (Bologna)	
13. Stroomdiagram SJS/TEN protocol UMC Groningen 2020	
14. Receptuur mondholte behandeling GvHD (AMC)	

Referenties:

- | | |
|---|------------------------------------|
| - Huidziekten.nl | Versie: 23-09-2021 |
| - SJS-TEN protocol UMCG versie 2020 | A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie) |
| - Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018 | Y.Y.J. Gent (dermatoloog) |
| | M.V. Starink (dermatoloog) |
- Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)
- Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.*

1. ANAMNESE

Algemeen

- Datum start klachten.
- Prodromale klachten (koorts, malaise, bovenste luchtwegklachten) en datum start hiervan.
- Actuele en gestaakte medicatie inclusief indicatie en start- en stopdatum.
- Alternatieve therapieën en 'over the counter' medicatie.
- Eerdere geneesmiddelenreactie? Zo ja, op welk middel.
- Infecties: herpes simplex virus (labialis of genitalis), mycoplasma pneumoniae?
- Datum + lokalisatie ontstaan eerste huid/slijmvliesafwijkingen (ogen, mond, neus, genitaliën).

Specifiek

1. EEM:

- Recidiverende herpes simplex virus infectie?
- Mycoplasma pneumoniae?

2. + 3. + 4. SJS/TEN, DRESS, AGEP:

- Actuele en gestaakte medicatie (zie tijdsrelatie).
 - o Let op: vraag ook gestaakte medicatie uit o.b.v. verwacht tijdsbeloop.
- Aziatisch? Met name Han Chinezen sterk verhoogd risico bij gebruik allopurinol, carbamazepine en Dapson.
- Progressie, pijnklachten (teken van epidermale necrolyse).

5. GvHD:

Komt vooral na allogene stamceltransplantatie voor. In zeldzame gevallen komt dit ook na autologe stamceltransplantatie voor.

- Voorgeschiedenis:
 - o Allogene stamceltransplantatie + datum transplantatie.
 - o Autologe stamceltransplantatie bij M Kahler.
 - o Donor lymfocyten infusie (DLI).
- GvHD screening:
 - o Huid: huiduitslag, jeuk, pijn.
 - o Mond: beslag op tong, sicca klachten. Genitale mucosa.
 - o Ogen: korrelig gevoel, roodheid, wazig zicht.
 - o Longen: kortademigheid, hoestklachten.
 - o Darmen: krampen, diarree (meestal frequent en waterig), misselijkheid, braken.

6. SSSS:

- Infectiefocus (S. Aureus) zoals keel-neusklachten, oculaire klachten of pulmonale klachten.

Tijdsrelatie tussen start geneesmiddel/transplantatie en optreden klachten

1. EEM: niet beschreven.

2. SJS/TEN: 7 tot >24 dagen na start. Echter, kan ook veel sneller indien patiënt medicament al reeds heeft gehad. Let op: kan zelfs op paracetamol zijn wat patiënt al jaren af en toe probleemloos heeft gebruikt in het verleden. Kunnen vertraagd optreden na meerdere behandelcycli met immuuntherapie met checkpoint remmers (anti-CTLA4, PD-1, PD-L1) (mean 6-7 weken).

3. DRESS: 12 tot >50 dagen na start.

4. AGEP: 1-5 dagen na start.

5. Graft versus host: geen tijdslimiet tussen transplantatie of donor lymfocyten infusie.

6. SSSS: n.v.t.

Referenties:

- Huidziekten.nl
 - SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
 - Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018
- Versie: 23-09-2021
A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)
Y.Y.J. Gent (dermatoloog)
M.V. Starink (dermatoloog)
- Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)
- Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.*

Overig:

- Maculopapuleus exantheem: 7-11 dagen na start.
- Fixed drug reaction: 1-3 dagen na start.

2. LICHAMELIJK ONDERZOEK

Klinisch beeld:

1. EEM

Typische schietschijf laesies: bevatten 3 of meer kleuren/zones en soms palpabel. Centraal vaak dusky. Vroege schietschijf laesies nog 2 kleuren/zones, zogenaamde 'iris laesie', die later transformeren naar de 'bull's eye'. Soms sprake van slechts enkele 'bull's eye' bij lichamenlijk onderzoek terwijl de rest van de laesies achterlopen; dus algehele lichaamsinspectie uitvoeren. Alle laesies ontstaan *vaak* binnen 24 uur en zijn volledig ontwikkeld rond 72 uur. Individuele laesies zijn gefixeerd op dezelfde plek gedurende 7 dagen of langer.

Lokalisatie: vooral distale extremiteiten, met name dorsale zijde armen en handen en gelaat. Handpalmen, nek en borst zijn eveneens veel voorkomende locaties. Tevens op plekken met zonblootstelling en op ellebogen en knieën (vaak gegroepeerd). Köbner fenomeen kan optreden. LET OP: maculeuze atypische schietschijf laesies die 2 kleuren/zones bevatten en vaak onscherp begrensd zijn, kunnen gezien worden bij SJS/TEN.

Let op oculaire klachten, niet tijdig onderkennen kan oogschade veroorzaken.

EEM major: mucosale betrokkenheid.

EEM minor: geen mucosale betrokkenheid.

Systemische klachten zoals koorts en artralgie vrijwel altijd bij major; zelden of beperkt bij minor. Renale, hepatische of hematologische afwijkingen zijn zeldzaam bij EEM major, dit wijst meer richting SJS/TEN.

Oorzaak:

- Meestal herpes simplex virus of Mycoplasma pneumonia.
 - o Geschat: bij circa 50% van de patiënten speelt herpes labialis (meestal HSV type 1, maar HSV type 2 wordt ook beschreven) een rol.
 - o Optreden van herpes labialis kan voorafgaand, gelijktijdig of juist na het ontstaan van de huidafwijkingen.
 - o Meestal treedt herpes labialis 3-14 dagen op voordat de huidafwijkingen ontstaan.
- Verder vooral virale en bacteriële infecties, soms ook geneesmiddelen.

Zie verder tabel hieronder/volgende pagina.

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

PRECIPITATING FACTORS IN ERYTHEMA MULTIFORME		
Infections (approx. 90% of cases)	Viral	• Herpes simplex virus (HSV-1, HSV-2) • Parapoxvirus (orf) • Vaccinia (smallpox vaccine) • Varicella zoster virus (chickenpox) • Adenovirus • Epstein-Barr virus • Cytomegalovirus • Hepatitis virus • Coxsackievirus • Parvovirus B19 • Human immunodeficiency virus
	Bacterial	• <i>Mycoplasma pneumoniae</i>* • <i>Chlamydophila</i> (formerly <i>Chlamydia</i>) <i>psittaci</i> (ornithosis) • <i>Salmonella</i> • <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	Fungal	• <i>Histoplasma capsulatum</i> • Dermatophytes
Drugs (unusual)		Primarily: • Nonsteroidal anti-inflammatory drugs • Sulfonamides • Anticonvulsants • Other antibiotics, e.g. aminopenicillins • Allopurinol
Exposures (unusual)		• Poison ivy
Systemic disease (rare)		• Inflammatory bowel disease • Lupus erythematosus† (Rowell syndrome) • Behçet disease†
*Also precipitating factor for Stevens–Johnson syndrome and isolated oral mucositis. †May be a pattern of cutaneous lesions in the disease rather than a precipitating factor.		

NB: Ook beschreven bij immuuntherapie met checkpoint remmers (anti-CTLA4, PD-1, PD-L1)
 Referentie: Bologna tabel 20.2

2. SJS/TEN

De eerste 1-3 dagen kunnen prodromale klachten optreden: koorts, stekend gevoel ogen en/of pijn bij het slikken. Dit is vaak vooruitlopend op cutane afwijkingen. Eruptie start vaak in gelaat en bovenzijde romp en proximale zijde armen met progressieve confluerende erythemateuze, dusky rode of purpurische maculae van onregelmatige vorm en grootte. Distale zijde armen en benen vaak gespaard, maar handpalmen en voetzolen daarentegen wel geregeld betrokken. Tijdens behandeling met immuuntherapie met checkpoint remmers (anti-CTLA4, PD-1, PD-L1) kan er sprake zijn van een langere prodromale fase bestaande uit een maculopapuleus exantheem waarbij er pas na meerdere cycli sprake is van blaarvorming.

Soms kan het dusky gekleurde centrum een targetlaesie-like macula geven, echter 2 kleuren/zones, niet palpabel en onscherp begrensd (zoals bij EEM wel het geval is). Indien de epidermale necrose progressief is en leidt tot uiteindelijk fullthickness epidermale necrose, dan evolueren de dusky rode maculae tot een karakteristieke grijze tint. Dit proces ontwikkelt zich in uren, maar duurt soms enkele dagen. Door deze necrose ontstaat tussen dermis en epidermis blaarvorming: slappe blaren die gemakkelijk kunnen uitbreiden als gevolg van tractie met bijvoorbeeld een duim (Nikolsky 1).

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

De huid imponeert als nat sigarettenpapier dat gemakkelijk weggetrokken kan worden bij minimaal trauma; hieronder bevindt zich gemakkelijk bloedende dermis.

“Sterkere” blaren kunnen voorkomen, maar dan eigenlijk alleen palmoplantair waar de epidermis dikker is.

Erytheem en erosies van wang, oculaire en genitale mucosae zijn bij >90% van de patiënten aanwezig.

Mucosale betrokkenheid kan leiden tot verminderde intake door pijn, fotofobie, conjunctivale synechiae (verkleving) en pijnlijke mictie. Epitheliale necrolyse kan uitbreiden tot en met epitheel van de tracheobronchiale tractus (bij 25%) en gastro-intestinale tractus wat klinisch kan leiden tot dyspnoe en diarree.

Klinische entiteit:	SJS	SJS / TEN	TEN
Primaire laesies	Paars-rode laesies Vlakke atypische schietschijf laesies	Paars-rode laesies Vlakke atypische schietschijf laesies	Slecht afgrensbare erythemateuze plaques Epidermale loslating, spontaan of door wrijving
Distributie	Geïsoleerde laesies, confluerend (+) op gelaat en romp	Geïsoleerde laesies, confluerend (++) op gelaat en romp	Geïsoleerde laesies, confluerend (+++) op gelaat, romp en elders
Slijmvlies	Aangedaan	Aangedaan	Aangedaan
Systemische symptomen	Gewoonlijk	Altijd	Altijd
Aangedaan lichaamsoppervlak (BSA)	< 10 %	10 – 30 %	> 30 %

Referentie: *huidziekten.nl*

Percentage aangedaan (Body Surface Area (BSA); zie bijlage 5)

- SJS: <10%
- SJS/TEN: 10-30%
- TEN: >30%

Hoe te bepalen: alleen de reeds losgelaten huid/epidermis en te verwachten loslating middels positief Nikolsky 1 worden bij elkaar opgeteld. Zie bijlage 5 voor hulp bij schatting BSA. Op diverse plekken dient dus Nikolsky 1 bepaald te worden. Oftewel, erythemateuze gebieden met negatieve Nikolsky 1 tellen niet mee bij percentage aangedaan. NB overschatting vindt vaak plaats.

3. DRESS

Start vaak als morbilliform exantheem dat later oedemateus kan worden met hierbij folliculaire accentuatie. Ook kunnen worden gezien: vesikels, stevige bullae door dermaal oedeem, zowel folliculaire- als niet-folliculaire pustels (20%), erythrodermie en purpura. Gezicht, bovenzijde romp en extremiteiten zijn meestal de eerst betrokken gebieden. Gezichtsoedeem treedt frequent op. Lymfadenopathie en soms artralgie of zelfs artritis. Viscerale betrokkenheid van met name de lever (80%). Cave hepatitis.

Interstitieel nefritis, myocarditis, interstitiële pneumonitis, myositis, thyreoïditis en zelfs eosinofiele infiltratie cerebraal zijn mogelijk.

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immunotherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

4. AGEP

Acute rash, gedissemineerd, soms met voorkeur voor huidplooien en/of het gelaat, bestaande uit talrijke niet-folliculaire steriele enkele millimeter grote pustels op een ondergrond van oedemateus erytheem. Kan jeuk of branderig gevoel geven. Hoge koorts.

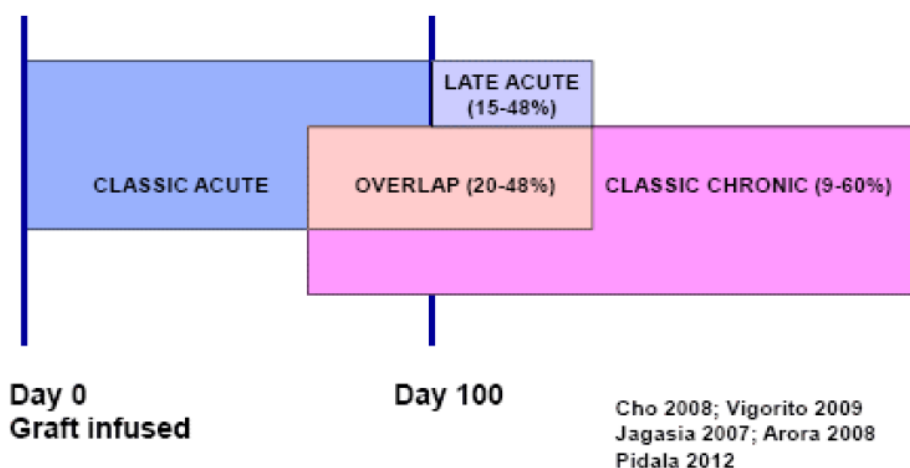
Op de hand- en voetruggen gegroepeerd, op de romp meer diffuus verspreid. Niet op orale mucosa, handpalmen of voetzolen. Vaak koorts.

Bij circa 50% van de patiënten ook oedeem gezicht en handen, purpura, vesikels, bullae, erythema multiforme-like laesies en mucosale betrokkenheid.

Meer dan 90% medicatie geïnduceerd, maar kan ook reactief op o.a. enterovirale infectie.

5. Graft versus host

Acute- en chronische GvHD zijn niet strikt van elkaar gescheiden, maar kunnen overlappen.



Acute GvHD:

Meestal binnen 100 dagen na transplantatie of DLI, maar daarna ook mogelijk, vooral tijdens afbouwen of na stoppen immuunsuppressie. Morbilliform exantheem met een initiële voorkeur voor acrale gebieden zoals handen, voeten, onderarmen en oren. Folliculocentrisch patroon kan worden gezien. Wisselend sprake van jeuk. Soms hemorragisch aspect a.g.v. trombocytopenie. Behoudens cutaan ook regelmatig gastro-intestinale (misselijkheid, diarree, buikpijn) en hepatische betrokkenheid (stijging levertransaminasen, cholestase enzymen (AF en gamma-GT) en bilirubine). Mate van uitgebreidheid bepaalt klinische stadium (zie tabel hieronder). Klinische stadium niet verwarren met histologische stadium!

Tabel: Klinische classificatie acute GvHD huid

Stadium	Huid
0	Geen rash
1	Maculopapuleuze rash < 25% lich. opp.
2	Maculopapuleuze rash 25-50% lich. opp.
3	Maculopapuleuze rash > 50% lich. opp.
4	Gegeneraliseerde erythrodermie + bullae

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

CLINICAL STAGING AND HISTOLOGIC GRADING OF ACUTE GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE					
Stage	Skin	Liver	Gut	Grade	Histologic
1	Erythematous macules and papules, <25% BSA	Bilirubin 2 to <3 mg/dl	Diarrhea, 500–1000 ml/day, or persistent nausea	I	Focal vacuolar change of basal keratinocytes
2	Erythematous macules and papules, 25–50% BSA	Bilirubin 3–6 mg/dl	Diarrhea, 1000–1500 ml/day	II	Grade I <i>plus</i> necrotic keratinocytes in the epidermis and/or hair follicle and a dermal lymphocytic infiltrate
3	Erythematous macules and papules (>50% BSA) to generalized erythroderma	Bilirubin 6–15 mg/dl	Diarrhea, >1500 ml/day	III	Grade II <i>plus</i> fusion of basilar vacuoles to form clefts and microvesicles
4	Generalized erythroderma with bulla formation	Bilirubin >15 mg/dl	Severe abdominal pain with or without ileus	IV	Grade III <i>plus</i> large areas of separation of epidermis from dermis

Table 52.2 Clinical staging and histologic grading of acute graft-versus-host disease (GVHD). Overall, grade I GVHD represents stage 1 or 2 cutaneous GVHD but no liver or gut involvement, while grades II–IV require internal involvement. BSA, body surface area.

Referentie: Bologna

Chronische GvHD:

Meestal na 100 dagen post-transplantatie. Kan in feite alle organen treffen met sterk wisselende presentatie en mate van activiteit. Cutaan onder andere reticulair erytheem, roze tot paarse papels en plaques met schilfering wat doet denken aan lichen planus. Verder kunnen psoriatiforme plaques, keratosis pilaris-like folliculair erytheem, lichen sclerosus-like plaques (inclusief morfea en diepe sclerose), subacute cutane LE-like eruptie, en poikiloderma optreden. Mucosa frequent betrokken (onder ander Wickhamse striae); niet alleen oraal maar ook genitaal.

Tabel: Signs and symptoms of chronic GvHD

Organ or Site	Diagnostic (Sufficient to Establish the Diagnosis of Chronic GVHD)	Distinctive (Seen in Chronic GVHD, but Insufficient Alone to Establish a Diagnosis of Chronic GVHD)	Other Features*	Common (Seen with Both Acute and Chronic GVHD)
Skin	Poikiloderma Lichen planus-like features Sclerotic features Morphea-like features Lichen sclerosus-like features Eosinophilic fasciitis	Depigmentation Xerosis Papulosquamous rash Vitiligo-like	Sweat impairment Ichthyosis Keratosis pilaris Hypopigmentation Hyperpigmentation	Erythema Maculopapular rash Pruritus
Nails		Dystrophy, longitudinal ridging, splitting, or brittle features, onycholysis, pterygium unguis, nail loss (usually symmetric; affects most nails)		
Scalp and body hair		New onset of scarring or nonscarring scalp	Thinning scalp hair, typically patchy,	

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immunotherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

		alopecia (after recovery from chemoradiotherapy), alopecia areata, scaling, loss of body hair	coarse, or dull (not explained by endocrine or other causes) Premature gray hair	
Mouth	Lichen-type features Hyperkeratotic plaques Restriction of mouth opening from sclerosis	Xerostomia Mucocoele Mucosal atrophy Pseudomembranes Ulcers		Gingivitis Mucositis Erythema Pain
Eyes		New onset dry, gritty, or painful eyes. Cicatricial conjunctivitis Keratoconjunctivitis sicca Confluent areas of punctate keratopathy	Photophobia Periorbital hyperpigmentation Blepharitis (erythema of the eyelids with edema)	
Genitalia	Lichen planus-like features Vaginal/meatus/urethra scarring or stenosis Phimosis	Erosions Fissures Ulcers		

Referentie: http://www2.hematologie-amc.nl/MATCH-GVB-013_GvHD_bijlagen#bereiding

Tabel: Organ scoring of chronic GvHD

	SCORE 0	SCORE 1	SCORE 2	SCORE 3
SKIN Clinical features: Maculopapular rash Lichen planus-like features Papulosquamous lesions or ichthyosis Hyperpigmentation Hypopigmentation Keratosis pilaris Erythema Erythroderma Poikiloderma Sclerotic features Pruritus Hair involvement	No Symptoms	<18% BSA with disease signs but NO sclerotic features	19-50% BSA OR involvement with superficial sclerotic features "not hidebound" (able to pinch)	>50% BSA OR deep sclerotic features "hidebound" (unable to pinch) OR impaired mobility, ulceration or severe pruritus

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

Nail involvement				
MOUTH	No symptoms	Mild symptoms with disease signs but not limiting oral intake significantly	Moderate symptoms with disease signs with partial limitation of oral intake	Severe symptoms with disease signs on examination with major imitation of oral intake

Referentie: http://www2.hematologie-amc.nl/MATCH-GVB-013_GvHD_bijlagen#bereiding

Classificatie van cGvHD:

Criteria voor chronische GvHD diagnose:

- 1 diagnostisch kenmerk.
- 1 onderscheidend kenmerk+ bevestiging biopsie of test.

Score (0-3: mild/matig/ernstig) voor (8) organen/weefsels:

➔ huid, mond, ogen, longen, maagdarmsstelsel, lever, spieren/gewrichten en genitaal.

NB berekenhulp: <https://vademecum.hematologie.nl/berekeningen/>

Classificatie afhankelijk van score:

- Mild: ≤ 2 orgaanlokalisaties (long uitgesloten), met maximaal orgaan score 1.
- Moderate:
 - ≥ 1 orgaanlokalisaties, maximaal orgaanscore 2.
 - ≥ 3 orgaanlokalisaties, maximaal orgaanscore 1.
 - Longlokalisatiescore 1.
- Severe:
 - Orgaanscore 3 in welk orgaan dan ook.
 - Longlokalisatie score ≥ 2 .

6. SSSS

Wordt door dezelfde toxines van de S. Aureus veroorzaakt als bulleuze impetigo, echter bij bulleuze impetigo is dit lokaal en bij SSSS is er sprake van hematogene verspreiding. Daarom zijn huidkweken van bullae vaak negatief, en dient juist het primaire focus gekweekt te worden. Bloedkweken vaak negatief bij kinderen, bij volwassenen soms positief (bacteriëmie).

Komt met name voor bij zuigelingen en jonge kinderen die de toxines renaal nog niet voldoende kunnen klaren (met name neonaten) en/of gebrek aan toxine-neutraliserende antilichamen hebben. Volwassenen met nierinsufficiëntie en/of immunosuppressie kunnen ook SSSS ontwikkelen. Infectiefocus van S. Aureus is vaak de nasofarynx of conjunctivae. Bij volwassenen staphylococce pneumonie of bacteriëmie.

De toxines binden en splijten desmogleïne 1 wat zorgt voor onderbreking van de granulaire epidermale laag met blaarvorming als gevolg.

Vaak prodromaal malaise, koorts, prikkelbaarheid en bij aanraking pijnlijke huid. Tevens bijvoorbeeld ook purulente rhinorrhoe of conjunctivitis.

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

Erytheem start vaak op hoofd, met soms ook oedeem, en in de plooien. Uitbreiding naar rest van lichaam binnen 48 uur. Huid krijgt gerimpeld aspect als gevolg van vorming van slappe, steriele bullae. Nikolsky sign 1 is positief.

Klassiek begint het in de plooien met exfoliatie waarbij vochtige huid en vernisachtige crustae worden gezien. Tevens peri-orificiale crustae en radiale fissuren.

Geen slijmvliesbetrokkenheid.

Verschil TEN en SSSS

	SSSS	TEN
Oorzaak	Infectie met toxine-producerende S. Aureus	Vaak medicatie
Leeftijd	Hoofdzakelijke zuigelingen en jonge kinderen	Hoofdzakelijk volwassenen
Histologie	Splijting granulaire laag in de epidermis; (vrijwel) afwezigheid inflammatoir infiltraat dermis	Dermale-epidermale splijting met epidermale necrose; dermis heeft variabel inflammatoir infiltraat
Distributie rash	Gegeneraliseerd met accentuatie in de flexuren	Vaak gespaarde gebieden aanwezig
Slijmvliesbetrokkenheid	Niet betrokken	Ja, erosief
Nikolsky 1	Positief bij ogenschijnlijk onaangedane huid	Positief bij sommige gebieden, lastig op te wekken
Gelaat	Periorale en peri-oculaire crustae en radiale fissuren met milde gelaatszwelling	Erosief en crustae op lippen

Referentie: Bologna, tabel 74.7

SSSS:	TEN:
subcorneaal splijtingsniveau	subepidermaal splijtingsniveau
Tzanck acantholyse	Tzanck geen acantholyse
geen necrotische keratinocyten	necrotische keratinocyten
Nikolsky fenomeen aangedane en gezonde huid positief	Nikolsky fenomeen alleen in aangedane huid positief
vooral bij kinderen	vooral bij ouderen
geen slijmvliesafwijkingen	wel slijmvliesafwijkingen
goede prognose	slechte prognose
geen verdachte geneesmiddelen	geneesmiddelen gebruik
begin in plooien	gedissemineerd (toxicodermie distributie)

Referentie: huidziekten.nl

Referenties:

- Huidziekten.nl

- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020

- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

Slijmvlies betrokkenheid:

1. EEM
- minor: afwezig*.
- major: ja*.
2. SJS/TEN: ja.
3. DRESS: niet aangedaan.
4. AGEF: ja bij circa 50% van de patiënten.
5. GvHD: ja, mogelijk.
6. SSSS: niet aangedaan.

* Huidige inzicht: minor geen/nauwelijks slijmvliesbetrokkenheid, major wel slijmvliesbetrokkenheid.

Nikolsky 1:

= *bij lichte wrijving over klinisch gezonde huid, laat de huid los*

SJS/TEN: positief.

Graft versus host: mogelijk.

EEM: negatief.

SSSS: positief, zowel (ogenschijnlijk) gezonde als klinisch aangedane huid.

DRESS: negatief.

AGEF: negatief.

Nikolsky 2:

= *bij druk op een intacte (gespannen) blaas verplaatst de blaas zich zijdelings.*

SJS/TEN, EEM, DRESS, AGEF, GvHD en SSSS: niet relevant, betreffen slappe blaren. Uitzondering handpalmen en voetzolen, dan mogelijk wel stevige blaren met positief Nikolsky 2.

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immunotherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

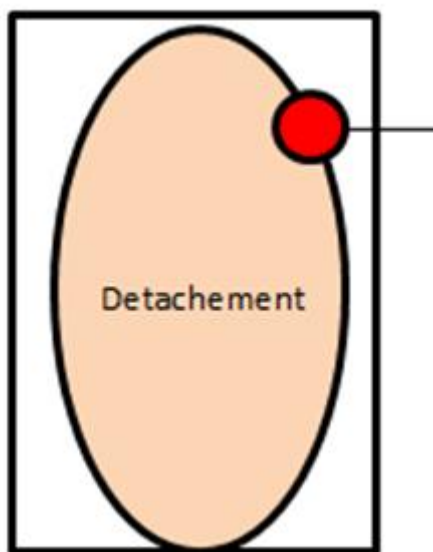
A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

3. AANVULLEND ONDERZOEK

Biopsie (welke locatie) + IF



1. EEM

Diagnose op klinisch beeld, PA kan helpen differentiëren maar is niet 100% specifiek.

- PA (uit target erytheem): apoptose van individuele keratinocyten. Bij verdere ontwikkeling ontstaat milde spongiose en focale vacuolaire degeneratie van de basale keratinocyten. Oppervlakkig dermaal oedeem en perivascuair infiltraat bestaande uit lymfocyten met exocytose in de epidermis. Immunofluorescentie is niet specifiek (en hoeft daarom ook niet routinematig afgenomen te worden): granulaire depositie van IgM en C3 rond oppervlakkige bloedvaatjes en focaal bij dermale-epidermale overgang. Specifieke HSV antigenen kunnen eventueel gedetecteerd worden in de keratinocyten.

Onderscheid met SJS: de dermale inflammatoire component is prominenter bij EEM en de epidermale 'necrolyse' component is discreter. Grote gebieden met necrose over de gehele breedte van de epidermis wordt niet gezien bij EEM.

- Protocol UMC Groningen: PCR HSV van aangedane huid en slijmvliezen afnemen. Tevens keeluitstrijk/sputumkweek op mycoplasma pneumoniae. Overweeg VZV, EBV en CMV diagnostiek.

2. SJS/TEN

- Laboratorium: anemie, lymfopenie, neutropenie (30% van de gevallen) en trombocytopenie (15% van de gevallen); milde stijging leverenzymen. Elektrolytenstoornissen. Advies lab: CRP, Hb, Ht, leukocyten met diff, trombocyten, erythrocyten, natrium, kalium, kreatinine, ALAT, ASAT, G-GT, AF, LDH, totaal eiwit, albumine, glucose, bicarbonaat.
- Microbiologisch onderzoek:
 - o PCR:
 - HSV 1 en 2, VZV, EBV, CMV.
 - Mycoplasma pneumoniae keel/blaren.
 - o Kweken (banaal + candida):

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immunotherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

- Huidlaesies op 3 plaatsen (natte en crusteuze/geïmpetiginiseerde gebieden; om de dag in acute fase).
- Slijmvlieslaesies.
- Kweken op indicatie: urine bij afwijkend sediment, bloed bij temperatuur >38.5, feces, perineum, sputum.
- Zo nodig beeldvormend onderzoek: ECG en X-thorax in twee richtingen.
- PA (bij voorkeur van een recente afwijking/uitbreiding, uit erythemateus gebied. Indien aanwezig ook tweede huidbiopsie overgang blaas): in vroege fase SJS/TEN apoptotische keratinocyten verspreid in de basale en suprabasale lagen van de epidermis. Later stadium van laesioneel biopsie laat een subepidermale blaas zien met hierboven samenvloeiende necrose van de gehele epidermis met een schaars perivasculair infiltraat van voornamelijk lymfocyten.

3. DRESS

- Laboratorium: breed met o.a. bloedbeeld inclusief leukocyten differentiatie (eosinofilie is klassiek aanwezig, maar hoeft niet altijd aanwezig te zijn!), nierfunctie, leverenzymen. Op indicatie leverfunctie, cardiaal onderzoek (ECG), pulmonaal, schildklier etc.; mogelijkheid tot ontwikkelen van interstitiële nefritis, myocarditis, interstitiële pneumonitis, myositis, thyreoïditis, en zelfs eosinofiele infiltratie cerebraal zijn mogelijk.
- Oorzakelijk is medicatie berucht, echter kan ook reactief op re-activatie van HHV-6, HHV-7, EBV en CMV.
- PA (van recente afwijking / uitbreiding): aspecifiek; eosinofielen zijn slechts in 20% van de gevallen in de huid zichtbaar, zelfs bij hypereosinofilie in lab. Een van de kenmerken is dat er meerdere inflammatoire patronen in 1 biopsie kunnen worden gezien zoals eczemateus, grensvlak dermatitis, AGEP-like en EEM-like. Desondanks berust de diagnose op clinicopathologische correlatie, zeker niet op histologie alleen.

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Versie: 23-09-2021
A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)
Y.Y.J. Gent (dermatoloog)
M.V. Starink (dermatoloog)

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immunotherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Tabel – traject van DRESS kan uitgebreid en langdurig zijn!

ASSESSMENT AND LONGITUDINAL EVALUATION OF PATIENTS WITH DRESS (DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS)
Basic laboratory screening during the acute phase with recommended repetitive tests <i>in italics</i>[^]
• <i>CBC with differential, platelet count, peripheral smear for atypical lymphocytes</i> • <i>BUN, creatinine, urinalysis, spot urine for protein:creatinine ratio*</i> • <i>LFTs, creatine kinase (CK), lipase, CRP</i> • <i>TSH, free T4</i> (repeat at 3 months, 1 year, and 2 years) • Fasting glucose (in anticipation of systemic corticosteroids)
Additional testing
• ECG, troponin T, baseline echocardiogram • Quantitative PCR for HHV-6, HHV-7, EBV, CMV • Wright stain of urine for eosinophilia (prior to instituting corticosteroids) • ANA, blood cultures (exclusion criteria in RegiSCAR scoring system) • If hemophagocytic lymphohistiocytosis suspected (see Ch. 91)**[^], ferritin, triglycerides, LDH, BM examination
Further testing based upon laboratory abnormalities or signs and symptoms**
• Liver – PT, PTT, albumin • Renal – albumin, renal ultrasound (if laboratory abnormalities) • Cardiac – ECG, troponin T, echocardiogram • Neurologic – brain MRI • Pulmonary – CXR, PFTs • Gastrointestinal – endoscopy
[^] Testing is more frequent during the acute phase (e.g. twice weekly) with frequency also a reflection of disease severity. Longitudinal evaluation is recommended for at least one year. [*] Allows for immediate assessment for proteinuria. ^{**} Including during longitudinal evaluation.

Table 21.11 Assessment and longitudinal evaluation of patients with DRESS (drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms). BM, bone marrow; BUN, blood urea nitrogen; CBC, complete blood count; CK, creatine kinase; CRP, C-reactive protein; LDH, lactic dehydrogenase; LFTs, liver function tests; PFT, pulmonary function test; PT, prothrombin time; PTT, partial thromboplastin time; TSH, thyroid stimulating hormone.

Referentie: Bologna

4. AGEP

- Laboratorium: bloedbeeld met leukocyten differentiatie, nierfunctie en leverenzymen. Vaak leukocytose met verhoogde neutrofielen en soms eosinofilie. Tijdelijke nierfunctiestoornis. Leverfunctie vaak niet afwijkend.
- PA (van recente en intacte pustel): spongiforme pustels onder stratum corneum. (Fors) oedeem van papillaire dermis en perivascuair gemengd ontstekingsinfiltraat met neutrofielen en soms eosinofielen. In minderheid van de gevallen leucocytolastische vasculitis en foci van necrotische keratinocyten.

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

5. Graft versus Host Disease

NB In principe altijd een huidbiopt afnemen, ook bij laat recidief (na enkele maanden). Dit is van belang voor de behandeling.

Acute GvHD:

- PA (van erythemateus gebied, niet te recent ontstaan): wijdverspreide necrotische keratinocyten, vacuolaire veranderingen van de basale laag en in intensiteit wisselend bandvormig lymfohistiocytair infiltraat in het bovenste deel dermis. Indien huidbiopt wordt afgenomen in vroege fase van acute GvHD kunnen de afwijking nog subtieler zijn; soms slechts beperkt tot de haarfollikel. Histopathologisch moeilijk te onderscheiden van viraal exantheem en geneesmiddeleneruptie. Bij klinisch hoge verdenking, zoals ook gastro-intestinale klachten of hepatische manifestatie, dient wel serieus overwogen te worden te behandelen als acute GvHD gezien prognose hiervan bij geen conclusieve histopathologie.

Chronische GvHD:

- PA (van erythemateus gebied, niet te recent ontstaan, liefst tot in subcutis): klinisch enigszins gevarieerd, zo is ook de histopathologie. Chronische GvHD met epidermale betrokkenheid lijkt op het PA beeld van acute GvHD. Sclerotische vormen van chronische GvHD kunnen gelijke epidermale afwijkingen hebben, of alleen dermale sclerose, subcutis en/of fascie. Verdikking van subcutane vetsepta kan duiden op diepe sclerose waarbij MRI-scan kan bijdragen aan fasciale betrokkenheid detectie.

6. SSSS

- Kweken: huidkweken van bullae vaak negatief, focus zelf dient juist gekweekt te worden. Bloedkweken vaak negatief bij kinderen, bij volwassenen soms positief (bacteriëmie).
- PA: scherpe afgebakende zone met splijting op of onder het niveau van het stratum granulosum. Meestal geen inflammatoire cellen in de bullae. Bovenzijde dermis eveneens geen inflammatoir infiltraat. Gram kleuring negatief. Pemphigus foliaceus heeft gelijkend histopathologisch beeld.

Vriescoupe van blaardak kan direct worden afgenomen, indien dit voor de behandeling *essentieel* is (bijvoorbeeld bij twijfel over de diagnose, zoals moeilijk onderscheid tussen SJS en SSSS. In de dienst moet dan overlegd worden met de dienstdoende patholoog, die eventueel kan overleggen met de orgaanspecifieke patholoog (dermatopatholoog). Afname: zo vers mogelijk blaardak, in petrischaaltje met gaasje met NaCl.

Referenties:

- Huidziekten.nl
 - SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
 - Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018
- Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immunotherapie) (AIOS dermatologie)
- Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.*

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

4. DIFFERENTIELE DIAGNOSE

1. EEM

- Urticaria.
 - o Let op: grote annulaire urticae kunnen aangezien worden voor EEM. Deze 'urticaria multiforme' dient onderscheiden te worden:
 - o <24 uur verdwenen per laesie i.p.v. gefixeerd. Centraal bij EEM laesie epidermale schade in vorm van crusta of vesikel, zie je niet bij urticaria. Oedeem van gelaat, handen en voeten wordt minder vaak bij EEM gezien.
- Fixed drug eruption.
 - o PA gegeneraliseerde fixed drug eruption en EEM zijn gelijkend.
- Acute cutane LE.
- SLE.
 - o Sommige huidafwijkingen bij SLE kunnen schietschijflaesies vormen.
- Kawasaki.
- Erythema annulare centrifugum.
- Vasculitis, meerdere varianten mogelijk.

2. SJS/TEN

NB de eerste 24-36 uur kunnen SJS en TEN lijken op een veel voorkomend viraal exantheem.

- SJS:
 - o Gegeneraliseerde fixed drug eruption.
 - o Erythema multiforme major: PA kan helpen differentiëren.
 - o Auto-immuun blaarziekte.
 - o Kawasaki.
- TEN:
 - o Gegeneraliseerde fixed drug eruption: timing na blootstelling/start medicatie verschilt. PA heeft overlap.
 - o SSSS: kinderen, soms volwassenen; hoger aantastingsniveau epidermis, geen intra-orale afwijkingen. PA subcorneale splijting met niet afwijkende onderliggende epidermis.
 - o Drug-induced lineaire IgA bulleuze dermatose: PA (HE en IF) differentieert.
 - o Lupus erythematosus: lijkt vaak meer op EEM, maar kan ook TEN-achtige presentatie hebben. PA heeft overlap.
 - o AGEP: perifere neutrofilie. PA subcorneale pustels, geen full-thickness epidermale necrose.
 - o DRESS: faciaal oedeem, perifere eosinofilie. PA: soms niet specifiek, maar meestal geen necrose, relatief dens dermaal infiltraat en soms bijmenging eosinofielen.
 - o Ernstige acute GvHD: voorgeschiedenis van stamceltransplantatie. PA overlap.
 - o Toxisch erytheem door chemotherapie: blootstelling aan chemotherapie. Symmetrisch dusky erytheem, vaak betrokkenheid inversa regio's, handen en voeten; minder vaak ellebogen en knieën betrokken. PA minder necrose van de epidermis en aanwezigheid vergrote, atypisch ogende keratinocyten ('busulfan cells')
 - o Gedissemineerde intravasale stolling/purpura fulminans: hemorragische bullae, acrale ischemie/necrose. PA: fibrine trombi in dermale bloedvaten met massale extravasatie van erythrocyten en minimale inflammatie. Eventueel aanwezige necrose van de epidermis is dit secundair aan vasculaire occlusie.
 - o Auto-immuun of paraneoplastische pemphigus.

Referenties:

- Huidziekten.nl
 - SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
 - Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018
- Versie: 23-09-2021
A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)
Y.Y.J. Gent (dermatoloog)
M.V. Starink (dermatoloog)
- Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)
- Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.*

3. DRESS

- Geneesmiddeleneruptie / viraal exantheem.
 - o Viscerale betrokkenheid differentieert hiertussen.
- (Idiopathisch) hypereosinofiel syndroom.
- Lymfoom en pseudolymfoom.

4. AGEF

- Pustulaire psoriasis (Von Zumbusch).
 - o Bijkomende efflorescenties zoals petechiën, purpura, atypische target-like laesies en vesikels zijn meer passend bij AGEF.
 - o Histopathologie is identiek.
 - o NB AGEF komt vaker voor bij patiënten met psoriasis.
- Geneesmiddelenexantheem met pustels.
 - o Is vaker folliculair gerangschikt, is bij AGEF niet het geval.
- TEN bij confluërende pustels.
 - o Histopathologie is onderscheidend.
- DRESS.
 - o Bij DRESS langer lopende evolutie, atypische lymfocytose, hypereosinofilie en viscerale betrokkenheid.

5. Graft versus Host Disease

Acute GvHD

- Viraal exantheem.
- Geneesmiddeleneruptie.
- Palmoplantaire betrokkenheid de eerste 2-6 weken na stamceltransplantatie: toxisch erytheem a.g.v. chemotherapie.
- Engraftment syndroom.

NB onderscheid dient gemaakt te worden tussen acute GvHD en engraftment syndroom (ES). ES is een tijdelijk probleem dat plaatsvindt rondom op gang komen van transplantaat, meestal binnen 7 dagen na de transplantatie (95% van de gevallen). Klinische klachten bestaan uit erythemateuze maculae en plaques (>25% BSA), koorts en pulmonaal oedeem (X-thorax) met hypoxie. Zie tabel hieronder (pagina 18). Bij verdenking ES dient een cito huidbiopt te worden afgenomen en overleg plaats te vinden met de hematoloog (direct, dus nog voordat uitslag huidbiopt bekend is). Behandeling middels orale corticosteroïden en (profylactisch) antibiotica zal direct worden overwogen. NB Histopathologisch zijn ES en GvHD gelijkend.

Referenties:

- Huidziekten.nl
 - SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
 - Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018
- Versie: 23-09-2021
A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)
Y.Y.J. Gent (dermatoloog)
M.V. Starink (dermatoloog)
- Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immunotherapie) (AIOS dermatologie)
- Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.*

CLINICAL FEATURES OF ENGRAFTMENT SYNDROME VERSUS ACUTE GRAFT-VERSUS-HOST DISEASE (GVHD)		
Clinical feature	Engraftment syndrome	Acute GVHD
Type of transplant	Autologous or allogeneic	Allogeneic
Exanthem	Yes	Yes
Pruritus	Variable	Variable
Fever	Yes	Uncommon
Peripheral eosinophilia	Variable	Variable
Diarrhea	No	Yes
Transaminitis/cholestasis	Uncommon	Yes
Pulmonary edema	Yes	No
Weight gain	Yes	No
Renal insufficiency	Variable	No
Encephalopathy	Uncommon	No
Rapid response to corticosteroids	Yes	Variable
Timing post-transplant	~10–12 days (coinciding with myeloid recovery)	Peak incidence at 30–40 days

Table 52.5 Clinical features of engraftment syndrome versus acute graft-versus-host disease (GVHD).

Referentie: Bologna

Chronische GvHD:

Uitgebreid met onder andere:

- Lichenoïde geneesmiddelenreactie.
- Auto-immuunziekte zoals lupus, dermatomyositis, morfea, systemische sclerose.
- Viraal exantheem.
- Papulosquameuze dermatosen.

6. SSSS

- Geneesmiddelenreactie.
- Viraal exantheem.
- Zonverbranding.
- Ziekte van Kawasaki.
- Uitgebreide impetigo bullosa.
- Toxic shock syndroom.
- Graft versus host disease.
- Pemphigus foliaceus.

7. Fixed drug eruption

NB Een fixed drug eruption kan ook zeer uitgebreid zijn: generalized bullous fixed drug eruption.

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

5. THERAPIE

1. EEM

- Indien HSV onderliggende trigger: dit behandelen. Vuistregel: antivirale therapie heeft weinig effect indien gestart wordt nadat acute episode EEM reeds actief is.
- Huid lokaal antiseptische behandeling preventief infectie bij erosies (*zie pagina 26 voor UMC Groningen protocol wondbehandeling*).
- Antihistaminica gedurende 3-4 dagen kan zorgen voor vermindering stekend en brandend gevoel van de huid.
- Bij uitgebreide vorm met ook functionele beperkingen: systemische corticosteroïden zoals prednison 0.5-1.0mg/kg/dag gedurende 3-5 dagen of methylprednison pulse (20mg/kg/dag gedurende 3 dagen).
- NB bij recidiverende EEM als gevolg van recidiverende HSV-reactivatie profylaxe antivirale therapie (valaciclovir 1dd 500mg). In zeldzame gevallen bij onvoldoende profylactisch effect hiervan kan gedurende enkele maanden azathioprine 100mg/dag, prednison (0.5mg/kg/dag), ciclosporine, mycofenotalaat mofetil, thalidomide, Dapson en PUVA worden overwogen.

2. SJS/TEN (UMC Groningen protocol)

- Staken verdacht medicament.
- Crescendo fase: dag 1 t/m 3: dexamethason puls therapie i.v. 1,5mg/kg lichaamsgewicht in 100ml NaCl in 30-60 minuten laten inlopen (Dexamethason FNA 20mg/ml).
- Decrescendo fase: alleen ondersteunende medicatie t.b.v. bijkomende co-morbiditeiten. Geen indicatie meer voor dexamethason.
- NB in het kader van behandeling met immuuntherapie met checkpoint remmers (anti-CTLA4, PD-1, PD-L1) kan de immunologische reactie langer aanhouden.
- Lokaal: zie bijlage 2 voor UMC Groningen protocol.
- Advies presentatie Rode Kruisziekenhuis d.d. 23-09-2021: fusidinezuur zalf voorkeur boven Flammazine crème omdat dit meer risico geeft op maceratie van de erosies. Inventarisatiekweken bij aanvang, zowel huid als keel, neus en rectum. Bij positieve kweek keel, neus of rectum dan is risico zeer reël dat deze bacterie ook op de huid in de erosies zal gaan zitten; dit daarom ook behandelen. Vast 2x/week huidkweek afnemen, op indicatie vaker.

3. DRESS

- Staken verdacht medicament.
- Systemische corticosteroïden, met name bij pulmonale en cardiale betrokkenheid, maar ook om dit te voorkomen. Nier- en leverbetrokkenheid reageert vaak minder goed op orale corticosteroïden; multidisciplinaire behandeling met internist.
- Lokale potente corticosteroïden.
- NB bij afbouwen systemische corticosteroïden kunnen recidieven optreden. Soms dienen deze weken tot zelfs maanden gecontinueerd te worden en langzaam te worden afgebouwd.

4. AGEF

- Staken verdacht medicament.
- Lokale corticosteroïden, bij ernstige klachten prednison stootkuur. Dosering afhankelijk van ernst/uitbreiding.

5. Graft versus host

→ Overleg altijd laagdrempelig met de hematoloog (hoofdbehandelaar).

Referenties:

- Huidziekten.nl
 - SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
 - Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018
- Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)
- Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

- Acute GvHD is een zelfversterkend proces en potentieel lethaal, derhalve bij verdenking direct behandelen totdat eventueel tegendeel is bewezen; ook als patiënt geen klachten ervaart zoals jeuk of pijn van de huidafwijkingen!
- Bij overlap GvHD behandelen volgens dominante klinische component (dus acuut of chronisch).

Acute GvHD:

- Indien alleen cutane betrokkenheid (stadium 1 en 2): lokale corticosteroïden.
- Meeste patiënten hebben indicatie voor systemische behandeling:
 - o Oraal prednison of methylprednison (1mg/kg 2dd), vaak naast reguliere immunosuppressiva ter profylaxe zoals tacrolimus oraal.

Tabel: Behandeling acute GvHD

Huid stadium	
0	Geen therapie nodig.
1	- Corticosteroïd creme 1-2 dd op aangetaste gebieden, tot rash verdwenen is. Klasse 2-3 gezicht. Klasse 3-4 lichaam. - Cave fotosensibiliteit huid: zonlicht vermijden (zonwerende crème gebruiken) en fotosensibiliserende medicijnen vermijden (o.a. doxycycline). Bij twijfel: laagdrempelig overleggen met hematoloog: NB: in geval van acute GvHD met meerdere risicofactoren (≥ 3), dan valt vooruitlopende behandeling met prednison 1 mg/kg/dag te overwegen, waarbij de volgende risicofactoren in aanmerking worden genomen: • Donor = MUD (matched unrelated donor) • MUD met een minder dan 10/10 HLA match • Vrouwelijke donor voor een mannelijke patiënt • GvHD profylaxe met alleen ciclo/MMF • Hoog CD3 getal bij infusie ($> 250 \times 10^6$ /kg) • Optreden van GvHD vroeg na transplantatie; vóór herstel van neutrofielen $> 1.0 \times 10^9$/l • Subtherapeutische ciclosporine spiegels na transplantatie; $< 150 \mu\text{g/l}$ op 2 opeenvolgende metingen
2	Bij alleen betrokkenheid van huid (zie huid stadium 1). Bij maagdarmkanaal klachten (500-1000 cc diarree/dag of persisterende nausea zonder diarree met histologisch bewijs voor GvHD in maag/duodenum): Advies aan hematoloog om systemisch prednison te starten: 1 of 2 mg/kg/dag naast de lopende immunosuppressiva.
3 of 4	Advies aan hematoloog om prednison te starten: - Prednison 2 dd 1 mg/kg/d p.o. of i.v. - Opname indien orale intake en medicatie inname niet gewaarborgd.

Referentie: http://www2.hematologie-amc.nl/MATCH-AGH-011_aGvHD

Chronische GvHD:

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

Mild:

Lokale therapie:

- Huid: corticosteroïd creme 1-2 dd (klasse 2 gezicht, klasse 3-4 lichaam) tot rash verdwenen is.
- Oropharynx: dexamethason elixer 0,11 mg/ml 6 dd 10 ml mond spoelen goed 5 min, daarna uitspugen en 15 min niet eten/drinken. Hierbij gebruiken: fluconazol 1dd 50 mg p.o. Indien onvoldoende resultaat na 4 weken: tacrolimuszalf 0.1% in hypromellose 20% 3 dd lokaal appliceren, nadien half uur niet eten/drinken. Bereidingsvoorschrift zie bijlage.

Moderate of ernstig:

- Advies aan hematoloog om systemische immunosuppressiva te starten (niet beperkt tot prednison).

6. SSSS

Systemische antibiotica zoals flucloxacilline of Augmentin volgens (kinder)formularium

(<https://kinderformularium.nl/>). Vaak verbetering in de loop van 2-3 dagen. Blaarvorming kan langer aanhouden doordat toxines nog circuleren. Indien er sprake is van MRSA, dan behandeling in overleg met medisch microbioloog.

Lokale wondbedekker op de erosies: Mepitel.

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

6. BELOOP

1. EEM

Individuele laesie zijn gefixeerd op dezelfde plek gedurende 7 dagen of langer. Hele episode duurt vaak circa 2 weken en herstel is over het algemeen restloos. Post-inflammatoire hypo- en hyperpigmentatie kunnen voorkomen. Let op oculaire klachten, niet tijdig onderkennen kan permanente oogschade veroorzaken (oogarts in consult).

2. SJS/TEN

Re-epithelialisatie start binnen enkele dagen, duurt 3-4 weken. Oculaire klachten zoals fotofobie, branderige ogen, visusstoornis, conjunctivale synechiae of zelfs blindheid kan persisteren bij tot 35% van de TEN-patiënten. Verlittekening en pigmentverschil kan na herstel voorkomen.

3. DRESS

Klachten kunnen weken tot maanden aanhouden. Systemische corticosteroïden als behandeling derhalve (zeer) langzaam afbouwen.

4. AGEP

Laesies persisteren 1-2 weken en worden gevolgd door oppervlakkige desquamatie.

5. Graft versus host

Zeer wisselend, kan chronisch verlopen. Bij acute GvHD is remissie mogelijk.

6. SSSS

Schilfering en desquamatie duurt ongeveer 3-5 dagen, nadien re-epithelialisatie zonder littekenvorming. Met adequate behandeling herstel binnen 1-2 weken, vaak zonder restverschijnselen.

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

7. MORTALITEIT

1. EEM: <5% wordt beschreven in literatuur (echter weinig data voorhanden). EEM major kan zorgen voor orgaanbetrokkenheid, maar is zeldzaam.

2. SJS/TEN:

- SJS: 1-5%.

- TEN: 25-35% ondanks therapie (vaak door secundaire infecties door o.a. *S. Aureus* en *pseudomonas aeruginosa*).

→ zie SCORTEN score in bijlage: dit is een predictor van mortaliteit (bij presentatie) bij de gebruikelijke ondersteunende therapie.

3. DRESS: 2-10% (door hepatitis).

4. AGEP: 1-2%.

5. Graft versus host: kan tussen 40 en 60% van de patiënten treffen, afhankelijk van gastheer- en donorfactoren, en is verantwoordelijk voor 15% van de mortaliteit na transplantatie.

6. SSSS:

- Kinderen: <4%.

- Volwassenen: tot 60%.

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immunotherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

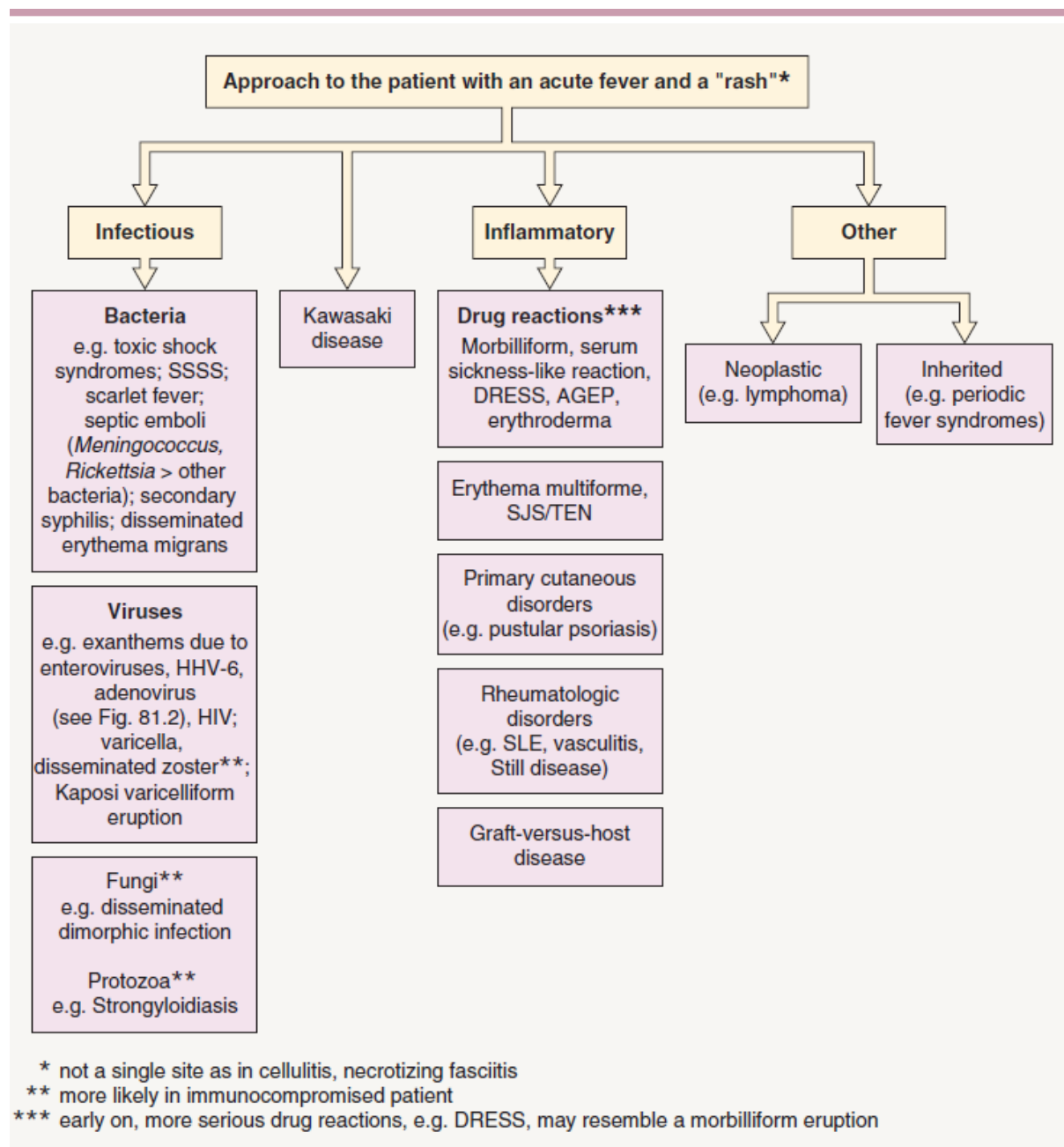
A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

8. BIJLAGE / CRITERIA

Bijlage 1a - Stroomdiagram 'rash' i.c.m. koorts (Bologna)



Referentie: Bologna, figuur 0.12

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immunotherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

Bijlage 1b – Karakteristieken major drug-induced eruptions (Bologna)

CHARACTERISTICS OF MAJOR DRUG-INDUCED ERUPTIONS				
Clinical presentation	Percentage that are drug-induced (%)	Time interval	Mortality (%)	Selected responsible drugs
Exanthematous eruption	Child: 10–20 Adult: 50–70	4–14 days	0	Aminopenicillins Sulfonamides Cephalosporins Anticonvulsants (aromatic) Allopurinol Abacavir Nevirapine
Urticaria	<10	Minutes to hours	0	Penicillins Cephalosporins NSAIDs Monoclonal antibodies Radiocontrast media [†]
Anaphylaxis	30	Minutes to hours	5	
Fixed drug eruption	100	First exposure: 1–2 weeks Re-exposure: <48 hours, usually within 24 hours	0	TMP-SMX NSAIDs Tetracyclines Pseudoephedrine*
Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)	70–90	< 4 days	1–2	β-Lactam antibiotics Macrolides Calcium channel blockers
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS)	70–90	15–40 days	5–10	Anticonvulsants (aromatic) Lamotrigine (especially in combination with valproate) Sulfonamides Abacavir Allopurinol Dapsone Minocycline Nevirapine
Stevens–Johnson syndrome	70–90	7–21 days	5	Sulfonamides Anticonvulsants (aromatic) Lamotrigine Allopurinol NSAIDs NNRTIs, e.g. nevirapine
Toxic epidermal necrolysis			30	

[†]Often anaphylactoid reaction.

*Non-pigmenting.

Table 21.6 Characteristics of major drug-induced eruptions. See Chs 18 and 20 for additional details. NNRTIs, non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors; NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs; TMP-SMX, trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole).

NB: SJS/TEN kunnen vertraagd optreden in het kader van behandeling met immuuntherapie met checkpoint remmers (anti-CTLA4, PD-1, PD-L1) (mean 6-7 weken).

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

Bijlage 1c – Differentiële diagnose exantheem medicamenteus (Bologna)

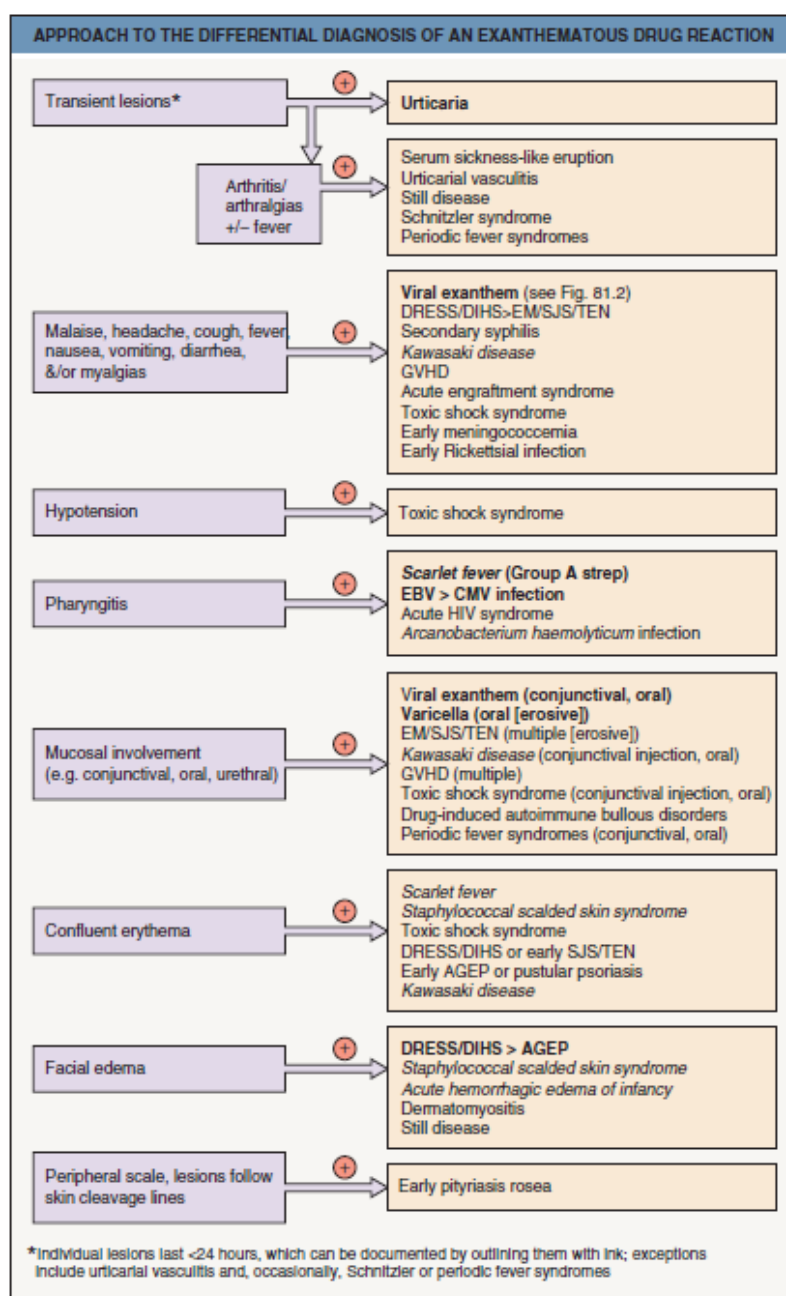


Fig. 21.4 Approach to the differential diagnosis of an exanthematous drug reaction. With a few exceptions (e.g., pityriasis rosea, drug-induced autoimmune bullous disorders), patients with these entities may be febrile. *Entities in italics occur primarily in children.* Toxic shock syndrome can be staphylococcal or streptococcal (see Ch. 74). Drug-induced autoimmune bullous disorders: bullous pemphigoid or linear IgA bullous dermatosis > drug-induced pemphigus. AGEP, acute generalized exanthematous pustulosis; CMV, cytomegalovirus; DIHS, drug-induced hypersensitivity syndrome; DRESS, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; EBV, Epstein-Barr virus; EM, erythema multiforme; GVHD, graft versus host disease; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

Bijlage 2 – wondbehandeling: UMG Groningen protocol

Het is van belang onderscheid te maken in 2 fasen, eerst de **natte fase** en daaropvolgend de **droge fase**, vanwege een andere benadering.

Algemene aandachtspunten: minimaliseer druk- en wrijf krachten vanwege zeer fragiele huid, denk hierbij ook aan bloeddrukmeterband, polsbandje, ECG plakkers etc. Eventueel kan het infuus worden vastgehecht. Informeer iedereen die te maken krijgt met patiënt hierover, werk zo steriel mogelijk, geen mensen met griep/furunkels/koortslip/etc. bij patiënt laten.

Natte fase

Door barrière verlies is sprake van vochtverlies, waardoor verlies van albumine en eiwitten optreedt, en 'afweerlekage' naar binnen. Deze fase wordt gekenmerkt door erosies, blaren en een nattende omgeving. Daarnaast is er dysfunctie in de thermoregulatie, (dreigende) hemodynamische instabiliteit en verhoogde kans op infecties en sepsis.

Algemeen - zorgsetting

- Meerdere verpleegkundigen tegelijk inschakelen, ervaren personeel!
- Streng beschermende isolatie, zo mogelijk speciale unit met sluis.
- Omgevingstemperatuur: 28-32°C, vochtigheidsgraad: 90%, bedtemperatuur: 35°C.
- Disposable overschorten, handschoenen, masker (mond+neus), muts, overschoenen.
- Desinfectie met handen alcohol (bijv. Sterilium) vóór en ná patiëntencontact.
- Bed: Air-fluidized bed-systeem + weegfaciliteit Te bestellen bij Clinitron therapy; Hill

Rom, Hagenweg 1c Postbus 173, 4130 ED Vianen. Telefoon: 0347 323532; Fax: 0347 323500 (tot die tijd op een druk verminderend matras). → in het AMC via wondverpleegkundige te bestellen??

- Hierop 2 steriele groene lakens.
- Patiënt op lakens plaatsen (na wondverzorging erosieve gedeelten rug met fucidine crème en Mepitel One).
- Bovenste steriele groene laken dagelijks verversen.
- Bedekking patiënt met een metalline-laken of niets.
- Door deze procedure blijft de luchtstroom vanuit het bed behouden. Deze heeft een indrogende werking op de huid. De 2 lakens voorkomen vet lekkage naar het inwendige van het 'air-fluidized' systeem.

Huid- en wondverzorging

- Blaren bij voorkeur intact laten, gebruiken als wondbedekker. Evt. opgeschoven schone dunne blaardaken terugplaatsen (als huid eronder erosief is).
- Blaren gevuld met veel vocht op plaatsen met risico op snel stukscheuren evt. draineren. (De huid ontsmetten, een kleine incisie aan de rand van de blaar maken en dan de blaar voorzichtig leegdrukken, blaardak intact laten). Opgekruld blaardak afknippen met steriele schaar.
- Korsten verwijderen met olie/vette zalf (paraffine/vaseline ana, oculentum simplex).

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

- Bedekking erosief deel van de rug met fucidine crème + Mepitel One. Mepitel One blijft zitten tenzij opgekruld, vies, etc. Als productie wondvocht afneemt en huid lijkt te herstellen: Mepilex transfer (Alternatief: Jelonet, deze wordt eenmalig aangebracht. Kleeft meestal vast aan de huid van patiënt en wordt daarom niet verwijderd. Bij genezing laat Jelonet van zelf los.)
- Huid schoonmaken door te deppen met verwarmde NaCl 0,9% oplossing.
- Indien mogelijk: in bad met jodium of Oilatum Plus (herstelfase) Chloorhexidine.
- Insteekopeningen van infusen, katheters etc. regelmatig reinigen met NaCl 0,9%; indien erosief: 4dd fucidine crème.
- 2dd fucidine crème op nattende erosieve laesies en plooien, evt. Mepitel One in plooien, intermitterend met zinkoxide-kalkwater zalf FNA of zinkolie.
- Bij pseudomonas: lokaal kompressen met Prontosan of azijnzuur oplossing 1%.
- Bij gistinfectie: lokaal antimycoticum.

Aandachtspunten bij verzorging slijmvliezen

- Mond: prothese verwijderen, frequente "sips of water", 2 dd spoelen: 10ml chloorhexidine mondspoelsel 0,2% FNA, evt. 4 dd Nystatine® suspensie of tetracycline 5% FNA mondspoelsel. Bij pijn lidocaïne orale gel. Evt. afzuigen slijm.
- Gingiva en tanden: schoonmaken met katoenen wattenstok gedrenkt in chloorhexidine tandgel 1%.
- Lippen: vaseline paraffine minimaal 4dd.
- Ogen: alle korsten invetten met vaseline paraffine, daarna van oogleden verwijderen.
Tot consult oogarts elk uur ogen spreiden en Duratears oogzalf of druppels aanbrengen; regelmatig laten knippen met oogleden. NB met glazen staaf > 4 dd verklevingen tussen conjunctiva en oogleden losmaken (instructie oogarts afwachten)
 - Neus: reinigen met wattenstokje met lauwwarm fysiologisch zoutoplossing en korsten weken met vaseline paraffine.
 - Longen: op indicatie longtoilet met uitzuigen en vernevelen (instructies fysiotherapie).
 - Urogenitale mucosa: schoonhouden bij erosies voorzichtig deppen met NaCl oplossing en zinkoxide 10% eventueel gecombineerd met antimycoticum. Vaseline paraffine iedere 3 uur.
- Vrouw: dilatator/tampon met Mepitel One vaginaal ter voorkoming van verklevingen.
- Man: katheter ter voorkoming van stricturen.

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immunotherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

Droge fase

Bij voldoende herstel van de barrièrefunctie van de huid (→blaren/erosies < 10%).

- Vervanging van Air-fluidized bed door een normaal bed, evt. als tussenfase enkele dagen een low-flow-bed (luchtmatras) en beschermende verpleging opheffen.
- Voornamelijk richten op bevordering van de activiteit en de mobiliteit van de patiënt om verdere spieratrofie te bestrijden. Huidverzorging vindt op de gebruikelijke wijze (zie verzorging huid in natte fase) plaats.
- Zo nodig Mepitel One en Transfer fixeren met fixatiekleding (bijv. struvakous, buisverband bamboehemd van Hekafix).

Verzorging huid- en slijmvliezen (door verpleging):

- Laat losgelaten huid in situ, dreneer pral gespannen blaren.
- Regelmatig wonden schoonmaken met verwarmd steriel water of fysiologisch zout, of chloorhexidine (1/5000).
- Gehele huid (inclusief erosies) invetten met vette emolliens (zoals paraffine): ondersteunt barrièrefunctie en vermindert wrijfkraften.
- Breng op de nattende huidgebieden een antimicrobiële zalf/crème/gel aan (in overleg met microbioloog).
 - Bij pseudomonas: lokaal kompressen met Prontosan of azijnzuur oplossing 1%.
 - Bij gistinfectie: lokaal antimycoticum, zoals ketoconazol crème.
- Wondbedekker Mepitel One op blootliggende dermis, daaroverheen absorberend verband
- Overweeg bij diarree een feces managementsysteem (ter voorkoming van contaminatie van wonden door feces).
- Lippen: vaseline-paraffine.
- Mond:
 - Orale candidiasis: 4dd Nystatine 100.000 units gedurende 1 week of 4dd miconazolgel 5-10 ml gedurende 1 week.
- Ogen: start carmellose oogdruppels (Visidic oogdruppels 1 druppel per oog iedere 2 uur), daarna beleid op advies van de oogarts.
- Oogleden en neus: vaseline paraffine.
- Urogenitaal: vaseline paraffine.
 - Vrouw: dilatator/tampon met mepitel vaginaal ter voorkoming van verklevingen.
 - Man: katheter ter voorkoming van stricturen.

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

Bijlage 3 – Oculaire adviezen: UMC Groningen protocol

In 74% wordt in meer of mindere mate oculaire betrokkenheid gezien bij SJS/TEN. Dit wordt ingedeeld o.b.v. ernst zie onderstaande tabel (*Sotozono et al.*). Oculaire betrokkenheid kan op treden voor of na het ontstaan van de huidafwijkingen. De ernst van de klachten in acute fase is niet predisponerend voor de complicaties op lange termijn.

Adviezen:

- Oogarts in consult tijdens acute fase, dagelijks beoordeling.
- Oogdruppels carmellose of hyaluron.
- Hygiëne m.b.v. NaCl oplossing en pincet. NB gebruik hiervoor geen wattenstaafjes
Bij pijnklachten gebruik van lokaal anestheticum.
- Voorkom blootstelling van cornea aan de lucht indien ogen niet goed sluiten.
- Bacteriële en gist kweek. O.b.v. kweek antibiotische therapie.
- Topicale corticosteroïden dexamethason 0.1% oogdruppels bij schade aan cornea.
- Amnion transplantatie: bij uitgebreide schade of indien oculaire hygiëne niet mogelijk is.

Table 6 Grading scores for acute ocular severity of Stevens–Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis

Grade	Acute ocular manifestations
0 (none)	No ocular involvement
1 (mild)	Conjunctival hyperaemia
2 (severe)	Either ocular surface epithelial defect or pseudomembrane formation
3 (very severe)	Both ocular surface epithelial defect and pseudomembrane formation

Table reproduced from Sotozono et al.⁶²

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

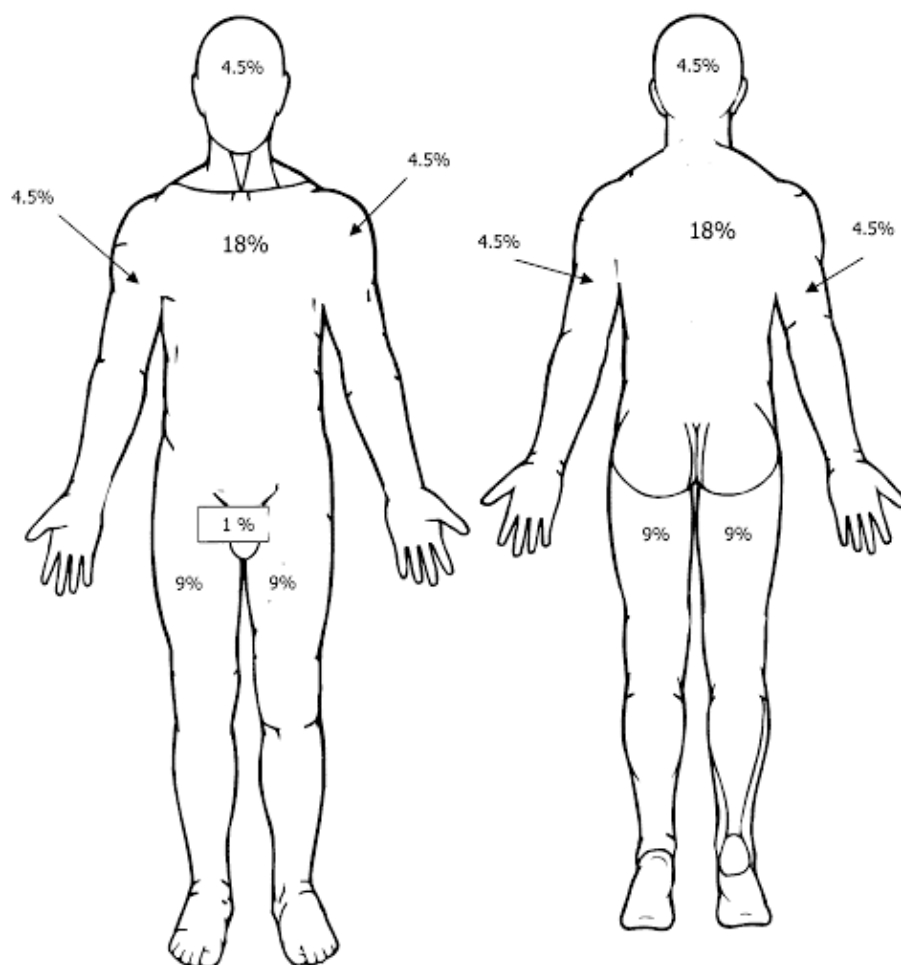
Bijlage 4 – Adviezen t.b.v. orale slijmvliezen: UMC Groningen protocol

Orale betrokkenheid wordt gekarakteriseerd door pijnlijk erytheem met blaarvorming en ulceratie met ontwikkeling van zwarte crustae, ter plaatse van de lippen, tong met soms uitbreiding naar oropharynx, larynx, luchtwegen en oesofagus. Op langere termijn kan orale betrokkenheid leiden tot intra-orale littekenvorming. In 40% ontwikkeld sicca syndroom t.g.v. schade aan speekselklieren.

Adviezen

- Hygiëne mondholte met NaCl.
- Vaseline-paraffine iedere 2 uur.
- Pijnstilling.
- Overwegen topicaal corticosteroïd 4x daags.
- Langzame genezing van orale mucosa kan duiden op een secundaire infectie of reactivatie van HSV.

Bijlage 5a -berekening BSA volwassen regel van 9



Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

Bijlage 5b - berekening aangedane huid in % Body Surface Area (BSA) kinderen

	Leeftijd	0-1 jr	1-4 jr	5-9 jr	10-14 jr	15-18 jr	Erytheem	Blaren/erosies
Lokatie								
Hoofd		19	17	13	11	9		
Nek		2	2	2	2	2		
Romp anterior		13	13	13	13	13		
Romp posterior		13	13	13	13	13		
Nates rechts		2,5	2,5	2,5	2,5	2,5		
Nates links		2,5	2,5	2,5	2,5	2,5		
Genitalia		1	1	1	1	1		
Bovenarm R		4	4	4	4	4		
Bovenarm L		4	4	4	4	4		
Onderarm R		3	3	3	3	3		
Onderarm L		3	3	3	3	3		
Hand R		2,5	2,5	2,5	2,5	2,5		
Hand L		2,5	2,5	2,5	2,5	2,5		
Bovenbeen R		5,5	6,5	8	8,5	9		
Bovenbeen L		5,5	6,5	8	8,5	9		
Onderbeen R		5	5	5,5	6	6,5		
Onderbeen L		5	5	5,5	6	6,5		
Voet R		3,5	3,5	3,5	3,5	3,5		
Voet L		3,5	3,5	3,5	3,5	3,5		
Totaal:								

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

Bijlage 6 – SJS/TEN waarschijnlijkheid verdachte medicijn bepalen o.b.v. ALDEN algoritme

Table 5 Details of the algorithm of drug causality for epidermal necrolysis (ALDEN)

Criterion	Values	Rules to apply	
Delay from initial drug component intake to onset of reaction (index day)	Suggestive +3	From 5 to 28 days	-3 to 3
	Compatible +2	From 29 to 56 days	
	Likely +1	From 1 to 4 days	
	Unlikely -1	>56 Days	
	Excluded -3	Drug started on or after the index day	
		In case of previous reaction to the same drug, only changes for: Suggestive: +3: from 1 to 4 days Likely: +1: from 5 to 56 days	
Drug present in the body on index day	Definite 0	Drug continued up to index day or stopped at a time point less than five times the elimination half-life ^a before the index day	-3 to 0
	Doubtful -1	Drug stopped at a time point prior to the index day by more than five times the elimination half-life ^a but liver or kidney function alterations or suspected drug interactions ^b are present	
	Excluded -3	Drug stopped at a time point prior to the index day by more than five times the elimination half-life ^a , without liver or kidney function alterations or suspected drug interactions ^b	
Prechallenge/rechallenge	Positive specific for disease and drug: 4	SJS/TEN after use of same drug	-2 to 4
	Positive specific for disease or drug: 2	SJS/TEN after use of similar ^c drug or other reaction with same drug	
	Positive unspecific: 1	Other reaction after use of similar ^c drug	
	Not done/unknown: 0	No known previous exposure to this drug	
	Negative -2	Exposure to this drug without any reaction (before or after reaction)	
Dechallenge	Neutral 0	Drug stopped (or unknown)	-2 or 0
	Negative -2	Drug continued without harm	
Type of drug (notoriety)	Strongly associated 3	Drug of the "high-risk" list according to previous case-control studies ^d	-1 to 3
	Associated 2	Drug with definite but lower risk according to previous case-control studies ^d	
	Suspected 1	Several previous reports, ambiguous epidemiology results (drug "under surveillance")	
	Unknown 0	All other drugs including newly released ones	
	Not suspected -1	No evidence of association from previous epidemiology study ^d with sufficient number of exposed controls ^c	
		Intermediate score = total of all previous criteria	-11 to 10
Other cause	Possible -1	Rank all drugs from highest to lowest intermediate score	-1
		If at least one has an intermediate score >3, subtract 1 point from the score of each of the other drugs taken by the patient (another cause is more likely)	
Final score -12 to 10			

<0, Very unlikely; 0-1, unlikely; 2-3, possible; 4-5, probable; ≥6, very probable.

ATC, anatomical therapeutic chemical; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

^aDrug (or active metabolite) elimination half-life from serum and/or tissues (according to pharmacology textbooks, tentative list available in complementary table), taking into account kidney function for drugs predominantly cleared by kidney and liver function for those with high hepatic clearance. ^bSuspected interaction was considered when more than five drugs were present in a patient's body at the same time. ^cSimilar drug = same ATC code up to the fourth level (chemical subgroups), see Methods. ^dSee definitions for "high risk," "lower risk," and "no evidence of association" in Methods, ref. 15 (detailed list available in complementary table).

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

Bijlage 7 – SJS/TEN EuroSCAR-study

Table 5. Practical recommendations and take-home messages for physicians

A few medications are associated with high risks of SJS or TEN. Prescribing one of them requires thorough evaluation of expected benefits.

Nevirapine

Lamotrigine

Carbamazepine

Phenytoin

Phenobarbital

Cotrimoxazole and other anti-infective sulfonamides

Sulfasalazine

Allopurinol

Oxicam-NSAIDs

A delay of 4–28 days between beginning of drug use and onset of the adverse reaction is the most suggestive timing supporting drug causality in SJS or TEN.

In cases of exposure to several medications with high expected benefits, the timing of administration is important to determine which one(s) must be stopped and if some may be continued or re-introduced.

The risks of various antibiotics to induce SJS and TEN are within the same order of magnitude, but substantially lower than the risk of anti-infective sulfonamides.

Valproic acid does not seem to be a major risk factor by itself.

Sulfonamide-related diuretics and antidiabetics do not appear to be risk factors.

NSAID, non-steroidal anti-inflammatory drug; SJS, Stevens-Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

Referentie: Mockenhaupt, M. et al. Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: assessment of medication risks with emphasis on recently marketed drugs. The EuroSCAR-study. J. Invest. Dermatol. 128, 35–44 (2008)

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

Bijlage 8 – SJS/TEN SCORTEN scale

Prognostische factor	Punten	Score TEN
Leeftijd >40 jaar	1	
Hartfrequentie >120/min	1	
Maligniteit	1	
BSA betrokken (oppervlak) >10%	1	
Serum ureum >10 mmol/l	1	
Serum bicarbonaat > 20 mmol/l	1	
Serum glucose >14 mmol/l	1	
<u>Totaal:</u>		

SCORTEN	Mortaliteit (%)
0	1
1	4
2	12
3	32
4	62
5	85
6	95
7	99

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immunotherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

Bijlage 9 - DRESS RegiSCAR score

RegiSCAR scoring system for diagnosing DRESS syndrome

REGISCAR SCORING SYSTEM FOR DRESS			
Criteria	No	Yes	Unknown/ unclassifiable
Fever ($\geq 38.5^{\circ}\text{C}$)	-1	0	-1
Lymphadenopathy (≥ 2 sites; > 1 cm)	0	1	0
Circulating atypical lymphocytes	0	1	0
Peripheral hypereosinophilia	0		0
$0.7-1.499 \times 10^9/\text{L}$ - or - $10-19.9\%^*$		1	
$\geq 1.5 \times 10^9/\text{L}$ - or - $\geq 20\%^*$		2	
Skin involvement			
• Extent of cutaneous eruption $> 50\%$ BSA	0	1	0
• Cutaneous eruption suggestive of DRESS**	-1	1	0
• Biopsy suggests DRESS	-1	0	0
Internal organs involved†	0		0
One		1	
Two or more		2	
Resolution in ≥ 15 days	-1	0	-1
Laboratory results negative for at least three of the following (and none positive): (1) ANA; (2) blood cultures; (3) HAV/HBV/HCV serology; and (4) <i>Chlamydia</i> and <i>Mycoplasma</i> serology	0	1	0
Final score: < 2 , no case; $2-3$, possible case; $4-5$, probable case; > 5 , definite case			
*If leukocytes $< 4.0 \times 10^9/\text{L}$			
**At least two of the following: edema, infiltration, purpura, scaling.			
†Liver, kidney, lung, muscle/heart, pancreas, or other organ and after exclusion of other explanations.			

Table 21.9 European Registry of Severe Cutaneous Adverse [Drug] Reactions

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020

- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immunotherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

Bijlage 10 – DRESS overzicht veroorzakende medicatie

DRUGS ASSOCIATED WITH DRUG REACTION WITH EOSINOPHILIA AND SYSTEMIC SYMPTOMS SYNDROME (DRESS)	
Drug category	Specific drugs
Anticonvulsants	Carbamazepine, lamotrigine* , phenobarbital, phenytoin, oxcarbazepine, zonisamide > valproic acid
Antimicrobials	Ampicillin, cefotaxime, dapsone , ethambutol, isoniazid, linezolid, metronidazole, minocycline , pyrazinamide, quinine, rifampin, sulfasalazine (salazosulfapyridine), streptomycin, trimethoprim-sulfamethoxazole , telicoplanin, vancomycin
Antiretrovirals	Abacavir , nevirapine, zalcitabine
Antidepressants	Bupropion, fluoxetine
Antihypertensives	Amlodipine, captopril
NSAIDs	Celecoxib, ibuprofen
Miscellaneous	Allopurinol** , azathioprine, imatinib, mexiletine, ranitidine, ziprasidone
*Especially when coadministered with valproic acid.	
**Full doses in the setting of renal dysfunction a risk factor.	

Table 21.12 Drugs associated with drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome (DRESS). Most commonly associated drugs are in **bold**. NSAIDs, nonsteroidal anti-inflammatory drugs.

NB ook beschreven bij behandeling met immuuntherapie met checkpoint remmers (anti-CTLA4, PD-1, PD-L1).

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

Bijlage 11 – AGEP Diagnostic score for acute generalised exanthematous pustulosis from

EuroSCAR-study

Legenda: PMN cells zijn neutrofiele granulocyten

Variable	Score
Morphology	
Pustules	
Typical	+2
Compatible with disease	+1
Insufficient	0
Erythema	
Typical	+2
Compatible with disease	+1
Insufficient	0
Distribution	
Typical	+2
Compatible with disease	+1
Insufficient	0
Course	
Mucous membrane involvement	
Yes	-2
No	0
Acute onset	
Yes	0
No	-2
Resolution within 15 days	
Yes	0
No	-2
Fever >38°C	
Yes	+1
No	0
PMN cells >7000 cells/mm ³	
Yes	+1
No	0
Histology	
Other disease	-10
Not representative	0
Exocytosis of PMN cells	+1
Subcorneal and/or intraepidermal nonspongiform or NOS pustules with papillary oedema or subcorneal and/or intraepidermal spongiform or NOS pustules without papillary oedema	+2
Spongiform subcorneal and/or intraepidermal pustules with papillary oedema	+3

Score interpretation - 0: No, 1-4: Possible, 5-7: Probable, 8-12: Definitive AGEP. NOS: Not otherwise specified, AGEP: Acute generalised exanthematous pustulosis, PMN: Polymorphonuclear

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immunotherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

Bijlage 12 – Epicutane allergietest na SCAR (Bologna)

SEVERE CUTANEOUS ADVERSE REACTIONS (SCARs)
Anaphylaxis Anticoagulant-induced skin necrosis Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)/drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) Generalized bullous fixed drug eruption Stevens–Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis

Table 21.1 Severe cutaneous adverse reactions (SCARs).

CUTANEOUS DRUG ERUPTIONS – USE OF PATCH TESTING TO IDENTIFY THE RESPONSIBLE DRUG		
Type of cutaneous drug reaction	% Patch test positivity*	Comments
Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE)	50–80	Positive results most frequently observed with β -lactam antibiotics, clindamycin, erythromycin, pseudoephedrine, contrast agents > allopurinol, H1 blockers
Acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP)	50–60	Positive results most frequently observed with β -lactam antibiotics and pristinamycin > carbimazole/metamizole, ciprofloxacin, clindamycin, diltiazem, metronidazole, morphine, NSAIDs, and pseudoephedrine
Fixed drug eruption	>40	<i>In situ</i> patch test recommended, i.e. at the site of a previous lesion
Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS)	30–60	Should be performed at least 6 months after clinical resolution Positive results primarily observed with abacavir, carbamazepine, proton pump inhibitors, and antituberculous drugs
Exanthematous (morbilliform) drug eruption	10–40	If patch test negative, prick tests can be discussed to increase positivity, depending upon disease severity
SJS/TEN	10–25	Reports of positive results with β -lactam antibiotics, carbamazepine, trimethoprim–sulfamethoxazole, and pseudoephedrine
*Range because results often depend upon particular drug.		

Table 21.7 Cutaneous drug eruptions – use of patch testing to identify the responsible drug. Patch tests are placed on the upper back for 48 hours and read at 3–7 days as with standard patch testing (see Ch. 14). Vehicles are usually petrolatum or alcohol and concentrations are either predetermined (commercially available products) or based upon literature review. SJS, Stevens–Johnson syndrome; TEN, toxic epidermal necrolysis.

Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

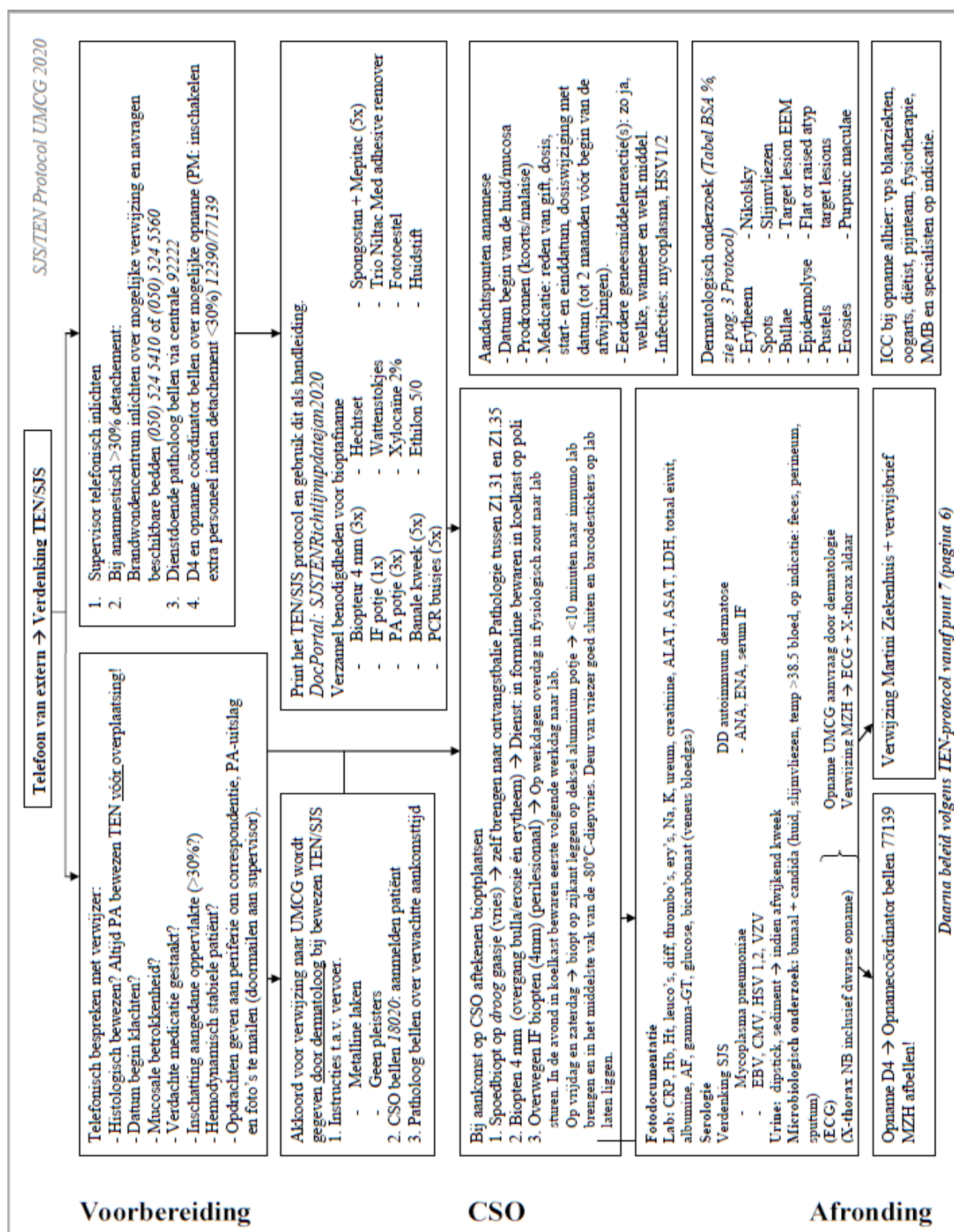
Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

Bijlage 13 - Stroomdiagram SJS/TEN protocol UMC Groningen 2020



Referenties:

- Huidziekten.nl
- SJS-TEN protocol UMC G versie 2020
- Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018

Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)

Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.

Versie: 23-09-2021

A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)

Y.Y.J. Gent (dermatoloog)

M.V. Starink (dermatoloog)

Bijlage 14 – Receptuur mondholte behandeling GvHD

Mondholte:

Lokaal:

- Eerste keus: clobetasol mondspoeling.

- Tweede keus: dexamethason mondspoeling 0,11 mg/ml (voorschrift voor 1000 ml). Da flacon voor mondspoeling. S/ 6 dd 10 cc, 5 minuten spoelen en uitspugen. (Maximale bewaartermijn: 6 maanden). Zie voorbeelden receptuur hieronder.

1. dexamethasoni natrii phosphas 0.00 H2O Ph.Eur.	143,0 mg
2. natrii metabisulfis 0.00 H2O Ph.Ned.8	50,0 mg
3. natrii edetas 2.00 H2O Ph.Eur.	500,0 mg
4. sorbitolum 70 per centum cristallisabile Ph.Eur.	333,0 ml
5. essence frambozen huisnorm	1,0 ml
6. solutio methylparabeni conc FNA huisnorm	6,70 ml
7. aqua ad injectabilia Ph.Eur.	ad1000 ml

- Protopic (tacrolimus) mondzalf. Gewone Protopic zalf 0.1% kan zonder aanpassingen op de lippen worden gesmeerd maar voor hechting aan slijmvlies is het magistrale product met hypromellose beter. Zie voorbeelden receptuur hieronder. De studies zijn uitgevoerd met tacrolimus 0.1% in Orabase.

Receptuur:

Protopic 0.1% 24 g

Hypromellose 4000 mpa.s 6 g

S/ mondzalf, tube 30 g, Gebruik: 3 dd appliceren, met vinger (wang, tandvlees, tongrand, lippen), nadien ½ uur niet drinken of eten. Hierbij machtigingsverzoek indienen voor ziektekostenverzekering.

Aanvullende informatie GvHD op:

Vanuit afdeling Dermatologie AMC: <https://www.huidziekten.nl/zakboek/dermatosen/gtxt/graft-versus-host-disease.htm>

Vanuit afdeling Hematologie AMC:

aGvHD: <http://www2.hematologie-amc.nl/MATCH-AGH-011> aGvHD

cGvHD: <http://www2.hematologie-amc.nl/MATCH-CGH-012> cGvHD

Referenties:

- Huidziekten.nl
 - SJS-TEN protocol UMCG versie 2020
 - Bologna, Schaffer, Cerroni; Dermatology. Elsevier, 2018
- Versie: 23-09-2021
A.S.H.J. Lokin (AIOS dermatologie)
Y.Y.J. Gent (dermatoloog)
M.V. Starink (dermatoloog)
- Met dank aan T. Dos Reis Matos & E. Nur (GvHD, hematoloog) en Y.S. Elshot (immuuntherapie) (AIOS dermatologie)
- Disclaimer: dit betreft geen richtlijn of protocol, maar biedt louter handvatten in de dagelijkse praktijk.*