

Carbamazepine en de kans op ernstige huidreacties

Carbamazepine and the risk of severe cutaneous adverse effects

J. Nicolai

Samenvatting

Een van de zeer ernstige bijwerkingen van carbamazepine is het ontwikkelen van een Stevens-johnsonsyndroom of een toxisch epidermale necrolyse. Dit risico is relatief hoog bij bepaalde humane leukocytenantigenen (HLA)-typeringen, met name bij HLA-B*1502 positiviteit. In West-Europa komt dit nauwelijks voor bij de autochtone bevolking. In Zuidoost-Azië is de frequentie van HLA-B*1502 daarentegen relatief hoog. In een prospectieve studie is bewezen dat screening op HLA-B*1502 zeer effectief is om deze ernstige huidreacties te voorkomen. In dit artikel wordt de huidige stand van zaken op het gebied van HLA-typen en ernstige huidreacties na carbamazepine besproken en advies gegeven hoe dit zo goed mogelijk te voorkomen.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2012;113:129-32)

Summary

One of the severe adverse effects of the antiepileptic drug carbamazepine is the occurrence of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. The risk of these severe adverse effects is increased in case of certain human leukocyte antigen (HLA)-types, especially in case of HLA-B*1502. This HLA-type is scarcely found in the West European caucasian population. However HLA-B*1502 is quite frequently found in populations of Southeast-Asian origin. It has been proven that screening for HLA-B*1502 is very effective in order to prevent these severe cutaneous reactions. In this article the current state of affairs concerning HLA and severe carbamazepine-induced cutaneous reactions are discussed. Furthermore recommendations are given in order to prevent these adverse effects if possible.

Auteur: dr. J. Nicolai, kinderneuroloog, Maastricht Universitair Medisch Centrum.

Correspondentie graag richten aan: dhr. dr. J. Nicolai, Maastricht Universitair Medisch Centrum, afdeling Neurologie, Postbus 5800, 6202 AZ Maastricht. Tel: +31 (0)43 387 50 58, e-mailadres: j.nicolai@mumc.nl.

Belangenconflict: J. Nicolai kreeg eerder financiële bijdragen voor congresbezoek van UCB Pharma. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: Carbamazepine, HLA-B*1502, syndroom van Stevens-Johnson, toxisch epidermale necrolyse.

Key words: Carbamazepine, HLA-B*1502, Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis.

Ontvangen 21 juli 2011, geaccepteerd 17 november 2011.

Inleiding

Het merendeel van u, lezers van het Tijdschrift voor Neurologie en Neurochirurgie, zal redelijk frequent carbamazepine voorschrijven. Behalve als anti-epilepticum is carbamazepine geregistreerd voor de behandeling van neuropathische pijn en van bipolaire stoornissen. In Nederland gebruiken in totaal 44.000 mensen carbamazepine (alle indicaties tezamen; cijfers over 2008). Daarmee is carbamazepine na valproïnezuur het meest voorgeschreven anti-epilepticum.¹

Indien u carbamazepine voorschrijft, zult u uw patiënt inlichten over veel voorkomende bijwerkingen. In de meest recente richtlijn Epilepsie uit 2005 van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie staat bij dosisafhankelijke bijwerkingen vermeld: diplopie, ataxie, sedatie, misselijkheid, wazig zien, hoofdpijn, neutropenie en hyponatriëmie. Onder idiosyncratische bijwerkingen staat vermeld: huiduitslag, Stevens-johnsonsyndroom, agranulocytose, aplastische anemie, hepatotoxiciteit, lupusachtig beeld en pseudolymfoom.²

Maar stel, u ziet morgen een 40-jarige man van Taiwanese afkomst met een lokalisatiegebonden vorm van epilepsie, zou u hem carbamazepine voorschrijven? En als het de in Nederland geboren 8-jarige dochter van deze Taiwanese vader en autochtoon-Nederlandse moeder betreft met eveneens een lokalisatiegebonden vorm van epilepsie?

Bespreking

De bijwerkingen van anti-epileptica worden onderscheiden in twee soorten, namelijk dosisafhankelijke en idiosyncratische bijwerkingen. Idiosyncratische bijwerkingen zijn veelal ernstig en niet te voorspellen. De meest voorkomende idiosyncratische bijwerking van carbamazepine is een allergische huidreactie. Er is een aantal gradaties van huidreacties bij carbamazepinegebruik die van elkaar verschillen in ernst en in frequentie van voorkomen.

De meest voorkomende en tevens meest milde vorm is het maculopapulair exantheem. Dit komt voor bij 5-10% van de personen van West-Europese afkomst die met carbamazepine behandeld worden en verdwijnt spontaan na het staken hiervan.³ Het Stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxisch epidermale necrolyse (TEN) zijn de twee ernstigste huidafwijkingen in dit spectrum.⁴ Bij SJS is er sprake

van een epidermolysen van minder dan 10% van het lichaamsoppervlak. Bij TEN is er sprake van epidermolysen van meer dan 30% van het lichaamsoppervlak. De tussenliggende groep (>10% en <30%) wordt SJS/TEN genoemd.⁴ Bij SJS is de mortaliteit geschat op 1-5%. Bij TEN wordt een mortaliteit van 25-35% beschreven. Van de overlevenden houdt meer dan 50% ernstige restverschijnselen over.⁴ Met name blindheid ten gevolge van corneabeschadiging is een gevreesde complicatie.⁵

In het afgelopen decennium is beschreven dat de incidentie van SJS en TEN bij carbamazepinegebruik in verschillende landen sterk verschilde.⁵ De hoogste incidentie werd beschreven in Zuidoost-Azië met uitzondering van Japan. In Taiwan ontwikkelden 2,5 van de 1000 personen die carbamazepine kregen voorgeschreven SJS of TEN, in de West-Europese landen was dit 10-100x lager.⁵

In 2004 werd voor het eerst een associatie beschreven tussen het HLA-B*1502 en het voorkomen van SJS en TEN bij inwoners van Taiwan.⁶ In een case-controlstudie werd gevonden dat 44/44 (100%) van de onderzochte SJS- en TEN-patiënten HLA-B*1502-positief waren. Slechts 3/101 (3%) van de personen die carbamazepine wel verdroegen, waren HLA-B*1502-positief. Hierop werd een odds ratio van 2.504 berekend.⁶ Opvallend hierbij is dat HLA-B*1502 geen voorspellende waarde had ten aanzien van het optreden van mildere cutane reacties.⁶

Op grond van deze studieresultaten heeft de Food and Drug Administration (FDA) in de Verenigde Staten in december 2007 al aanbevolen om bij patiënten van Zuidoost-Aziatische afkomst of met voorouders van Zuidoost-Aziatische afkomst de HLA-typering te bepalen alvorens met carbamazepine te starten.⁷ Indien de patiënt HLA-B*1502-positief is, is het advies van de FDA om niet met carbamazepine te starten tenzij het te verwachten voordeel van carbamazepine in de behandeling van de epilepsie opweegt tegen het hoge risico.⁷ Dezelfde richtlijn werd daarna ook in Canada en Taiwan uitgegeven.⁸

Er zijn de afgelopen paar jaar verscheidene studies gepubliceerd waarin ook in Thailand en Maleisië werd aangetoond dat HLA-B*1502 een grote risicofactor is voor het ontwikkelen van SJS/TEN na blootstelling aan carbamazepine. Bij Han-Chinezen komt dit HLA-type frequent voor, maar ook in

Indonesië, Singapore, Maleisië, Thailand en de Filipijnen worden hoge percentages beschreven.⁵ In verschillende Indiase deelstaten worden percentages tussen 1-6% beschreven.⁵ Opvallend hierbij is dat in Japan dit HLA-type in een zeer lage frequentie (0.1%) voorkomt.⁵

In april 2011 is in het *New England Journal of Medicine* een prospectieve studie gepubliceerd waaruit bleek dat screening op het HLA-B*1502-type effectief was om SJS en TEN te voorkomen.⁹ In deze studie waaraan 23 Taiwanese ziekenhuizen deelnamen, werden 4.855 patiënten in de leeftijd tussen 0,6-98,2 jaar geïncludeerd.

Allen hadden een indicatie voor behandeling met carbamazepine wisselend van epilepsie, neuralgie, diabetische neuropatische pijn, tinnitus of een bipolaire stoornis. Vervolgens werd een HLA-typering verricht. Van deze personen was 92,3% HLA-B*1502-negatief; zij werden ingesteld op carbamazepine. 352 Personen (7,7%) waren HLA-B*1502-positief; zij werden ingesteld op alternatieve medicatie.

Van de HLA-B*1502-negatieve personen die werden ingesteld, ontwikkelde niemand een SJS of TEN. Van de HLA-B*1502-positieve personen ontwikkelde evenmin iemand een SJS of TEN.

Op basis van historische cijfers hadden de auteurs tevoren berekend dat de incidentie van SJS en TEN in Taiwan na het starten van carbamazepine 2,3 per 1.000 is. Op een totale populatie van 4.120 personen die carbamazepine gebruikten in deze studie had men daarom 10 gevallen van SJS en TEN verwacht, maar er was geen enkele opgetreden. Op basis hiervan concludeerden de auteurs dat screening op HLA-B*1502 en het daarmee voorkomen dat deze personen worden ingesteld op carbamazepine, de incidentie van SJS en TEN sterk verlaagt.⁹

Europese studies geven andere resultaten. HLA-B*1502 blijkt bij autochtone Fransen en Duitsers met een berekende incidentie van 0% eigenlijk niet voor te komen. In een Europese studie naar SJS en TEN bleken 4/12 personen HLA-B*1502 positief. Alle vier waren van Zuidoost-Aziatische afkomst.¹⁰ Autochtone West-Europeanen blijken een andere risicofactor te hebben. In een studie bleken vijf van de 12 personen met een SJS of TEN na carbamazepinegebruik HLA-A*3101-positief vergeleken met

vier van de 257 controles. De berekende odds ratio was 25,93.³ De prevalentie van dit HLA-type in Europa is tussen de 2 en 5%, duidelijk lager dan het voorkomen van HLA-B*1502 in Zuidoost-Azië. Of screening op HLA-A*3101 zinvol is teneinde SJS en TEN te voorkomen, zoals in de Taiwanese studie, is onbekend.⁹

In Japan blijkt het voorkomen van HLA-B*1511 de grootste risicofactor te zijn in het optreden van SJS en TEN.⁵

De kruisreactie tussen carbamazepine en oxcarbazepine is algemeen bekend. Van de mensen die een huidreactie in brede zin ontwikkelen bij carbamazepinegebruik, vertoont 25-33% deze vervolgens ook bij oxcarbazepinegebruik.⁵ Kleine series uit Zuidoost-Azië geven aan dat SJS en TEN na oxcarbazepine, fenytoïne en lamotrigine ook aan HLA-B*1502 gerelateerd zijn.⁴ Het wordt geadviseerd, ook door de FDA, om bij personen van Zuidoost-Aziatische afkomst die HLA-B*1502-positief zijn behalve geen carbamazepine, ook geen oxcarbazepine en fenytoïne (en fosfenytoïne, dit is echter niet geregistreerd in Nederland en België) te starten en zeer voorzichtig te zijn met lamotrigine.^{5,8,11}

In het *Farmacotherapeutisch Kompas* 2011 staat bij 'Waarschuwingen en Voorzorgen' nu vermeld: 'Patiënten van Han-Chinese of Thaise afkomst vóór behandeling screenen op HLA-B*1502 in verband met het risico op Stevens-Johnsonsyndroom; bij een positieve testuitslag carbamazepine niet gebruiken.' Deze waarschuwing is zeker juist maar zou kunnen worden uitgebreid. Het gaat ten eerste om meer bevolkingsgroepen dan alleen die van Han-Chinese of Thaise afkomst. Bij personen van Indonesische afkomst wordt het percentage HLA-B*1502 tussen 10-15% geschat.¹¹ Dit is dus hoger dan het percentage dat bij Han-Chinezen beschreven wordt. Personen van Surinaams-Hindoestaanse afkomst hebben waarschijnlijk ook een verhoogde prevalentie van HLA-B*1502, aangezien deze families veelal vanuit voormalig Brits-Indië naar Suriname geëmigreerd zijn en de huidige bevolking van India een prevalentie heeft tussen 1% en 6%.^{5,12} Ten tweede zou het advies kunnen luiden om bij een positieve testuitslag dan ook geen oxcarbazepine of fenytoïne te starten en zeer voorzichtig te zijn met lamotrigine.^{5,8,11}

Aanwijzingen voor de praktijk

1. HLA-B*1502 is een sterk voorspellende risicofactor ten aanzien van het optreden van ernstige huidreacties na start van carbamazepine.
2. Gericht screenen op HLA-B*1502 bij personen met een genetisch verhoogd risico en daarmee voorkomen dat zij op carbamazepine ingesteld worden, is bewezen effectief.
3. Personen van Zuidoost-Aziatische afkomst of met voorouders van Zuidoost-Aziatische afkomst (Filippijnen, India, Indonesië, Maleisië, Singapore, Thailand, personen van Surinaams-Hindoestaanse afkomst en zij die behoren tot de Han-Chinezen) behoren tot de bevolkingsgroepen met een genetisch verhoogd risico.
4. Personen die HLA-B*1502-positief zijn, dienen behalve carbamazepine, ook geen oxcarbazepine of fenytoïne voorgeschreven te krijgen en bij voorkeur ook geen lamotrigine.

Conclusie

Bij personen van Zuidoost-Aziatische afkomst of met voorouders van Zuidoost-Aziatische afkomst dient HLA-B*1502 te worden bepaald alvorens hen in te stellen op carbamazepine, oxcarbazepine of fenytoïne en eventueel ook lamotrigine. Bij een positieve HLA-B*1502-uitslag dient voor een ander medicament te worden gekozen.

Het gaat hierbij niet alleen om personen van Han-Chinese of Thaise afkomst, maar om alle personen met een hoge kans op het voorkomen van HLA-B*1502. Een dergelijk beleid om SJS en TEN te voorkomen is in een prospectieve studie zeer effectief gebleken.

Referenties

1. Anti-epileptica, een update. *Pharmaceutisch Weekblad* 2009;144 Nr 36.
2. Werkgroep Richtlijnen Epilepsie. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijnen Diagnostiek en Behandeling van Epilepsie. Herziene, tweede versie: juni 2005.
3. McCormack M, Alfirevic A, Bourgeois S, et al. HLA-A*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. *New Engl J Med* 2011;364:1134-43.
4. Harr T, French LE. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome. *Orphanet J Rare Dis* 2010;5:39.
5. Chung WH, Hung SI, Chen YT. Genetic predisposition of life-threatening antiepileptic-induced skin reactions. *Expert Opin Drug Saf* 2010;9:15-21.
6. Chung WH, Hung SI, Hong HS, et al. Medical genetics: a marker for Stevens-Johnson syndrome. *Nature* 2004;428:486.
7. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124718.htm> (bekeken op 3 mei 2012).
8. Ferrell PB, McLeod HL. Carbamazepine, HLA-B*1502 and risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: US FDA recommendations. *Pharmacogenomics* 2008;9:1543-6.
9. Chen P, Lin JJ, Lu CS, et al. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B*1502 screening in Taiwan. *N Engl J Med* 2011;364:1126-33.
10. Lonjou C, Thomas L, Borot N, et al. A marker for Stevens-Johnson syndrome...: ethnicity matters. *Pharmacogenomics J* 2006;6:265-8.
11. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124788.htm> (bekeken op 3 mei 2012).
12. De Kom A. Wij slaven van Suriname. *Het Wereldvenster* 1981:122-5.