

Toxische epidermale necrolyse bij een hiv-geïnfecteerde patiënt

Toxic epidermal necrolysis in a HIV-positive patient

Auteurs C.J. Majoor, M. van Luin, M.B. Maessen-Visch, N. Langebeek en C. Richter

Trefwoorden hiv, nevirapine, stevens-johnsonsyndroom, TEN, toxische epidermale necrolyse

Key words HIV, nevirapine, Stevens Johnson syndrome, TEN, toxic epidermal necrolysis

Samenvatting

Stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn ernstige aandoeningen van de huid. De oorzaak van deze ziektebeelden is waarschijnlijk een immunologische reactie op bepaalde geneesmiddelen. Met name hiv-geïnfecteerde patiënten blijken erg gevoelig te zijn om dit syndroom te ontwikkelen. Vooral nevirapine is berucht vanwege deze bijwerking. Risicofactoren zijn een te hoge startdosering van nevirapine, het vrouwelijk geslacht, een hoge virale 'load' en/of een groot aantal CD4⁺ cellen bij de start van de behandeling. De beschreven casus illustreert de noodzaak voor alertheid voor dit syndroom, ook bij afwezigheid van deze risicofactoren, omdat het op tijd stoppen van de veroorzakende medicatie bij de behandeling van SJS/TEN essentieel is.

(Tijdschr Infect 2008;3:190-5)

Summary

Stevens Johnson syndrome (SJS) and toxic epidermal necrolysis (TEN) are severe skin diseases. The etiology is probably an immunological reaction to some medications. Especially HIV-positive patients are prone to developing these syndromes. Nevirapine is well known to cause this side-effect. Risk factors to develop these syndromes are high start dose of nevirapine, female gender and a high viral load and/or a high CD4⁺ cell count at the start of nevirapine treatment. The case report illustrates the need for awareness of this syndrome even in the absence of these risk factors, because stopping the responsible medication as soon as possible is essential in the treatment of SJS/TEN.

Inleiding

Stevens-johnsonsyndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN) zijn ernstige hypersensitiviteitsaandoeningen die beschreven zijn als bijwerking van vele geneesmiddelen. Voorbeelden zijn antibiotica (sulfonamiden, chinolonen) en bepaalde anti-epileptica. Andere mogelijke oorzaken zijn infecties en 'graft-versus-host disease'.^{1,2} Met name hiv-patiënten blijken erg gevoelig te zijn voor het ontwikkelen van deze ernstige bijwerking bij geneesmiddelgebruik. Verschillende antiretrovirale geneesmiddelen kunnen deze bijwerking veroorzaken; bij nevirapine lijkt dit risico het grootst.³⁻⁶ In deze casus wordt een pa-

tiënt gepresenteerd met TEN, die veroorzaakt wordt door nevirapinegebruik.

Casus

Een 39-jarige patiënt presenteerde zich op de afdeling Spoedeisende Hulp van het Ziekenhuis Rijnstate met sinds een dag bestaande hoge koorts met griepachtige verschijnselen, keel- en slikklachten. Hij werd opgenomen op de afdeling Interne Geneeskunde. Drie maanden voordien was hij gediagnosticeerd met hiv-1-infectie, stadium B3 (op basis van het aantal CD4⁺ cellen van 8 x 10⁶/l en orale



Figuur 1. Uitgebreide confluërende bullae over de buikhuid op dag 2 van de opname.



Figuur 2. Bullae en oedeemvorming van de hand op dag 2 van de opname.

candidiasis). Aanvankelijk werd hij behandeld met zidovudine/lamivudine en lopinavir/ritonavir. De patiënt ontwikkelde echter een pancytopenie als bijwerking van zidovudine en de therapie werd 2 weken voor de opname veranderd in: tenofovir 1 dd 245 mg, lamivudine 1 dd 300 mg en nevirapine 1 dd 200 mg. In verband met een doorgemaakte depressie in het verleden werd bewust voor nevirapine, in plaats van efavirenz, gekozen, aangezien depressie een veelvoorkomende bijwerking is van efavirenz. Tijdens het moment van switchen van zijn therapie was het aantal CD4⁺ cellen gestegen naar $110 \times 10^6/l$ en de virale 'load' was ondetecteerbaar (<50 kopieën/ml).

De voorgeschiedenis vermeldde verder een sinds 7 maanden bestaande epilepsie met onbekende oorzaak (de MRI van de hersenen toonde geen afwijkingen). Als medicatie gebruikte hij, naast de antiretrovirale therapie, valproïnezuur 2 dd 750 mg, co-trimoxazol 1 dd 480 mg, paroxetine 1 dd 20 mg en foliumzuur 1 dd 5 mg. Al deze medicijnen gebruikte hij al langer dan een half jaar.

Bij de opname werd bij lichamelijk onderzoek een temperatuur van 39°C gemeten. Daarnaast had de patiënt een uitgebreide mucositis en kleine erythematuze maculeuze laesies over zijn hele lichaam. Bij het laboratoriumonderzoek werd een normocytaire anemie van 6,1 mmol/l gevonden, een leukopenie van $2,1 \times 10^9/l$ (zonder eosinofilie in de differentiatie), en licht verhoogde waarden van alkalisch fosfatase (99 U/l, normaalwaarde 0-120 U/l), γ -GT (66 U/l, normaalwaarde 1-35 U/l), ASAT (61 U/l, normaalwaarde 1-40 U/l), ALAT (89 U/l, normaalwaarde 0-45 U/l), en LDH (466 U/l, normaalwaarde 1-450 U/l). De patiënt werd met spoed

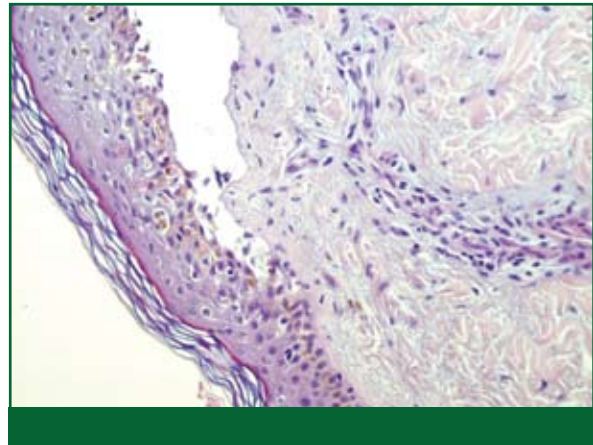
opgenomen met een verdenking op een ernstige huidreactie bij gebruik van nevirapine, waarop dit middel direct werd gestopt. Ook co-trimoxazol en valproïnezuur werden gestaakt en vervangen door respectievelijk atovaquon 2 dd 750mg en levetiracetam 2 dd 500mg. Zijn andere hiv-remmers werden na 2 dagen eveneens gestopt, omdat orale inname door de ernst en uitbreiding van de mucositis niet meer betrouwbaar was.

In de daaropvolgende dagen breidden de huidafwijkingen zich snel uit tot confluërende bullae over grote delen van zijn lichaam (zie *Figuur 1* en *2*). Daarnaast verergerde de mucositis, werd hij kortademig en ontwikkelde hij een ernstige bilaterale conjunctivitis (zie *Figuur 3*). De koorts bleef aanwezig en de man had grote hoeveelheden intraveneus vocht nodig. Ondertussen was het albuminegehalte gedaald van 35,7 naar 23,9 g/l (normaalwaarde 35-50 g/l) en werd gestart met parenterale voeding. De diagnose 'TEN' werd gesteld op grond van het klinisch beeld en op een huidbiopsie (zie *Figuur 4*). Gezien de ernstige verslechtering (toename van de huidafwijkingen tot 80% van het lichaamsoppervlak) en de noodzaak tot intensieve zorg, werd de patiënt eerst overgeplaatst naar een academisch ziekenhuis, en kort daarna naar een centrum dat gespecialiseerd is in de behandeling van ernstige brandwonden. Hij werd behandeld met >15 l vocht/24 uur, dagelijkse wisselverbanden met zilversulfadiazine, preventieve antibiotica en dexamethason/gentamicineoogdruppels.

Na 2 weken keerde de patiënt terug naar het Ziekenhuis Rijnstate voor verder herstel. Hij kon zich vrijwel niets over de achterliggende periode herinneren. Voor een herpesstomatitis werd hij kortdu-



Figuur 3. Orale mucositis en erosies mondslijmvlies en lippen op dag 2 van de opname.



Figuur 4. Huidbiopsie met een subepidermale celarme blaas met wisselende epidermale necrose in het dak van de bulla (HE-kleuring, vergroting 20x)

rend behandeld met valaciclovir. De hiv-therapie, bestaande uit lopinavir/ritonavir, tenofovir en lamivudine, kon worden hervat. Op het moment van de herstart bedroeg het aantal CD4⁺ cellen 50 x 10⁶/l en was het eerder volledig onderdrukte hiv-RNA gestegen naar 10⁵ kopieën/ml. Een week na de herstart van de therapie herstelde zijn eetlust en nam zijn gewicht toe. Uiteindelijk kon hij na 3 weken worden ontslagen. Aanvankelijk had hij nog last van een fors gelichenificeerde en geïndureerde, erythemateuze huid met hyperpigmentatie, die in de loop van het eerste half jaar herstelde. Als restverschijnsel hield hij symblepharonvorming van zijn beide ogen over (vergroeiing van de oogleden met de oogbol). Hiervoor is hij nog onder controle bij een gespecialiseerd oogcentrum elders.

Een jaar na zijn initiële opname is het hiv-RNA in het plasma niet meer detecteerbaar en is het aantal CD4⁺ cellen gestegen naar 360 x 10⁶/l. Helaas is zijn visus verder verslechterd; deze kan pas worden hersteld als de symblepharon tot rust is gekomen.

Bespreking

Nevirapine is een non-nucleoside reversetranscriptaseremmer met een halfwaardetijd van 45 uur na een éénmalige dosis. De halfwaardetijd neemt na 2-4 weken af tot 25-30 uur, door inductie van het eigen metabolisme (auto-inductie). Nevirapine wordt in de lever gemetaboliseerd, voornamelijk door het CYP3A-enzymstelsel.

Nevirapine heeft als voordeel dat het een goede biologische beschikbaarheid heeft, die onafhankelijk is van de inname van voedsel. Daarnaast is het een zeer effectief antiretroviraal geneesmiddel tegen hiv-1 met

vergelijkbare effectiviteit als efavirenz.⁷ Hierdoor is het een veelgebruikt middel in HAART-regimes en aanvankelijk ook in de postexpositieprofylaxe.

Het grote nadeel van nevirapine zijn de relatief vaak voorkomende huidafwijkingen (16-40%), waarvan 8% ernstige huidafwijkingen en 0,3-1,6% SJS/TEN, en de ernstige leverfunctiestoornissen, met inbegrip van acuut leverfalen. Drie tot 6 weken (tussen 10-240 dagen) na de start van nevirapine ontstaan de meeste 'rashes'.⁸

De geregistreerde dosering van nevirapine is 1 dd 200 mg gedurende de eerste 14 dagen van gebruik, gevolgd door een onderhoudsdosering van 2 dd 200 mg (inmiddels is ook 1 dd 400 mg een optie).⁹ Deze gewenningsperiode wordt onder meer in acht genomen om de kans op ernstige huidreacties en hepatitis te verminderen. Bij ernstige huidafwijkingen (of ernstige leverenzymstoornissen) dient het middel gestopt te worden.^{10,11}

SJS is een ernstige huidafwijking die nauw verwant is met TEN, waarvan het steeds moeilijker wordt om ze van elkaar te onderscheiden. Volgens de huidige inzichten zijn deze 2 aandoeningen gradaties van hetzelfde ziektebeeld, met een grote overlap, en is het belangrijk ze tezamen te onderscheiden van erythema multiforme (EM), major variant. Een kunstmatige indeling van SJS/TEN wordt wel gemaakt op basis van het oppervlak van de aangedane huid: bij SJS is dit minder dan 10% van het totale lichaamsoppervlak, bij TEN is dit meer dan 30%. Daartussen gaat het om een overlapsyndroom. Beide aandoeningen zijn een hypersensitiviteitsreactie op onder andere geneesmiddelen. Berucht zijn de sulfonamiden, maar ook bij andere geneesmiddelen zijn deze aandoeningen beschre-

ven.¹² Opvallend is dat hiv-patiënten gevoeliger lijken te zijn voor het ontwikkelen van een SJS/TEN dan niet-hiv-patiënten.^{1,2}

SJS/TEN begint met een griepachtig syndroom van koorts, keelpijn, conjunctivitis en eventueel jeuk. Na enkele dagen ontwikkelt zich een mucositis en meestal 2-3 dagen later een maculeuze 'rash', die zich snel uitbreidt naar confluerende bullae. Met name de orale en conjunctivale mucosa worden aangetast, maar alle mucosa, zowel gastro-intestinaal, respiratoir als genito-urethraal, kunnen worden aangedaan. Niet geheel specifiek, maar wel richtinggevend zijn de pijnlijke confluerende blaren, die groter worden door druk (nicholskyteken) en leiden tot grote epidermale loslatingen en erosies.¹ De mortaliteit van deze aandoeningen is hoog: SJS 5% en TEN 25-30%. Meestal sterft de patiënt ten gevolge van secundaire bacteriële infecties en sepsis.

De differentiaaldiagnose van SJS/TEN omvat de auto-immuun bulleuze ziekten als pemfigus en bulleus pemfigoïd, 'staphylococcal scalded skin syndrome', roodvonk, en EM major.

De behandelingen van SJS en TEN verschillen niet van elkaar. Het belangrijkste is het stoppen van de mogelijk veroorzakende geneesmiddelen en het verlenen van symptomatische, hoogwaardige zorg door personeel dat gespecialiseerd is in het behandelen van brandwondenpatiënten. Te denken valt aan het toedienen van veel intraveneus vocht (de eerste 24 uur minstens 15 l), voeding via sonde dan wel parenteraal, aseptische verzorging, dagelijkse zilversulfadiazinewisselverbanden, et cetera. Een specifieke behandeling voor SJS/TEN bestaat niet. Antihistaminica en corticosteroiden zijn helaas niet effectief. Voor corticosteroiden zijn er zelfs aanwijzingen dat zij een averechts effect hebben op het ontstaan van huidrash.^{13,14} Gunstige behandeling door middel van intraveneuze immuunglobulines en N-acetylcysteïne (NAC) is beschreven in 'case reports'.^{15,16} Deze en andere middelen, zoals thalidomide en ciclosporine, hebben echter geen effect aangetoond in grotere studies.^{1,12}

De oorzaak van SJS/TEN bij nevirapinegebruik is onbekend. Verhoogde risico's op het ontwikkelen van bijwerkingen zijn onder andere beschreven bij het vrouwelijke geslacht; met name vrouwen van Aziatische origine lijken een zesmaal verhoogd risico te hebben.^{17,18} Een CD4⁺-getal van >250 bij vrouwen en >400/mm³ bij mannen geeft een verhoogde kans op bijwerkingen, met name levertoxiciteit en

mogelijk ook huidreacties.^{18,19} Deze grenswaarden zijn inmiddels als black-boxwaarschuwing opgenomen in de productinformatie van nevirapine. De grenswaarden zijn echter voornamelijk gebaseerd op bevindingen bij patiënten die niet eerder behandeld zijn met HAART. Onlangs lieten Wit et al. zien dat bij voorbehandelde patiënten die met nevirapine starten, de virale 'load' van groot belang is. Een negatieve virale 'load' bij de aanvang van nevirapine bleek in deze patiëntengroep geassocieerd met een verlaagd risico op het ontstaan van huid- en levertoxiciteit.¹⁸ Het starten met een lagere aanvangsdosis nevirapine heeft enig effect, maar kan SJS/TEN niet voorkomen. Ook zijn er verbanden gelegd met HLA-typering en het ontwikkelen van SJS bij bepaalde geneesmiddelen.²¹

De patiënt in deze casus gebruikte co-trimoxazol, valproïnezuur en nevirapine. Bij al deze middelen is SJS/TEN beschreven. Bij co-trimoxazol treedt deze reactie meestal binnen 17 dagen op, en bij valproïnezuur is deze relatie niet eenduidig beschreven.²²⁻²⁶ Hoewel bij deze patiënt de co-trimoxazol en de valproïnezuur bij het ontstaan van de huidafwijkingen zijn vervangen door respectievelijk atavaquon en levetiracetam en nadien niet meer zijn hervat, zijn wij toch van mening dat, ondanks het lage aantal CD4⁺ cellen en de ondetecteerbare virale 'load', nevirapine de oorzaak is van de TEN. Met name de recente start met nevirapine en al een half jaar probleemloze gebruik van co-trimoxazol en valproïnezuur maken dat een reactie door deze laatste middelen niet waarschijnlijk is.

Tijdens de opname in het brandwondencentrum ontwikkelde de patiënt tevens een herpesstomatitis. Herpes simplex is een van de voornaamste oorzaken van EM major en wordt in oudere literatuur ook aangegeven als oorzaak voor SJS. Meestal gaat een herpesinfectie dan vooraf aan de EM.²⁷ De herpesinfectie bij de beschreven patiënt zal waarschijnlijk dan ook niet de oorzaak zijn geweest van de TEN, maar zal eerder zijn uitgelokt door de combinatie van de ernst van de huidafwijkingen, de daling van het aantal CD4⁺ cellen, de toename van de hiv virale 'load' en het gebruik van een hoge dosering corticosteroiden.

Conclusie

Het ontstaan van SJS/TEN door nevirapine bij de behandeling van hiv is een ernstige complicatie met grote gevolgen voor de patiënt ten aanzien van de therapiekeuze en de morbiditeit. De beschreven pa-

Aanwijzingen voor de praktijk

1. Bij het starten van nevirapine dient men rekening te houden met de bekende risicofactoren voor bijwerkingen, maar ook bij het ontbreken van risicofactoren blijft alertheid geboden voor het ontstaan van stevens-johnsonsyndroom (SJS) of toxische epidermale necrolyse (TEN).
2. Bij aanvang van de behandeling met nevirapine moet elke patiënt goed worden voorgelicht over de alarmsymptomen van mogelijk ernstige bijwerkingen met de boodschap zo snel mogelijk contact op te nemen met zijn/haar behandelteam.
3. Wees alert op SJS/TEN indien een patiënt die nevirapine gebruikt, zich presenteert met een griepachtig beeld in combinatie met mucositis.

tiënt herstelde gelukkig goed en reageert goed op de opnieuw ingestelde hiv-therapie.

Deze casus laat zien dat men ook bij een laag aantal CD4⁺ cellen en een ondetecteerbare virale 'load' alert moet zijn op het optreden van SJS/TEN. Met name uitgebreide 'rash' en mucositis moeten als alarmsymptomen worden beoordeeld en dienen te leiden tot het staken van nevirapine. Zelfs griepachtige klachten met keelpijn zonder duidelijke focus kunnen echter al wijzen op een reactie van nevirapine en moeten reden zijn voor een strikte follow-up. Het is van groot belang om bij het starten van nevirapine de patiënt goed voor te lichten over de eventuele ernstige bijwerkingen van dit middel. Bij alarmsymptomen dient de patiënt zo snel mogelijk contact op te nemen met zijn/haar hiv-behandelteam.

Dankwoord

Met dank aan dhr. dr. F. van de Molengraft, patholoog, voor zijn bijdrage aan *Figuur 4*.

Referenties

1. Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. Seminar. *Lancet* 1998;351:1417-20.
2. Rotunda A, Hirsch RJ, Scheinfeld N, Weinberg JM. Severe cutaneous reactions associated with the use of human immunodeficiency virus medications. *Acta Derm Venereol* 2003;83:1-9.
3. Hartmann M, Brust J, Schuster D, Mosthaf F, Procacciantie M, Rump JA, et al. Arzneimittellexantheme bei therapie der HIV-infektion mit efavirenz und nevirapin. *Hautarzt* 2005;56:847-853.

4. Warren KJ, Boxwell DE, Kim NY, Drolet BA. Nevirapine-associated Stevens-Johnson syndrome. *Lancet* 1998;351:567.
5. Colebunders R, Vanwolleghem T, Meurrens P, Moerman F. Efavirenz-associated Stevens-Johnson syndrome. *Infection* 2004;32:306-7.
6. Bossi P, Roujeau JC, Bricaire F, Caumes E. Stevens-Johnson syndrome associated with abacavir therapy. *Clin Infect Dis* 2002;35:902.
7. Van Leth F, Lange JM. Het gebruik van de niet-nucleoside-'reverse'-transcriptaseremmers nevirapine en efavirenz in de behandeling van patiënten met een chronische hiv 1-infectie. *Ned Tijdschr Geneesk* 2006;150:1719-22.
8. Fagot JP, Mockenhaupt M, Bouwes-Bavinck JN, Naldi L, Viboud C, Roujeau JC; EuroSCAR Study Group. Nevirapine and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *AIDS* 2001;15:1843-8.
9. Van Leth F, Phanuphak P, Ruxrungtham K, Baraldi E, Miller S, Gazzard B, et al. Comparison of first-line antiretroviral therapy with regimens including nevirapine, efavirenz, or both drugs, plus stavudine and lamivudine: a randomised open-label trial, the 2NN Study. *Lancet* 2004;363:1253-63.
10. Pollard RB, Robinson P, Dransfield K. Safety profile of nevirapine, a nonnucleoside reverse transcriptase inhibitor for the treatment of human immunodeficiency virus infection. *Clin Ther* 1998;20:1071-92.
11. Barner A, Myers M. Nevirapine and rashes. *Lancet* 1998;351:1133.
12. Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002;8:5.
13. Knobel H, Miro JM, Mahillo B, Domingo P, Rivero A, Ribera E, et al. Failure of cetirizine to prevent nevirapine-associated rash: a doubleblind placebo-controlled trial for the GESIDA 26/01 Study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;37:1276-81.

14. Montaner JS, Cahn P, Zala C, Cassetti LI, Losso M, Hall DB, et al. Randomized, controlled study of the effects of a short course of prednisone on the incidence of rash associated with nevirapine in patients infected with HIV-1. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:41-6.
15. Mittman N, Chan BC, Knowles S, Shear NH. IVIG for the treatment of toxic epidermal necrolysis. *Skin Therapy Lett* 2007;12:7-9.
16. Claes P, Wintzen M, Allard S, Simons P, De Coninck A, Lacor P. Nevirapine-induced toxic epidermal necrolysis and toxic hepatitis treated successfully with a combination of intravenous immunoglobulins and N-acetylcysteine. *Eur J Intern Med* 2004;15:255-8.
17. Bersoff-Matcha SJ, Miller WC, Aberg JA, Van der Horst C, Hamrick HJ, Powderly WG, et al. Sex differences in nevirapine rash. *Clin Infect Dis* 2001;32:124-9.
18. Wit FW, Kesselring AM, Gras L, Richter C, Van der Ende ME, Brinkman K, et al. Incidence of nevirapine-associated hypersensitivity reactions is different in patients with prior treatment-experience compared to treatment-naïve patients: the ATHENA cohort study. *Clin Infect Dis* 2008;46:933-40.
19. Hitti J, Frenkel LM, Stek AM, Nachman SA, Baker D, Gonzalez-Garcia A, et al. Maternal toxicity with continuous nevirapine in pregnancy: results from PACTG 1022. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;36:772-6.
20. Patel SM, Johnson S, Belknap SM, Chan J, Sha BE, Bennett C. Serious adverse cutaneous and hepatic toxicities-associated with nevirapine use by non-HIV-infected individuals. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2004;35:120-5.
21. Liechty CA, Solberg P, Mwima G, Were W, Weidle PJ, Mermin J. Nevirapine-induced Stevens-Johnson syndrome in a mother and son. *AIDS* 2005;19:993-4.
22. Romeo J, Clotet B, Tural C, Carles J, Foz M. Therapeutic challenge for *Isospora belli* enteritis in an AIDS patient who developed Lyell syndrome after co-trimoxazole therapy (letter). *Am J Gastroenterol* 1989;84:207-9.
23. Whittington RM. Toxic Epidermal Necrolysis and co-trimoxazole. *Lancet* 1989;2:574.
24. Senneville E, Lecocq P, Ajana F, Chidiac C, Mouton Y. Co-trimoxazole for Toxic epidermal necrolysis in AIDS. *Lancet* 1991;337:919.
25. Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet* 1999;353:2190-4.
26. Dunn N, Wilton L, Shakir S. Stevens-Johnson syndrome

and antiepileptics. *Lancet* 1999;354:1033-4.

27. Rabelink NM, Brakman M, Maartense E, Bril H, Bearda Bakker-Wensveen CA, Bouwes Bavinck JN. Erythema multiforme versus Stevens-Johnson-syndroom en toxische epidermale necrolyse; belangrijk diagnostisch onderscheid. *Ned Tijdschr Geneesk* 2003;147:2089-94.

Ontvangen 3 januari 2008, geaccepteerd 27 maart 2008.

Correspondentieadres

Dhr. drs. C.J. Majoor, longarts in opleiding

Universitair Medisch Centrum St Radboud
Afdeling Longziekten
Postbus 9101
6500 HB Nijmegen

Mw. drs. N. Langebeek, nurse practitioner
Dhr. dr. C. Richter, internist-infectioloog

Alysis zorggroep
Ziekenhuis Rijnstate
Afdeling Interne Geneeskunde
Postbus 9555
6800 TA Arnhem
E-mailadres: crichter@alysis.nl

Dhr. drs. M. van Luin, ziekenhuisapotheker in opleiding/klinisch onderzoeker

Afdeling Klinische Farmacie

Mw. dr. M.B. Maessen-Visch, dermatoloog

Afdeling Dermatologie

Dhr. drs. M. van Luin is tevens werkzaam op de afdeling Klinische Farmacie in het Universitair Medisch Centrum St Radboud te Nijmegen.

Correspondentie graag richten aan dhr. dr. C. Richter.

Belangenconflict: geen gemeld.

Financiële ondersteuning: geen gemeld.