

## Relatie met HLA-B\*1502-allel en carbamazepine-geïnduceerde syndroom van Stevens-Johnson en toxische epidermale necrolyse

In december 2007 publiceerde de Food and Drug Administration (FDA) een waarschuwing dat nieuwe carbamazepinegebruikers van Aziatische afkomst vooraf gescreend dienen te worden op HLA-B\*1502, omdat dit allel sterk geassocieerd is met het optreden van syndroom van Stevens-Johnson (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), huidafwijkingen met een hoge morbiditeit en mortaliteit. HLA-B\*1502-dragerschap komt in bepaalde Aziatische landen frequent voor, in tegenstelling tot het voorkomen in bijvoorbeeld Japan en Europa. De samenvatting van de productkenmerken van carbamazepine vermeldt eveneens dat voor begin van behandeling met carbamazepine patiënten van Han-Chinese en Thaise afkomst, indien mogelijk, gecontroleerd dienen te worden op HLA-B\*1502. Naar onze indruk is deze regel niet algemeen bekend en wordt dan ook nauwelijks opgevolgd.

Recent is een systematische review en meta-analyse verschenen (Tangamornsuksan e.a. 2013) over de relatie van het HLA-B\*1502-allel met carbamazepinegeïnduceerde SJS en TEN. Inclusiecriteria waren dat de studies de beschreven relatie onderzochten en dat er voldoende data beschikbaar waren voor meta-analyse. Er werden 379 artikelen beoordeeld, waarvan 16 studies voldeden aan de inclusiecriteria: 11 met gematchte controlepersonen, 5 met controlegroep uit de populatie en 1 studie met zowel gematchte als populatiecontrolegroep; in totaal 227 patiënten met SJS en/of TEN en 602 gematchte controlepersonen en 2949 controlepersonen uit de populatie.

De resultaten van de meta-analyse toonden aan dat dragerschap van het HLA-B\*1502-allel een sterk verhoogd risico geeft op het ontwikkelen van SJS en/of TEN, met een totale oddsratio (OR) van 80 (95%-BI: 28-224) bij analyse van de studies met gematchte controlegroep en een totale OR van 58 (95%-BI: 13-265) bij analyse van die met een controlegroep uit de populatie. Subgroepanalyse verricht voor de gematchte controlestudies liet vergelijkbare resultaten zien met een 23 tot 221 maal verhoogd risico voor de verschillende etniciteiten: OR van 23 (95%-BI: 0,8-634) bij de Koreaanse populatie, OR van 54 (95%-BI: 16-182) bij de Thaise populatie, OR van 115 (95%-BI: 18-732) bij de Han-Chinese populatie en OR van 221 (95%-BI: 4-12695) bij

de Maleisische populatie. Onder de blanke en Japanse patiënten met SJS en/of TEN bevonden zich geen HLA-B\*1502-positieve patiënten. In één van de twee Europese onderzoeken met 12 casussen van SJS en/of TEN waren 4 van de 12 patiënten positief voor HLA-B\*1502, allen van Aziatische afkomst.

Er zit een aantal beperkingen aan de studie. De auteurs melden dat slechts 2 van de 16 geanalyseerde studies informatie over het equilibrium van Hardy-Weinberg leverden, wat de bepaling van de representativiteit van de controlegroepen belette. Wij zien verder als beperking dat de subgroepanalyse in sommige gevallen kleine onderzoeksgroepen betrof.

### AUTEURS

**LINDA NEYNDORFF-FAAS**, arts in opleiding tot psychiater, GGZ Noord-Holland-Noord, locatie Alkmaar.

**P.F.J. (RAPHAEL) SCHULTE**, opleider psychiatrie en klinische geriatrie, behandelcentrum voor bipolaire stoornissen, GGZ Noord-Holland-Noord, locatie Alkmaar.

### CORRESPONDENTIEADRES

L. Neyndorff-Faas, GGZ-NHN, Oude Hoeverweg 10, 1816 BT Alkmaar.

E-mail: l.faas@ggz-nhn.nl

### LITERATUUR

- Chen P, Lin J, Lu C, Ong C, Hsieh PF, Yang C. Carbamazepine-induced toxic effects and HLA-B\*1502 screening in Taiwan. *New Engl J Med* 2011; 364:1126-33.
- Food and Drug Administration Alert. Information for healthcare professionals: dangerous or even fatal skin reactions: carbamazepine (marketed as Carbatrol, Equetro, Tegretol, and generics). 2007. <http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/PostmarketDrugSafetyInformationforPatientsandProviders/ucm124718.htm>
- Tangamornsuksan W, Chaiyakunapruk N, Somkrua R, Lohitnavy M, Tassaneeyakul W. Relationship between the HLA-B\*1502 allele and carbamazepine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. A systematic review and meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2013; 149:1025-32.

Geen strijdige belangen meegedeeld.



ARTIKEL



Desondanks laten de resultaten van de review en meta-analyse een overtuigend sterke associatie van het HLA-B\*1502-allel zien met het ontstaan van SJS en TEN. Deze associatie blijkt voorbehouden te zijn aan patiënten van Aziatische afkomst, Japanners uitgezonderd, met een 23 tot 220 maal verhoogd risico op SJS of TEN. In totaal wordt een derde van alle gevallen van SJS en TEN in Thailand, Maleisië en Singapore toegeschreven aan carbamazepine. Taiwanees prospectief onderzoek (Chen e.a. 2011) met meer dan 4000 potentiële gebruikers van carbamazepine liet zien dat preventief screenen op HLA-B\*1502 en het vermijden ervan bij een positieve uitslag heeft geleid tot volledig voorkomen van nieuwe gevallen van SJS/TEN, waar er op basis van historische incidentiecijfers 10 gevallen verwacht konden worden.

Wij concluderen dat het advies van de FDA voldoende onderbouwd is en in de Nederlandse richtlijnen voor psychiaters en neurologen opgenomen moet worden.