

## Bijlage Preventie stemmingsstabilisatoren Huid en haar

### Literatuurconclusies

| Bewijsniveau | Conclusie en bron                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Type</b>  |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Niveau 1     | Het is aangetoond dat de prevalentie van huiduitslag bij lamotrigine 8-10% is en dat huiduitslag behoort tot de top 3 van de meest voorkomende bijwerkingen van lamotrigine (bij 50-400 mg/dag).<br>A Murru et al., 2015                                                                                                                                 |
| Niveau 1     | Het is aangetoond dat er een enigszins verhoogd risico op huiduitslag is bij lamotrigine: met lamotrigine zou 1 op de 27 mensen huiduitslag krijgen die dit bij placebo niet zou krijgen.<br>A Wiffen et al., 2013                                                                                                                                       |
| Niveau 2     | Onderzoek of huidaandoeningen vaker voorkomen bij carbamazepine en lamotrigine dan bij placebo is tegenstrijdig. Het is mogelijk dat het risico op huiduitslag bij carbamazepine en lamotrigine niet hoger is dan bij andere medicijnen of placebo.<br>B Wang et al., 2014; B Pichler et al., 2015                                                       |
| Niveau 2     | Er zijn aanwijzingen dat het risico op huiduitslag bij lamotrigine groter is dan bij valproïnezuur en topiramaat.<br>B Wang et al., 2014                                                                                                                                                                                                                 |
| Niveau 3     | Er zijn aanwijzingen dat van de stemmingsstabilisatoren het hoogste risico op bijwerkingen van de huid voorkomt bij carbamazepine en lamotrigine.<br>C Mitkov et al., 2014                                                                                                                                                                               |
| Niveau 3     | Het is waarschijnlijk dat het risico op ernstige huidaandoeningen bij valproïnezuur laag is en valproïnezuur wordt daarom beschouwd als relatief veilig voor de huid.<br>C Naunau et al., 2013                                                                                                                                                           |
| Niveau 4     | Experts zijn van mening dat het risico op huidaandoeningen bij gebruik van lamotrigine samen met valproïnezuur hoger is vanwege verdrievoudiging halfwaardetijd lamotrigine. Daarom nog lager starten met dosering en 2x zo langzaam titreren als normaal aanbevolen (D(4)).<br>D Pichler et al., 2015                                                   |
| Niveau 1     | Het is aangetoond dat patiënten die valproïnezuur gebruiken een significant hoger risico op haaruitval hebben dan patiënten die placebo gebruiken.<br>A Cipriani et al., 2013                                                                                                                                                                            |
| Niveau 3     | Het lijkt waarschijnlijk dat overgevoeligheidsreacties bij valproïnezuur vooral voorkomen bij comedatie met andere anticonvulsiva en vooral lamotrigine. Er zijn aanwijzingen dat een jongere leeftijd en comedatie met valproïnezuur risicofactoren voor de ontwikkeling van een overgevoeligheidsreactie op lamotrigine zijn.<br>C Naunau et al., 2013 |
| Niveau 3     | Het is waarschijnlijk dat huidproblemen bij valproïnezuur vooral voorkomen in het kader van algemene overgevoeligheidsreacties (koorts, huidafwijkingen, multi-orgaan afwijkingen).<br>C Naunau et al., 2013                                                                                                                                             |

### Dosisafhankelijkheid

|          |                                                                                                                                                                                                                                                     |
|----------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 3 | Er zijn aanwijzingen dat bij carbamazepine de prevalentie van huiduitslag dosisafhankelijk is, maar niet de ernst van de reactie.<br>C Mitkov et al., 2014                                                                                          |
| Niveau 3 | Er zijn aanwijzingen dat haaruitval bij het gebruik van valproïnezuur dosisafhankelijk is en voorkomt in 12-28% van de patiënten. Er zijn aanwijzingen dat bij lamotrigine en carbamazepine haaruitval minder vaak voorkomt.<br>C Dols et al., 2013 |

### Kinderen

|          |                                                                                                                                                                                             |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 2 | Het is waarschijnlijk dat in kinderen van 18 jaar en jonger de prevalentie van huiduitslag bij lamotrigine gebruik rond de 7% is (B(2)).<br>B Egunsola et al., 2015; B Pichler et al., 2015 |
| Niveau 3 | Er zijn aanwijzingen dat het risico op huiduitslag bij lamotrigine bij kinderen en adolescenten groter is dan bij volwassenen.<br>B Pichler et al., 2015                                    |

|          |                                                                                                                                                                                      |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 3 | Er zijn aanwijzingen dat het risico op SJS bij lamotrigine bij kinderen (1:100) aanzienlijk hoger is dan bij volwassenen (1:1000).<br>C Guerrini et al., 2012 ; B Murru et al., 2015 |
| Niveau 2 | Het is aannemelijk dat in kinderen onder de 15 jaar lamotrigine en carbamazepine risicofactoren zijn voor de ontwikkeling van SJS en TEN.<br>B Nanau et al., 2013                    |
| Niveau 2 | Het is waarschijnlijk dat het risico op SJS bij kinderen die lamotrigine gebruiken 0,09 per 100 patiënten is.<br>B Egunsola et al., 2015                                             |

#### Mannen / vrouwen

| Bewijsniveau | Conclusie en bron                                                                                                                                                                                                                                   |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 3     | Er zijn aanwijzingen dat huidreacties 50% vaker voorkomen bij vrouwen dan bij mannen, zeker bij anti-epileptica. Ook hebben vrouwen een hoger risico op ernstige huidreacties als TEN/SJS dan mannen.<br>C Wang et al., 2015; C Mitkov et al., 2014 |

#### Ouderen

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 4 | Experts zijn van mening dat ouderen bij lamotrigine een hoger risico op ernstige huidproblemen hebben vanwege hogere plasmaconcentraties (D(4)). Echter: ernstige reacties zoals SJS en TEN zijn waarschijnlijk niet dosisafhankelijk!<br>D Pichler et al., 2015 |
|----------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### Timing bijwerkingen huid en haar

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 3 | Er zijn aanwijzingen dat bij stemmingsstabilisatoren huidreacties, inclusief SJS/TEN (90%) het meeste voorkomen in de eerste 7-8 weken / titratiefase. De gemiddelde tijd tot de bijwerking na de start met lamotrigine 25 dagen is voor SJS en 18 voor TEN (C(3)).<br>B Pichler et al., 2015; B Guerrini et al., 2012; C Mitkov et al., 2014; C Wang et al., 2015 |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

#### Ernstige huiduitslag (Stephens Johnson Syndroom, SJS; Toxische Epidermale Necrolyse, TEN), en DRESS (Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms)

|            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 3   | Er zijn aanwijzingen dat het risico op SJS en TEN bij carbamazepine en lamotrigine tussen de 1 en 10 per 10.000 nieuwe gebruikers ligt en lager voor valproïnezuur.<br>B Pichler et al., 2015; Mockenhaupt et al., 2005                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Niveau 1-4 | <p><b>Carbamazepine</b></p> <p>Het is aangetoond dat dragers van het HLA-B*1502 allel (en aanwijzingen voor het HLA-B*1511 allel) een verhoogd risico hebben op SJS en TEN (OR 80 tot 113) bij het gebruik van carbamazepine (komt voornamelijk voor bij Aziatische (Han-Chinese, Thaise en Maleisische) mensen, m.u.v. Japanse mensen) (A(1)).</p> <p>Het is waarschijnlijk dat HLA-B*15:02 <b>geen</b> risicofactor is voor het ontwikkelen van <b>mildere</b> overgevoelighedsreacties bij carbamazepine (B(2)).</p> <p>Het is aangetoond dat dragers van het HLA-A*3101 allel een verhoogd risico op SJS en TEN (OR 9,5) hebben bij het gebruik van carbamazepine (komt in alle populaties voor) (A(1)).</p> <p>Er zijn aanwijzingen voor een consistent verband tussen HLAA*3101 en hypersensitiviteits syndroom en maculopapulair exantheem (rode vlekken en bultjes) bij carbamazepinegebruik.</p> <p><b>Lamotrigine</b></p> <p>Het is waarschijnlijk dat SJS/TEN bij het gebruik van lamotrigine is geassocieerd met het HLA-B*1502 allel in Han-Chinese gebruikers (odds ratio: 4,98, 95% confidence interval 1,43–17,28; P &lt; 0,05) (B(2)).</p> <p><b>Genetische screening</b></p> <p>Experts zijn van mening dat het screenen voor een bepaalde HLA genexpressie voor gebruik van carbamazepine kan helpen om SJS/TEN te voorkomen (door bij de risicovariant geen carbamazepine voor te schrijven) (D(4)).</p> <p>Positief predictieve waarde van genetische tests is beperkt doordat niet alle mensen met dit allel een reactie ontwikkelen op carbamazepine (maar 5%) (D(4)).</p> |

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|          | <p>Om bij Aziatische (Maleisisch, Han-Chinees, Thais en Vietnamees, <b>niet</b> Japans en Koreaans) carbamazepine-gebruikers één geval van SJS/TEN te voorkomen zouden 461 patiënten genetisch moeten worden gescreend op HLA-B*1502.</p> <p>Om één geval van SJS/TEN te voorkomen zouden 47-67 patiënten genetisch moeten worden gescreend op HLA-A*3101.</p> <p>A Yip et al., 2012;<br/> B Mitkov et al., 2014; Zeng et al., 2015; Amstutz et al., 2014; Grover et al., 2014; Li et al., 2015<br/> B, D Murru et al., 2015</p> |
| Niveau 3 | <p>Er zijn aanwijzingen dat DRESS verband houdt met de aanwezigheid van het menselijke herpesvirus (4, 6 en 7). Dat betekent dat screenen voor deze virussen zou kunnen helpen DRESS te voorkomen.</p> <p>C Cacoub et al., 2011</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Niveau 3 | <p>Het is waarschijnlijk dat men voor de behandeling van DRESS moet stoppen met het medicijn, corticosteroïden moet voorschrijven en dat er ziekenhuisopname nodig is. Herstel duurt 6-10 weken en er kunnen opvlammingen zijn.</p> <p>C Cacoub et al., 2011</p>                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Niveau 3 | <p>Er zijn aanwijzingen dat van alle medicijnen (niet alleen stemmingsstabilisatoren) carbamazepine het vaakst in verband wordt gebracht met DRESS syndroom. Lamotrigine staat op nr. 5.</p> <p>C Cacoub et al., 2011</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Niveau 4 | <p>Experts zijn van mening dat DRESS over het algemeen voorkomt binnen 2-6 weken na start met het medicijn en zich voort kan zetten ondanks stoppen met het medicijn.</p> <p>D Cacoub et al., 2011</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

#### Preventie

|          |                                                                                                                                                                                                                                             |
|----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 4 | <p>Experts zijn van mening dat haaruitval bij valproïnezuur mogelijk kan worden voorkomen door laag te doseren en geleidelijk te titreren.</p> <p>D Dols et al., 2013</p>                                                                   |
| Niveau 3 | <p>Er zijn aanwijzingen dat het risico op huidaandoeningen bij stemmingsstabilisatoren kleiner wordt als men met een lage dosis begint en langzaam titreert.</p> <p>B Mitkov et al., 2014; B Murru et al., 2015; D Pichler et al., 2015</p> |
| Niveau 3 | <p>Er zijn aanwijzingen dat met geleidelijk titreren van lamotrigine het risico op ernstige huiduitslag lager is, tussen de 0,1 en 0,01%.</p> <p>B Wang et al., 2014</p>                                                                    |
| Niveau 2 | <p>Het is waarschijnlijk dat geleidelijk titreren het risico op goedaardige uitslag niet verlaagt.</p> <p>B Wang et al., 2014</p>                                                                                                           |

#### Rechallenge

|          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|----------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Niveau 3 | <p>Het lijkt waarschijnlijk dat carbamazepine na stoppen vanwege een huidreactie weer kan worden geprobeerd met desensitisatie, bijv. de volgende methode:<br/> starten met 0,1 mg/dag en elke 2 dagen verdubbelen tot de gewenste dosis is bereikt. Dosisophogingen uitstellen als huidsymptomen zich voordoen, dosis gelijk houden totdat symptomen verdwijnen.</p> <p>C Mitkov et al., 2014</p> |
| Niveau 3 | <p>Er zijn aanwijzingen dat bij klinische effectiviteit van lamotrigine, na een huidreactie lamotrigine zeer voorzichtig weer kan worden gestart, bijv., 12,5 mg/dag, 1 week na het verdwijnen van oorspronkelijke uitslag.</p> <p>C Mitkov et al., 2014</p>                                                                                                                                       |
| Niveau 3 | <p>Er zijn aanwijzingen dat rechallenge van lamotrigine na een huidreactie in ongeveer 85% van de gevallen succesvol is.</p> <p>C Dols et al., 2013</p>                                                                                                                                                                                                                                            |
| Niveau 3 | <p>Er zijn aanwijzingen dat als patiënten eerder een huidreactie hebben gehad op een aromatisch anti-epilepticum, de kans 50% dat ze ook een huidreactie krijgen op een ander aromatisch anti-epilepticum (carbamazepine, fenytoïne, fenobarbital).</p> <p>C Guerrini et al., 2012</p>                                                                                                             |
| Niveau 3 | <p>Na ernstige allergische reactie op carbamazepine en lamotrigine (anticonvulsiva hypersensitiviteits-syndroom) met o.a. ernstige huiduitslag, kan men een patch test gebruiken om te kijken of de</p>                                                                                                                                                                                            |

|  |                                                                                                                     |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | reactie nog steeds aanwezig is (als men de stemmingsstabilisator weer wil gebruiken).<br>C Elzagallaai et al., 2009 |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

### Overige overwegingen

#### Preventie:

- Het dringend advies om langzaam op te titreren bij stemmingsstabilisatoren wordt in de praktijk daadwerkelijk opgevolgd (uit voorzorg).
  - Valproaat wordt in de praktijk wel eens snel opgebouwd en heeft een plek in de acute behandeling. Lamotrigine wordt vanwege zijn langzame titratie niet snel ingezet bij acute depressies. Het is belangrijk dat zowel voorschrijvers als patiënten zich bewust zijn van het belang van het langzame titratieschema en van het risico van sneller opbouwen.
- Het is belangrijk dat psychiaters en patiënten voor de start met lamotrigine en carbamazepine de noodzaak van een langzaam titratieschema in verband met het risico op (mogelijk ernstige) huidreacties bespreken.
  - Men kan overwegen om tijdelijk niet-medicamenteuze behandeling en extra ondersteuning te bieden tot de medicatie een therapeutisch niveau heeft bereikt.
  - Patiënten en (bijv. bij kinderen) omgeving moeten uitleg krijgen waar ze op moeten letten. Bijvoorbeeld bij DRESS de combinatie koorts en huiduitslag.
- Genetische risicofactoren voor SJS/TEN bij carbamazepine, lamotrigine en valproïnezuur:
  - In mensen van Maleisische, Han-Chinese, Thaise en Vietnamese afkomst komt een allel voor (HLA-B\*1502) dat in verband is gebracht met een hoger risico op SJS/TEN bij carbamazepine en lamotrigine.
  - Besproken of het moet worden geadviseerd alle patiënten die starten met carbamazepine te screenen voor het allel HLA-A\*3101. Dit gen komt in alle populaties voor (niet alleen Aziatisch) en verhoogt het risico op ernstige huidreacties. De prevalentie van het allel is 2-5% in Noord-Europese populaties (McCormack et al., HLA-A\*3101 and carbamazepine-induced hypersensitivity reactions in Europeans. N Engl J Med. 2001 Mar 24; 364(12):1134-43).

### Referenties

- Amstutz U, Shear NH, Rieder MJ, Hwang S, Fung V, Nakamura H, et al. Recommendations for HLA-B15:02 and HLA-A31:01 genetic testing to reduce the risk of carbamazepine-induced hypersensitivity reactions. *Epilepsia* 2014 /;55(4):496-506.
- Cacoub P, Musette P, Descamps V, Meyer O, Speirs C, Finzi L, et al. The DRESS syndrome: A literature review. *Am J Med* 2011 /;124(7):588-597.
- Dols A, Sienaert P, Van Gerven H, Schouws S, Stevens A, Kupka R, et al. The prevalence and management of side effects of lithium and anticonvulsants as mood stabilizers in bipolar disorder from a clinical perspective: A review. *Int Clin Psychopharmacol* 2013 /;28(6):287-296.
- Egunsola O, Choonara I, Sammons HM. Safety of lamotrigine in paediatrics: A systematic review. *BMJ Open* 2015 2015/;5(6).
- Elzagallaai AA, Knowles SR, Rieder MJ, Bend JR, Shear NH, Koren G. Patch testing for the diagnosis of anticonvulsant hypersensitivity syndrome: A systematic review. *Drug Saf* 2009 /;32(5):391-408.
- Grover S, Kukreti R. HLA alleles and hypersensitivity to carbamazepine: An updated systematic review with meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics* 2014 /;24(2):94-112.
- Guerrini R, Zaccara G, La Marca G, Rosati A. Safety and tolerability of antiepileptic drug treatment in children with epilepsy. *Drug Saf* 2012 /;35(7):519-533.
- Li X, Yu K, Mei S, Huo J, Wang J, Zhu Y, et al. HLA-B\*1502 Increases the Risk of Phenytoin or Lamotrigine Induced Stevens-Johnson Syndrome/Toxic Epidermal Necrolysis: Evidence from a Meta-analysis of Nine Case-control Studies. *Drug Res* 2015 2015/02;65(2):107-111.
- Mitkov MV, Trowbridge RM, Lockshin BN, Caplan JP. Dermatologic Side Effects of Psychotropic Medications. *Psychosomatics* 2014 /;55(1):1-20.
- Murru A, Popovic D, Pacchiarotti I, Hidalgo D, León-Caballero J, Vieta E. Management of Adverse Effects of Mood Stabilizers. *Curr Psychiatry Rep* 2015 2015/08;17(8).
- Nanau RM, Neuman MG. Adverse drug reactions induced by valproic acid. *Clin Biochem* 2013 /;46(15):1323-1338.
- Pichler EM, Hattwich G, Grunze H, Muehlbacher M. Safety and tolerability of anticonvulsant medication in bipolar disorder. *Expert Opin Drug Saf* 2015 2015/11;14(11):1703-1724.
- Wang X-, Xiong J, Xu W-, Yu S-, Huang X-, Zhang J-, et al. Risk of a lamotrigine-related skin rash: Current meta-analysis and postmarketing cohort analysis. *Seizure* 2015 2015/02;25:52-61.
- Wang X-, Lv B, Wang H-, Zhang X, Yu S-, Huang X-, et al. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reaction: Update data from 1999-2014. *J Clin Neurosci* 2015 2015/06;22(6):1005-1011.
- Wiffen PJ, Derry S, Moore RA. Lamotrigine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2013 /;12:CD006044.

- Yip VL, Marson AG, Jorgensen AL, Pirmohamed M, Alfirevic A. HLA genotype and carbamazepine-induced cutaneous adverse drug reactions: a systematic review. Clin Pharmacol Ther 2012 Dec;92(6):757-765.
- Zeng T, Long Y-, Min F-, Liao W-, Shi Y-. Association of HLA-B\*1502 allele with lamotrigine-induced Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis in Han Chinese subjects: A meta-analysis. Int J Dermatol 2015 2015/04;54(4):488-493.