

# SJS-TEN PROTOCOL

## Afdeling Dermatologie UMCG

Laatste update september 2019

DIT PROTOCOL KAN IN DE STATUS BEWAARD WORDEN,  
ZODAT HET ALS HANDLEIDING BIJ DE BEHANDELING KAN DIENEN

<b>INTAKE</b>	<b>3</b>
<b>1 ANAMNESE (INVULLEN IN TIJDSLIJN)</b>	<b>3</b>
1.1 TIJDSLIJN	4
<b>2 DERMATOLOGISCH ONDERZOEK</b>	<b>5</b>
2.1 FOTO-DOCUMENTATIE (DIGITAAL)	6
<b>3 HUIDBIOPTEN: HISTOLOGISCH ONDERZOEK/IF-ONDERZOEK</b>	<b>6</b>
3.1 SPOED PA-ONDERZOEK/SPOED-DIAGNOSTIEK	6
3.2 DIRECTE IMMUNOFLUORESCENTIE	6
<b>4 ALG. LICHAMELIJK ONDERZOEK</b>	<b>6</b>
<b>5 LABORATORIUM ONDERZOEK</b>	<b>7</b>
5.1 BLOEDONDERZOEK	7
5.2 URINE ONDERZOEK	7
5.3 MICROBIOLOGISCH ONDERZOEK	7
<b>6 BEELDVORMEND ONDERZOEK/ECG</b>	<b>7</b>
<b>7 SCORTEN PROGNOSE SCORE</b>	<b>8</b>
<b>8 ADVIEZEN EN BEHANDELING</b>	<b>8</b>
8.1 ALGEMEEN:	8
8.2 VERZORGING HUID,- EN SLIJMVLIEZEN (DOOR VERPLEGING):	9
8.3 VOCHTBELEID	9
8.4 VOEDING (INCLUSIEF CONSULT DIÉTIST)	9
8.5 PIJNSTILLING	9
8.6 ONDERSTEUNENDE MEDICATIE	10
8.7 THERAPEUTISCHE MEDICATIE	10

<b>9</b>	<b>CONSULTEN:</b>	<b>10</b>
	<b>FOLLOW-UP</b>	<b>11</b>
<b>10</b>	<b>DIAGNOSTIEK</b>	<b>11</b>
10.1	ANAMNESE	11
10.2	DERMATOLOGISCH ONDERZOEK	11
10.3	HISTOLOGISCH ONDERZOEK:	11
10.4	ALGEMEEN LICHAMELIJK ONDERZOEK:	11
10.5	LABORATORIUMONDERZOEK	11
10.5.1	<i>Bloedonderzoek</i>	11
10.5.2	<i>Urine onderzoek</i>	11
10.5.3	<i>Microbiologisch onderzoek</i>	12
10.6	BEELDVORMING	12
<b>11</b>	<b>DROGE FASE</b>	<b>12</b>
<b>12</b>	<b>AANDACHTSPUNTEN</b>	<b>12</b>
<b>13</b>	<b>COMPLICATIES</b>	<b>13</b>
<b>14</b>	<b>NA GENEZING / ONTSLAG:</b>	<b>13</b>
<b>15</b>	<b>BIJLAGEN:</b>	<b>15</b>
15.1	BIJLAGE 1: ALDEN ALGORITME	15
15.2	BIJLAGE 2: AANGEDANE HUID IN % BODY SURFACE AREA (BSA) KINDEREN	16
15.3	BIJLAGE 3: OCULAIRE BETROKKENHEID	17
15.4	BIJLAGE 4: ORALE BETROKKENHEID	17
15.5	BIJLAGE 5: GENITALE BETROKKENHEID	18
15.6	BIJLAGE 6: VERPLEEGKUNDIG PROTOCOL	18
15.7	BIJLAGE 7:STROOMDIAGRAM SJS/TEN	19

### **NB Bij verdenking SJS-TEN:**

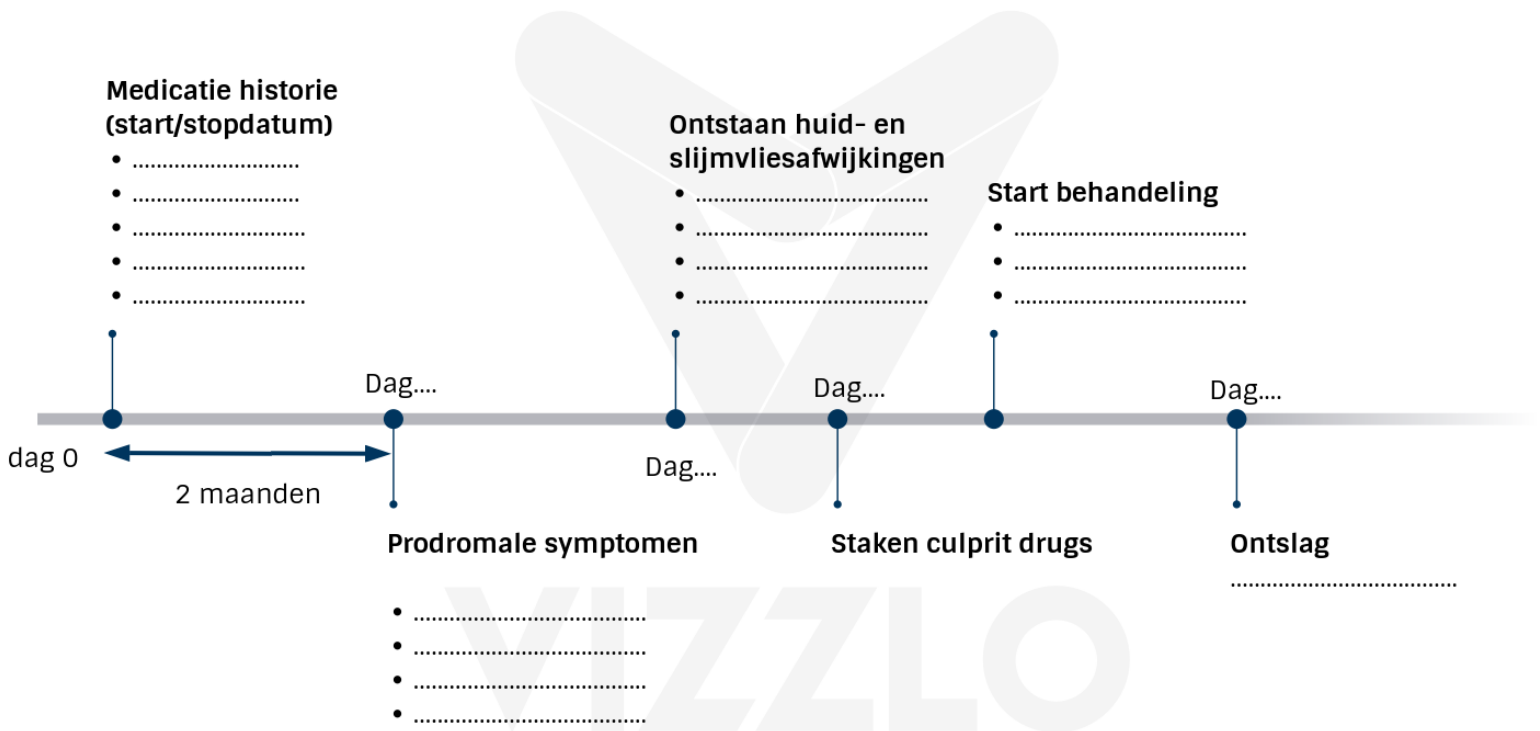
- Opname op isolatiekamer met sluis, eventueel intensive care. *Bij >30% BSA epidermolyse transfer naar brandwondencentrum.*
- Staken van verdachte medicatie (allopurinol, carbamazepine, lamotrigine, nevirapine, NSAIDs, fenobarbital, fenitoïne, sulfamethoxazole, sulphonamide antibiotica, sulfasalazine). Bij nieuw te geven medicijnen nagaan of deze kruisreactie kunnen veroorzaken.
- Zo spoedig mogelijk histologische spoeddiagnostiek verrichten (zie ad 3, PA-onderzoek), alvorens het protocol verder te implementeren

## **Intake**

### **1 ANAMNESE (invullen in tijdslijn)**

- Datum prodromale symptomen (koorts, algehele malaise, bovenste luchtweg klachten).
- Datum + lokalisatie ontstaan eerste huid/slijmvlies (ogen, mond, neus, genitaliën) afwijkingen.
- Progressie, pijnklachten (teken van epidermale necrolyse)
- Geneesmiddelenanamnese per medicament vermelden:
  - Waarschijnlijkheid verdachte medicijn bepalen o.b.v. ALDEN algoritme (bijlage 15.1)
  - Dosis
  - Start- en einddatum (tijdslijn)
  - Datum wijzigingen (dosis,- of merk ) (tot 2 maanden vóór begin van de afwijkingen). *Denk ook aan eventuele nier- of leverfunctiestoornissen en halfwaardetijden om aanwezigheid in lichaam in te schatten.*
  - Alternatieve therapieën en over the counter medicatie.
  - Gebruik meerdere bronnen (patiënt, naasten, huisarts, apotheek)
  - Eerdere geneesmiddelenreactie(s): zo ja, welke, wanneer en welk middel.
- Doorgemaakte bacteriële of virale infecties: mycoplasma pneumoniae, herpes labialis of genitalis.
- Tractusanamnese
  - Tractus respiratorius: hoesten, dyspnoe, hemoptoë
  - Tractus digestivus: diarree, buikpijn
- Overige medische voorgeschiedenis

## 1.1 Tijdslijn



Vul de tijdslijn zo nauwkeurig mogelijk in o.b.v. de anamnese en lichamelijk onderzoek.  
Waarschijnlijk verdachte medicijn o.b.v. ALDEN score (zie bijlage)

## 2 DERMATOLOGISCH ONDERZOEK

Tabel aangedane huid in % Body surface area (BSA) en slijmvliesafwijkingen volwassenen

Lokatie	BSA. in %	Erytheem	Blaren / erosies	Pseudo Nikolsky	Target laesies*	Spots	Purpura	Pustels
Hoofd	7			ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Nek	2			ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Romp anterior	13			ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Romp posterior	13			ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Nates rechts	2,5			ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Nates links	2,5			ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Genitalia	1			ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Bovenarm R	4			ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Bovenarm L	4			ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Onderarm R	3			ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Onderarm L	3			ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Hand R	2,5			ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Hand L	2,5			ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Bovenbeen R	9,5			ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Bovenbeen L	9,5			ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Onderbeen R	7			ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Onderbeen L	7			ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Voet R	3,5			ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Voet L	3,5			ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee	ja/nee
Slijmvlies ogen	Nvt	ja/nee	ja/nee					
- mond	Nvt	ja/nee	ja/nee					
- neus	Nvt	ja/nee	ja/nee					
- genitaal	Nvt	ja/nee	ja/nee					
<b>Totaal</b>		<b>%</b>	<b>%</b>	<b>ja/nee</b>	<b>ja/nee</b>	<b>ja/nee</b>	<b>ja/nee</b>	<b>ja/nee</b>

- \*Target laesies (typisch, flat atypical of raised atypical) NB: Voor kinderen zie tabel bijlage!

## 2.1 Foto-documentatie (digitaal)

- Overzicht voor- en achterzijde gehele lichaam
- Detailopnamen blaren, erosies, (atypical) targets/spots, slijmvlieslaesies
- Detailopname positieve pseudo Nikolsky

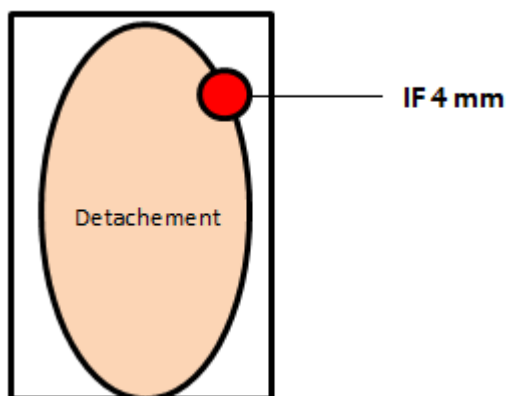
## 3 HUIDBIOPTEN: HISTOLOGISCH ONDERZOEK/IF-ONDERZOEK

### 3.1 Spoed PA-onderzoek/spoed-diagnostiek

**Spoedbiopt op droog gaasje** (lesionaal, overgang blaar-rode huid) met bode naar de PA sturen, vooraf overleg met patholoog (veelal vries-coupees) t.a.v. histologische spoeddiagnostiek ter bevestiging/uitsluiten van TEN

### 3.2 Directe immunofluorescentie

Ter uitsluiting van auto-immuun bulleuze dermatose: 1x IF biopt, 4mm, perilesionaal opsturen naar IF lab (vers biopt, voor transport veelal in vloeibare stikstof ingevroren).



## 4 ALG. LICHAMELIJK ONDERZOEK

- Wegen: bij opname
- Vitale gegevens (RR, pols, temperatuur, saturatie)
- Vochtbalans: dagelijks
- Pijnscore (VAS)

## 5 LABORATORIUM ONDERZOEK

### 5.1 Bloedonderzoek

- CRP, Hb, Ht, leuco's, diff, thrombo's, ery's, Na, K, ureum, Kreatinine, ALAT, ASAT, LDH, totaal eiwit, albumine, AF, gamma-GT, glucose, bicarbonaat.
- Mycoplasma pneumoniae, EBV, CMV, HSV-1 en HSV-2
- Autoimmuun serologie (DD auto-immuunbulleuze dermatose, LE): ANA, ENA, serum IF
- Op indicatie, bijv. stolling, glucose dagcurves, HbA1C, etc.

### 5.2 Urine onderzoek

Standaard-onderzoek (dipstick)

NB Tevens microscopisch onderzoek van sediment; (cave cystitis bij vrouwen)

### 5.3 Microbiologisch onderzoek

- PCR
  - HSV 1, HSV 2
  - Mycoplasma pneumoniae keel/blaren
- Kweken (banaal + candida):
  - 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 temp  $\geq 38,5$  °C
    - Faeces
    - Perineum
    - Sputum

## 6 BEELDVORMEND ONDERZOEK/ECG

- ECG
- X-THORAX NB: inclusief dwarse opname!

## 7 SCORTEN PROGNOSE SCORE

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	
<b>Totaal:</b>		

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

## 8 ADVIEZEN EN BEHANDELING

### 8.1 Algemeen:

- Meerdere verpleegkundigen tegelijk inschakelen, ervaren personeel!
- Omgevingstemperatuur: 28-32°C, vochtigheidsgraad: 90%, bed temperatuur: 35°C
- Strikte isolatie met speciale unit met sluis.
- Werk zo steriel mogelijk, vermijden expositie aan mensen met griep/ furunkels/ koortslip/etc.
- Minimaliseer druk- en wrijf krachten (bloeddrukmeterband, polsbandje, ECG plakkers etc.) en informeer iedereen die te maken krijgt met patiënt hierover.
- Indien toch noodzakelijk: infusen/katheters: minimaal 1x/2 dagen vervangen; "tip" bij vervanging kweken.
- 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 een druk minimaliserend matras.



## 8.2 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 emolliëns (zoals paraffine): ondersteunt barrière functie en vermindert wrijfkrachten.
- 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 management systeem (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: kathether ter voorkoming van stricturen

## 8.3 Vochtbeleid

- Doel: voorkomen orgaan hypoperfusie en shock. (Eventueel serum lactaat controleren)
- CAVE overvulling, leidend tot pulmonaal, cutaan en intestinaal oedeem.
- Voor TEN patiënten geldt: 2ml /kg lichaamsgewicht / %BSA (stel: 75kg en 30% BSA →  $150\text{ml} \times 30 = 4500\text{ml}$ )  
*Bron: Shiga S, Cartotto R. What are the fluid requirements in toxic epidermal necrolysis? J Burn Care Res 2010; 31:100–4.*

## 8.4 Voeding (inclusief consult diëtist)

- Bij TEN een energiebehoefte van 2x BMR, plus verlies van albumine etc door epidermolyse. In eerste instantie enteraal voeden, indien oraal onmogelijk of insufficiënt via neus-maagsonde continue, als laatste optie parenterale voeding.
- 20-25kcal/kg in acute fase, 25-30kcal/kg in herstelfase.  
*Bron: Kreymann KG, Berger MM, Deutz NE et al. ESPEN guidelines on enteral nutrition: intensive care. Clin Nutr 2006; 25:210–23.*

## 8.5 Pijnstilling

- Consulteer laagdrempelig het pijnteam
- VAS pijnscore dagelijks door verpleging

- Stap 1 (VAS<4): paracetamol op vaste tijden met zo nodig codeïne of tramadol. (GEEN NSAID's)
- Stap 2 (VAS≥4): opiaten op vaste tijden (bv. morfine, fentanyl) enteraal, PCA pomp of infuus, dan iedere 4 uur VAS.
- Vóór wondzorg (30 min.) extra pijnstilling zoals opiaten (bv. dipidolor 10 mg i.m. of fentanyl sublinguaal)
- Op indicatie toevoegen aan stap 1 of 2: Seresta 3x 5 mg
- Overig: lokale anesthetica bij verwisselen sonde, urinekatheter etc.

#### 8.6 Ondersteunende medicatie

- Thromboseprofylaxe Fraxiparine 2850 IE s.c./dg
- Protonpompremmer indien enterale voeding onmogelijk is
- Bij neutropenie op indicatie: recombinant humaan G-CSF

NB Geen profylaxis met breedspectrum antibiotica

#### 8.7 Therapeutische medicatie

- Dag 1 t/m 3: Dexamethason pulstherapie i.v. 1,5mg/kg lichaamsgewicht in 100ml NaCl in 30 min laten inlopen (Dexamethason FNA 20mg/ml) bij crescendo fase. Bij descrecendo alleen ondersteunde medicatie.

### 9 CONSULTEN:

- Diëtist
- Oogarts: Dagelijkse controles + behandeladviezen, tevens behandeling van verklevingen ter voorkoming van irreversibele complicaties (visusstoornissen, conjunctivale synechieën, pannusvorming)
- Fysiotherapeut: (longen) goed doorzuchten + posturele drainage; preventie contracturen en spieratrofie.
- Overig op indicatie: internist, KNO-arts, longarts, pijnteam, maatschappelijk werk, gynaecoloog/uroloog, diabetoloog, psychiatrie.

## Follow-up

### 10 DIAGNOSTIEK

#### 10.1 Anamnese

- Progressie, pijnklachten (teken van epidermale necrolyse)
- Tractusanamnese
  - Tractus respiratorius: hoesten, dyspnoe, hemoptoë
  - Tractus digestivus: diarree, buikpijn

#### 10.2 Dermatologisch onderzoek

- BSA 3x/week
- Fotodocumentatie 3x/week
  - Overzicht voor- en achterzijde gehele lichaam
  - Detailopnamen blaren, erosies, (atypical) targets/spots, slijmvlieslaesies
  - Detailopname positieve pseudo Nikolsky

#### 10.3 Histologisch onderzoek:

- Vervolgbipten op indicatie

#### 10.4 Algemeen lichamelijk onderzoek:

- Wegen 3x/week
- Vitale gegevens 1-3x daags
- Vochtbalans
- Pijnscore (VAS)

#### 10.5 Laboratoriumonderzoek

##### 10.5.1 Bloedonderzoek

- In acute fase dagelijks, vervolgens 3x/week:
  - CRP, Hb, Ht, leuco's, diff, thrombo's, ery's, Na, K, ureum, Kreatinine, ALAT, ASAT, LDH, totaal eiwit, albumine, AF, gamma-GT, glucose, bicarbonaat
  - Op indicatie, bijv. stolling, glucose dagcurves, HbA1C, etc.
- Na 2 weken herhalen:
  - Mycoplasma pneumoniae, EBV, CMV, HSV-1 en HSV-2

##### 10.5.2 Urine onderzoek

- Standaard-onderzoek (dipstick) 3x/week

- Op indicatie microscopisch onderzoek van sediment (cave cystitis bij vrouwen)

### 10.5.3 Microbiologisch onderzoek

- Kweken op indicatie (banaal + candida): om de dag in acute fase
  - Huidlaesies op 3 plaatsen herhalen bij impetiginisatie
  - Slijmvlieslaesies herhalen bij impetiginisatie
  - Urine bij afwijkend sediment
  - Bloed bij temp  $\geq 38,5$  °C; op indicatie herhalen
  - Feces
  - Perineum
  - Sputum

*Necrolyse die optreedt tijdens een SJS-TEN is een bron voor staphylococcus aureus en gram negatieve staven. In een latere fase kan daarnaast pseudomonas worden gevonden. Daarnaast moet men bedacht zijn op candida infecties m.n. oraal en genitaal.*

*NB: cave sepsis/bacteriëmie; met name bij (stijging) koorts, verhoogd aantal leuco's en stijging CRP: bloedkweek (opnieuw)!*

### 10.6 Beeldvorming

- ECG: op indicatie
- X-THORAX: op indicatie. NB: inclusief dwarse opname!

## 11 DROGE FASE

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

- Vervanging van Air-fluidized bed door een normaal bed, eventueel 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 plaats.

## 12 AANDACHTSPUNTEN

- Bij klinische achteruitgang, denk ook aan eventuele reactivatie HSV bij langzaam genezende of nieuwe vesikels (met name oraal en genitaal)
- Toedienen van profylactisch antibiotica kan kolonisatie van o.a. candida stimuleren. Start antibiotica alleen in overleg met medisch microbioloog en op geleide van de kweken.
- Tekenen van secundaire sepsis: koorts, rillingen, verwardheid/lethargie, hypotensie hypothermie, oligurie, lage saturatie, stijging CRP, neutrofilie.

*In brandwondencentrum: chirurgische interventie overwegen (onder algehele narcose saneren geïnfecteerd weefsel, wondbedekking met skin graft)*

### 13 COMPLICATIES

- Secundair infecties huid o.b.v. stap aureus, gram negatieve staven, pseudomonas of candida
- Sepsis (kan symptoomloos verlopen)
  - Koorts, rillingen, verwardheid/lethargie, hypotensie, hypothermie, oligurie, lage saturatie, stijging CRP, neutrofilie.
- Ernstige anemie/thrombopenie: packed cells/plaatjes transfusie (op tijd kruisbloed!)
- Longinfecties
- Ernstige neutropenie: consult hematoloog over toediening granulocytenstimulerende factor (GCSF) en overwegen breed spectrum antibiotica
  1. Fungizone 4 dd 5 cc / amfotericine B: 4 dd 500 mg: gisten.
  2. Ciproxin (ciprofloxacine 2 dd 250 mg): gram neg. inclusief pseudomonas en gram pos. aeroben.
  3. Colistine/belcomycine (geen resorptie) 4 dd 2 cc: e.coli, salmonella, shigella, pseudomonas, klebsiella, aerobacter
  4. Tobramycine drank 4 dd 80 mg: gram neg incl pseudomonas
  5. In principe is 1 + 2 voldoende
- Glucose-intolerantie bij steroïdgebruik bij diabetes (evt glucose-infuus geven, tezamen met insuline (tot 100 E/24 hr!) met K-suppletie (tot 28 gr K Cl) in overleg met de internist
- Hypophosphataemie, en hypoalbuminemie
- Hypothermie
- Leverfunctiestoornissen (t.g.v. TEN zelf of sepsis; frequent)
- Bij psychotische patiënt evt. cisordinol / haldol.

### 14 NA GENEZING / ONTSLAG:

- NB Patiënten, verdacht van geneesmiddelenbijwerking gaarne **aanmelden bij RegiSCAR en Lareb**
- Ontslagbrief
- Aandachtspunten 6-10 weken na genezing/langere termijn complicaties:
  - Ogen: fotofobie, branderige/droge ogen, neovascularisatie, trichiasis
  - Overige mucosa: droogte, verlittekening, respiratoire insufficiëntie

- Nagels: verlies van nagels of dystrofische nagels
- Alopecie
- Hypo-/hyperpigmentatie
- Toegenomen naevi naevocellularis
- Hypohidrosis
- Contracturen
- Synechieën vagina en urethra (gynaecoloog/uroloog)
- Cariës
- Angst voor gebruik medicatie
- Slaapstoornissen
- Revisie naar eigen inzicht

## 15 BIJLAGEN:

## 15.1 Bijlage 1: 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 <sup>a</sup> 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 <sup>a</sup> but liver or kidney function alterations or suspected drug interactions <sup>b</sup> are present	
	Excluded -3	Drug stopped at a time point prior to the index day by more than five times the elimination half-life <sup>a</sup> , without liver or kidney function alterations or suspected drug interactions <sup>b</sup>	
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 <sup>c</sup> drug or other reaction with same drug	
	Positive unspecific: 1	Other reaction after use of similar <sup>c</sup> 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 <sup>d</sup>	-1 to 3
	Associated 2	Drug with definite but lower risk according to previous case-control studies <sup>d</sup>	
	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 <sup>d</sup> with sufficient number of exposed controls <sup>c</sup>	
		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.

<sup>a</sup>Drug (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. <sup>b</sup>Suspected interaction was considered when more than five drugs were present in a patient's body at the same time. <sup>c</sup>Similar drug = same ATC code up to the fourth level (chemical subgroups), see Methods. <sup>d</sup>See definitions for "high risk," "lower risk," and "no evidence of association" in Methods, ref. 15 (detailed list available in complementary table).

## 15.2 Bijlage 2: 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:								

- Overige huid,- en slijmvliesafwijkingen:
  - Pseudo Nikolsky fenomeen j/n
  - Target laesies (typisch, flat atypical of raised atypical) j/n
  - Spots (rode maculae) j/n
  - Purpura j/n
  - Pustels j/n
  - Erytheem en erosies slijmvliezen j/n



### 15.3 Bijlage 3: Oculaire betrokkenheid

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 corticosteroiden 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.<sup>62</sup>

### 15.4 Bijlage 4: Orale betrokkenheid

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 corticosteroid 4x daags
- Langzame genezing van orale mucosa kan duiden op een secundaire infectie of reactivatie van HSV

### 15.5 Bijlage 5: Genitale betrokkenheid

In 70% van de vrouwen wordt vulvovaginale laesies gezien variërend van oppervlakkige erosies tot uitgebreide vaginitis met ulceraties en blaren. Dit kan leiden tot langdurige pijnklachten, dyspareunie en postcoitaal bloedverlies en tevens stricturen en stenose. Ook bij mannen kunnen stricturen optreden. Behandeling is gericht op het onderdrukken van de acute fase en het voorkomen van complicaties op langere termijn.

#### Adviezen

- Schoonhouden en bij erosies voorzichtig deppen met NaCl (fys. zout) oplossing
- Evt. zinkoxide 10% in Pevarylcreme ® of miconazol-zinkoxidesmeersel 2% FNA of miconazol zinkoxidekalkwaterzalf 2% FNA

### 15.6 Bijlage 6: Verpleegkundig 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.

*In UMCG: vraag VS Centrum voor Blaarziekten voor verbindinstructies.*

#### Natte fase

Door barrière verlies is sprake van vochtverlies, waardoor verlies van albumine en eiwitten optreedt, en 'afweerlekkage' 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!
- Strenge 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 patiënten contact
- Bed: Air-fluidized bed-systeem + weegfaciliteit Te bestellen bij Clinatron therapy; Hill Rom, Hagenweg 1c Postbus 173, 4130 ED Vianen. Telefoon: 0347 323532; Fax: 0347 323500 (tot die tijd op een druk verminderend matras).
  - Hierop 2 steriele groene lakens
  - Patiënt op lakens plaatsten (na wondverzorging erosieve gedeelten rug met fucidine crème en Mepitel One, zie alinea 4)
  - 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/niet uit zichzelf indrogen 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 FNA)
- 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 compressen 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 lidocaine 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 lauw-warm 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: kathether ter voorkoming van stricturen

### **Droge fase**

Bij voldoende herstel van de barrière-functie 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).

15.7 Bijlage 7: Stroomdiagram SJS/TEN

