

β -lactamaseproducerend en daarmee resistent voor deze antibiotica.¹⁻⁷ Voor co-trimoxazol is *M. catarrhalis* inherent resistent.¹

Hoewel beide patiënten bij opname granulocytopenie hadden, herstelde patiënt A restloos, terwijl patiënt B overleed aan een irreversibele septische shock. Niet verrassend blijkt ook uit de literatuur dat de prognose van invasieve *M. catarrhalis*-infecties sterk samenhangt met de conditie van de gastheer. Voorheen gezonde personen kunnen een ernstig beloop vertonen, maar herstellen gewoonlijk. Bij patiënten met een onderliggende aandoening zoals neutropenie bij een maligniteit werd een sterfte gevonden van 20%.⁵ In een groep van 42 patiënten met een *M. catarrhalis*-pneumonie was 55% ouder dan 65 jaar en had 70% een slechte voedingstoestand. In deze groep was de sterfte ook hoog: tijdens de opname overleed 21% als direct gevolg van de pneumonie, een belangrijk deel kort nadien aan de gevolgen van het onderliggend lijden. De auteurs stellen dan ook dat de hoge sterfte in deze groep patiënten meer een uiting is van de ernstig gecompromitteerde conditie van de patiënt dan van de ernst van de *M. catarrhalis*-pneumonie.⁴

CONCLUSIE

In de afgelopen decennia is duidelijk geworden dat *M. catarrhalis* soms geen onschuldig koloniserend micro-organisme is van de bovenste luchtwegen, maar kan leiden tot infecties die een zeer ernstig beloop kunnen hebben. Dit laatste is vooral het geval bij patiënten met risicofactoren zoals granulocytopenie of chronisch longlijden.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Invasive infection with Moraxella catarrhalis in two children with lymphatic leukaemia and granulocytopenia. – In two young children with leukaemia, a girl and a boy aged 5 and 4 years, respectively, an invasive infection due to *Moraxella catarrhalis* was diagnosed at the time of granulocytopenia. They were treated with antibiotics. The first child developed pneumonia and recovered, the other developed severe septic shock and died. *M. catarrhalis* is a Gram-negative diplococcus, frequently colonising the upper respiratory tract in young children. In childhood this pathogen mainly causes infections such as otitis media and sinusitis, while in adults it primarily causes laryngitis, bronchitis and pneumonia. Immunocompromised patients or patients with chronic cardiopulmonary disease have an increased risk of severe infections.

LITERATUUR

- 1 Verduin CM, Hol C, Fler A, Dijk H van, Belkum A van. *Moraxella catarrhalis*: from emerging to established pathogen. *Clin Microbiol Rev* 2002;15:125-44.
- 2 Berg RA, Bartley DL. Pneumonia associated with *Branhamella catarrhalis* in infants. *Pediatr Infect Dis J* 1987;6:569-73.
- 3 Marchant CD. Spectrum of disease due to *Branhamella catarrhalis* in children with particular reference to acute otitis media. *Am J Med* 1990;88:15S-9S.
- 4 Wright PW, Wallace jr RJ, Shepherd JR. A descriptive study of 42 cases of *Branhamella catarrhalis* pneumonia. *Am J Med* 1990;88:2S-7S.
- 5 Ioannidis JPA, Worthington M, Griffiths JF, Snyderman DR. Spectrum and significance of bacteremia due to *Moraxella catarrhalis*. *Clin Infect Dis* 1995;21:390-7.
- 6 Meyer GA, Shope TR, Waecker jr NJ, Lanningham FH. *Moraxella* (*Branhamella*) *catarrhalis* bacteremia in children. A report of two patients and review of the literature. *Clin Pediatr (Phila)* 1995;34:146-50.
- 7 Bootsma H. Emergence of beta-lactam-resistance in *Moraxella catarrhalis* [proefschrift]. Utrecht: Rijksuniversiteit; 1999.

Aanvaard op 9 januari 2003

Bijwerkingen van geneesmiddelen

Toxische epidermale necrolyse bij gebruik van lamotrigine

K.BEERHORST EN W.O.RENIER

Toxische epidermale necrolyse (TEN) of het Lyell-syndroom is een relatief zeldzame, potentieel levensbedreigende aandoening van de huid en de slijmvliezen, die meestal geïnduceerd wordt door medicijngebruik.¹ Dit syndroom wordt gekenmerkt door fulminante epidermale necrose met uitgebreide loslating van de epidermis (> 30% van het totale lichaamsoppervlak), blaarvor-

SAMENVATTING

Een 10-jarig meisje kreeg progressief exantheem en hoge koorts ruim een maand na het starten van behandeling met lamotrigine vanwege therapieresistente epilepsie. Het huidbiopt liet een beeld zien dat wees op toxische epidermale necrolyse (Lyell-syndroom). Wegens uitbreiding van de huid- en de slijmvliesafwijkingen werd zij overgeplaatst naar een brandwondencentrum. Ondanks maximale ondersteunende behandeling overleed zij 3 weken na het ontstaan van de afwijkingen. Ook bij een lage startdosering en een langzaam opbouw-schema van lamotrigine kan een fatale toxische epidermale necrolyse optreden. Vooral bij gelijktijdig valproïnezuurgebruik dient men hier extra op bedacht te zijn.

Rijnstate Ziekenhuis, afd. Neurologie, Arnhem.
Mw.K.Beerhorst, assistent-geneeskundige.
Universitair Medisch Centrum St Radboud, Instituut Neurologie,
Postbus 9101, 6500 HB Nijmegen.
Prof.dr.W.O.Renier, kinderneuroloog.
Correspondentieadres: prof.dr.W.O.Renier (w.renier@neuro.umcn.nl).

ming, een positief Nikolsky-fenomeen (gemakkelijke scheiding van de epidermis en de onderliggende laag bij tangentiële druk) en slijmvlieserosies. Het gaat gepaard met een hoge morbiditeit en sterfte.

Lamotrigine is in Nederland geregistreerd als anti-epilepticum, maar wordt in het buitenland soms ook gebruikt bij neuropathische pijn. Bijwerkingen van lamotrigine zijn onder andere hoofdpijn, misselijkheid, braken, diplopie, duizeligheid en ataxie.² De meest voorkomende bijwerking is huiduitslag, namelijk bij 5-10% van de patiënten.^{2,3} In de meeste gevallen is deze gering en hij verdwijnt soms alsnog bij voortzetting van lamotrigine.² In ongeveer 1:100-3:1000 gevallen treedt een ernstige huidreactie op, zoals het Stevens-Johnson-syndroom (SJS) en TEN.^{3,4} Deze complicatie is echter geen belemmering geweest voor de registratie van lamotrigine. Tijdens postmarketingonderzoeken is duidelijk geworden dat SJS en TEN vaker voorkomen dan verwacht werd op grond van de incidentie tijdens de premarketingtrials. De incidentie is vooral verhoogd bij gelijktijdig gebruik van valproïnezuur, bij hogere (start)doseringsen en/of snelle dosisverhogingen en bij kinderen.^{3,5} Daarom wordt geadviseerd lamotrigine langzaam op te bouwen.⁵ Tegenwoordig wordt de volgende startdoserings geadviseerd bij kinderen die reeds valproïnezuur gebruiken: 0,15 mg/kg lichaamsgewicht/dag met een verhoging van de dosis per 2 weken (tabel).

Wij beschrijven een kind bij wie na het starten van lamotriginemedicatie in lage dosering TEN met fatale afloop ontstond, gaan in op mogelijk luxerende momenten en bespreken de huidige inzichten in TEN.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Patiënt A was een 10-jarig meisje met ernstige psychomotore retardatie, spasticiteit en therapieresistente epilepsie. Rond de leeftijd van 3 maanden debuteerde de epilepsie in de vorm van salaamkrampen. Uitgebreid onderzoek (neurologisch beeldvormend onderzoek, chromosoomonderzoek en metabole tests) leverde geen bijzonderheden op. Het klinische beeld evolueerde in de daaropvolgende jaren tot een therapieresistente epileptische encefalopathie. Meerdere anti-epileptica werden geprobeerd. Op de leeftijd van 10 jaar gebruikte zij valproïnezuur 250 mg 3 dd, clobazam 5 mg 2 dd, en zo nodig clonazepam 0,3 mg 3 dd.

Doseringschema voor lamotrigine bij kinderen van 2-11 jaar met epilepsie, bij onvoldoende effectiviteit van andere anti-epileptica

	bij valproïnezuur	bij andere anti-epileptica
start:		
week 1 en 2	0,15 mg/kg/dag	0,6 mg/kg/dag in 2 doses
vervolg:		
week 3 en 4	0,3 mg/kg/dag	1,2 mg/kg/dag in 2 doses
daarna: dagdosis elke 2 weken verhogen met		
maximaal	0,3 mg/kg/dag	1,2 mg/kg/dag
onderhoud	1-5 mg/kg/dag	5-15 mg/kg/dag
maximaal	200 mg/dag	400 mg/dag

Vanwege een toename van aanvallen werd lamotrigine toegevoegd in een dosering van 5 mg per dag, met een verhoging van 5 mg/dag per 2 weken. Vanwege recidiverende (broncho)pneumonieën werd zij regelmatig behandeld met antibiotica en deproprine. Na 3,5 week lamotrigine werd een luchtweginfectie behandeld met co-trimoxazol en een week later werd de behandeling voortgezet met amoxicilline-clavulaanzuur.

Een week later – de lamotriginedosering was toen 15 mg/dag – werd patiënte opgenomen met hoge koorts en toenemend exantheem. Dit exantheem was begonnen als rode vlekjes rond de mond.

De dag na opname had het polymorfe exantheem zich over het hele lichaam uitgebreid. Tevens waren er blaren zichtbaar in het gelaat met slijmvliesafwijkingen aan de mond en de ogen. Differentiaaldiagnostisch werd er gedacht aan SJS met overgang naar TEN of aan een 'staphylococcal scalded skin'-syndroom. Een huidbiopt liet necrose van alle lagen van de epidermis en subepidermale splijting zien, hetgeen de diagnose 'TEN' bevestigde. De toediening van lamotrigine werd gestopt. Om onttrekkingsinsulten te vermijden, werd aan de medicatie clonazepam toegevoegd. Een keelkweek en bloedkweken werden afgenomen en behandeling met hydrocortison 100 mg 4 dd en clindamycine 300 mg 4 dd werd gestart.

Dezelfde avond werd patiënte wegens het progressieve karakter van de huidafwijkingen overgeplaatst naar de intensive-careafdeling (ICU) van een brandwondencentrum. De toediening van hydrocortison, clindamycine, deproprine en clonazepam werd gestopt. Bij opname waren er huidloslatingen over ongeveer 5% van het lichaamsoppervlak. Blaren waren er nu ook op wangen, verhemelte en vagina. Het Nikolsky-fenomeen was positief. Wangen en lippen vertoonden oppervlakkige erosies en er was purulente conjunctivitis. Verspreid over het hele lichaam waren erythematuze papels te zien. Patiënte was licht dyspnoeisch met een zuurstofsaturatie rond de 90%. Een thoraxfoto toonde geen infiltraten. De bloeddruk bedroeg 110/55 mmHg, de pols 110/min en de temperatuur 39,7°C. Het laboratoriumonderzoek liet, behoudens een lichte linksverschuiving in het bloedbeeld en een verhoging van de CRP en de levertransaminasen, geen andere afwijkingen zien.

De volgende dag werd patiënte gesedeerd, geïntubeerd en beademd met drukgestuurde beademing wegens respiratoire insufficiëntie. Aanvankelijk had zij piekende koorts (tot 40°C). Later werd zij hypothermisch en ontstond leukopenie. Uit wond- en sputumkweken werden onder andere *Pseudomonas aeruginosa*, *Actinobacter*-soorten en *Candida parapsilosis* gekweekt. De in consult geroepen oogarts constateerde een epithelioslating van het rechter oog.

Op de 8e dag van de ICU-opname was 95% van het totale huidoppervlak los. Patiënte bleef septisch. Op de avond van de 22e dag op de ICU kreeg patiënte een asystolie. Zij werd kortdurend gereanimeerd, maar kreeg 's nachts andermaal een asystolie, waarop zij uiteindelijk is overleden.

BESCHOUWING

Huidreacties als bijwerking van medicijnen behoren tot de meest voorkomende complicaties van medicamenteuze therapieën.⁶ Tegenwoordig worden TEN en SJS beschouwd als varianten van eenzelfde aandoening. Het percentage huidoppervlak dat aangedaan is, wordt tezamen met het type huidafwijking als classificatiecriterium gebruikt bij het onderscheid tussen SJS en TEN. De grenswaarden van epidermale loslating bij SJS, TEN en SJS/TEN-overlap bedragen respectievelijk minder dan 10%, meer dan 30% en 10-30% van het totale huidoppervlak.^{7,8}

Epidemiologie. TEN komt wereldwijd voor bij alle leeftijdsgroepen, maar vaker bij ouderen.^{9 10} De incidentie van TEN en SJS in het algemeen wordt geschat op 1-1,4 respectievelijk 1-3 gevallen per miljoen inwoners per jaar.⁷ Het aantal van door lamotrigine geïnduceerde SJS en TEN wordt geschat op 1:100 voor kinderen en 3:1000 voor volwassenen.⁴

Etiologie. TEN wordt bijna altijd geïnduceerd door medicatie.¹⁷ Een andere oorzaak van TEN is 'graft-versus-host disease', in enkele gevallen is er een relatie met infecties en in weinig gevallen wordt er geen oorzaak gevonden.⁷ Meer dan 100 medicijnen zijn in verband gebracht met TEN.^{1 11} De medicijnen die het meest consistent samenhangen met TEN zijn sulfonamideantibiotica, anti-epileptica, NSAID's en allopurinol.^{7 9 12}

Klinische verschijnselen. Huid- en slijmvliesafwijkingen bij door medicatiegeïnduceerde TEN treden gemiddeld 1-3 weken na de start van het betreffende geneesmiddel op¹³ of binnen 8 weken indien het anti-epileptica betreffen.¹⁴ De huidafwijkingen beginnen als branderige of pijnlijke erupties die vaak symmetrisch op het gezicht en het bovenste deel van het lichaam verschijnen, waarna ze zich snel uitbreiden over het hele lichaam, met name de romp en het proximale deel van de extremiteiten.^{9 10 15} De initiële afwijkingen bestaan uit maculae met donkere centra, die uitbreiden naar het gehele oppervlak binnen 2-3 dagen, soms binnen enkele uren.⁹ Het karakteristiekst is de loslating van de epidermis in vellen met het ontstaan van weke blaren, welke uitbreiden bij druk. Het Nikolsky-fenomeen is positief ter plaatse van gebieden met confluërend erytheem.^{13 15} Bij 1 op de 7 patiënten is 100% van het onbehaarde lichaamsoppervlak aangedaan, waarbij de behaarde hoofdhuid bijna altijd gespaard blijft.^{13 15}

De huid- en slijmvliesafwijkingen worden vaak 1 tot 3 dagen voorafgegaan door een karakteristiek prodroom met koorts en griepachtige symptomen, zonder dat er een infectieus proces bestaat.^{11 13} Slijmvliesafwijkingen gaan vaak aan de huidverschijnselen vooraf.^{6 9 15} De slijmvliezen zijn bij vrijwel alle patiënten bij de aandoening betrokken en zorgen voor een aanzienlijke morbiditeit. Orofarynx, ogen, genitalia en anus zijn het frequentst aangedaan^{9 10} en 35-50% van de overlevende TEN-patiënten ondervindt langetermijneffecten die de ogen treffen.^{9 11}

Na enkele dagen begint de re-epithelialisatie. Volledige re-epithelialisatie neemt ongeveer 3 weken in beslag, wat de kenmerkende opnameduur is van TEN-patiënten.¹¹ Gebieden waar veel druk is en gebieden rond de orificia hebben langere tijd nodig om te genezen.⁹

Histopathologie en diagnose. De diagnose 'TEN' wordt op grond van het klinische beeld gesteld en wordt bevestigd door een huidbiopt.^{9 11} Het onderscheid tussen TEN en andere aandoeningen die gepaard gaan met blaarvorming, exfoliatie of beide op grond van het klinische beeld alleen kan moeilijk zijn, vooral bij kinderen met een 'staphylococcal scalded skin'-syndroom. Een vriescoupeonderzoek van het huidbiopt kan hierover snel uitsluitsel geven.¹¹ Bij TEN is er necrose van alle lagen van de epidermis en subepidermale splijting⁹ met

het klievingsvlak ter hoogte van het stratum basale.¹⁶ TEN komt in dit opzicht overeen met een oppervlakkig tweedegraadsverbrandingsletsel.¹⁶

Pathofysiologie. Het onderliggende pathofysiologische mechanisme van TEN is niet bekend.^{9 13} Gedacht wordt aan een immunologisch gemedieerd proces¹¹ met hierbij een rol voor zowel genetische factoren (bepaalde HLA-fenotypen hangen samen met TEN),^{13 17} metabole factoren,^{18 19} alsook verworven factoren (bijvoorbeeld infecties en comediatie).¹⁸ De laatste tijd is er toenemende aandacht voor de interactie tussen de 'cell surface death'-receptor Fas (CD95) en zijn ligand (FasL of CD95L), die een controlerende rol uitoefenen bij de apoptose van keratinocyten.²⁰

Behandeling. Vooralnog bestaat de behandeling van TEN-patiënten uit ondersteunende maatregelen.⁷ Vroegtijdige herkenning van TEN en onmiddellijk stoppen van alle verdachte medicijnen verbeteren de prognose.^{6 7} De behandeling van TEN-patiënten kan het beste plaatsvinden in een brandwondencentrum¹³ of op een gespecialiseerde intensievecareafdeling, aangezien dit gepaard gaat met een lagere infectiekans, lagere sterfte en kortere opnameduur.⁷ Ondanks alle maatregelen blijft de sterfte van TEN-patiënten hoog, gemiddeld 30-35%,⁷ met sepsis als belangrijkste doodsoorzaak.¹⁵ Andere doodsoorzaken zijn longoedeem, longembolieën en gastro-intestinale bloedingen.¹⁵ Over het gebruik van corticosteroiden bij TEN heerst nog veel controverse. De meeste onderzoekers raden het gebruik van corticosteroiden bij TEN af.^{7 9 15 16}

Prognose en recidieven. Leeftijd, percentage huidoppervlak dat betrokken is bij necrolyse en serumureumconcentratie zijn de belangrijkste prognostische factoren bij TEN.^{10 21} Andere factoren die statistisch significant samenhangen met een slechtere prognose zijn leukopenie, neutropenie, gebruik van meerdere medicijnen en verhoogde bloedglucose en creatininespiegels.²¹ Recidieven van TEN zijn mogelijk, maar zeldzaam. Meestal treden ze op ten gevolge van re-expositie aan het uitlokkende geneesmiddel of chemisch verwante middelen. Gezien de mogelijke genetische predispositie bij door medicatie geïnduceerde ernstige huidreacties wordt ook aan eerstegraadsfamilieleden het gebruik van de betreffende geneesmiddelen ontraden.⁷

Luxerende factoren bij patiënt A. Bij onze casus is nog een aantal overwegingen van belang waar het gaat om luxerende factoren bij het ontstaan van TEN. Alle medicijnen (co-trimoxazol, amoxicilline-clavulaanzuur en lamotrigine) waarvan de toediening binnen 8 weken voor het ontstaan van de eerste verschijnselen van TEN gestart was, komen in aanmerking als mogelijke oorzaak van TEN. Aangezien onze patiënte wegens recidiverende luchtweginfecties in het verleden al vaker behandeld was met de genoemde antibiotica, is het onwaarschijnlijk dat deze nu bij haar TEN geïnduceerd hebben.

Onze patiënte was bekend wegens maligne kinderepilepsie. Er zijn aanwijzingen dat bij het ontstaan van TEN een immunologisch gemedieerd proces betrokken is. Sommige kinderen met maligne kinderepilepsie vertonen vertraagde of afwijkende immunologische re-

acties.²² Van spastische en geretardeerde kinderen is bekend dat zij in verhoogde mate vatbaar zijn voor het ontstaan van complicaties en mogelijk door hun afhankelijkheid meer blootgesteld worden aan lichamelijke en psychische stress. Deze factoren zouden de kans op het ontstaan van TEN verhoogd kunnen hebben bij onze patiënte.

Wij concluderen dat bij deze casus lamotrigine de trigger is geweest voor de fatale TEN. Niet alleen het tijdsbeloop past hierbij (38 dagen na starten van lamotrigine), maar ook de kinderleeftijd en het feit dat patiënte onder andere valproïnezuur als comedicaatie gebruikte. Verder illustreert onze casus dat ondanks lage startdoseringsen en een langzaam opbouwschema TEN toch kan optreden.

CONCLUSIE

TEN is een ernstige complicatie bij medicijngebruik. Ook het gebruik van lamotrigine volgens de huidige richtlijnen biedt geen garantie dat er geen TEN kan ontstaan, zeker bij kinderen en/of bij gelijktijdig gebruik van valproïnezuur. Toch is het hanteren van het aanbevolen opbouwschema met lage startdoseringsen en geleidelijke dosisverhogingen een belangrijke maatregel bij het minimaliseren van de kans op TEN. Bij het ontstaan van TEN is verwijzing naar een brandwondencentrum de beste optie.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

ABSTRACT

Toxic epidermal necrolysis due to lamotrigine. – A 10-year-old girl developed a progressive rash and high fever more than a month after the start of lamotrigine as add-on medication for therapy-resistant epilepsy. A skin biopsy indicated toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). Because her situation deteriorated and the lesions of the skin and mucosa progressed, she was transferred to a specialised centre for burn patients. Despite maximal supportive treatment, she died 3 weeks after the first skin lesions. Even with a low initial dosage of lamotrigine followed by a slow increase, a fatal toxic epidermal necrolysis is still possible. This should be kept in mind, especially in case of concurrent administration of valproic acid.

LITERATUUR

- ¹ Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, Rzany B, Stern RS, Anderson T, et al. Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis. *N Engl J Med* 1995;333:1600-7.

- ² Dichter MA, Brodie MJ. New antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996;334:1583-90.
- ³ Guberman AH, Besag FMC, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM, et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999;40:985-91.
- ⁴ Harden CL. Therapeutic safety monitoring: what to look for and when to look for it. *Epilepsia* 2000;41 Suppl 8:S37-44.
- ⁵ Messenheimer JA. Rash in adult and pediatric patients treated with lamotrigine. *Can J Neurol Sci* 1998;25:S14-8.
- ⁶ Garcia-Doval I, LeCleach L, Bocquet H, Otero XL, Roujeau JC. Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: does early withdrawal of causative drugs decrease the risk of death? *Arch Dermatol* 2000;136:323-7.
- ⁷ Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002;8:5.
- ⁸ Bastuji-Garin S, Rzany B, Stern RS, Shear NH, Naldi L, Roujeau JC. Clinical classification of cases of toxic epidermal necrolysis, Stevens-Johnson syndrome, and erythema multiforme. *Arch Dermatol* 1993;129:92-6.
- ⁹ Wolkenstein PE, Roujeau JC, Revuz J. Drug-induced toxic epidermal necrolysis. *Clin Dermatol* 1998;16:399-408.
- ¹⁰ Becker DS. Toxic epidermal necrolysis. *Lancet* 1998;351:1417-20.
- ¹¹ Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272-85.
- ¹² Guillaume JC, Roujeau JC, Revuz J, Penso D, Touraine R. The culprit drugs in 87 cases of toxic epidermal necrolysis (Lyell's syndrome). *Arch Dermatol* 1987;123:1166-70.
- ¹³ Avakian R, Flowers FP, Araujo OE, Ramos-Caro FA. Toxic epidermal necrolysis: a review. *J Am Acad Dermatol* 1991;25(1 Pt 1):69-79.
- ¹⁴ 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.
- ¹⁵ Roujeau JC, Chosidow O, Saiag P, Guillaume JC. Toxic epidermal necrolysis (Lyell syndrome). *J Am Acad Dermatol* 1990;23(6 Pt 1):1039-58.
- ¹⁶ Brouwer KJ, Boxma H, Dokter J. Toxische epidermale necrolyse, een levensbedreigende huidaandoening. *Ned Tijdschr Geneesk* 1994;138:1819-22.
- ¹⁷ Roujeau JC, Huynh TN, Bracq C, Guillaume JC, Revuz J, Touraine R. Genetic susceptibility to toxic epidermal necrolysis. *Arch Dermatol* 1987;123:1171-3.
- ¹⁸ Sullivan JR, Shear NH. The drug hypersensitivity syndrome: what is the pathogenesis? *Arch Dermatol* 2001;137:357-64.
- ¹⁹ Knowles SR, Uetrecht J, Shear NH. Idiosyncratic drug reactions: the reactive metabolite syndromes. *Lancet* 2000;356:1587-91.
- ²⁰ Viard I, Wehrli P, Bullani R, Schneider P, Holler N, Salomon D, et al. Inhibition of toxic epidermal necrolysis by blockade of CD95 with human intravenous immunoglobulin. *Science* 1998;282:490-3.
- ²¹ Revuz J, Penso D, Roujeau JC, Guillaume JC, Payne CR, Wechsler J, et al. Toxic epidermal necrolysis. Clinical findings and prognosis factors in 87 patients. *Arch Dermatol* 1987;123:1160-5.
- ²² Engelen BGM van, Weemaes CMR, Renier WO, Bakkeren JA, Borm GF, Strengers PF. A dysbalanced immune system in cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome. *Scand J Immunol* 1995;41:209-13.

Aanvaard op 15 april 2003

Bladvulling

Grensdoktoren

Freiburg. – De artsen in Tessino hebben zich tot de kantonale overheid gewend om bescherming tegen de onbehoorlijke concurrentie, hun door Milaansche artsen aangedaan, waardoor de beste geneeskundigen gedwongen zijn, in andere kantons een vruchtdragenden werkkring te zoeken. Iederen zomer wordt

het land overstroomd met circulaire, waarin de medische hankemaaiers zich voor specialisten van allerlei aard uitgeven, wat door de bevolking grif wordt aangenomen. In Italië mogen vreemde artsen alleen hun eigen landgenooten behandelen.

(Berichten Buitenland. *Ned Tijdschr Geneesk* 1903;47II:576.)