



Toxische epidermale necrolyse (TEN): epidemiologie, behandeling en kosten van patiënten in een brandwondencentrum

I.M.M.H. Oen, C.H. van der Vlies, Y.W.F. Roeleveld, J. Dokter, M.J. Hop, M.E. van Baar*

TEN is een loslating van de huid, veelal door bijwerkingen van bepaalde medicijnen. De behandeling van deze zeldzame ziekte vindt meestal in een brandwondencentrum plaats, wegens de uitgebreide wondzorg, mogelijk multi-orgaanfalen en de benodigde multidisciplinaire zorg. Recent hebben de gezamenlijke brandwondencentra in Nederland de officiële status ontvangen van expertisecentrum voor behandeling van toxische epidermale necrolyse (TEN). De uitkomsten van behandelingen van TEN-patiënten zijn zelden beschreven, daarnaast is brandwondenzorg relatief dure zorg. Het doel van dit artikel is daarom het beschrijven van de epidemiologie van patiënten met TEN, hun behandeling, de uitkomsten van zorg en de directe medische kosten.



Gepubliceerd als:

I.M.M.H. Oen, C.H. van der Vlies, Y.W.F. Roeleveld, J. Dokter, M.J. Hop, M.E. van Baar. Epidemiology and costs of patients with toxic epidermal necrolysis: a 27-year retrospective study. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, Volume 29, Issue 12, December 2015, pages 2444-2450

Samenvatting

Recent hebben de gezamenlijke brandwondencentra in Nederland de officiële status ontvangen van expertisecentrum voor behandeling van toxische epidermale necrolyse (TEN). TEN is een zeldzame aandoening, de behandeling vindt meestal plaats in een brandwondencentrum. In bijgaand artikel beschrijven we de epidemiologie van de patiënten met TEN, hun behandeling, de uitkomsten van zorg en de directe medische kosten. Er zijn in totaal 63 patiënten met TEN opgenomen in Brandwondencentrum Rotterdam in een periode van 27 jaar. Vijfentwintig patiënten zijn overleden (39,7 %). Een hogere leeftijd en meerdere nevenaandoeningen verhogen de kans op overlijden. De SCORTEN-score, een veel gebruikte voorspeller voor sterfte bij TEN-patiënten onderschat de sterfte in onze populatie. De directe medische kosten zijn € 41.891 per behandeling. Daarmee is de klinische behandeling van TEN-patiënten relatief duur vergeleken met de behandeling van brandwondpatiënten. Meer onderzoek is nodig naar de voorspellende factoren voor sterfte van patiënten met TEN.

Toxische epidermale necrolyse: ziektebeeld en behandeling

TEN, Stevens-Johnson syndroom (SJS) en SJS-TEN zijn allen hetzelfde ziektebeeld. SJS en SJS-TEN zijn de mildere varianten van TEN. Het is een ziekte die de huid en slijmvliezen aantast, waarbij SJS minder dan 10 % van de huid aantast, SJS-TEN tussen de 10 en 30 % en TEN meer dan 30 % (1). Jaarlijks komt TEN bij één of twee per miljoen mensen voor en valt onder de categorie 'zeldzame aandoeningen' ziekten (2).

In driekwart van de gevallen (3) is medicatie de oorzaak van het ontstaan van TEN, voornamelijk in de eerste twee maanden na de start van medicatie (4). Omdat er veel aangetaste huid is, is een intensieve behandeling en monitoring noodzakelijk. De behandeling bestaat uit ondersteunende zorg om infecties te voorkomen en uit het rehydreren van de patiënt. Na een paar dagen vormt zich nieuw epitheel. Omdat de uitgebreide wondbehandeling vergelijkbaar is met patiënten met oppervlakkig tweedegraads brandwond heeft behandeling in een brandwondencentrum de voorkeur (5,6). Na genezing heeft 50 % van de patiënten langdurige restverschijnselen (2,3).

TEN en SJS kunnen levensbedreigend zijn. In de literatuur wordt een sterfte van 1 - 5 % beschreven bij SJS en bij TEN een mortaliteit variërend van 1 - 5 % tot 30 % (7). In een recente grote studie zijn een mortaliteit van 12 % voor SJS en een mortaliteit tot 46 % voor TEN beschreven (8). De SCORTEN-schaal kan de mortaliteit voor patiënten met TEN voorspellen (9).

Klinische behandeling Brandwonden- centrum Rotterdam

De behandeling begint altijd met het staken van de veroorzakende medicatie. Antibiotica wordt alleen gegeven op strikte indicatie. De patiënt wordt in 'omgekeerde isolatie' verpleegd. Afhankelijk van de ernst is opname op de intensive care (IC) nodig. Een vocht- en elektrolyttherapie start bij een meer dan 15 % aangetaste huid waarbij NaCl 0,9 % of Ringerlactaat wordt toegediend. Epidermaal vochtverlies wordt door middel van een formule berekend in millimeter per dag ($1,25 \text{ ml} \cdot \% \text{ huidloslating} \cdot \text{kg} / \text{lichaamsge-}$ wicht). Rehydratie wordt bijgesteld op geleide van de urineproductie.

De wondverzorging wordt dagelijks geëvalueerd. Het verwijderen van dode huid gebeurt alleen bij kapotte blaren. De aangetaste huid werd lange tijd verbonden met een hydrogel verband. Sinds december 2012 gebruikt men een cellulose wondbedekker. Bij een infectie wordt zilversulfadiazine gebruikt, tenzij een allergische reactie op zilversulfadiazine bekend is. Wondkweken worden wekelijks afgenomen en gemonitord; op de IC gebeurt dit tweemaal per week. Bij patiënten waarbij meer dan 5 % van de huid aangetast is, wordt een diëtist geraadpleegd. Bij ernstig zieke patiënten kan een maagsonde noodzakelijk zijn; dan wordt siliconen materiaal gebruikt. De ogen van de patiënten worden beschermd met oogdruppels of zalf. Erosies in de mond, de urethra en de vulva worden behandeld met lokale verdovende zalf. Indien nodig worden de oogarts, gynaecoloog en uroloog geconsulteerd.

Er is al veel bekend over de epidemiologie van TEN, maar de resultaten en principes van de behandeling, net als de medische kosten, zijn slechts beperkt in beeld gebracht. Daarom is het doel van deze studie het beschrijven van de epidemiologie, de behandeling, de uitkomst en directe medische kosten van patiënten die behandeld zijn in een Nederlands brandwondencentrum over een periode van 27 jaar. De uitkomstmaten waren mortaliteit en langetermijngevolgen van TEN. Daarnaast zijn de voorspellende factoren voor de sterfte en de voorspellende waarde van de SCORTEN-score onderzocht.

Methode

Er werd een retrospectieve studie uitgevoerd in het brandwondencentrum van het Maasstad Ziekenhuis in Rotterdam. Voor het onderzoek zijn de data gebruikt van patiënten met SJS, SJS-TEN of TEN in de periode tussen januari 1987 en december 2013.

De kenmerken van de patiënten en hun behandelingen zijn afkomstig uit een prospectieve database van alle opgenomen patiënten in ons brandwondencentrum. Data over de ziekteontwikkeling en verleende zorg, zoals diagnostiek en behandeling van de patiënten zijn ontleend aan medische dossiers. Indien beschikbaar, zijn ook de data over de SCORTEN-schaal verzameld.

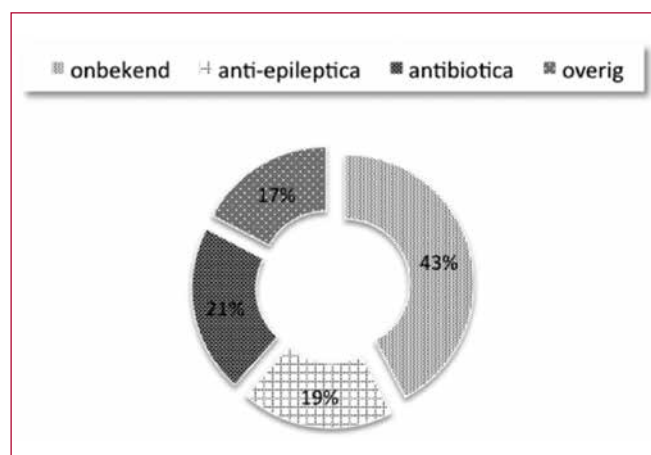
De kostenanalyse beperkt zich tot de directe medische kosten in een brandwondencentrum. De kosten zijn berekend door vermenigvuldiging van het volume van zorg met de specifieke kostprijs van de zorg (zie ook ref 12). Hiervoor zijn de prijzen gebruikt uit 2012. De kosten van ligdagen in het brandwondencentrum zijn berekend op basis van data van de financiële afdeling. Daarnaast zijn de kosten voor diagnostiek en consulten ontleend aan Nederlandse richtlijnen. De kosten van wondverzorgingsmateriaal voor TEN-patiënten zijn bepaald door de benodigdheden te bepalen voor een gemiddelde patiënt met een aangetaste huid van totaal 47 % en een verblijf van verblijf dertien dagen.

Resultaten

Er waren in totaal 63 patiënten opgenomen met SJS/TEN in de periode van januari 1987 tot en met december 2013. Hiervan was bij tweederde sprake van co-morbiditeit. Voor 52 patiënten was de oorzaak van de TEN bekend. Veelvoorkomende oorzaken waren het gebruik van antibiotica of anti-epileptica (figuur 1). De patiënten werden gemiddeld 4,5 dag na de start van de symptomen naar het brandwondencentrum gebracht. De huid was bij opname gemiddeld voor 32,1 % aangedaan. De maximale huidloslating was gemiddeld 47 %.

Behandeling

De helft van de patiënten verbleef tot dertien dagen in het brandwondencentrum, waarvan negen dagen op de intensive care (tabel 2). Bij 82,5 % van de patiënten is



Figuur 1. Veroorzakende medicatie

Tabel 1. Kenmerken van patiënten, en vergelijking naar overleving

		totaal n=63		overleven- den n=38		niet- overlevenden n=25	OR	(95% BI)
Leeftijd (gem., SD)	50.7	25.1	42.3	25.2	63.5	19.0	1.04	(1.02-1.07)
Geslacht (% ,n)								
-man	42.9	27	42.1	16	44.0	11	1.08	(0.39-2.99)
-vrouw	57.1	36	57.9	22	56.0	14	ref	
Co-morbiditeit (% , n)	66.7	42	55.3	21	84.0	21	4.25	(1.22-14.7)
Dagen ziek bij opname gem., SD)	4.5	3.6	4.6	2.6	4.4	4.8	1.00	(1.00-1.00)
% Aangedane huid bij opname (gem., SD)	32.1	22.1	33.12	21.9	30.6	22.9	1.00	(0.97-1.02)
Max. % aangedane huid (gem., SD)	46.6	30.4	46.8	31.0	46.0	30.0	1.00	(0.98-1.02)
Diagnose (% , n)								
-SJS	14.5	9	15.8	6	12.5	3	ref	
-overlap SJS/TEN	29.0	18	26.3	10	33.3	8	1.60	(0.30-8.49)
-TEN	56.5	35	57.9	22	54.2	13	1.18	(0.25-5.55)
Slijmvliezen aangedaan (% , n)	82.2	37	84.4	27	76.9	10	0.62	(0.12-3.07)

OR=Odds ratio, BI=betrouwbaarheidsinterval, SD= standaard deviatie,

Ontbrekende waarden : % aangedane huid bij opname (n=6), max. % aangedane huid (n=1), slijmvliezen aangedaan (n=18)

antibiotica gestart en ongeveer de helft had beademing nodig. Daarnaast is bij 46 patiënten gedocumenteerd of zij inotrope middelen hebben gekregen; 25 patiënten (54,3 %) kreeg dit tijdens opname.

Uitkomst behandeling

Een totaal van 52,4 % van de patiënten ontwikkelde sepsis. 25 patiënten overleden (39,7 %), waarvan vijf binnen 48 uur na opname. De sterfte bij mensen met TEN (> 30 % aangedaan lichaamsoppervlak) was 37,9 % (dertien van de 35 patiënten). Sterfte was gerelateerd aan een hogere leeftijd en het hebben van meerdere nevenaandoeningen. Hierbij is de hoeveelheid aangetaste huid bij binnenkomst of de maximaal aangetaste huid niet van belang (tabel 1). 75 % van de patiënten had geen wondverzorging meer nodig na ontslag uit het brandwondencentrum. Bij achttien patiënten zijn de langetermijnevolgen gedocumenteerd. Bij vijftien patiënten was er sprake van langdurige restverschijnselen, zoals pigmentverandering, oogletsel, genitale verkleving of haaruitval.

SCORTEN-score

Voor 48 van de 63 patiënten kon de SCORTEN-score berekend worden. Deze score voorspelde een sterfte van 14,9 patiënten; echter uit de data blijkt dat er 23 van de 48 patiënten zijn overleden. De SCORTEN-score onderschat in onze populatie dus het aantal sterfgevallen.

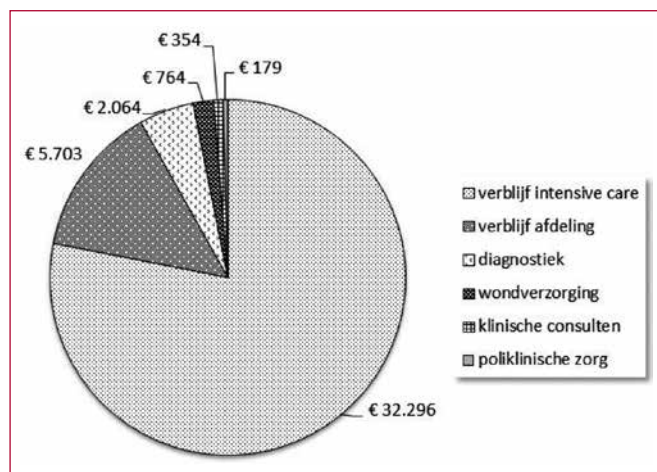
Kosten

De geschatte kosten voor patiënten met SJS of TEN zijn € 41.891 per behandeling, met een gemiddelde van € 2547 per dag. De belangrijkste kostenpost waren de ligdagen in het BWC (92 %) en dan vooral op de intensive care (78 %, figuur 2). SJS, SJS-TEN en TEN verschillen niet significant in kosten (figuur 3).

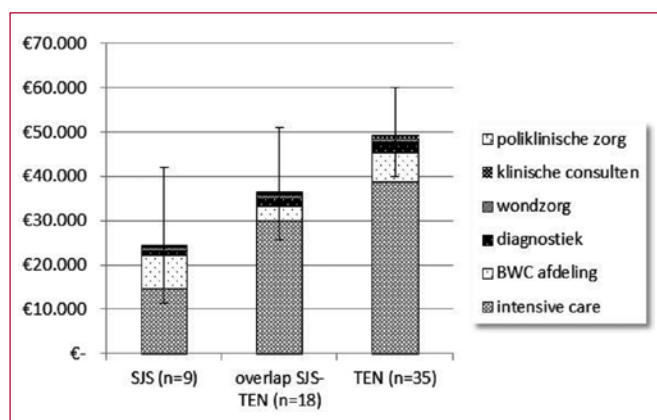
Discussie

Het doel van dit onderzoek was de beschrijving van patiënten met SJS/TEN, met hun behandeling, de sterfte, eventueel langdurig restletsel en de directe medische kosten. In de periode van 27 jaar werden 63 patiënten met SJS/TEN opgenomen. TEN was vaak gerelateerd aan medicijngebruik.

Het percentage patiënten dat is overleden aan SJS/TEN was 39,7 %. De bepalende factoren hiervoor waren een hogere leeftijd en het hebben van meerdere nevenaandoeningen. Een recent gepubliceerd literatuuroverzicht geeft aan dat 30 % overleed (7). Ons sterftepercentage lijkt dus relatief hoog, vooral voor patiënten met de lichtere vormen van SJS of SJS-TEN. Dit komt waarschijnlijk doordat patiënten bij binnenkomst al een slechte conditie hadden. De redenen voor verwijzing naar het brandwondencentrum vanuit een ander ziekenhuis zijn namelijk uitbreiding van het percentage aangedane huid of een verslechtering van



Figuur 2. Directe medische kosten van patiënten met SJS/TEN



Figuur 3. Directe medische kosten van patiënten met SJS/TEN, naar ernst van de ziekte

de algemene conditie. De maximaal aangedane huid was niet gerelateerd aan sterfte. In de literatuur is ook discussie hierover (6,10,11,13).

Data over langdurige restverschijnselen waren van achttien patiënten beschikbaar. De reden hiervoor is dat bij de meeste patiënten de huid helemaal genezen was bij ontslag en daarmee een vervolgbehandeling niet nodig was. Daarnaast gaan patiënten voor een eventuele vervolgbehandeling vaak naar een dermatoloog in de buurt. 75 %

van de achttien patiënten had restverschijnselen, wat hoger is dan de cijfers uit andere studies (> 50 %). De aard van de restverschijnselen was wel vergelijkbaar (14,15).

De voorspellende waarde van de veelgebruikte SCORTEN-score was beperkt. Het aantal sterfgevallen in onze populatie werd hiermee op vijftien geschat, maar was in totaal 23. Uit een aanvullende analyse bleek dat de SCORTEN-score vooral beschikbaar was bij de ernstig zieke patiënten. Zo kwam sepsis bij de groep met een beschikbare SCORTEN-score vaker voor ($p=0,037$) en was de sterfte hoger ($p=0,018$). In de toekomst is een prospectieve studie nodig om de waarde van de SCORTEN-score goed te kunnen beoordelen voor patiënten in een brandwondencentrum. In een andere studie gaf de SCORTEN-score juist een hogere sterfte dan er waargenomen werd (16). De SCORTEN-score is ontwikkeld om gebruikt te worden in de eerste lijn en in het verwijzend ziekenhuis. In het brandwondencentrum komen alleen de ernstigere gevallen waardoor de SCORTEN-score wellicht minder goed past. Een andere verklaring is dat er al enige tijd is verstreken voordat de patiënten in het brandwondencentrum komen. Zo stelde Bansal dat de SCORTEN-score optimaal werkt op het hoogtepunt van de ziekte; dit ligt meestal tussen dat dag één en dag vijf. Daarnaast is het zo dat sommige nevenaandoeningen een grotere invloed hebben dan anderen op de sterfte. In SCORTEN-score wordt daarmee geen rekening gehouden. Daarom zijn er ook voorstellen om de parameters van de SCORTEN-score aan te passen (8,17).

De behandeling van een TEN-patiënt is duurder dan het behandelen van een gemiddelde brandwondenpatiënt. Zo kost de klinische behandeling van TEN gemiddeld € 41.361 en de klinische behandeling van brandwonden € 20.549 (12). Het grootste deel komt door de ligdagen op de intensive care. Aan de andere kant zijn er geen operatiekosten en is er weinig nabehandeling na ontslag nodig. In Amerika zijn vergelijkbare kosten gevonden (18).

Er zijn een aantal beperkingen aan dit onderzoek. Door de retrospectieve opzet waren niet alle data aanwezig. Zo was de SCORTEN-score maar voor 76 % van de patiënten aanwezig en voornamelijk bij de uitgebreidere behandelin-

Tabel 2. Kenmerken van behandeling, en vergelijking naar overleving

	totaal n=63	overlevenden n=38	niet-overlevenden n=25
Sepsis, % (n)	52.4 (33)	34.2(13)	80.0(20)
Duur verblijf, mediaan (25e-75e percentiel)	13 (8-22)	15 (10.8-25.3)	7 (4-14)
Incl. verblijf intensive care, mediaan (25e-75e percentiel)	9 (4-18)	9 (4-20.3)	8 (4-15)

gen. Dit geeft een vertekend resultaat. In de kostenanalyse ontbreken de niet brandwondencentrumkosten en ook de indirecte kosten van bijvoorbeeld werkverzuim. De kostenanalyse is dus een goede benadering van de werkelijke kosten. Ten slotte is het onderzoek over een periode van meer dan 25 jaar uitgevoerd. In die tijd is er vooruitgang geweest in de zorg, ook is er een trend ingezet richting een lagere sterfte. Echter, ingrijpende veranderingen in de behandeling zijn er niet geweest.

Conclusie

TEN is een ernstige bijwerking van medicatie en heeft een hoge mortaliteit. Een hoge leeftijd en co-morbiditeit verhogen de kans op overlijden. De SCORTEN-score, een veel gebruikte voorspeller van sterfte, onderschat de sterfte in onze populatie doordat deze beperkt beschikbaar is bij patiënten met een goede prognose. De klinische behandeling van patiënten met TEN is duur in vergelijking met de behandeling van brandwondenpatiënten. Meer onderzoek is nodig naar voorspellende factoren voor sterfte van patiënten met TEN.

Literatuur

- Lyell A. **Toxic epidermal necrolysis: an eruption resembling scalding of the skin.** Br J Dermatol, 1956;68:355-61.
- Harr T, French LE. **Toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome.** Orphanet J Rare Dis, 2010;5:39.
- Mockenhaupt M. **The current understanding of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.** Expert Rev Clin Immunol, 2011;7:803-13.
- Roujeau JC, Kelly JP, Naldi L, et al. **Medication use and the risk of Stevens-Johnson syndrome or toxic epidermal necrolysis.** N Engl J Med, 1995;333:1600-7.
- Green D, Law E, Still JM. **An approach to the management of toxic epidermal necrolysis in a burn centre.** Burns, 1993;19:411-14.
- Palmieri TL, Greenhalgh DG, Saffle JR, et al. **A multicenter review of toxic epidermal necrolysis treated in U.S. burn centres at the end of the twentieth century.** J Burn Care Rehabil, 2002;23:87-96.
- Mahar PD, Wasiak J, Hii B, et al. **A systematic review of the management and outcome of toxic epidermal necrolysis treated in burn centres.** Burns, 2014;40:1245-54.
- Sekula P, Dunant A, Mockenhaupt M, et al. **Comprehensive survival analysis of a cohort patients with Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis.** J Invest Dermatol, 2013;133:1197-204.
- Bastuji-Garin S, Fouchard N, Bertocchi M, et al. **SCORTEN: a severity-of-illness score for toxic epidermal necrolysis.** J Invest Dermatol, 2000;115:149-53.
- Schultz JT, Sheridan RL, Ryan CM, et al. **A 10-year experience with toxic epidermal necrolysis.** J Burn Care Rehabil, 2000;21:199-204.
- Imahara SD, Holmes JH, 4th, Heimbach DM, et al. **SCORTEN overestimates mortality in the setting of a standardized treatment protocol.** J Burn Care Res, 2006;27:270-5.
- Hop MJ, Wijnen BFM, Nieuwenhuis MK, van Loey, Middelkoop E, Polinder S, van Baar ME and the Dutch Burn Repository Group. **Economic burden of burn injuries in the Netherlands: a 3-month follow-up study.** Accepted Injury.
- Cartotto R, Mayich M, Nickerson D, Gomez M. **SCORTEN accurately predicts mortality among toxic epidermal necrolysis patients treated in a burn centre.** J Burn Care Res, 2008;29:141-6.
- Haber J, Hopman W, Gomez M, Cartotto R. **Late outcomes in adult survivors of toxic epidermal necrolysis after treatment in a burn centre.** J Burn Care Rehabil, 2005;26:33-41.
- Oplatek A, Brown K, Sen S, et al. **Long-term follow-up of patients treated for toxic epidermal necrolysis.** J Burn Care Res, 2006;27:26-33.
- Roujeau JC, Bastuji-Garin S. **Systematic review of treatments for Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis using the SCORTEN score as a tool for evaluating mortality.** Ther Adv Drug Saf, 2011;2:87-94.
- Bansal S, Garg VK, Sardana K, Sarkar R. **A clinicotherapeutic analysis of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis with an emphasis on the predictive value and accuracy of SCORe of Toxic Epidermal Necrolysis.** Int J Dermatol, 2015;54:e18-26.
- Miller SF, Bessey PQ, Schurr MJ, et al. **Cost of medications in patients admitted in a burn centre.** American journal of clinical dermatology, 2003;4:861-7.

* Margriet van Baar, onderzoekscoördinator Brandwondencentrum Maasstad Ziekenhuis Rotterdam, hoofd Epidemiologie, Registratie en Economische evaluatie Vereniging Samenwerkende Brandwondencentra Nederland (VSBN)

Contact

baarm@maasstadziekenhuis.nl