



Contactallergie voor lokale geneesmiddelen: klinische beelden

A.C. de Groot

Iedere dermatoloog is wel bekend met het allergisch contacteczeem door lokale geneesmiddelen. Maar contactallergie kan zich in vele andere gedaanten presenteren, die lang niet altijd herkend worden. Dat kan leiden tot onvoldoende diagnostiek en suboptimale zorg. Dit artikel wil (en kan) daar verandering in brengen.

Lokaal werkende geneesmiddelen worden in diverse vormen aangebracht op de huid of op de slijmvliezen van de ogen, neus, mond, vulva, vagina, penis en anus om ziekten daarvan te behandelen. Veelgebruikte lokale geneesmiddelen zijn corticosteroiden, antibiotica, antimycotica, en lokaalanesthetica. Van de mogelijke bijwerkingen zien dermatologen het meest frequent allergisch contacteczeem. Het optreden hiervan wordt bevorderd doordat men lokale geneesmiddelen aanbrengt op niet-gezonde huid, vaak met een verminderde barrièrefunctie. Naar schatting heeft 10-15% van alle patiënten

die de dermatoloog met plakproeven test, een contactallergie voor een of meer lokale geneesmiddelen. [1,2] Bekende allergenen daarin zijn corticosteroiden (budesonide, hydrocortison en verwante steroiden), antibiotica (neomycine, framycetine, fusidinezuur), en lokaalanesthetica (cinchocaïne, benzocaïne). In totaal zijn bijna 375 lokale geneesmiddelen als contactallergenen beschreven. [3] Allergisch contacteczeem kan ook veroorzaakt worden door niet-farmaceutische bestanddelen, zoals parabenen, lanolin alcohol, parfumgrondstoffen of etherische oliën (afbeelding 1).



Afbeelding 1. Multipiele ronde plekken van erythemateus eczeem door contactallergie voor een component van het adhesivum in rivastigmine pleister; uit het aantal plekken valt af te lezen dat het eczeem tenminste 2 weken zichtbaar blijft (dagelijks wordt één nieuwe pleister aangebracht).



Afbeelding 2. Paarsig erythemateus allergisch contacteczeem door een lokaal NSAID; let op de enorme zwelling van het bovenbeen en de kissings dermatitis op de binnenzijde van het linkerbeen.

Dermatoloog np, Wapserveen



Afbeelding 3. Subacuut erythemateus en schilferend eczeem door micro-nazol in een antischimmelcrème.

Allergisch contacteczeem wordt veroorzaakt door contactallergie (vertraagd-type [type IV] overgevoeligheid). Het daarvoor veroorzaakte 'klassieke' allergisch contacteczeem (ACE) is iedere dermatoloog goed bekend. De allergie kan zich echter ook manifesteren met atypische eczemateuze of niet-eczemateuze verschijnselen, die in de beroepsgroep minder bekend zijn en die daarom hier gepresenteerd worden. Dit artikel is een sterk verkorte versie van een onlangs in *Dermatitis* verschenen overzichtsartikel (pdf op aanvraag – strikt voor eigen gebruik – beschikbaar). [1] Een volledig literatuuroverzicht van allergie voor lokale geneesmiddelen werd onlangs door de auteur in boekvorm gepresenteerd. [3]

KLINISCHE MANIFESTATIES VAN ALLERGISCH CONTACTECZEEM DOOR LOKALE GENEESMIDDELEN

Allergisch contacteczeem (ACE) door lokale geneesmiddelen kan een groot aantal vormen aannemen, waarvan sommige moeilijk te herkennen zijn; een overzicht staat uitgewerkt in tabel 1. In zijn klassieke vorm is het een acuut eczeem met jeuk, erytheem, oedeem, blaasjes en eventueel exsudatie (afbeelding 2). Subacute vormen met papels en schilfering komen ook regelmatig voor (afbeelding 3). Vaak blijft het eczeem beperkt tot de plaats van applicatie van het geneesmiddel, maar strooi-effecten naar andere delen van de huid en zelfs generalisatie zijn verre van zeldzaam. Dit is vooral het geval bij sterke allergenen en bij behandeling van ulcus cruris of hypostatisch eczeem (afbeelding 4).

Een contactallergische reactie op dermatocorticosteroiden manifesteert zich zelden als een klassiek acuut eczeem. Dat komt doordat het geneesmiddel weliswaar het eczeem induceert, maar tegelijkertijd onderdrukt door zijn anti-inflammatoire eigenschappen. Men moet denken aan een contactallergie voor corticosteroiden wanneer huidziekten zoals eczeem en psoriasis niet, slecht, of slechter dan verwacht reageren op de behandeling. [2] Dat geldt ook wanneer de afwijking erger wordt tijdens de behandeling of snel na het staken ervan.



Afbeelding 4. Allergisch contacteczeem door Hirudoid® crème aangebracht op oppervlakkige ulcera cruris; hier was alleen sprake van enige uitbreiding naar proximaal.

Tabel 1 Het spectrum van klinische manifestaties van ACE door lokale geneesmiddelen [1]

Veel voorkomende klinische manifestaties

- Acuut of subacuut ACE beperkt tot de plaats van applicatie.
- Eczeem dat zich uitbreidt naar andere plaatsen ('strooi-effecten') of generaliseert.
- Therapieresistentie van de behandelde dermatose (dermatocorticosteroiden).
- Verergering van de behandelde dermatose (eczeem, infecties).

Speciale/atypische vormen van allergisch contacteczeem

- Op erythema multiforme gelijkend ACE.
- ACE 'by proxy' (*connubial contact dermatitis, consort contact dermatitis*).
- Ectopisch allergisch contacteczeem.
- Pustuleus contacteczeem.
- ACE gelijkend op acute gegeneraliseerde exanthematische pustulose (AGEP).
- Andere atypische vormen (bijvoorbeeld aërogeen, lichenoid, gepigmenteerd of psoriasiform ACE, orodynie, ACE gelijkend op rosacea, contacteczeem met purpura).

Allergische reacties van de slijmvliezen

- Allergische reacties door oogdruppels.
- Allergische reacties door neusdruppels of neusspray.
- Allergische reacties door inhalatie (voor bovenste luchtwegen en longen).

Andere manifestaties van allergisch contacteczeem

- Fotoallergisch contacteczeem.
- ACE door beroepsmatig contact.

Systemisch allergisch eczeem (*systemic contact dermatitis*)

ACE door corticosteroïden kan ook de vorm aannemen van chronisch eczeem, dat veelal wat erger is aan de randen (*edge effect*). Omdat vaak niet aan contactallergie gedacht wordt, kan het langdurige gebruik ervan ook leiden tot de 'klassieke' bijwerkingen zoals atrofie, rosacea, periorale dermatitis of perinasale dermatitis. [2]

SPECIALE/ATYPISCHE VORMEN VAN ALLERGISCH CONTACTECZEEM

Er zijn verschillende speciale/atypische vormen van contactallergische reacties en ACE door geneesmiddelen (tabel 1). Bekend zijn op erythema multiforme gelijkende vormen van ACE met urticariële papels en plaques en iris-laesies. Ze zijn echter niet goed gedefinieerd en de histopathologie is ook anders dan die van erythema multiforme. Men spreekt van *connubial* of *consort* allergisch contacteczeem, tegenwoordig ACE *by proxy* genoemd, wanneer het geneesmiddel dat het eczeem veroorzaakt niet wordt gebruikt door de patiënt, maar door een partner, kind, ouder, broer of zus of iemand anders in de persoonlijke omgeving. Het gaat dan bijvoorbeeld om een moeder die haar kind met astma helpt met inhalatie en waarbij niet het kind allergisch wordt voor het geneesmiddel, maar wel de moeder. [4]

Ectopisch eczeem is ACE *alleen* op een plaats waar het geneesmiddel niet wordt aangebracht, bijvoorbeeld bij het gebruik van tioconazol nagellak (vroeger kwam het veel voor bij het gebruik van nagellak dat tosylamide/formaldehyde hars bevatte: geen eczeem op de vingers, alleen op de oogleden door contaminatie). Ook corticosteroïden kunnen ectopisch contacteczeem veroorzaken: op de plaats van applicatie is het eczeem onderdrukt, door resorptie en hematogene verspreiding komt het elders op. Sommige erupties van ACE vertonen pustels en in enkele gevallen wordt het beeld daardoor gedo-

mineerd: pustuleus ACE. Het kan zelfs lijken op acute gegeneraliseerde exanthematische pustulose (AGEP, wordt meestal veroorzaakt door systemische geneesmiddelen), maar koorts ontbreekt.

ALLERGISCHE REACTIES VAN DE SLIJMVLIEZEN

Ook geneesmiddelen aangebracht op de slijmvlieszen kunnen sensibilisatie en contactallergische reacties veroorzaken. Het gaat daarbij vooral om corticosteroïden die als spray gebruikt worden in de neus voor allergische rhinitis (budesonide), als oogdruppels voor de behandeling van allergische conjunctivitis (hydrocortison, prednisolon) en als inhalatietherapie bij astma (budesonide). Contactallergische reacties van het mondslijmvlies zijn zeldzaam. Tixocortolpivalaat is, naast budesonide, het meest frequente allergeen, maar dat wordt in Nederland niet gebruikt en is in de Europese basisserie voor plakproeven aanwezig als 'indicator' voor allergie voor corticosteroïden. Uiteraard kunnen ook andere geneesmiddelen allergische reacties veroorzaken, waaronder bètablokkers in oogdruppels voor glaucoom en andere geneesmiddelen die men in de oogheelkunde veel toepast, vooral fenylefrine. Allergische reacties door *oogdruppels* kunnen zich manifesteren met de volgende verschijnselen: jeuk, branderigheid, tranende ogen, conjunctivitis, erytheem en oedeem van de oogleden, en periorbitaal eczeem (afbeelding 5).

Allergische reacties door *neusdruppels* of *neusspray* kunnen eveneens een breed spectrum aan manifestaties vertonen: jeuk, droog slijmvlies, branderigheid, verstopte neus, verergering van rhinitis, slikmoeilijkheden, oedeem van de tong, lippen en gezicht, en eczeem van de neus, bovenlip en gezicht. [5] Allergische reacties door *inhalatiegeneesmiddelen* voor luchtwegen en longen kunnen zich presenteren als eczeem rond de mond, maar veel vaker komen een of meer van de volgende



Afbeelding 5. Acuut allergisch contacteczeem door fenylefrine in oogdruppels met erytheem, enorm oedeem en enkele blaasjes op de oogleden en de omgevende huid, zich uitbreidend naar de neus.

symptomen voor: stomatitis, jeuk of droogheid van het slijmvlies van de orofarynx, droge hoest, moeite met praten (bijvoorbeeld door heesheid), pijn bij het slikken, benauwdheid, of piepende ademhaling. De symptomen ontstaan vaak al enkele dagen na het begin van de behandeling en enkele uren na de inhalatie. Daarnaast kan resorptie van geneesmiddelen door de slijmvliezen van de ogen, neus, of luchtwegen aanleiding geven tot systemisch allergisch eczeem (zie hieronder).

ANDERE MANIFESTATIES VAN ACE

Fotoallergisch contacteczeem kwam vroeger regelmatig voor door de fenothiazines (vooral promethazine, Phenergan®), maar is tegenwoordig zeldzaam, met uitzondering van lokale niet-steroidale geneesmiddelen zoals ketoprofen, piroxicam, diclofenac en benzydamine (alleen de laatste twee worden in Nederland lokaal toegepast). Meestal gaat het om een acuut eczeem of een ernstige 'zonnebrand' op plaatsen waar het geneesmiddel is aangebracht en vervolgens blootgesteld is geweest aan zonlicht of zonnebank. De huid die is afgedekt door dichte beharing, kleding of bijvoorbeeld een horloge blijft hierbij gespaard.

Allergisch contacteczeem door beroepsmatig contact met een geneesmiddel komt veel voor bij bijvoorbeeld mensen werkzaam in de gezondheidszorg en personeel in farmaceutische industrieën, maar is zeldzaam bij contact met lokale geneesmiddelen. Een bekend voorbeeld is de medewerker op de polikliniek oogheelkunde, die, voorafgaand aan oftalmologisch onderzoek, een medicament in de ogen van een patiënt druppels en daarna voor het onderzoek het oog openhoudt door met duim en een vinger de oogleden omlaag resp. omhoog te houden. Lokaal contact met het medicament leidt tot sensibilisatie en ACE van de vingertoppen. [6]

SYSTEMISCH ALLERGISCH ECZEEM

Systemisch allergisch eczeem (*systemic contact dermatitis*, ook wel *systemic allergic dermatitis* genoemd en vroeger *haematogenic contact dermatitis*) is een aandoening die ontstaat

Tabel 2. Manifestaties van systemisch allergisch eczeem [1]

- Activering van voorheen aanwezig eczeem.
- Activering van eerdere positieve plakproeven.
- Verergering van bestaand eczeem.
- Acrovesicleus eczeem van de handen en voeten.
- Geneesmiddelerupties:
 - uitgebreid of gegeneraliseerd eczeem;
 - maculopapuleus exantheem;
 - urticaria;
 - *baboon syndrome*;
 - erythema multiforme;
 - purpura;
 - vasculitis;
 - acute gegeneraliseerde exanthematische pustulose (AGEP).
- Systemische symptomen: koorts, malaise, misselijkheid, braken, diarree, hoofdpijn, gewrichtspijnen.

wanneer iemand, die gesensibiliseerd is voor een contactallergeen door lokale applicatie, systemisch (via de bloedbaan) wordt blootgesteld aan dat allergeen (in dit geval een geneesmiddel) of een kruis-reagerende substantie. Systemische blootstelling kan het gevolg zijn van resorptie door de huid of slijmvliezen (waaronder inhalatie), orale, intraveneuze of intramusculaire toediening van geneesmiddelen of via implantaten. [7,8] De mogelijke manifestaties van een dergelijke expositie in gesensibiliseerde individuen beperken zich niet tot eczeem en zijn opgesomd in tabel 2.

Bekende verschijnselen zijn activering van voorheen aanwezig eczeem of positieve plakproeven, verergering van bestaand eczeem, een uitgebreide eczematieuze eruptie en maculopapuleus exantheem. In de meeste gevallen worden dergelijke reacties veroorzaakt door oraal of parenteraal toegediende medicijnen, vooral corticosteroiden zoals oraal prednisolon of intraveneus methylprednisolon bij een patiënt die voorheen was gesensibiliseerd door lokale behandeling met bijvoorbeeld hydrocortisonacetaat of een ander kruisreagerend corticosteroid.

Ook lokale geneesmiddelen kunnen na resorptie systemisch allergisch eczeem veroorzaken. Het gaat daarbij vooral om diltiazem in de behandeling van anale fissuur (beschikbaar als diltiazemhydrochloride vaselinecrème FNA), het lokaalanestheticum cinchocaïne in Proctosedyl zalf® (bevat ook het bekende allergeen framycetine) die gebruikt wordt voor de behandeling van aambeien, en het corticosteroid budesonide in inhalatiepreparaten voor astma. [9] In het geval van diltiazemallergie en Proctosedyl is er meestal ook periaanaal eczeem te zien.

De meest karakteristieke manifestatie van systemisch allergisch eczeem is het zogenoemde *baboon syndrome* ('bavianen-syndroom'). [10] Kenmerken hiervan zijn diffuus felrood tot paars erytheem van de billen en dijen, als een omgekeerde driehoek of V-vormig, die doet denken aan het rode achterwerk van een baviaan, vaak gecombineerd met eczeem van de oksels en soms andere lichaamsplekken (afbeelding 6). Een soortgelijk beeld kan veroorzaakt worden door vertraagd-ty-



Afbeelding 6. Baboon syndrome door het gebruik van een zalf voor aambeien en contactallergie voor de bestanddelen cinchocaïne en soframycine.

pe overgevoeligheid voor systemische geneesmiddelen, met name antibiotica, maar zonder voorafgaande sensibilisatie. Dit wordt *symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema* (SDRIFE) genoemd. [11] Weliswaar werd door de

naamgevende auteurs voorafgaande sensibilisatie voor deze aandoening uitgesloten, maar de termen SDRIFE en baboon syndrome worden tegenwoordig toch vaak als synoniemen behandeld. [2]

LEERPUNTEN

- Acuut of subacuut allergisch contacteczeem is de meest voorkomende manifestatie van contactallergie voor lokale geneesmiddelen, met uitzondering van corticosteroïden.
- Aan contactallergie voor corticosteroïden moet gedacht worden bij onvoldoende therapeutisch effect van een behandeling daarmee of verergering van de behandelde dermatose.
- Atypische manifestaties van allergisch contacteczeem zijn onder meer erythema multiforme-achtig, pustuleus, aërogeen, gepigmenteerd en psoriasiform eczeem.
- Contactallergie voor medicijnen die in de ogen, neus of door inhalatie worden aangebracht kunnen eczeem van de omgevende huid veroorzaken, maar vaker klachten van de slijmvliezen.
- Tot die klachten behoren jeuk, branderigheid, tranende ogen, conjunctivitis (oogdruppels); jeuk, droog slijmvlies, branderigheid, verstopte neus (neusspray/druppels); stomatitis, jeuk aan slijmvlies van de orofarynx en benauwdheid (inhalatiegeneesmiddelen).
- Bij applicatie van geneesmiddelen op de slijmvliezen en rond de anus kan resorptie optreden die leidt tot een systemische reactie (systemisch allergisch eczeem).
- De meest voorkomende manifestaties daarvan zijn

activering van voorheen aanwezig eczeem of positieve plakproeven, verergering van bestaand eczeem, een uitgebreide eczematuze eruptie en maculopapuleus exantheem.

- Bij felrode billen en/of liezen: denk aan het *baboon syndrome*.

TREFWOORDEN

contactallergie - allergisch contacteczeem - lokaal geneesmiddel - systemisch allergisch eczeem - baboon syndrome

KEYWORDS

contact allergy - allergic contact dermatitis - topical pharmaceutical - systemic allergic dermatitis - systemic contact dermatitis - baboon syndrome

BELANGENVERSTRENGELING

Anton de Groot is de auteur van *Monographs in contact allergy*, Volume 3. Topical drugs, Boca Raton, FL, USA: CRC Press Taylor and Francis Group, 2021 (ISBN 978-0-367-23693-9), waarnaar in dit artikel herhaaldelijk wordt verwezen

DANKBETUIGING

De auteur wil graag dr. Johan Toonstra bedanken voor het beschikbaar stellen van de afbeeldingen in dit artikel.

LITERATUUR

1. De Groot AC. Allergic contact dermatitis from topical drugs: An overview. *Dermatitis*. 2021; ter perse.
2. Goossens A, Gonçalo M. Topical drugs. In: Johansen J, Mahler V, Lepoittevin JP, Frosch P, red. *Contact dermatitis*, 6e ed. Cham, Switzerland: Springer, 2020:1019-55.
3. De Groot AC. *Monographs in contact allergy*, Volume 3. Topical drugs. Boca Raton, FL, USA: CRC Press Taylor and Francis Group, 2021
4. Baek M, Goossens A. Patients with airborne sensitization/contact dermatitis from budesonide-containing aerosols 'by proxy'. *Contact Dermatitis*. 2009;61:1-8.
5. Pitsios C, Stefanaki EC, Helbling A. Type IV delayed-type hypersensitivity of the respiratory tract due to budesonide use: report of two cases and a literature review. *Prim Care Respir J*. 2010;19:185-8.
6. Okamoto H, Kawai S. Allergic contact sensitivity to mydriatic agents on a nurse's fingers. *Cutis* 1991;47:357-8.
7. Winnicki M, Shear NH. A systematic approach to systemic contact dermatitis and symmetric drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE). *Am J Clin Dermatol*. 2011;12:171-80.
8. Aquino M, Rosner G. Systemic contact dermatitis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2019;56:9-18.
9. Matos D, Serrano P, Brandão FM. Maculopapular rash of unsuspected cause: systemic contact dermatitis to cinchocaine. *Cutan Ocul Toxicol*. 2015;34:260-1.
10. Oliveira A, Rosmaninho A, Lobo I, Selores ML. Intertriginous and flexural exanthema after application of a topical anesthetic cream: a case of baboon syndrome. *Dermatitis*. 2011;22:360-2.
11. Häusermann P, Harr T, Bircher AJ. Baboon syndrome resulting from systemic drugs: Is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis*. 2004;51:297-310.

CORRESPONDENTIEADRES

Anton C. de Groot

E-mail: antondegroot@planet.nl