



Geneesmiddelenovergevoeligheid

L. Gilissen¹, R. Schrijvers²

Huidafwijkingen door geneesmiddelen zijn een vaak voorkomend probleem. Een deel hiervan wordt veroorzaakt door een allergische reactie. Ze kunnen worden uitgelokt door zowel topisch aangebrachte als systemisch toegediende medicatie, en de eigenlijke oorzaak kan zowel het actieve bestanddeel als een component van het vehiculum zijn. Een goede documentatie is enerzijds essentieel om accidentele herexpositie tegen te gaan. Anderzijds maakt het het mogelijk om het nut en/of risico van een allergienazicht te kunnen inschatten. Onderstaande algemene beschouwingen beogen klinici te ondersteunen bij deze reacties.

Geneesmiddelen worden aangewend om aandoeningen te genezen, verbeteren, stabiliseren of draaglijker te maken. Helaas gaat het gebruik ervan niet zelden gepaard met onbedoelde schadelijke tot zelfs gevaarlijke bijwerkingen. Zo zijn naar schatting 3 tot 6% van de ziekenhuisopnames het gevolg van een bijwerking, en komen bijwerkingen voor bij 10 tot 15% van gehospitaliseerde patiënten. [1]

Geneesmiddelenovergevoeligheidsreacties behoren tot de *type B bijwerkingen*, die met ziet als onvoorspelbaar, niet dosisafhankelijk en niet gerelateerd aan de farmacologische werking van het geneesmiddel. Ze omvatten 10 tot 20% van alle bijwerkingen, en treffen naar schatting 7% van de populatie. Wanneer een immunologisch mechanisme kan worden aangetoond, d.i. het voorkomen van specifieke antistoffen of T-cellen, spreekt men van *geneesmiddelenallergie*, naar schatting 10% van alle bijwerkingen. Andere type B reacties zijn *niet-immunologische overgevoeligheidsreacties*, waaronder reacties ten gevolge van een aspecifieke histamine vrijzetting (vroeger genaamde pseudo-allergische reacties, bijvoorbeeld sommige reacties na toediening van jodiumhoudende con-

trastmiddelen, en het vancomycine-geïnduceerde *red-man-in-fusion-syndroom*), arachidonzuurmetabolietengemedieerde reacties bij NSAID's, bradykininegemedieerde reacties bij andere ACE-inhibitoren, en reacties waarvan het mechanisme ongekend is ('idiopathische' reacties). [2] In de praktijk is dit onderscheid echter vaak onduidelijk en zal meestal worden uitgegaan van het meest ernstige scenario, namelijk dat de vermoedelijke reactie het gevolg was van een (ernstige) allergie. Een medicatie-allergienazicht kan dan zinvol zijn om niet nodeloos *ad vitam* de geneesmiddelen of geneesmiddelenklassen te vermijden. Hiervoor moeten echter steeds de noden en wensen van de individuele patiënt alsook de mogelijke risico's van dergelijk nazicht in acht worden genomen. Deze evenwichtsoefening vraagt vaak een multidisciplinaire aanpak.

CLASSIFICATIE

Overgevoeligheidsreacties worden typisch onderverdeeld volgens de Gell and Coombs-classificatie, gaande van *type I tot type IV* overgevoeligheidsreacties (zie tabel 1), de laatste nog eens verder opgedeeld in 4 subtypes door Pichler et al. [3]

¹ Apotheker-onderzoeker, Contact Allergie, Dermatologie, UZ Leuven

² Arts-Internist, Allergologie, Interne Geneeskunde, UZ Leuven

Tabel 1. Classificatie van geneesmiddelenovergevoeligheid volgens Gell and Coombs, aangepast door Pichler WJ et al.

Type	Type immuun response	Pathofysiologie	Klinische symptomen	Typische chronologie van de reactie
I	IgE	Mastcel en basofiel degranulatie	Anafylaxie, angio-oedeem, urticarial, brochospasmen	Binnen 1 tot 6 uur na inname
II	IgG en complement	IgG en complement-afhankelijke cytotoxiciteit	Cytopenie	5-15 dagen na start van de behandeling
III	IgM of IgG en complement of FcR	Depositie van immune complexen	Serumziekte, urticaria, vasculitis	7-8 dagen voor serumziekte/ urticaria 7-21 dagen voor vasculitis
IVa	Th1 (IFN γ)	Monocyten inflammatie	(Contact) eczeem	1-21 dagen na start van de behandeling
IVb	Th2 (IL-4 en IL-5)	Eosinofielen inflammatie	Maculopapulair exantheem (MPE), drug reactie met eosinofilie and systemische symptomen (DRESS)	1 to meerdere dagen voor MPE 2-6 weken voor DRESS
IVc	Cytotoxische T-cellen (perforine, granzyme B, FasL)	Keratinocyten celdood gemedieerd door CD- of CD-cellen	Fixed drug eruptie (FDE), MPE, Stevens-Johnson syndroom (SJS), Toxische epidermale necrolyse (TEN), pustulair exantheem,	1-2 dagen voor fixed drug eruptie 4-28 dagen voor SJS/TEN
IVd	T-cellen (IL-8/CXCL8)	Neutrofiele inflammatie	Acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP)	Typisch 1-2 dagen na de start (maar later kan ook)

Type I en type IV overgevoeligheidsreacties zijn de frequentste vormen in de context van allergienazicht.

Klinisch worden ze opgedeeld in *onmiddellijk type reacties* (optredend binnen het uur na de start van een behandeling, in een minderheid tot 4 à 6 uur na de start) enerzijds, en *vertraagd type reacties* (optredend een aantal uren, maar vaker 1 tot 2 dagen na de start van een behandeling) anderzijds. [4] Type I, IgE-gemedieerde reacties zijn in de regel onmiddellijk type reacties; type IV, T-cel gemedieerde reacties zijn van het vertraagde type. Sommige geneesmiddelen, zoals neuromusculaire blokkers of curares, veroorzaken vaker onmiddellijk

type reacties, waar andere, bijvoorbeeld anti-epileptica, typisch vertraagd type reacties veroorzaken. De meeste geneesmiddelen, zoals bijvoorbeeld penicilline-antibiotica, geven aanleiding tot beide typen reacties.

KLINISCHE MANIFESTATIES

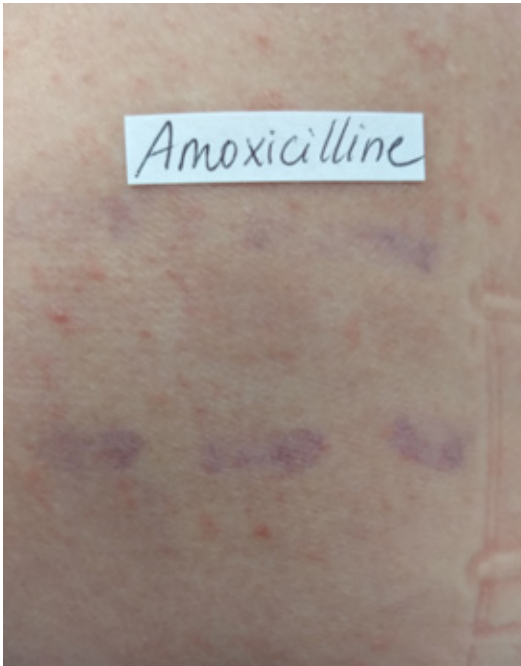
Onmiddellijk type reacties omvatten cutane (flushing, pruritus, urticaria, angio-oedeem, larynx oedeem), respiratoire (bronchospasmen, rhino-conjunctivitis), cardiovasculaire (hypotensie, tachycardia) en gastrointestinale symptomen (nausea, braken, diarree, abdominale pijn), en hieronder valt ook anafylaxie waarbij er typisch meer dan 1 orgaansysteem betrokken is. [5]

Symptomen van vertraagd type reacties gaan van contacteczeem over gegeneraliseerd maculopapuleus exantheem tot ernstige levensbedreigende huid- en systeemreacties. Zo kunnen *topische geneesmiddelen* aanleiding geven tot het ontstaan van (foto-)allergische contact dermatitis (ACD) in naar schatting 10% van de patiënten die een patch-test centrum bezoeken. [6] De oorzakelijke geneesmiddelen behoren tot alle farmacologische klassen, en ook 'natuurlijke' topica op basis van geneeskrachtige planten kunnen ACD veroorzaken. [7,8] Het meest gekende fotohapteen is het sensibiliserende benzofenone dat ontstaat bij fotodegradatie van ketoprofen (Fastum gel®).

Vertraagd type reacties na *systemische toediening* van geneesmiddelen uiten zich meestal als maculopapulaire erupties (MPE) (zie figuur 1), maar ook exfoliatieve erythrodermie, ernstige huidreacties ('severe cutaneous adverse reactions' (SCARs)), zoals geneesmiddelexantheem met eosinofilie en systemische symptomen ('drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms', DRESS), acute gegeneraliseerde exantheemateuze pustulose (AGEP), Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN), of andere bulleuze reacties gelijkend op pemphigus vulgaris of bulleus pemphigoid, vasculitis, en fixed drug erupties (FDE) kunnen voorkomen. [9] Ook systemische geneesmiddelen kunnen



Figuur 1. Confluërende, erythemateuze, verheven, wegdrukbare maculoplaques bij een 21-jarige patiënte daags na inname van 2 comprimés amoxicilline voor behandeling van keel- en oorontsteking, waarvoor presentatie op de spoeddienst.



Figuur 2. Zwak positieve reactie op patchtest met amoxicilline 10% in vaseline (+?, aflezing dag 4)

fotoallergische reacties veroorzaken, bijvoorbeeld bepaalde NSAID's en sulfonamide antibiotica.

Patiënten gesensibiliseerd via een topisch geneesmiddel kunnen een zogenaamd *systemische contact dermatitis (SCD)* ontwikkelen wanneer ze later systemisch (oraal, transmucosaal, transcutaan, parenteraal, inhalatie) worden blootgesteld aan het allergeen of een kruisreagerende substantie. [10] SCD manifesteert zich als vesiculaire palmaire en/of plantaire dermatitis, flexurale dermatitis, MPE, of als een *baboon syndrome* (symmetrisch intertrigineus flexuraal exantheem), soms in associatie met hoofdpijn, diarree en braken.

DIAGNOSE

Uitgebreide anamnese is essentieel en vindt idealiter zo snel mogelijk na het optreden van de reactie plaats. Allereerst dienen alle geneesmiddelen waaraan de patiënt werd blootgesteld te worden geïdentificeerd, met bijhorende dosissen en toedieningsmomenten. Het is raadzaam om hiervoor het (elektronische) medische dossier na te kijken, en indien nodig bijkomende informatie op te vragen bij andere zorgverleners zoals huisarts, apotheker en tandarts. Men dient ook rekening te houden met voorschrijfvrije medicatie en geneesmiddelen op basis van planten- en kruidenextracten. Alle symptomen dienen te worden gedocumenteerd, alsook hun chronologie, idealiter met behulp van een tijdslijn.

De morfologie van de huidreactie dient gedetailleerd te worden beschreven. Hierbij dient men extra aandachtig te zijn voor alarmsymptomen geassocieerd met ernstige reacties (zoals Nikolsky's sign). Ook de mucosa (mond, ogen, genitaliën) dienen te worden onderzocht. Naast cutane symptomen dienen concomitante symptomen zoals koorts, respiratoire problemen, fotofobie, gewrichtsklachten, lymfadenopathie, en afwijkingen van de lever, nier, of milt te worden nageke-

ken. [11] Een huidbiopt kan nuttig zijn, doch de uitkomsten (onder andere necrotische keratinocyten, vacuolisatie van de dermo-epidermale junctie, dermale eosinofielen of eosinofiele spongiose, superficiële geïsoleerde of confluerende pustels in het geval van AGEF, dermaal oedeem, en incontinentia pigmenti in het geval van FDE), dienen steeds gecorreleerd te worden met de klinische symptomen in overleg met de anatoompatholoog. [12]

De rol van biochemische testen is gelimiteerd. Het opsporen van specifieke IgE's is enkel zinvol voor een beperkt aantal geneesmiddelen (onder andere chloorhexidine). Voor het onderzoeken van type I reacties wordt slechts in een beperkt aantal (academische) centra een basofiëactivatietest toegepast in onderzoekscontext, en lymfocytstimulatietesten voor type IV medicatie hebben alsnog een te lage sensitiviteit. [13] Huidtesten zullen steeds gebeuren in functie van het type van de reactie. Voor onmiddellijk type reacties dienen prik- en/of intradermale testen te worden uitgevoerd met aflezing na 15 tot 20 minuten. [4]

Voor ACD is de standaard methode (foto-)patch testing. [14] Als deze (vals) negatief zijn kan een gebruikstest (repeated open application test, ROAT) worden uitgevoerd, waarbij tweemaal daags een kleine hoeveelheid van het topisch preparaat wordt aangebracht in de elleboogplooï gedurende 14 dagen. Voor vertraagd type reacties na systemische toediening worden meestal prik- en/of intradermale testen met laattijdige interpretatie uitgevoerd (zie figuur 3). Dit kan enkel gebeuren na genezing van de initiële letsels, en indien er geen argumenten zijn voor een levensbedreigende reactie (SJS, TEN, DRESS, AGEF, orgaanweerslag). In deze gevallen in het bijzonder, worden (foto-)patch testen voorgesteld als een nuttige en vooral veiligere eerste stap, gezien ze ook berusten op het aantonen van specifieke T-cellen. Hun sensitiviteit is echter afhankelijk van het klinisch beeld (nuttig voor MPE, DRESS en AGEF maar beperkt voor SJS/TEN), en de farmacologische klasse van het oorzakelijke geneesmiddel. [15] Typisch wordt hiervoor een concentratie van 10% van het molecuule verdund



Figuur 3. Huidtesten met andere beta-lactam antibiotica laattijdig (dag 3) zwakpositief voor benzylpenicilline (P), positief voor flucloxacilline (F), maar negatief voor cefalosporines (cefazoline (C), cefuroxime (Z)), waardoor cefalosporines (cefazoline, en tweede of latere generatie cefalosporines), monobactams, en carbapenems vrijgegeven.

in vaseline, water of alcohol gebruikt (zie figuur 2). Voor FDE dienen de testen te gebeuren op de residuele (gehyperpigmenteerde) plaques, *in situ* patch testing genaamd, gezien de T-geheugencellen zich daar bevinden. [16] Deze techniek wordt overigens ook soms voorgesteld voor niet-fixed drug erupties [17]. Deze testen dienen idealiter te gebeuren ten vroegste 6 weken maar ten laatste 6 maanden na resolutie van de letsels. [18]

Indien nodig, zinvol, en niet gecontra-indiceerd (d.i. geen ernstige, potentieel levensbedreigende reacties en geen orgaan-toxiciteit), kunnen provocatietesten met graduele dosisverhoging plaatsvinden in een gecontroleerde setting (ziekenhuis-milieu). Deze test is hoofdzakelijk bedoeld om tolerantie te bevestigen of veilige alternatieven te valideren.

RISICOFACTOREN

ACD komt vaker voor bij oudere patiënten en patiënten met een aangetaste huidbarrière, zoals in het geval van chronische dermatosen zoals stase dermatitis, en in het kader van wondbehandeling of beenulcera (verhoogde huidpenetratie door lokale inflammatie en het gebruik van occlusieve verbanden, alsook gebruik van multiple topica). [7]

Ook systemische reacties komen vaker voor bij oudere personen, in het bijzonder bij vrouwen. [11] Patiënten met bepaalde HLA allelen hebben een verhoogd risico op SCARs voor bepaalde geneesmiddelen. Zo is het voorkomen van HLA B*57:01 geassocieerd met reacties op abacavir, HLA-B*57:01 screening is daarom verplicht voor de opstart. [13]

Ook metabole factoren kunnen een rol spelen, bijvoorbeeld bij patiënten met glutathion deficiëntie of langzame acetylator fenotypes, waar reacties op sulfonamide antibiotica vaker voorkomen door een verhoging van reactieve nitroso-metaboliëten. [19]

Het gelijktijdig voorkomen van 'danger signals', zoals bepaalde chemische stoffen, geneesmiddelen, bepaalde ziekten, en zelfs zwangerschap, kan inflammatie versterken en het aangeboren immuunsysteem stimuleren, en op die manier de drempel voor het ontstaan van een immuunreactie verlagen. [13]

Ook virussen kunnen T-cel activatie in de hand werken, en omgekeerd wordt bij DRESS re-activatie van latente humane herpesvirussen beschreven. [13]

Een voorgeschiedenis van geneesmiddelenovergevoeligheid lijkt ook een risicofactor, gezien ruim één derde van de patiënten die een geneesmiddelenallergie afdeling consulteren een allergie voor meerdere geneesmiddelen rapporteren. [4]

In een recente studie gebaseerd op de resultaten van positieve huidtesten echter, blijkt dit 'multiple drug hypersensitivity syndroom' slechts in 2,5% van de effectief allergische patiënten voor te komen. [20]

AANPAK

De behandeling varieert naargelang het type reactie en de klinische presentatie.

In het geval van een ernstige reactie dient de therapie uiteraard te worden gestaakt. In het geval van milde vertraagd type reacties, kan er soms geopteerd worden een voorkeursbehandeling met strikte opvolging verder te zetten in plaats van de therapie te wijzigen naar een ongerelateerd

medicijn. Symptomatische therapie omhelst onder andere H1-antihistaminica die kunnen gebruikt worden voor milde onmiddellijk type reacties. Voor de ernstige reacties, in het bijzonder anafylaxie, is intramusculair adrenaline de eerstelijns therapie. Voor bepaalde reacties (bijvoorbeeld type I reacties op medicijnen die parenteraal beschikbaar zijn) bestaan desensibilisatie procedures, maar deze brengen enkel een tijdelijke tolerantie teweeg.

Milde vertraagd type reacties en ACD kunnen worden behandeld met topische corticosteroiden, voor ernstige vertraagd type reacties zijn vaak systemische corticosteroiden nodig tezamen met behandelingen voor de (muco-)cutane en/of viscerale symptomen.

De reactie dient voldoende gedetailleerd te worden gedocumenteerd in het patiëntendossier (cf. supra) en patiënten dienen duidelijke informatie te verkrijgen betreffende te midden geneesmiddelen en mogelijke alternatieven, alsook een allergie paspoort. Daarnaast is het van belang deze reacties te rapporteren aan bevoegde instanties en/of de farmaceutische firma in het kader van farmacovigilantie.

TREFWOORDEN

geneesmiddelenovergevoeligheid – geneesmiddelenallergie
- medicatie-allergie - allergologie

KEYWORDS

drug hypersensitivity reactions - drug allergy - medication
allergy - allergology

LITERATUUR

1. Thong BY-H, Tan T-C. Epidemiology and risk factors for drug allergy. *Br J Clin Pharmacol.* 2011;71(5):684–700.
2. Edwards IR, Aronson JK. Adverse drug reactions: definitions, diagnosis, and management. *The Lancet.* 2000 Oct;356(9237):1255–9.
3. Pichler WJ. Delayed drug hypersensitivity reactions. *Annals of internal medicine.* 2003;139(8):683–93.
4. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA, et al. International Consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014;69(4):420–37.
5. Dykewicz MS, Lam JK. Drug hypersensitivity reactions. *Medical Clinics of North America.* 2020;104(1):109–28.
6. Goossens A, Goncalo M. Contact allergy to topical drugs. In: *Contact Dermatitis. 6th edition. Springer Nature Switzerland;* 2021:1019–55.
7. Gilissen L, Goossens A. Frequency and trends of contact allergy to and iatrogenic contact dermatitis caused by topical drugs over a 25-year period. *Contact Dermatitis.* 2016;75:290–302.
8. Gilissen L, Goossens A. Allergic contact dermatitis from herbal medicines: importance of patch testing with the patients' own products. *Contact Dermatitis.* 2018;78:177–184.
9. Bircher AJ, Scherer K. Delayed cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Med Clin North Am.* 2010;94(4):711–25, x.
10. Veien NK, Menné T. Systemic contact dermatitis. In: *Contact Dermatitis. 6th edition. Springer International Publishing;* 2021:347–60.
11. Broyles AD, Banerji A, Castells M. Practical guidance for the evaluati-

- on and management of drug hypersensitivity: general concepts. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. 2020;8(9):S3–15.
12. Beyens A. When to think about a drug eruption at microscopic examination? (Naar een presentatie van Bernard Cribier op de Belgian Dermatology Days 2019). *Skin*. 2019;22(2):37–8.
 13. Schrijvers R, Gilissen L, Chiriac AM, Demoly P. Pathogenesis and diagnosis of delayed-type drug hypersensitivity reactions, from bedside to bench and back. *Clinical and Translational Allergy*. 2015;5(1).
 14. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73(4):195–221.
 15. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology*. 2005;209(2):209–16.
 16. Andrade P, Brinca A, Gonçalo M. Patch testing in fixed drug eruptions-a 20-year review. *Contact dermatitis*. 2011;65:195–201.
 17. Barbaud A, Trechot P, Reichert-Penetrat S, Granel F, Schmutz JL. The usefulness of patch testing on the previously most severely affected site in a cutaneous adverse drug reaction to tetrazepam. *Contact Dermatitis*. 2001;44(4):246–63.
 18. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2002;57(1):45–51.
 19. Giles A, Foushee J, Lantz E, Gumina G. Sulfonamide allergies. *Pharmacy*. 2019;7(3):132.
 20. Landry Q, Zhang S, Ferrando L, Bourrain JL, Demoly P, Chiriac A-M. Multiple drug hypersensitivity syndrome in a large database. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology. In Practice*. 2020;8(1):258–266.e1.

CORRESPONDENTIEADRES

Liesbeth Gilissen

E-mail: liesbeth.gilissen@uzleuven.be