



Plakproeven bij geneesmiddelerupties

A.C. de Groot

Plakproeven, en daarmee dermatologen, kunnen bij een groot aantal geneesmiddelerupties een belangrijke diagnostische rol spelen. Zowel milde reacties (bijvoorbeeld maculopapuleuze erupties, eczematuze erupties, gefixeerde geneesmiddelerupties, systemisch allergisch eczeem) als ernstige geneesmiddelreacties (bijvoorbeeld acute gegeneraliseerde exanthematische pustulose [AGEP], geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen [DRESS]) komen hiervoor in aanmerking. De auteur bespreekt in dit artikel de indicaties voor en de techniek, sensitiviteit en veiligheid van epicutane allergietesten bij geneesmiddelerupties.

Overgevoelighedsreacties op geneesmiddelen met huid-erupties (exanthenen) verdeelt men vaak onder in 'directe' en 'vertraagde' reacties. Het eerste type ontstaat binnen een uur na inname van het geneesmiddel, soms na 1-6 uur, en wordt gekenmerkt door urticaria, al dan niet met angio-oedeem, en soms door bronchospasme, hypotensie en anafylactische shock. De directe reacties worden veroorzaakt door type-I, door IgE-gemedieerde, overgevoeligheid. De vertraagde reacties ontstaan later dan 6 uur na inname, vaak na ongeveer een dag. Er zijn sterke aanwijzingen dat de (meeste) vertraagde geneesmiddelexanthenen/reacties berusten op type-IV, het 'vertraagd type' overgevoeligheid. [1]

Mogelijke diagnostische methoden om het oorzakelijke geneesmiddel aan te tonen zijn plakproeven, priktesten, intracutane testen (de laatste twee met aflezing na 2 dagen en later), provocatietesten en *in vitro* testen zoals de lymfocytstimulatietest. [2,3] De auteur is van mening dat epicutane allergietesten altijd als eerste moeten worden gedaan: ze zijn eenvoudig uit te voeren (d.w.z. door dermatologen), gestandaardiseerd, goedkoop, niet belastend voor de patiënt en, heel belangrijk, een positieve reactie maakt verder (belastend en potentieel gevaarlijk) diagnostisch onderzoek overbodig. [4]

PLAKPROEVEN BIJ GENEESMIDDELERUPTIES

Indicaties voor testen

Tabel 1 toont geneesmiddelerupties waarbij epicutane allergietesten nuttig kunnen zijn. Ze worden vaak onderverdeeld in milde (*non-severe*) reacties en ernstige (*severe*). Tot de milde reacties behoren onder meer maculopapuleuze exanthenen, gefixeerde geneesmiddeleruptie (*fixed drug eruption*), erythrodermie, (vertraagde) urticaria en een heel scala aan andere, min of meer goed omschreven en gedefinieerde, exanthenen. Tot de zeldzaam optredende ernstige reacties, die tot ernstige morbiditeit en zelfs overlijden van de patiënt kunnen leiden, behoren acute gegeneraliseerde exanthematische pustulose (AGEP), geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS), Stevens-Johnson syndroom (SJS) en toxische epidermale necrolyse (TEN). Onlangs verschenen enkele

overzichtsartikelen over de classificatie en diagnostiek van de huidverschijnselen van geneesmiddelovergevoeligheid. [1,2,5,6]

Anamnese

In de anamnese besteedt de dermatoloog aandacht aan de symptomen van de vermoede overgevoelighedsreactie (eventueel aan de hand van foto's, mocht geen reacties zichtbaar zijn tijdens het consult), zowel cutaan als niet-cutaan, medicijngebruik vóór, tijdens en na de reactie, de chronologie daarvan, medicijngebruik in het verleden en eventuele reacties daarop, en mogelijk aanwezige ziekten. De chronologie van het geneesmiddelgebruik is belangrijk. Sensibilisatie voor systemische geneesmiddelen neemt minimaal een periode van 4-5 dagen in beslag. De latente periode, de tijd tussen eerste inname van het medicijn tot verschijnen van de cutane reactie, is gemiddeld 4-12 dagen bij maculopapuleuze erupties, 8 dagen bij het abacavir overgevoeligheidssyndroom, 2-8 weken bij DRESS, 4 dagen tot 4 weken bij SJS/TEN en 4 dagen tot enkele weken bij andere erupties. Wanneer de patiënt eenmaal allergisch is geworden, kan de reactie/eruptie al enkele uren na hernieuwde inname van het geneesmiddel beginnen. [2]

Techniek

Op consensus gebaseerde aanbevelingen voor het uitvoeren van plakproeven bij patiënten met (verdenking op) vertraagde geneesmiddelerupties zijn beschikbaar; men dient deze zoveel mogelijk te volgen. [7,8,9] Uitvoering van de epicutane testen gebeurt bij voorkeur niet eerder dan 6 weken en niet later dan 6 maanden na genezing van de reactie. In het geval van DRESS (waarbij virussen een rol spelen), moet men 6 maanden wachten om reactivering van het virus te voorkomen. De plakproeven worden na 2 dagen verwijderd en de reacties na 30 minuten afgelezen; een tweede aflezing volgt op dag (D)₃ of D₄. Een late aflezing op D₇-D₁₀ wordt sterk aanbevolen, vooral bij het testen van corticosteroiden, jodium-bevattende contrastmiddelen en aminoglycoside antibiotica zoals neomycine en gentamicine. Het aflezen van de testen geschiedt volgens het protocol van de European Society of Contact Dermatitis. [7]

Dermatoloog np, Wapserveen

Tabel 1 Vertraagde geneesmiddelreacties/exanthemen (aangepast van ref. 4)

Geneesmiddelreacties/exanthemen	Sensitiviteit van plakproeven
Milde (non-severe) cutane geneesmiddelreacties	
Eczemateuze eruptie	33-53%
Erythrodermie, uitgebreide erythemateuze eruptie, exfoliatieve dermatitis	53-71% (erythrodermie)
Fotoallergisch eczeem	50-100%
Gefixeerde geneesmiddeleruptie (<i>fixed drug eruption</i>)	0-79%
Lichenoïd geneesmiddelexantheem	18%
Gelokaliseerde overgevoeligheidsreacties op subcutane injectie van geneesmiddelen (bijvoorbeeld heparines en lokaalanesthetica)	hoog
Maculopapuleuze erupties	14-59%
Op erythema multiforme-gelijkende eruptie	8-21%
<i>Symmetrical drug-related intertriginous and flexural exanthema (SDRIFE)/baboon syndrome</i>	51%
Systemisch allergisch eczeem (<i>systemic allergic/contact dermatitis</i>)	100% (voorafgaande sensibilisatie door contact met huid of slijmvlies)
Urticaria/angio-oedeem (vertraagd)	12%
Andere (minder goed omschreven) geneesmiddelerupties	
Ernstige (severe) cutane geneesmiddelreacties	
Abacavir overgevoeligheidssyndroom	>80%
Acute gegeneraliseerde exanthematische pustulose (AGEP)	0-65%
Gegeneraliseerde bulleuze gefixeerde geneesmiddeleruptie	Geen adequate gegevens bekend
Geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	32-83%
Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse (SJS/TEN)	0-24%

Het strippen van de huid met tape kan de gevoeligheid van de test bevorderen. Dit wordt aanbevolen wanneer de conventionele plakproeven negatief zijn, maar de verdenking op allergie sterk; een protocol hiervoor is beschikbaar. [9] Bij gefixeerde geneesmiddelerupties (*fixed drug eruptions*) moet men het geneesmiddel zowel op de voorheen aangedane als op de gezonde huid testen; meestal is alleen de plakproef op de postlesionale huid positief. Bij een positieve reactie moet de relevantie daarvan uiteraard nauwkeurig onderzocht worden.

Materialen

Er zijn meer dan 80 systemische geneesmiddelen voor plakproeven commercieel verkrijgbaar (tabel 2). Voor andere, pure, geneesmiddelen is een concentratie van 10% in vaseline op gewichtsbasis bijna altijd geschikt en niet-irriterend. Helaas zijn de pure geneesmiddelen meestal niet beschikbaar en dan worden de door de patiënten ingenomen medicijnen gebruikt voor plakproeven. Het meest geschikt daarvoor is het poeder van intraveneuze toedieningen of de inhoud van een capsule. Zijn die niet beschikbaar, dan kan men gebruikmaken van de tabletten van de patiënt, die met een vijzel tot poeder zijn vermalen. Eerder werd een concentratie van 30% in vaseline aanbevolen [10], maar vanwege de daardoor sterk variërende concentraties van het geneesmiddel wordt tegenwoordig aan-geraden om het materiaal zodanig te verdunnen, dat een concentratie van 10% van het actieve bestanddeel wordt bereikt. [11] Is de concentratie in het geneesmiddel daarvoor te laag, dan kan men het commerciële preparaat als 30% in vaseline toepassen. Bij zelfgemaakte plakproefmaterialen moet de dermatoloog altijd controles testen (minimaal 10, liever nog 20) om fout-positieve, op irritatie berustende reacties uit te sluiten (of aan te tonen). Reacties op niet-actieve bestanddelen van de geneesmiddelen zijn waarschijnlijk zeldzaam. Deze kunnen, evenals reacties op degradatieproducten of contami-

nanten, worden aangetoond door zowel de gebruikte geneesmiddelen als de pure farmaca te testen. [12]

Heparines, heparinoiden, lokaalanesthetica en jodium-bevattende contrastmiddelen kunnen als commerciële preparaten onverdund worden getest. [13] Vaseline (petrolatum) is meestal geschikt als oplosmiddel; additioneel testen van het geneesmiddel in water kan in enkele gevallen de kans op een positieve reactie vergroten. Bij gefixeerde geneesmiddelerupties kan het gebruik van het penetratie-bevorderende middel dimethyl sulfoxide (DMSO) of alcohol als oplosmiddel in plaats van de gebruikelijke vaseline soms nuttig zijn. De commercieel verkrijgbare corticosteroiden zijn opgelost in vaseline, maar dit geeft regelmatig fout-negatieve reacties. Test deze groep geneesmiddelen – behalve de corticosteroiden in de Europese basisserie – liever in alcohol, in concentraties van 0,1% en 1%.

Sensitiviteit: wat levert het op?

Het staat vast dat plakproeven een belangrijk diagnosticum zijn bij vertraagde geneesmiddelreacties. Bij sommige daarvan is de 'opbrengst' (het percentage positieve reacties, de sensitiviteit) echter beperkt (ervan uitgaande dat een vertraagd-type overgevoeligheid deze allemaal veroorzaakt). De gerapporteerde percentages variëren sterk, en zijn onder meer afhankelijk van de aard van de reactie en de verantwoordelijke medicijnen. Sommige geneesmiddelen geven vaak positieve reacties, waaronder carbamazepine en sommige andere anti-epileptica, pristinamycine, aminopenicillines (amoxicilline en ampicilline) en jodium-bevattende contrastmiddelen. Andere daarentegen zijn zelden of nooit positief, zoals allopurinol. [4] Gepubliceerde percentages van positieve plakproeven bij de diverse geneesmiddelerupties zijn te vinden in tabel 1, rechter kolom. Dit is geen volledig literatuuroverzicht en de getallen zijn zeer moeilijk vergelijk-

Tabel 2 Voor plakproeven commercieel verkrijgbare systemische geneesmiddelen # (aangepast van ref. 4)

Acetylsalicylzuur ^a	Dicloxaciline ^a	Neomycine ^{a,b,c}
Aciclovir ^a	Difenhydramine ^a	Nitrofurazon ^{a,b,c}
Aminofenazon ^b	Diltiazem ^a	Norfloxacine ^a
Amoxicilline ^a	Doxycycline ^a	Nystatin e ^{b,c}
Ampicilline ^{b,c}	Erythromycine ^{a,b,c}	Olaquinox ^a
Articaïne ^b	Fenacetine ^b	Oxytetracycline ^{b,c}
Benzydamine ^{a,b}	Fenazon ^{b,c}	Paracetamol ^{a,b}
Betamethasondipropionaat ^{a,b}	Fenofibraat ^{a,b}	Penicillamine ^b
Captopril ^a	Fenylbutazon ^{a,b,c}	Piperazine ^{b,c}
Carbamazepine ^a	Fenylefrine ^{b,c}	Piroxicam ^{b,c}
Cefalexine ^a	Fusidinezuur ^{a,b}	Polidocanol ^{b,c}
Cefixime ^a	Gentamicine ^{a,b,c}	Polymyxine B ^{a,b,c}
Cefotaxim ^a	Hydrochloorthiazide ^a	Prednisolon ^{b,c}
Cefpodoxim proxetil ^a	Hydrocortison ^{b,c}	Prilocaine ^a
Cefradine ^a	Hydrocortisonacetaat ^b	Pristinamycine ^a
Cefuroxim ^a	Hydroxyzine ^a	Procaïne ^{a,b,c}
Chlooramfenicol ^{a,b,c}	Ibuprofen ^{a,b}	Promethazine ^{a,b}
Chloorfenaminemaleaat ^b	Indometacine ^{b,c}	Propranolol ^b
Chloorpromazine ^{a,b,c}	Kanamycine ^{a,b,c}	Propyfenazon ^b
Chloortetracycline ^b	Ketoprofen ^{a,b}	Spiramycine ^a
Ciprofloxacine ^a	Kinine ^a	Streptomycine ^b
Clarithromycine ^a	Lamotrigine ^a	Sulfamethoxazol-trimethoprim ^a
Clavulaanzuur ^a	Lidocaïne ^{a,b,c}	Sulfanilamide ^{a,b,c}
Clindamycine ^a	Mepivacaïne ^b	Tetracycline ^{b,c}
Clioquinol ^{a,b,c}	Metamizol ^b	Tobramycine ^{a,b}
Cotrimoxazol ^a	Methylprednisolon ^{a,b}	Triamcinolonacetonide ^{a,b,c}
Dexamethason ^{a,b,c}	Metronidazol ^{b,c}	Vancomycine ^a
Dexketoprofen ^{a,b}	Miconazol ^a	
Diclofenac ^{a,b,c}	Naproxen ^b	

Niet alle opgesomde geneesmiddelen zijn verkrijgbaar in Nederland; ze worden hier desondanks genoemd, omdat patiënten in het buitenland ermee behandeld kunnen zijn of medicijnen uit het buitenland hebben meegenomen.

^a Chemotechnique Diagnostics (www.chemotechnique.se); ^b SPCanada: SmartPractice Canada (www.smartpracticecanada.com);

^c SPEurope: SmartPractice Europe (www.smartpracticeeurope.com).

baar vanwege de vele variabelen. De belangrijkste variabelen zijn het aantal beschikbare studies, aantallen patiënten, de betrokken geneesmiddelen, selectie van patiënten, voorschrijfgedrag, accuratesse van de klinische diagnostiek en de toegepaste plakproeftechniek (veel van de in de literatuur beschreven plakproeven zijn op inadequate wijze uitgevoerd door niet-dermatologen). [4]

In zijn algemeenheid kan men stellen dat een (relatief) hoog aantal positieve plakproefreacties is te verwachten bij eczematuze erupties, erythrodermie, lokale reacties bij subcutane injecties, maculopapuleuze erupties, DRESS, AGEP en reacties op abacavir. In het geval van DRESS is de hoge opbrengst mede te verklaren door een groot aandeel van anti-epileptica, die vaak plakproef-positief zijn. Bij patiënten met systemisch allergisch eczeem (systemisch contacteczeem) is een (bijna) 100% score bereikbaar, omdat al deze patiënten eerder gesensibiliseerd zijn door contact van medicijnen met de huid of slijmvliezen. Voor alle andere geneesmiddelerupties is de sensitiviteit van plakproeven grotendeels onbekend, omdat er te weinig gegevens zijn (bijvoorbeeld in geval van fotoallergisch eczeem) of tegenstrijdige uitkomsten (zoals bij gefixeerde geneesmiddeleruptie). [4]

Negatieve plakproeven: wat nu?

Terwijl een positieve plakproefreactie op een geneesmiddel het bestaan van vertraagd-type overgevoeligheid (type IV) bewijst, houdt een negatieve reactie helaas niet in dat het geneesmiddel als oorzaak van de reactie uitgesloten kan worden. Niet zelden namelijk leiden orale provocatietesten of een onopzettelijke hernieuwde inname van het geneesmiddel bij een negatieve plakproef toch tot een recidief van de eerder opgetreden geneesmiddelreactie. [14] Wanneer plakproeven negatief zijn, kunnen intracutane testen met late aflezing na 2 en 3 of 4 dagen sterk positief zijn, waardoor zowel het oorzakelijke geneesmiddel als de betrokkenheid van vertraagd-type allergie is aangetoond. Intracutane allergietesten zijn dan ook – bij een negatieve plakproef – meestal de tweede stap in het diagnostisch traject. Vanwege potentieel gevaarlijke situaties verdient het aanbeveling deze testen bij geneesmiddelerupties alleen te laten verrichten door allergologen en door dermatologen met voldoende kennis van en praktische ervaring met dit onderzoek. [4]

Zijn plakproeven veilig?

In zijn algemeenheid: ja. In zeldzame gevallen kunnen plakproeven een exacerbatie van de geneesmiddelreactie veroorzaken. Bij patiënten met hiv/aids is er wel een significant

risico op het ontstaan van ernstige reacties door plakproeven. [15] Niettemin zijn experts van mening dat plakproeven, eventueel bij ernstige reacties zoals DRESS en Stevens-Johnson syndroom/toxische epidermale necrolyse met verlaagde concentratie van het geneesmiddel, bij alle vertraagde geneesmiddelreacties uitgevoerd kunnen worden. [5,7,8]

GENEESMIDDELEN, GENEESMIDDELERUPTIES EN POSITIEVE PLAKPROEVEN

In een onlangs in boekvorm verschenen literatuurstudie [4], heeft de auteur 507 systemische geneesmiddelen gevonden die geneesmiddelexanthenen/reacties hebben veroorzaakt en/of beroepsmatig allergisch contacteczeem, bevestigd met een positieve plakproefreactie. Een overzicht in tabelvorm van alle exanthenen met de daarvoor verantwoordelijke geneesmiddelen is op aanvraag bij de auteur verkrijgbaar, op strikte voorwaarde dat het alleen voor eigen gebruik is.

LEERPUNTEN

- De epicutane allergietest ('plakproef') is een waardevolle diagnostische methode om het oorzakelijke geneesmiddel bij vertraagde geneesmiddelegerupties te identificeren.
- De plakproeven dienen 6 weken tot 6 maanden na volledige genezing te worden uitgevoerd.
- De opbrengst van positieve reacties (sensitiviteit) is (relatief) hoog bij eczematuze erupties, erythrodermie, maculopapuleuze exanthenen, acute gegeneraliseerde exanthematische pustulose (AGEP) en geneesmiddelreactie met eosinofilie and systemische symptomen (DRESS).
- Een negatieve plakproef sluit een oorzakelijke rol van het geneesmiddel niet uit; een volgende diagnostische stap is dan noodzakelijk, meestal een intracutane (intradermale) test.

TREFWOORDEN

plakproeven – epicutane allergietesten - geneesmiddelegeruptie – geneesmiddelallergie - geneesmiddelreactie

BELANGENVERSTRENGELING

Anton de Groot is de auteur van het boek *Monographs in contact allergy, Volume 4 – Systemic drugs*, Boca Raton, FL, USA: CRC Press Taylor and Francis Group, 2022 (ISBN 978-0-367-43649-0), waarnaar diverse malen wordt verwezen in dit artikel. Het artikel is een aangepaste en sterk ingekorte versie van delen van hoofdstuk 4 van dat boek en wordt hier gepubliceerd met toestemming van de uitgever.

LITERATUUR

1. Brockow K, Arden-Jones MR, Mockenhaupt M, et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy*. 2019;74:14-27.
2. Lehloenyia RJ, Peter JG, Copascu A, Trubiano JA, Phillips EJ. Delabeling delayed drug hypersensitivity: how far can you safely go? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020;8:2878-95.e6.
3. Phillips EJ, Bigliardi P, Bircher AJ, et al. Controversies in drug allergy: Testing for delayed reactions. *J Allergy Clin Immunol*. 2019;143:66-73.
4. De Groot AC. *Monographs in contact allergy, Volume 4 – Systemic drugs*. Boca Raton, FL, USA: CRC Press Taylor and Francis Group, 2022.
5. Arden-Jones MR, Mockenhaupt M. Making a diagnosis in severe cutaneous drug hypersensitivity reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2019;19:283-93.
6. Brandt O, Bircher AJ. Delayed-type hypersensitivity to oral and parenteral drugs. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2017;15:1111-32.
7. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis*. 2015;73:195-221.
8. Mahler V, Nast A, Bauer A, et al. S3 guidelines: Epicutaneous patch testing with contact allergens and drugs – Short version, Part 1. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17:1076-93.
9. Mahler V, Nast A, Bauer A, et al. S3 Guidelines: Epicutaneous patch testing with contact allergens and drugs – Short version, Part 2. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2019;17:1187-1207.
10. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A; European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis*. 2001;45:321-28.
11. Goossens A, Gonçalo M. Topical drugs. In: Johansen J, Mahler V, Lepoittevin JP, et al, red. *Contact Dermatitis, 6e ed*. Cham, Switzerland: Springer, 2020:1019-55.
12. Grims RH, Kränke B, Aberer W. Pitfalls in drug allergy skin testing: false-positive reactions due to (hidden) additives. *Contact Dermatitis*. 2006;54:290-94.
13. Brockow K, Garvey LH, Aberer W, et al. Skin test concentrations for systemically administered drugs—an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy*. 2013;68:702-12.
14. Waton J, Tréchet P, Loss-Ayav C, Schmutz JL, Barbaud A. Negative predictive value of drug skin tests in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol*. 2009;160:786-94.
15. Lehloenyia RJ, Todd G, Wallace J, Ngwanya MR, Muloiwa R, Dheda K. Diagnostic patch testing following tuberculosis-associated cutaneous adverse drug reactions induces systemic reactions in HIV-infected persons. *Br J Dermatol*. 2016;175:150-56.

CORRESPONDENTIEADRES

Anton de Groot

E-mail: antondegroot@planet.nl