



# Fixed drug eruption op naproxen

Linde Goijen<sup>1</sup>, Marie-Louise Schuttelaar<sup>2</sup>

**Fixed drug eruption (FDE) is een recidiverende type IV-overgevoeligheidsreactie op een geneesmiddel. Rood-livide plaques, soms met vesikels of blaren, keren steeds op dezelfde plek terug en genezen met hyperpigmentatie. Wij beschrijven hier een casus van FDE bij een vrouw, veroorzaakt door naproxen.**

## ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 21-jarige vrouw zonder atopische aanleg presenteerde zich met een recidiverende, jeukende, niet-pijnlijke huidafwijking op de kin, gekenmerkt door blaasjes. De klachten bestonden twee jaar en traden telkens op exact dezelfde plek op, steeds in samenhang met haar menstruatie. De huidafwijking begon met roodheid, gevolgd na één dag door blaasjes die circa drie dagen persisteerden, waarna korstvorming optrad en genezing met hyperpigmentatie volgde. De patiënte gebruikte niet op structurele basis medicatie, behalve een spiraal.

Bij dermatologisch onderzoek werd rechts op de kin een solitaire, nummulaire, scherp begrensde erythemateuze plaque met confluërende vesikels gezien. Differentiaal diagnostisch werd gedacht aan: herpes simplex infectie, dermatomycose, allergisch contacteczeem, en nummulair eczeem. Bacteriële kweken, mycologisch onderzoek en PCR-analyses van blaasjesvocht en serum op HSV-1 en HSV-2 waren negatief. Epicutane allergietesten met de Europese standaardreeks met aanvullingen UMCG, parfumreeks, cosmeticareeks, steroïdenreeks en eigen producten toonden positieve reacties op propolis 10% pet. (+) en Salicylic aldehyde 2% pet. (+). [1] Patiënte had echter geen blootstelling aan deze stoffen.



Figuur 1. Rechts op de kin een solitaire, nummulaire, scherp begrensde erythemateuze plaque met confluërende vesikels.

De patiënte gaf aan dat zij tijdens haar menstruatie soms naproxen gebruikte, maar niet consequent. Hierop werd een orale provocatietest met naproxen verricht. Anamnestic trad 15 minuten na inname jeuk en erytheem op dezelfde plek op. Vervolgens werden epicutane allergietesten uitgevoerd, waarbij naproxen 500mg tablet 30% aqua en 30% pet. werden getest zowel op de kin (op de plek) als op de rug, met aflezingen na 24 uur, op dag 3 en dag 7. Er werden positieve reacties gevonden op naproxen 500 mg tablet 30% aqua op de kin na 24 uur (+) en dag 3 (+), en op naproxen 500 mg tablet 30% pet. op de kin na 24 uur (+). Op de rug werden geen positieve reacties aangetoond (figuur 2).

Op basis van het klinisch beeld en de allergietesten werd de diagnose fixed drug eruption op naproxen gesteld. Na staken van het gebruik traden geen recidieven meer op.

## BESPREKING

Fixed drug eruption (FDE) is een type IV-overgevoeligheidsreactie op een geneesmiddel, gekenmerkt door recidiverende huid- of slijmvliesafwijkingen op dezelfde plaats bij hernieuwde inname van het uitlokkende middel. Klassieke uitlokkende middelen zijn NSAID's, maar ook antibiotica, zoals sulfonamiden en tetracyclines. [2] Een FDE op naproxen is zelden beschreven. [3]

De laesies bestaan uit scherp begrensde, ronde, rood-livide plaques, vaak met een dofgrijs centrum, vesikels of blaren. Na het acute stadium kan hyperpigmentatie achterblijven, dat maanden kan aanhouden. Meestal is er één plek aangedaan, maar multipale of gegeneraliseerde FDE zijn ook beschreven. [2,4] Het karakteristieke ontstaan van laesies op telkens dezelfde plaats wordt verklaard door de aanwezigheid van CD8<sup>+</sup> tissue-residente memory T-cellen in de epidermis, die bij hernieuwde blootstelling aan het middel direct geactiveerd worden en lokale weefselschade veroorzaken. [2]

De diagnose wordt vooral gesteld op basis van het klinische beeld en anamnese. Ter bevestiging van het verantwoordelijke geneesmiddel worden epicutane plakproeven verricht op de gepigmenteerde restlaesie, en op normale huid op de rug, als

<sup>1</sup> Aios dermatologie, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

<sup>2</sup> Dermatoloog, afdeling dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen



Figuur 2. Epicutane allergietesten met positieve reacties op naproxen 500mg tablet 30% aqua en naproxen 500mg tablet 30% pet. na 24 uur.

Tabel 1: Overzicht resultaten van epicutane allergietesten

|                                    | 24 uur | Dag 3 | Dag 7 |
|------------------------------------|--------|-------|-------|
| Naproxen 500mg tablet 30% aqua kin | +      | +     | -     |
| Naproxen 500mg tablet 30% pet. kin | +      | -     | -     |
| Naproxen 500mg tablet 30% aqua rug | -      | -     | -     |
| Naproxen 500mg tablet 30% pet. rug | -      | -     | -     |

controle. [2,4,5] Deze test wordt idealiter uitgevoerd 6 weken na herstel vanwege een mogelijke refractaire periode maar binnen 6 maanden. [2,4,6] Commerciële testmaterialen van geneesmiddelen zijn slechts beperkt beschikbaar, meestal in een concentratie van 10%. In de meeste gevallen moeten de testmaterialen met het geneesmiddel worden bereid, waarbij het handelsproduct van het gebruikte geneesmiddel verdund wordt tot 30% in petrolatum of aqua. Aflezingen vinden plaats na 24 uur, en op dag 2 of 3 met eventueel een latere aflezing op dag 7. [4,7] Orale provocatietesten blijven de klassieke gouden standaard maar hebben meer risico's. [2,4]

Kruisovergevoeligheid bij FDE door NSAID's komt meestal voor binnen dezelfde chemische groep. [8,9] Een casus van Gonçalo et al. laat echter zien dat naproxen geen kruisreactie gaf met andere propionzuur derivaten (ibuprofen en ketoprofen) bij zowel plakproeven als orale provocatie. [3] Zeldzaam komen kruisreacties voor met chemisch niet-verbante NSAID's. [9] In onze casus werd geadviseerd alle middelen uit dezelfde chemische groep te vermijden maar aanvullende testen zijn nodig om een gerichter advies te geven.

## LEERPUNTEN

- De diagnostiek van fixed drug eruption berust primair op anamnese en klinisch beeld, aangevuld met epicutane allergietesten op de laesie en een orale provocatietest als gouden standaard.
- Vanwege de frequente kruisreactiviteit binnen chemische subgroepen van NSAID's is terughoudendheid geboden bij het voorschrijven van verwante middelen zonder voorafgaande negatieve testresultaten.

## TREFWOORDEN

Contactallergie - fixed drug eruption - naproxen

## GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

M.L.A. Schuttelaar is consultant, adviseur, en/of spreker voor AbbVie, Amgen, Pfizer, LEO Pharma, Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, Incyte, Galderma en de International Fragrance Association en heeft onderzoeksfinanciering verkregen van Regeneron Pharmaceuticals, Inc., Sanofi Genzyme, LEO Pharma en Pfizer.

## LITERATUUR

1. Wilkinson SM, Gonçalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions: 2023. *Contact Dermatitis*. 2023;88(2):87-92.
2. Patel S, John AM, Handler MZ, Schwartz RA. Fixed drug eruptions: an update, emphasizing the potentially lethal generalized bullous fixed drug eruption. *Am J Clin Dermatol*. 2020;21(3):393-399.
3. Gonçalo MA, Alvarado MI, Fernández L, et al. Fixed drug eruption due to naproxen; lack of cross-reactivity with other propionic acid derivatives. *Br J Dermatol*. 2001;144(6):1291-1292.
4. Andrade P, Brinca A, Gonçalo M. Patch testing in fixed drug eruptions—a 20-year review. *Contact Dermatitis*. 2011;65(4):195-201.
5. Calvão J, Figueiredo C, Gonçalo M. Patch testing in fixed drug eruptions: a 12-year retrospective study. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022;36(10):e747-e749.
6. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology*. 2005;209(2):209-216.
7. Gonçalo M, Bruynzeel DP. Patch testing in adverse drug reactions. In: Johansen JD, Mahler V, Lepoittevin JP, Frosch PJ, editors. *Contact Dermatitis*. 6th ed. Cham: Springer International Publishing; 2020:571-91. DOI: 10.1007/978-3-030-36335-2\_26.
8. Ben Romdhane H, Ammar H, Ben Fadhel N, et al. Piroxicam-induced fixed drug eruption: cross-reactivity with meloxicam. *Contact Dermatitis*. 2019;81(1):24-26.
9. Ammar H, Ben Fredj N, Ben Romdhane H, et al. Cross-reactivity between nonsteroidal anti-inflammatory drugs in fixed drug eruption: two unusual cases and a literature review. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(2):561-573.

## CORRESPONDENTIEADRES

Linde Goijen

E-mail: l.d.j.goijen@umcg.nl