

'Fixed drug eruption' bij gebruik van norfloxacin

M. BOUVY
B.M.F. GERTS
E. SMAKMAN-NOSSBAUM
E.P. VAN PUIJENBROEK

Bouvy M, Gerts BMF, Smakman-Nossbaum E, Van Puijenbroek EP. 'Fixed drug eruption' bij gebruik van norfloxacin. Huisarts Wet 1997; 40(12): 595-7.

Samenvatting Een 'fixed drug eruption' is een frequent optredende lokale reactie op een geneesmiddel. Wanneer een geneesmiddel kort na toediening telkens op dezelfde plaats een reactie veroorzaakt, is verdere diagnostiek zelden noodzakelijk. De reacties kunnen na elke volgende toediening ernstiger worden. Het is daarom aan te bevelen het betreffende geneesmiddel voortaan te vermijden. Wanneer het gebruik van het geneesmiddel zeer belangrijk is voor de patiënt, kan men plakproeven of een provocatietest overwegen. Het verdient aanbeveling het optreden van FDE's te melden bij de stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen (LAREB); zo kan meer inzicht worden verkregen in de frequentie van optreden van dit soort reacties.

M. Bouvy, apotheker, LAREB regio Noordwest Nederland, Theda Mansholtstraat 3, 2331 JE Leiden; B.M.F. Gerts, huisarts Voorschoten; E. Smakman-Nossbaum, apotheker te Voorschoten; E.P. van Puijenbroek, huisarts, Stichting LAREB, Tilburg.
Correspondentie: M. Bouvy.

Casus

Een 67-jarige vrouw gebruikt reeds enkele jaren drie tot vier maal per jaar norfloxacin (Noroxin) wegens terugkerende urineweginfecties. Daartoe heeft zij op eigen initiatief een 'kuurtje' op voorraad genomen. Verder gebruikt zij chronisch: fluticason 50 µg 2 dd 1 inhalatie, salmeterol 50 µg 2 dd 1 inhalatie, lorazepam 1 mg 2 dd 1 tablet, isosorbidedinitraat retard 20 mg 4 dd een halve tablet, metoprolol 50 mg 2 dd 1 tablet en fenprocoumon volgens schema van de trombosedienservice. Wanneer zij weer eens een kuurtje gebruikt, ontstaat na een dag een rood, jeukend bultje op haar gezicht. Het bultje wordt uiteindelijk een blaas, die uiteindelijk overgaat in een ulcus van ongeveer 4 cm doorsnee (*figuur 1*). Dit ulcus geneest in de loop der tijd, maar er blijft een gepigmenteerde vlek achter. Bij het volgende kuurtje ontstaat tevens een ruwe rode plek boven de lip (*figuur 2*). De huisarts maakt dan een aantekening dat de patiënte geen norfloxacin meer mag gebruiken. De derde keer neemt de patiënte het geneesmiddel echter op eigen initiatief. Ook de plek boven de lip wordt nu groter, maar er ontstaat geen blaas. Twee maanden later zijn beide plekken genezen; zij zijn enigszins donkerder gekleurd.

Klinisch beeld

Een 'fixed drug eruption' (FDE) is een huidreactie die telkens op dezelfde plaats terugkeert. Meestal gaat het om een op één plaats gelokaliseerde reactie; soms kunnen enkele tientallen welomschreven plekken tegelijkertijd zijn aangedaan. De laesies zijn vaak symmetrisch en ontstaan nadat eerst een zwelling en vervolgens blaarvorming is opgetreden. De kleur van de eruptie varieert van rood(bruin) tot zwart. Relatief vaak zijn de genitaliën, de lippen en andere slijmvliezen betrokken bij deze reactie; het onderscheid met herpesinfecties is in dergelijke gevallen niet altijd gemakkelijk. Soms worden gevallen van telkens op dezelfde plaats terugkerende jeuk beschouwd als zeldzame varianten van een FDE.

De tijd tussen de inname van het geneesmiddel en het optreden van de huidreactie varieert van enkele uren tot maximaal drie dagen. Wanneer een reactie later optreedt, gaat het waarschijnlijk niet om een 'fixed eruption'. Vaak wordt de aangedane plek na elke toediening groter en soms treden dezelfde verschijnselen bij re-expositie op steeds meer plekken op. Dit laatste kan zulke ernstige vormen aannemen, dat het klinisch beeld zich nauwelijks onderscheidt van gedissimineerde huidaandoeningen, zoals erythema exsudativum multiforme, Stevens-Johnson syndroom of toxisch epidermale necrolyse, die eveneens het gevolg kunnen zijn van het gebruik van geneesmiddelen.^{1,2}

Een differentiële diagnose in het geval van een FDE is afhankelijk van het stadium waarin het beeld zich bevindt. Indien de huidafwijking zich herhaalde malen op steeds dezelfde plaats voordoet na toediening van een geneesmiddel, is echter maar één diagnose mogelijk.

Epidemiologie en oorzaken

Er is weinig bekend over het voorkomen van FDE's. Volgens de literatuur zouden dit soort reacties regelmatig optreden. In Nederland worden relatief weinig FDE's gemeld. Dit heeft mogelijk meer te maken met de onbekendheid van het klinische beeld dan met het werkelijk voorkomen.^{1,2}

Het immunologisch mechanisme dat de FDE veroorzaakt, is nog onvoldoende opgehelderd. Vermoed wordt dat het betrokken geneesmiddel of een afbraakproduct daarvan een complex vormt met eiwitten in de epidermis. Dit complex zou vervolgens leiden tot een lokale immunreactie.²

Diagnostiek en behandeling

Het klinische beeld van een FDE is meestal zo duidelijk dat een test ter bevestiging niet nodig is. Wél kan men een test overwegen wanneer het continueren van het desbetreffende geneesmiddel gewenst is. De meest betrouwbare test bestaat uit het opnieuw toedienen van het verdachte geneesmiddel. Men moet dit echter niet routinematig doen; een re-expositie kan im-

mers tot een ernstiger reactie leiden. Plakproeven op de plek van de eruptie zijn vaak positief en daarom eerste keus om de FDE te bevestigen. Plakproeven op andere plekken zijn bijna nooit positief. Een negatieve plakproef is dus geen bewijs dat de reactie niet door het betreffende geneesmiddel werd veroorzaakt.^{2,3}

Een FDE behoeft meestal niet te worden behandeld; het staken van de verdachte medicatie is in het algemeen voldoende. Eventueel kunnen lokaal of in ernstige gevallen systemisch corticosteroiden worden toegediend. Eventueel kan daarnaast een antihistaminicum worden toegediend. Een ulcus kan worden afgedekt met een hydrocolloïdverband of paraffinegaas.^{1,2}

Geneesmiddelen en FDE's

Meer dan honderd geneesmiddelen zijn ooit in verband gebracht met het optreden van FDE's; sommige daarvan zouden relatief vaak aanleiding geven tot een FDE, met name barbituraten, carbamazepine, pyrazolonderivaten, sulfonamiden, trimethoprim en tetracyclinen (tabel).¹⁻⁹ FDE's bij ciprofloxacin zouden zeldzaam zijn. De huidreacties zouden dan meestal voorkomen op de romp en de ledematen, bij sommige patiënten op de lippen en elders in het gelaat, en zelden op de geslachtsorganen. Provocatietests leidden telkens tot een hernieuwd optreden van de eruptie. In enkele gevallen bestond er een kruisovergevoeligheid met norfloxacin. In welke mate de verschillende chinolonen kruisovergevoeligheid vertonen, is niet geheel duidelijk.^{5,6}

Het feit dat bijna 9 procent van de FDE's in een dermatologische kliniek in verband werd gebracht met het gebruik van ciprofloxacin, doet vermoeden dat deze bijwerking toch minder zeldzaam is dan men denkt. In de meerderheid van de gevallen trad de FDE na vier tot zes doses ciprofloxacin op. Alle patiënten die een *rechallenge* ondergingen, reageerden hierop met een nieuwe reactie binnen enkele uren.⁷ Ook na gebruik van ofloxacin en pipemidinezuur (een chinolon dat in Nederland al meer dan 20 jaar in de handel is), is eerder een FDE opgetreden.^{8,9}



Figuur 1 (boven) ... een ulcus van ongeveer 4 cm doorsnee
Figuur 2 ... een ruwe rode plek boven de lip

Het verdient aanbeveling het optreden van FDE's te melden bij de stichting Landelijke Registratie Evaluatie Bijwerkingen

(LAREB). Zo kan meer inzicht worden verkregen in de frequentie van optreden van dit soort reacties.

Tabel Geneesmiddelen waarbij in de literatuur¹⁻⁹ het optreden van 'fixed drug eruptions' ooit is beschreven

Antibiotica

(para)aminosalicylzuur
amoxicilline
chloroquine
ciprofloxacine
clioquinol
dapson
erythromycine
ethambutol
griseofulvine
ketoconazol
metronidazol
nitrofurantoïne
nystatine
ofloxacine
pipemidinezuur
sulfonamiden
tetracyclinen
tinidazol
trimethoprim

Analgetica

acetylsalicylzuur
codeïne
diflunisal
difenhydramine
fenylbutazon
ibuprofen
indometacine
mefenaminezuur
naproxen
paracetamol
piroxicam
sulindac

Psychofarmaca

amfetamine
carbamazepine
chloordiazepoxide
chloorpromazine
chloralhydraat
cyclizine
imipramine
lithium
lormetazepam
meprobamaat
methaqualon
prochlorperazine

Overige

allopurinol
atropine
bisacodyl
captopril
chloormezanon
colchicine
(di)hydralazine
disulfiram
fenolftaleïne
guanethidine
hydrochloorthiazide
kini(di)ne
methyldopa
nifedipine
propranolol
propylthiouracil
spironolacton

Literatuur

- 1 Alanko K, Stubbs S, Kauppinen K. Cutaneous drug reactions: clinical types and causative agents. A five year survey of inpatients (1981-1985). *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 223-6.
- 2 Van Joost Th, Bruynzeel DP, redactie. *Huidafwijkingen door geneesmiddelen*. Zeist: Glaxo, 1995.
- 3 Alanko K, Stubbs S, Reitamo S. Topical provocation of fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 1987; 116: 561-7.
- 4 Bruinsma W. A guide to drug eruptions. *European file of side effects in dermatology*. 6th edition. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1995.
- 5 Alonso MD, Parra F, Lezaun A, et al: Fixed eruption due to two fluoroquinolones [abstract]. *Allergy* 1992; 47(S): 194.
- 6 Alonso MD, Martin JA, Quirce S, et al. Fixed eruption caused by ciprofloxacin with cross-sensitivity to norfloxacin. *Allergy* 1993; 48: 296-7.
- 7 Dhar S, Sharma VK. Fixed drug eruption due to ciprofloxacin. *Br J Dermatol* 1996; 134: 156-8.
- 8 Kawada A, Hiruma M, Noguchi H, et al. Fixed drug eruption induced by ofloxacin. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 427.
- 9 Miyagawa S, Yamashina Y, Hirota S, Shirai T. Fixed drug eruption due to pipemidic acid. *J Dermatol* 1991; 18: 59-60. ■

Abstract

Koopman H. Dietary counselling in hypertension: a grain of salt or a matter of weight? Huisarts Wet 1997; 40(12): 593-4.

This article addresses the feasibility of three dietary options in mild to moderate hypertension: lowering sodium intake, increasing potassium intake and reducing energy intake. Although sodium restriction is generally recommended, the practical feasibility of this measu-

re has proved limited, while the anticipated antihypertensive effect is unpredictable and usually slight. Results of intervention studies with increased potassium intake are inconsistent, leaving the question whether this is a beneficial treatment approach on an individual level unsettled. Body weight reduction, however, even a few kilogrammes with only moderate overweight, may reduce blood pressure

significantly. We conclude that GPs do well to emphasise energy intake reduction in their dietary counselling of mild hypertensives.

Key words Blood pressure; Body weight; Family practice; Potassium; Sodium.

Correspondence Dr. H. Koopman, Citerlaan 69, 3438 CC Nieuwegein, The Netherlands.

Tabel Geneesmiddelen waarbij in de literatuur¹⁻⁹ het optreden van 'fixed drug eruptions' ooit is beschreven

Antibiotica

(para)aminosalicylzuur
amoxicilline
chloroquine
ciprofloxacin
clioquinol
dapson
erythromycine
ethambutol
griseofulvine
ketoconazol
metronidazol
nitrofurantoin
nystatine
ofloxacin
pipemidinezuur
sulfonamiden
tetracyclinen
tinidazol
trimethoprim

Analgetica

acetylsalicylzuur
codeïne
diflunisal
difenhydramine
fenylbutazon
ibuprofen
indometacine
mefenaminezuur
naproxen
paracetamol
piroxicam
sulindac

Psychofarmaca

amfetamine
carbamazepine
chloordiazepoxide
chloorpromazine
chloralhydraat
cyclizine
imipramine
lithium
lormetazepam
meprobamaat
methaqualon
prochlorperazine

Overige

allopurinol
atropine
bisacodyl
captopril
chloormezoneon
colchicine
(di)hydralazine
disulfiram
fenolftaleïne
guanethidine
hydrochloorthiazide
kini(di)ne
methyldopa
nifedipine
propranolol
propylthiouracil
spironolacton

Literatuur

- 1 Alanko K, Stubbs S, Kauppinen K. Cutaneous drug reactions: clinical types and causative agents. A five year survey of inpatients (1981-1985). *Acta Derm Venereol* 1989; 69: 223-6.
- 2 Van Joost Th, Bruynzeel DP, redactie. *Huidafwijkingen door geneesmiddelen*. Zeist: Glaxo, 1995.
- 3 Alanko K, Stubbs S, Reitamo S. Topical provocation of fixed drug eruption. *Br J Dermatol* 1987; 116: 561-7.
- 4 Bruinsma W. A guide to drug eruptions. *European file of side effects in dermatology*. 6th edition. Amsterdam: Vrije Universiteit, 1995.
- 5 Alonso MD, Parra F, Lezaun A, et al: Fixed eruption due to two fluoroquinolones [abstract]. *Allergy* 1992; 47(S): 194.
- 6 Alonso MD, Martin JA, Quirce S, et al. Fixed eruption caused by ciprofloxacin with cross-sensitivity to norfloxacin. *Allergy* 1993; 48: 296-7.
- 7 Dhar S, Sharma VK. Fixed drug eruption due to ciprofloxacin. *Br J Dermatol* 1996; 134: 156-8.
- 8 Kawada A, Hiruma M, Noguchi H, et al. Fixed drug eruption induced by ofloxacin. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 427.
- 9 Miyagawa S, Yamashina Y, Hirota S, Shirai T. Fixed drug eruption due to pipemidic acid. *J Dermatol* 1991; 18: 59-60. ■

Abstract

Koopman H. Dietary counselling in hypertension: a grain of salt or a matter of weight? Huisarts Wet 1997; 40(12): 593-4.

This article addresses the feasibility of three dietary options in mild to moderate hypertension: lowering sodium intake, increasing potassium intake and reducing energy intake. Although sodium restriction is generally recommended, the practical feasibility of this measu-

re has proved limited, while the anticipated antihypertensive effect is unpredictable and usually slight. Results of intervention studies with increased potassium intake are inconsistent, leaving the question whether this is a beneficial treatment approach on an individual level unsettled. Body weight reduction, however, even a few kilogrammes with only moderate overweight, may reduce blood pressure

significantly. We conclude that GPs do well to emphasise energy intake reduction in their dietary counselling of mild hypertensives.

Key words Blood pressure; Body weight; Family practice; Potassium; Sodium.

Correspondence Dr. H. Koopman, Citerlaan 69, 3438 CC Nieuwegein, The Netherlands.