



# Late reacties op amoxicilline: implicaties voor de diagnostiek

## Trefwoorden

- amoxicilline
- intracutane test
- plaktest
- late reactie

## Samenvatting

In dit artikel wordt een tweetal casus besproken bij wie sprake was van een rash op amoxicilline. Allergie voor amoxicilline werd aangetoond door middel van intracutane tests en plakproeven. Opvallend was dat bij de intracutane tests in beide gevallen geen reactie optrad na 20 minuten, maar wel na 24 uur (casus 1) en na 4 dagen (casus 2). Uit de literatuur blijkt dat amoxicilline meestal maculopapuleuze beelden of andere soorten late reactietypen geeft. Deze reacties, die zich klinisch laat manifesteren, worden ook bij de diagnostiek gekenmerkt door late reacties, namelijk bij de intracutane allergietests en plakproeven.

(Ned Tijdschr Allergie 2004;4:144-148)

## Auteur

R.A. Tupker

## Casus 1

### Anamnese

Een 39-jarige patiënte werd gezien op verzoek van de kaakchirurg in verband met het feit dat zij drie dagen na inname van amoxicilline jeukende rode vlekken kreeg. Deze afwijkingen breidden zich zodanig uit dat enkele dagen later het gehele lichaam rood geweest zou zijn, gepaard gaande met koorts en lage tensie. Vanaf de dag na inname had zij pijn in armen en benen. Er was geen sprake van angio-oedeem, benauwdheid, maag-darmklachten of bewusteloosheid. De amoxicilline was gegeven door de kaakchirurg vanwege kieswortelontsteking. De klachten speelden zich acht weken voor het consult af.

Als kind zou zij een reactie op penicilline hebben gehad. De atopieanamnese vermeldt rhinoconjunctivitis en orale allergieklachten. Ze zou allergisch zijn voor gras-, boom- en onkruidpollen, kat, hond, huisstofmijt en steenvruchten. Zij is overigens gezond en gebruikt geen medicatie. Haar moeder en twee zussen zouden ook allergische reacties hebben gehad op penicilline.

### Allergologisch onderzoek

- RAST: penicilloyl G en V, en amoxicilline: negatief;
- Phadiatop: Der p1 (*D. pteronyssinus*, huisstofmijt)

13 kU/l, kat 0,63 kU/l, hond 1,2 kU/l, graspollen 54 kU/l, boompollen 76 kU/l, kruidpollen 6,9 kU/l; tarwe 1,7 kU/l, pinda 4,8 kU/l, soja 0,97 kU/l.

- priktest: penicilloyl-polylysine (PPL) (Allergopen<sup>®</sup>) onverdund en 'minor determinant mixture' (MDM) (Allergopen<sup>®</sup>) onverdund, afgelezen na 20 minuten: beide negatief.
- intracutane test: 0,03 ml PPL en MDM in verdunningsreeks ( $10^{-2}$ ,  $10^{-1}$ , onverdund) en amoxicilline 3 mg/ml, afgelezen na 20 minuten: negatief. Na 24 uur alleen ter plaatse van de amoxicilline-test oedeempapel (9 x 18 mm) met hierop kleine vesikeltjes, omgeven door een rode macula (zie figuur 1, op pagina 147).
- plakproef: met benzylpenicilline 100.000 E/ml in water, benzathinebenzylpenicilline 10% in water, en amoxicilline 10% in water na 72 uur: benzylpenicilline en amoxicilline: beide 2+ (zie figuur 2, op pagina 147).

De conclusie van anamnese en tests was een serumziekteachtig beeld ten gevolge van amoxicilline.

## Casus 2

### Anamnese

Een 53-jarige patiënte bezocht het spreekuur op verzoek van de kaakchirurg om te weten of er nog

## AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

1. Wanneer het klinisch beeld van een reactie op een b-lactamantibioticum een laat (na 3 dagen) of versneld (1 uur tot 3 dagen) reactiepatroon doet vermoeden, dient men rekening te houden met late reacties bij intracutane allergietesten. Dit houdt in dat men behalve na 20 minuten ook na 24 uur afleest. Ook kan men de patiënt duidelijk maken terug te komen indien zich op de plaats van de test alsnog een reactie voordoet.
2. Bij het vermoeden van een laat of versneld reactiepatroon kan men tevens plakproeven verrichten met het verdachte b-lactamantibioticum.
3. Wanneer het om amoxicilline gaat, dient er rekening gehouden te worden met late reacties bij de intracutane tests, en kunnen plakproeven worden verricht.

steeds overgevoeligheid bestaat voor antibiotica. Zij had 10 jaar geleden jeukende bulten over het hele lichaam, ontstaan enkele dagen na het starten met een amoxicillinekuur in verband met een keelinfectie. Er was geen sprake van angio-oedeem, benauwdheid, lage tensie, maagdarmlachten, pijn in de ledematen of koorts. Ze zou 20 jaar geleden eenzelfde reactie hebben gehad op amoxicilline. Ook van nitrofurantoïne, sulfapreparaten, chlooramfenicol, diclofenac en ibuprofen zou ze dergelijke reacties krijgen. Zij is bekend met rhinoconjunctivitis in het voorjaar, met allergie voor graspollen. Haar voorgeschiedenis vermeldt reumatoïde artritis. In het verleden werkte zij als apothekersassistente. Bij dat werk zou ze nooit jeukende afwijkingen aan de handen hebben gehad. Als medicatie gebruikt ze zonodig naproxen- en betamethason-neusspray.

**Allergologisch onderzoek**

- RAST: penicilloyl G en V, en amoxicilline: negatief
- priktest: PPL en MDM: negatief; gras-, boom- en bijvoetpollen, huisstofmijt, *C. herbarum*, *A. alternata*, *A. fumigatus*: negatief.
- intracutane test: 0,03 ml PPL en MDM in verdunningsreeks ( $10^{-2}$ ,  $10^{-1}$ , onverdund) en amoxicilline 3 mg/ml, afgelezen na 20 minuten: negatief. Na 7 dagen: alleen ter plaatse van de amoxicillinetest: rode geïndureerde plaque (10 x 10 mm), die vanaf 4 dagen na de test als jeukende bult aanwezig was.
- plakproef: met benzylpenicilline 100.000 E/ml in water, benzathinebenzylpenicilline 10% in water, en amoxicilline 10% in water na 72 uur: negatief; op dag 6 (na 120 uur) op amoxicilline-plaats centraal een vierkante sterk verheven rode

plaque, excentrisch gelegen in een onscherp begrensde weinig-verheven rode plaque (1+) (zie figuur 3, op pagina 147).

De conclusie van anamnese en tests was een late urticariële reactie op amoxicilline

**Beschouwing**

Allergische reacties op penicillines komen voor in een frequentie van 0,7 – 8%, en kunnen worden onderverdeeld in:

- 1) onmiddellijke reacties (ofwel 'immediate' type), die binnen 1 uur na toediening optreden, bijna altijd IgE-gemedieerd zijn (type-I volgens Gell en Coombs) en zich manifesteren door urticaria, angio-oedeem, larynxoedeem, bronchusobstructie en/of shock;
- 2) versnelde reacties, die binnen 1 – 72 uur optreden, meestal ook IgE-gemedieerd zijn en zich uiten door urticaria of angio-oedeem, maar vrijwel nooit door shock;
- 3) late reacties, die na 3 dagen optreden en meestal niet worden veroorzaakt door IgE. Late reacties kunnen worden veroorzaakt door immuuncomplexen (type-III-reactie) of vertraagde (cellulaire) overgevoeligheid (type-IV-reactie), maar vaak is het exacte mechanisme onbekend.<sup>1-3</sup> Klinisch gaat het om een morbiliform exantheem (of maculopapuleuze reactie) of een serumziekteachtig beeld met urticaria, arthralgieën en koorts. Sommige auteurs nemen versnelde en late reacties bij elkaar en spreken dan over 'non-immediate' reacties.<sup>4</sup>

Bij de diagnostiek van penicillineallergie kan men gebruik maken van methoden die type-I en -IV-

allergische reacties testen, te weten respectievelijk intracutane- (of prik)tests en plakproeven.<sup>5</sup> De RAST is veel minder betrouwbaar. Het heeft een (lage) sensitiviteit alleen voor de 'major determinants' van penicilline en voor de specifieke zijketens van amoxicilline en ampicilline, uiteraard slechts wanneer er IgE bij betrokken is.<sup>6</sup>

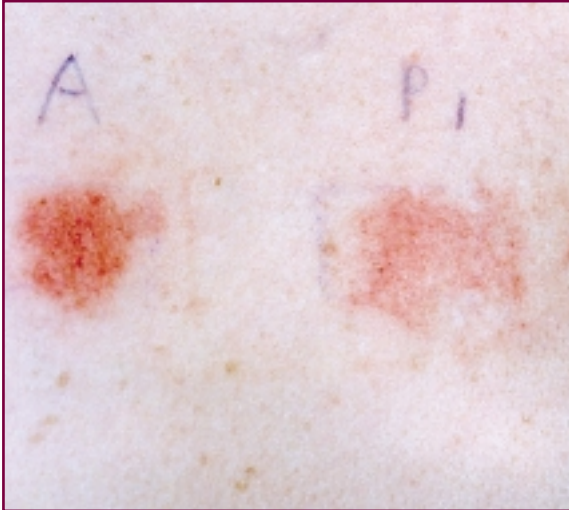
Het nut van plakproeven is met name aantoonbaar bij late urticariële en maculopapuleuze beelden, alsmede 'fixed drug eruptions', baboonsyndroom en lichenoidale en eczematieuze reacties.<sup>3,4,7-9</sup> In een groep van 72 patiënten van wie de meerderheid dergelijke late reacties vertoonde bleek 43% een positieve plakproefuitkomst te hebben.<sup>8</sup> De plakproeven waren hierbij significant vaker positief bij maculopapuleuze reacties dan bij acute urticariële beelden.<sup>8</sup> In een studie betreffende aminopenicillines hadden 61 van de 111 patiënten (55%) met een maculopapuleuze rash een positieve plakproef en/of positieve late aflezing (zie onder) van een intracutane test.<sup>4</sup>

Wanneer gekeken wordt naar de relatie tussen het soort huidreactie en het type penicilline, dan blijkt dat vooral amoxicilline en andere aminopenicillines aanleiding geven tot late reactiepatronen.<sup>7-10</sup> De uitkomst van een plakproef met medicamenten blijkt dan ook afhankelijk te zijn van het klinisch beeld, het immunologisch mechanisme dat dit beeld verklaart, het soort medicament, de wijze van uitvoering van de plakproef en de specificiteit ervan.<sup>8</sup>

Prik- en intracutane tests behoren tot het bekende repertoire bij de diagnosestelling van penicillineallergie. Bij een grote studie van 9313 personen van wie 776 anamnestic een reactie op penicilline had, bleek 17% van de patiënten met een anafylactische reactie een positieve respons op PPL en/of MDM te vertonen, 12% van de urticariapatiënten, en slechts 4% van de exantheempatiënten.<sup>11</sup> In een andere grote studie bleek 22% van de 726 patiënten met een anamnese voor penicillineallergie een positieve prik- of intracutane test met PPL en/of MDM te hebben.<sup>12</sup> Bij deze beide grootschalige studies werd alleen na 20 minuten afgelezen. In beide onderzoeken bleek dat slechts 1,7%<sup>12</sup> of 9%<sup>11</sup> van de patiënten met een negatieve testuitkomst bij provocatie een reactie kreeg. Hierbij ging het om 'immediate' reacties bij 0,6%<sup>12</sup> en 0,5%<sup>11</sup>. De negatief voorspellende waarde van een intracutane test met PPL en MDM, na 20 minuten afgelezen, is

derhalve zeer hoog, met name als het gaat om acute reacties. Zou men ook latere aflezingen hebben gedaan dan was de negatief voorspellende waarde nog hoger geweest, aangezien dan meer late reactietypen gedetecteerd zouden zijn.

Op kleinere schaal werd wél onderzoek gedaan waarbij late aflezingen werden verricht. Bij deze studies zijn de aminopenicillines oververtegenwoordigd. Van de 21 patiënten met een overgevoeligheidsreactie op  $\beta$ -lactamantibiotica hadden 2 patiënten een positieve priktest, na 20 minuten afgelezen.<sup>8</sup> Afgelezen na 24 uur leverde de priktest 3 positieve reacties op, waar ze na 20 minuten negatief bleken, alle op amoxicilline, alle van het maculopapuleuze type.<sup>8</sup> In dezelfde studie werd bij die patiënten met een negatieve 20 minuten-priktest een intracutane test verricht. Deze bleek in de minderheid positief te scoren na 20 minuten, terwijl in de meerderheid na 24 uur positieve reacties werden gezien. Het ging in al deze gevallen om amoxicilline, waarbij maculopapuleuze beelden vooral de late reacties voortbrachten, en de urticariële beelden een tendens tot de vroege reacties.<sup>8</sup> Er was een sterke concordantie tussen de laat afgelezen intracutane test en de plakproef.<sup>8</sup> Het onderzoek van Romano *et al.* ging uit van 193 patiënten met een allergische reactie op aminopenicillines, van wie 49 personen een 'immediate'-type eruptie hadden, en 144 personen een 'non-immediate'.<sup>4</sup> Bij de 'immediate' erupties werd een RAST, priktest en intracutane test gedaan, alleen afgelezen na 20 minuten. Helaas werd geen melding gemaakt van de prestaties van deze tests afzonderlijk, maar er werd volstaan met het noemen van een positieve uitkomst van één of meerdere van deze tests. Een positieve respons van deze tests werd bij 40 van de 49 patiënten gemeld.<sup>4</sup> Op een dergelijke wijze werden de uitkomsten van plakproeven en prik- of intracutane tests, afgelezen na 24 uur, bij elkaar genomen en bleken 62 van de 144 patiënten aldus positief te scoren.<sup>4</sup> In een andere studie werd bij 259 patiënten met een 'non-immediate' eruptie op  $\beta$ -lactamantibiotica (waarvan 93% aminopenicillines) bij slechts 1% een positieve RAST en/of 20 minuten-prik- of intracutane test gevonden. Bij 38% werd een positieve 24 uur prik- of intracutane test en/of plakproef gevonden.<sup>10</sup> Dit maal werd wel een onderscheid gemaakt tussen de late aflezing van prik- of intracutane test enerzijds en plakproef anderzijds, waarbij de sensitiviteit van de prik-/intracutane test wat hoger bleek: 94 patiënten hadden voor beide testmetho-



**Figuur 1.** Oedeempapel met hierop kleine vesikeltjes ter plaatse van de intracutane test met amoxicilline, afgelezen na 24 uur.



**Figuur 2.** Verheven roodheid met vesikeltjes ter plaatse van de plakproef met amoxicilline 10% (A) en benzylpenicilline 100.000 E/ml (P1), afgelezen na 72 uur.



**Figuur 3.** Verheven rode plaque, gelegen in een onscherp begrensde weinig-verheven roodheid, ter plaatse van de plakproef met amoxicilline 10%, afgelezen na 120 uur.

den een positieve score, en 8 patiënten alleen voor de prik-/intracutane test.<sup>10</sup>

Geen van de aangehaalde studies geeft exacte beschrijvingen van de onderzochte beelden, maar volstaan met aanduidingen als 'urticaria', zonder melding te maken van eventuele bijkomende symptomatologie. Zodoende is er waarschijnlijk geen literatuur bekend over de diagnostiek bij serumziekteachtige beelden. Het beeld van de

bovenbeschreven casus 1 is dat van een serumziekteachtige reactie. De huidreactie verkregen na intracutane injectie met amoxicilline is dan op te vatten als een Arthusreactie, waarbij zich waarschijnlijk IgG-antistoffen binden aan amoxicilline, en als complexen trombocyten, neutrofiële granulocyten, mestcellen en macrofagen stimuleren tot afgifte van diverse mediators.<sup>13</sup> Zoals uit de diagnostiek bij casus 1 blijkt zou een dergelijke



reactie dan eveneens door een plakproef opgewekt kunnen worden, wat een niet-klassieke wijze van reproductie van zo'n reactietype betekent. Een andere mogelijkheid is dat het hier zou gaan om een type-IV-reactie, hoewel minder goed passend bij het klinisch beeld van de geneesmiddelreactie. Casus 2 vertoont het beeld van een late urticariële reactie. Dit kon gereproduceerd worden door een positieve intracutane test op amoxicilline. Opmerkelijk is het zeer lange interval tussen de uitvoering van de test en het positief worden ervan (anamnestisch 4 dagen). Hetzelfde geldt voor het tijdstip van opkomen van de plakproef (6 dagen).

Concluderend kan gesteld worden dat bij het plannen van prik- en intracutane tests met penicillines rekening gehouden dient te worden met late reacties, zeker als het gaat om aminopenicillines en/of geneesmiddelenreacties van het 'non-immediate' type. Praktisch gezien zou men in dergelijke gevallen patiënten na 24 uur kunnen laten terugkomen, of in ieder geval hun duidelijk maken dan terug te komen indien de test alsnog positief mocht zijn. Plakproeven kunnen in deze omstandigheden eveneens van dienst zijn voor de diagnostiek, en ook hierbij zou het nuttig zijn de patiënt te instrueren terug te komen bij zeer late reacties.

## Referenties

1. Saxon A, Beall GN, Rohr AS, Adelman DC. Immediate hypersensitivity reactions to beta-lactam antibiotics. *Ann Int Medic* 1987;107:204-5.
2. Rijnders BJA, Ceuppens JL, Peetermans WE. Beleid en antibioticakeuze bij patiënten met een allergie voor penicilline. *Ned Tijdschr Geneesk* 1999;143:336-41.
3. Bruynzeel DP, Joost van T. Diagnostiek. In: Joost van T, Bruynzeel DP, editors. *Huidafwijkingen door geneesmiddelen*, 1st ed. 's-Hertogenbosch: Glaxo; 1995.
4. Romano A, Quarantino D, Di Fonso M, Papa G, Venuti A, Gasbarrini G. A diagnostic protocol for evaluating nonimmediate reactions to aminopenicillins. *J Allergy Clin Immunol* 1999;103:1186-90.
5. Mulder WMC, Meinardi MMHM. Doelmatigheid van diagnostische tests bij allergie voor  $\beta$ -lactam-antibiotica en insuline. *Ned Tijdschr Allergie* 2004;1:10-4.
6. Smeenk G, Bruynzeel DP, Pavel S. Diagnostiek bij verdenking op penicilline-allergie. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 1999;9:389-90.
7. Bruynzeel DP, von Blomberg-van der Flier M, Scheper RJ, van Ketel WG, et al. Penicillin allergy and the relevance of epicutaneous tests. *Dermatologica* 1985;171:429-34.
8. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Tréchet P, Jacquin-Petit M-A, Ehlinger A, Noirez V, et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998;139:49-58.
9. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel DP, Bircher A. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45:321-8.
10. Romano A, Viola M, Mondino C, Pettinato R, Di Fonso M, Papa G, et al. Diagnosing nonimmediate reactions to penicillins by in vivo tests. *Int Arch Allergy Immunol* 2002;129:169-74.
11. Gadde J, Spence M, Wheeler B, Adkinson F. Clinical experience with penicillin skin testing in a large inner-city STD clinic. *J A M A* 1993;270:2456-63.
12. Sogn DD, Evans R, Shepherd GM, Casale TB, Condemni J, Greenberger PP, et al. Results of the national institute of allergy and infectious diseases collaborative clinical trial to test the predictive value of skin testing with major and minor penicillin derivatives in hospitalized adults. *Arch Intern Med* 1992;152:1025-32.
13. Roitt I, Brostoff J, Male D. Hypersensitivity - type III. In: Roitt I, Brostoff J, Male D. *Immunology*, 6th edition, Edinburgh, Mosby, 2001.

### Correspondentieadres auteur:

**Dr. R.A. Tupker, dermatoloog**  
**St. Antonius Ziekenhuis**  
**Postbus 2500**  
**3430 EM Nieuwegein**  
**Tel: 030 6099111**  
**E-mail: r.tupker@planet.nl**

**Financiële vergoeding: geen gemeld**  
**Belangenconflict: geen gemeld**