



Allergisch contacteczeem door 5-fluoro-uracil?

B.J.P.R. Vos¹, M.L.A. Schuttelaar²

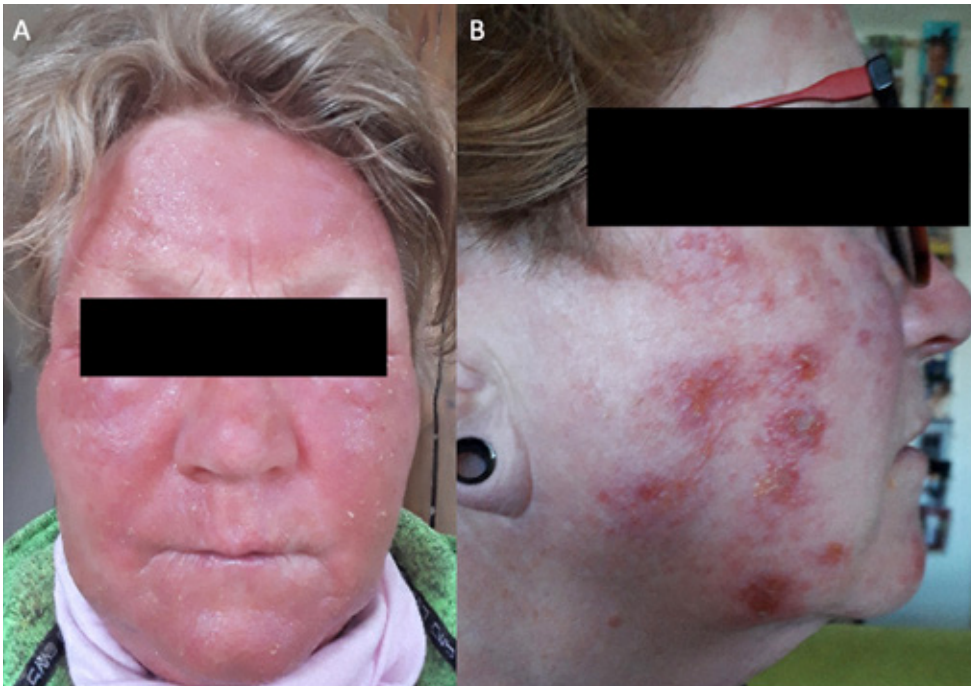
Efudix® is een veelgebruikt geneesmiddel om (pre)maligne huidafwijkingen te behandelen. Wij beschrijven een patiënte met jeuk, erytheem en forse zwelling van het gelaat na applicatie van Efudix®. Gezien de uitgebreidheid van de reactie werd aan een contactallergie voor Efudix® gedacht. De verergerende reactie na staken, deed echter vermoeden dat een andere oorzaak over het hoofd werd gezien.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Poliklinisch zagen wij een 60-jarige vrouw met in het gelaat multipele nummulaire erythemateuze erosieve plaques, sereuze crustae en gering peri-oculair oedeem. Ze was anderhalve week daarvoor gestart met Efudix® laesionaal 2dd voor actinische keratose frontaal, pre-auriculair en de kaaklijn beiderzijds, maar wegens forse reactie na een week gestopt. Zij had geen zonexpositie in deze periode. Gezien mogelijk secundaire impetiginisatie werd Fucidin® zalf 3dd gestart. Vijf dagen later had zij lokaal schilfering en diffuus erytheem met oedeem van het gelaat en algehele malaise (figuur 1A). Onder

verdenking cellulitis werd flucloxacilline 3dd 1000 mg gestart. In twee opeenvolgende dagen breidden erytheem en zwelling echter uit en ontstonden jeukende, nattende, schilferende erosies waardoor contactallergie voor Efudix® werd vermoed. Met prednisolon 1dd 30mg trad snel verbetering op.

Bij navraag bleek Efudix® laesionaal op de handruggen een jaar eerder jeuk, erytheem, vesikels, erosies, schilfering en oedeem uitbreidend op de onderarmen te hebben veroorzaakt. Tevens bleek dat zij Fucidin® reeds na 3 dagen had gestaakt vanwege exacerbatie van jeuk, roodheid en zwelling,



Figuur 1. A) Fors diffuus erytheem en zwelling gelaat met schilfering na gebruik van Efudix®, Fucidin® zalf en vaselinelanelanettecrème; B) Erytheem en vesikels op applicatie gebieden 5 dagen na start Efudix®.

¹ Dermatoloog in opleiding, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Tabel 1. Overzicht resultaten epicutane allergietesten

Testsubstantie	Concentratie, vehiculum	Dag 3	Dag 7
Efudix® crème	Onverdund	++	+++
	1% pet.	-	-
	0.1% pet.	-	-
5-FU (Fluorouracil Accord®)	5% aqua	-	-
	1% aqua	-	-
	0.1% aqua	-	-
Propyleen glycol	20% pet.	-	-
Methylparahydroxybenzoaat	3% pet.	-	-
Propylparahydroxybenzoaat	3% pet.	-	-
Polysorbaat 80	5% pet.	-	-
Stearylalcohol	30% pet.	++	++
Fucidin® zalf	Onverdund	-	-
Fusidinezuur crème	Onverdund	+	+
Butylhydroxytolueen	2% pet.	-	-
DL Alpha Tocopherol	100%	-	-
Cetylalcohol	5% pet.	+	++
Vaselinelanettecrème FNA	Onverdund	+++	++
Cetylstearylalcohol	20% pet.	++	++
Wol alcoholen (lanoline)	30% pet.	-	-
Amerchol L101	50% pet.	-	-

pet: petrolatum

en met vaselinlanettecrème was gestart waarna verdere verergering optrad. Eigen foto's van patiënte 5 dagen na start Efudix® toonde vesikels (figuur 1B).

De Repeated Open Application Test 2dd met Efudix® op de onaangedane huid onder de elleboogplooï toonde op dag (D)3 vesikels op erythemateuze bodem met op D7 verdere uitbreiding. Epicutane allergietesten werden uitgevoerd met de uitgebreide Europese standaardreeks (TRUE Test panel 1 en 2, aangevuld met additionele allergenen); Efudix® onverdund, 1% en 0,1% pet.; 5-fluoro-uracil (5-FU), 5%, 1% en 0,1% aqua; hulpstoffen: methylparahydroxybenzoaat, polysorbaat 80, propyleenglycol, propyl parahydroxybenzoaat; fusidinezuur zalf en crème onverdund; hulpstoffen: DL Alpha Tocopherol, butyl-

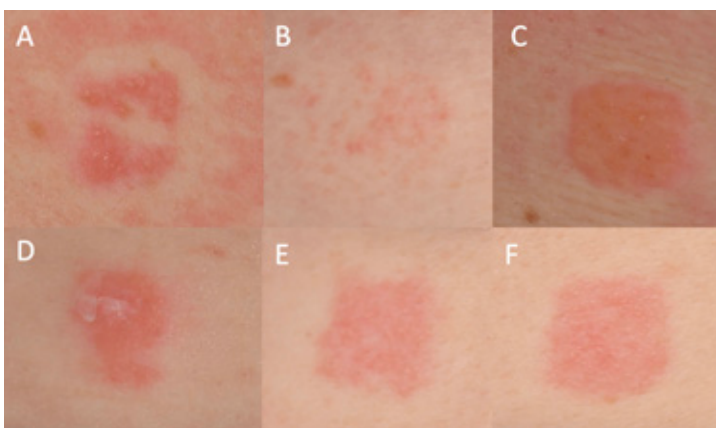
hydroxytolueen, en vaselinlanettecrème FNA onverdund. De testen werden afgelezen op D3 en D7, positieve reacties werden gezien op Efudix®, fusidine crème, vaselinlanettecrème (alle onverdund), stearylalcohol 30% pet., cetylalcohol 5% pet., en cetylstearylalcohol 20% pet. (tabel 1, figuur 2). Amerchol L101 en lanoline waren negatief.

Concluderend lijkt sprake van een contactallergie voor de wolalcohol fracties in Efudix®, Fucidin® zalf en vaselinlanettecrème, hetgeen de verergerende reactie na staken van Efudix® verklaart. Patiënte werd afgeraden topische middelen met deze hulpstoffen te gebruiken.

BESPREKING

Efudix®, een veelgebruikte antimetabole crème om (pre) maligne huidafwijkingen te behandelen, veroorzaakt normaal een matige tot ernstige lokale irritatie bestaande uit erythem, squamae en tenslotte erosies op de applicatie plaats. Gezien uitbreiding van reactie buiten de applicatieplaats met jeuk, fors erythem en oedeem werd een contactallergie overwogen. Contactallergie voor Efudix® is zelden beschreven, met een beperkt aantal case reports en één case serie (n=14) waarbij de meeste reacties op 5-FU (n=8), stearylalcohol (n=3, als bij onze patiënte), of propyleen glycol (n=2) optraden. [1, 2]

Fucidin® is een veelgebruikt topicaal antibioticum. Contactallergie voor de werkzame stof natriumfusidaat is zeldzaam, waarschijnlijk door de molecuulgrootte (>500 kDa). [3] Opvallend in de studie van Morris et al. had het overgrote deel van patiënten met contactallergie voor fusidine een positieve test voor de hulpstoffen lanoline en Amerchol L-101. Onze patiënte toonde evenwel geen positieve test voor



Figuur 2. Epicutane allergietesten met positieve reactie op dag 3. A) Efudix®; B) fusidine crème; C) vaselinlanettecrème; D) stearylalcohol; E) cetylalcohol; F) cetylstearylalcohol.

de wolalcoholen, maar wel voor de fractie cetylalcohol uit Fucidin®. Positieve reacties op wolalcohol fracties zonder reactie op wolalcohol is eerder beschreven bij patiënten met chronische ulcera (35%, n=220). [4] Tevens viel op dat onze patiënte tijdens de allergietest reageerde op fusidinecrème maar niet op de zalf, mogelijk berustend op het concentratieverschil van cetylalcohol (111 mg/g vs. 4 mg/g).

De forse toename van de huidafwijkingen na vaselinlanettecrème deed het vermoeden op contactallergie verder toemenen, gezien deze cetylstearylalcohol (combinatie cetylalcohol en stearylalcohol) bevat. Nadien aanvullende allergietesten bevestigden dit. Cetylalcohol en stearylalcohol zijn 16- en 18-koolstof alifatische vetalcoholen, veelvuldig gebruikt in verzorgingsproducten als emulgator en stabilisator. Positieve allergietesten voor deze stoffen komen weinig voor en zijn

dan meestal voor zowel cetylalcohol als stearylalcohol positief (0,25% vs 0% in 785 en 2825 geteste patiënten in 20 Europese centra). [5, 6] Beide zijn zwakke allergenen, sensibilisatie kan echter optreden bij langdurig gebruik of gebruik op beschadigde huid. [7] Mogelijk hebben de erosies en inflammatie na Efidix® geleid tot verhoogde penetratie van de huid hetgeen de kans op sensibilisatie verhoogd. Gezien de anamnestiche eerdere forse reactie op Efidix® met erosies/inflammatie en het opnieuw snel ontstaan na hernieuwde applicatie was patiënte waarschijnlijk reeds eerder gesensibiliseerd via verhoogde penetratie door de huid.

Bij langer aanhoudende of heviger reacties dan verwacht na Efidix® applicatie moet een contactallergie worden overwogen. Naast het gebruikte preparaat dient men ook de werkzame stof en de hulpstoffen te testen.

SAMENVATTING

Efidix® wordt veelvuldig toegepast bij (pre)maligne huidafwijkingen. Wij beschrijven een patiënte met fors erosieve plaques na Efidix® applicatie in het gelaat. Na staken hiervan en start van Fucidin® zalf en vaselinlanettecrème breidde het huidbeeld zich echter uit met diffuus erytheem en oedeem. Epicutane allergietesten waren positief voor de wolalcohol fracties stearylalcohol en cetylalcohol, aanwezig in alle door haar aangewende topische middelen. Contactallergie voor wolalcohol fracties is zeldzaam, inflammatie en erosie bij 5-FU kan potentieel leiden tot verhoogde penetratie door de huid en daarmee de kans op sensibilisatie.

TREFWOORDEN

5-fluoro-uracil - fusidinezuur - contactallergie - stearylalcohol - cetylalcohol

SUMMARY

Efidix® is a widely used antimetabolic agent used to treat (pre) malignant skin lesions. We present a patient with intense inflammation and erosions after Efidix® application. Efidix® was discontinued and Fucidin® ointment and vaselinlanette cream were applied but resulted in further deterioration with facial erythema and edema. Patch test showed positive reactions to stearyl alcohol and cetyl alcohol, both of which are vehicle components of all topical preparations used by the patient. Contact dermatitis to stearyl alcohol and/or cetyl alcohol is rare, inflammation and erosion produced by 5-FU may enhance penetration through the skin, increasing the risk of sensitization.

KEYWORDS

5-fluorouracil - fusidic acid - contact dermatitis - stearyl alcohol - cetyl alcohol

VERMELDING BELANGENVERSTRENGELING

Geen

LITERATUUR

1. Yesudian P D, King C M. Allergic contact dermatitis from stearyl alcohol in Efidix1 cream (5-fluorouracil). *Contact Dermatitis*. 2001;45:313-4.
2. Meijer BUGA, de Waard-van der Spek FB. Allergic contact dermatitis because of topical use of 5-fluorouracil (Efidix® cream). *Contact Dermatitis*. 2007;57:58-60.
3. Morris SD, et al. Comparative frequency of patch test reactions to topical antibiotics. *Br J Dermatol*. 2002;146:1047-51.
4. Erfurt-Berge C, et al. The current spectrum of contact sensitization in patients with chronic leg ulcers or stasis dermatitis – new data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis*. 2017;77:151-8.
5. Horton E, et al. Developing a cosmetic series: Results from the ESSCA network, 2009-2018. *Contact Dermatitis*. 2021;84:82-94.
6. Mc Fadden J. Common contact allergens: a practical guide to detecting contact allergens. Chapter 36. 2020 John Wiley & Sons Ltd.
7. Shore RN, Shelly WB. Contact dermatitis from stearyl alcohol and propylene glycol in fluocinonide cream. *Arch Dermatol*. 1974;109:397-9.

CORRESPONDENTIEADRES

Byrthe Vos

E-mail: b.vos01@umcg.nl