



# Contactallergie voor het wondzorgproduct Flaminal® hydrogel

S. Janssens<sup>1</sup>, A. Goossens<sup>2</sup>, S. Huygens<sup>2</sup>, L. Gilissen<sup>3</sup>

**De afdeling Contactallergie (Dermatologie) in het UZ Leuven is een tertiair centrum waarbij patchtests verricht worden bij een sterk vermoeden van contactdermatitis (contacteczeem), of als het oorzakelijk allergeen niet gedetecteerd werd in (een) voorgaande testsessie(s).**

Allergische contactdermatitis door farmaceutische topica (iatrogene contactdermatitis) komt voornamelijk voor bij verhoogde blootstelling aan topica en in sommige gevallen bij toegenomen penetratie in de huid. Aangenomen wordt dat bij ongeveer 1/3 van de patiënten die een contactallergie vertonen (met minstens één positieve patchtestreactie) een topisch geneesmiddel aan de basis ligt van de contactdermatitis; vaak betreft het patiënten met een beenulcus en/of stasedermatitis. [1,2]

In geval van een allergische contactdermatitis door farmaceutische topica zijn het actieve product, het vehiculum, het bewaarmiddel, of zelfs de parfumcomponenten de mogelijke oorzakelijke allergenen. [3-5]

## MATERIAAL EN METHODE

Tussen 2011 en 2017 werden 21 patiënten (zes mannen, vijftien vrouwen), met een gemiddelde leeftijd van 64 jaar, die een allergische contactdermatitis door gebruik van het wondzorgproduct Flaminal® Hydro hadden ontwikkeld, voor deze studie geselecteerd (tabel 1 / zie pagina 4 en 5). In alle gevallen ontstond rondom de wond een eczematuze reactie met vertraagde wondheling. Dertien patiënten ontwikkelden contactallergie in het kader van chronische wondproblematiek, waarbij chronisch veneuze insufficiëntie de belangrijkste oorzaak was (figuur 1); in de andere gevallen ging het om een acuut ontstaan huiddefect (postchirurgisch of traumatisch).



Figuur 1. Allergische contactdermatitis bij patiënt 9.

Patiënt 8 onderging een borstreconstructie, de postoperatieve wond werd lokaal verzorgd met Flaminal® Forte. Zij ontwikkelde een fors jeukende rode uitslag die de vorm van de pleister aannam.

Bij patiënt 12 was de wond ontstaan na behandeling van een morbus Bowen met Efudix® crème die achteraf werd behandeld met Flaminal Hydro; initieel werd dus gedacht aan een overdreven respons of mogelijke contactallergie aan een component van Efudix crème, wat uiteindelijk niet het geval bleek te zijn.

Patiënt 18 vertoonde een insectenbeet die zij lokaal verzorgde met Flaminal Hydro. Er trad geen beterschap op, integendeel de jeuk en de roodheid rondom namen verder toe.

Patiënt 20 had een handdermatitis waarvoor hij zelf gestart was met Flaminal Hydro, initieel trad een verbetering op maar nadien opnieuw een verslechtering.

Bij zes patiënten trad een strooireactie op met het ontstaan van eczematuze letsels naar de rest van het lichaam (patiënten 2, 4, 6, 10, 17, 18). Geen van de patiënten was bekend met atopisch eczeem.

Patchtests werden uitgevoerd met de standaard(basis)reeks, bijkomende reeksen en meegebrachte producten en inhoudsstoffen naargelang de klinische verdenking, met aflezingen op dag 2 en dag 4 na aanbrengen van de testen, soms ook na zes of zeven dagen.

Flaminal Hydro en/of Flaminal Forte werden telkens als dusdanig getest en de afzonderlijke inhoudsstoffen door de firma ter beschikking gesteld (tabel 2 / zie pagina 5).

Van de 21 patiënten die positief reageerden op Flaminal Hydro en/of Forte dateert het eerste geval van juni 2011, terwijl dit bij veertien van de onderzochte patiënten het laatste anderhalve jaar werd vastgesteld (oktober 2015-juni 2017).

Hierbij konden we aan de hand van patchtests met de afzonderlijke inhoudsstoffen slechts in vijf gevallen het oorzakelijke allergeen identificeren: één geval betrof polyethyleenglycol (figuur 2 / zie pagina 6), twee gevallen kaliumsorbitaat, één geval natriumalgiinaat (figuur 3 / zie pagina 6), en het laatste geval guaiacol. In alle andere gevallen waren er negatieve

<sup>1</sup> Aios dermatologie, dienst Dermatologie, UZ KU Leuven

<sup>2</sup> Apotheker, dienst Dermatologie, UZ KU Leuven

<sup>3</sup> Apotheker, doctoraatstudent Medische Wetenschappen, dienst Dermatologie, UZ KU Leuven

Tabel 1. Overzicht van de patiënten met een contactallergie voor Flaminal®.

n° geslacht	Leeftijd op moment van testen	Relevante positieve reacties	Concomitante reacties	Oorzakelijk inhoudsstof gevonden?	Dermatose waarvoor topicum oorspronkelijk werd gebruikt
1 M	80 jaar	Flaminal® Hydro (+), polyethyleenglycol (+)	/	ja: polyethyleenglycol	1/ traumatische wond rechervoet 2/ postoperatieve wond na excisie bcc rug
2 M	61 jaar	Flaminal® Hydro (++)	dichloorbenzylalcohol		chronische ulcera onderbenen
3 V	63 jaar	Flaminal® Forte (+)	methyltribromo glutaronitrile, linalool hydroperoxides (HP), fragrance mix I en cetylalcohol		chronisch veneuze ulcera onderbenen
4 V	29 jaar	Flaminal® Hydro (++) natriumalgiinaat (++)	nikkel, palladium, colofonium, perubalsem, limoneen HP	ja: natriumalgiinaat	schaafwond door val met fiets thv rechteronderbeen
5 M	68 jaar	Flaminal® hydro (++) Flaminal® forte (+)	iso-Betadine® dermicum, jood		traumatisch ulcus
6 V	60 jaar	Flaminal® Hydro (++)	/		chronische wond aan de linkervoet
7 V	86 jaar	Flaminal® hydro (+)	wolalcoholen, fragrance mix I (eikmos), propyleenglycol, limoneen en linalool HP, sorbinezuur, cetostearylalcohol, decyl glucoside, fusidinezuur, cetomacrogol TMF, jodium		persisterende wond zonder genezigstendens binnenkant linkervoet
8 V	52 jaar	Flaminal® Forte (++) kaliumsorbaat (+)	nikkel, para-fenyleendiamine, methylisothiazolinone, sorbinezuur	ja: kaliumsorbaat	postoperatieve wond na borstreconstructie
9 V	72 jaar	Flaminal® Hydro (++) Flaminal® Forte (++)	/		chronisch veneus ulcus linkeronderbeen
10 V	85 jaar	Flaminal® Hydro (++) Flaminal® Forte (+)	perubalsem, wolalcoholen en Amerchol®, fragrance mix I (eikmos), propyleenglycol, hydroxyhexylcyclohexeen-carboxaldehyde (Lyral®), cetylstearylalcohol, nonoxynol, chloracetamide, chlooramfenicol, chlooramine, parabenen, sorbitaansesqui-, mono-oleaat en mono-lauraat, linalool en limoneen HP		chronisch veneuze ulcera
11 M	41 jaar	Flaminal® Hydro (+++), Flaminal® Forte (+++)	quaternium-15		chronische wond onderbeen ontstaan na trauma
12 V	66 jaar	Flaminal® Hydro (++)	colofonium, fucidinezuur, gebufferde cetomacrogolcrème		morbus bowen op het onderbeen die werd behandeld met Efudix® crème
13 M	77 jaar	Flaminal® Hydro (+), Flaminal® Forte (+)	methyltribromoglutaronitrile, fragrance mix I, wolvet-alcoholen, benzocaine, sulfanilamide, para-fenyleendiamine, methyltribromoglutaronitrile, limoneen HP		chronisch veneuze ulcera onderbenen
14 M	73 jaar	Flaminal® Hydro (+++), Flaminal® forte (+++)	para-fenyleendiamine, clioquinol, perubalsem, methyltribromoglutaronitrile, propyleenglycol, ethyleendiamine dihydrochloride, chloorhexidine, diaminodiphenylmethaan, cetylalcohol, jood, formaldehyde 2%, disperse mix, tixocortol pivalaat en budesonide (+ verschillende corticoiden), polyhexamethyleenbiguanide, hexamedine		chronisch veneuze ulcera onderbenen

n° geslacht	Leeftijd op moment van testen	Relevante positieve reacties	Concomitante reacties	Oorzakelijk inhoudsstof gevonden?	Dermatose waarvoor topicum oorspronkelijk werd gebruikt
15 V	90 jaar	Flaminal® Hydro (+), Flaminal® forte (+)	polyhexamethyleenbiguanide, colofonium		chronisch veneuze ulcera onderbenen
16 V	26 jaar	Flaminal® Hydro als dusdanig werd niet getest, guaiacol (+)	clioquinol, limoneen HP, perubalsem, fragrance mix I, quaternium-15, sorbinezuur, disperse mix, para- feyleendiamine, niaouli olie	ja: guaiacol	brandwond thoracaal
17 V	84 jaar	Flaminal® Hydro (+), Flaminal® Forte (+)	polyhexamethyleenbiguanide, formaldehyde		chronisch arterioveneus ulcus rechteronderbeen
18 V	62 jaar	Flaminal® Hydro (+)	gebufferde cetomacrogol crème TMF, nikkel		insectensteek op het linkeronderbeen
19 V	72 jaar	Flaminal® Hydro (+)	colofonium, cetylalcohol, fragrance mix, natriummetabisulfit, wolvet, fenoxylethanol, methyl-dibromoglutaronitrile, natrium meta- bisulfit, limoneen HP		chronisch veneuze ulcera
20 V	47 jaar	Flaminal® Hydro (++) kaliumsorbaat (+), sorbinezuur (+)	nikkel	ja: kaliumsorbaat, sorbinezuur	handdermatitis
21 V	59 jaar	Flaminal® Hydro (++)	cetomacrogol 1000, Fucicort® lipid crème		chronisch veneus ulcus linkeronderbeen

patchtests voor de afzonderlijke inhoudsstoffen, ondanks sterk positieve reacties op Flaminal als dusdanig getest (figuur 4 / zie pagina 6). Tabel 1 geeft een overzicht van de patiënten met een contactallergie voor Flaminal, en tabel 2 de geteste grondstoffen met respectievelijk concentraties en dragers in de testkit.

## DISCUSSIE

Flaminal Hydro en Flaminal Forte zijn beide enzymhoudende alginogels die frequent worden gebruikt in de moderne wondzorg, zowel in de eerste, tweede als derde lijn. Hydrogels bestaan uit hydrofiele polymeren die zorgen voor hydratatie van de wond en zo bespoediging van de genezing. Het verschil tussen beide producten betreft de concentratie van het alginaat, namelijk 5,5% voor de forte en 3,5% voor de hydro, waardoor ze respectievelijk voor wonden met meer exsudaat, en voor weinig exsuderende wonden zijn geïndiceerd.

Tabel 2. Geteste grondstoffen met resp. concentraties en dragers in de testkit.

Natriumalginaat	5% in water
Hydroxypropylcellulose	5% in ethanol 70°
Kaliumsorbaat	2% in water
PEG 400 (synoniem: macrogol 400)	20% water
Lactoperoxidase Glucose oxidase	1% in water
Guaiacol	1% in vaseline
Kaliumjodide	2% in water
Kaliumfosfaat	2% in water
Natriumfosfaat	2% in water
Glucose	20% in water

Wondzorgproducten liggen vaak aan de basis van huidsensibilisatie en de meest frequent beschreven contactallergenen zijn jodium, perubalsem-, parfumcomponenten en ontsmettingsmiddelen in wondpreparaten, alsook colofonium en derivaten in kleefpleister en wonddressing. [6]

1-7% van de populatie die ouder is dan 65 jaar krijgt te maken met chronische beenwonden en wereldwijd worden bij 40,0% tot 83,5% van de patiënten met chronische wonden positieve patchtests teruggevonden. [2,6] De groep van Barbaud vond dat 73% van de 423 geteste patiënten ten minste één positieve test hadden en dat het in de meerderheid een polysensibilisatie betrof. [7] Machet en medewerkers noteerden een positieve patchtestreactie bij 72% van de 1182 geteste patiënten, terwijl het percentage in een grote multicentrische studie door Valois en medewerkers 59,6% van de patiënten met chronische beenulcera bedroeg. [2,8]

Patiënten met chronische wonden zijn meer vatbaar voor contactsensibilisatie met klinische relevantie omwille van verschillende factoren: onder andere het gebruik van lipofiele middelen met hogere huidpenetratie, veelvuldig gebruik van topica, aanbrengen onder occlusief verband en de onderbroken huidbarrière met toegenomen permeabiliteit en met toegenomen ontsteking. [2,6,8] Zowel het sensibiliserend karakter als de concentratie van de verschillende allergenen in wondzorgproducten zijn hierbij belangrijk, maar patiënten met chronische wonden kunnen ook contactallergie ontwikkelen voor zwakke allergenen, en dit omwille van de redenen die hierboven reeds werden vermeld. Sensibilisaties nemen ook toe met de duur van het ulcus en leiden op die manier tot contactallergische dermatitis, pijn, verstoorde wondheling en verlengde morbiditeit. [1,6,8]



*Figuur 2. Positieve patchtest voor Flaminal® Hydro bij patiënt die reageerde op polythyleenglycol (patiënt 1).*



*Figuur 3. Positieve patchtest voor Flaminal® Hydro en het bestanddeel natriumalgiinaat bij patiënt 4.*



*Figuur 4. Positieve patchtest voor Flaminal® maar negatieve test op de inhoudsstoffen bij patiënt 9.*

Bij contactallergie voor een topisch aangebracht product worden in de regel de oorzakelijke allergenen geïdentificeerd aan de hand van patchtests met de afzonderlijke inhoudsstoffen. In hogergenoemde gevallen was dit slechts in 5 van de 21 casus, namelijk respectievelijk voor polyethyleenglycol, kaliumsorbaat (2 gevallen), natriumalgiinaat en guaiacol.

Polyethyleenglycol is ook bekend als macrogol en bestaat uit gecondenseerde polymeren van ethyleenglycol, frequent gebruikt als vehikel in veel verschillende producten zoals topische medicatie, cosmetica en zelfs voeding. De reden van het wijdverspreid gebruik is het gunstige veiligheidsprofiel, de lage kostprijs en mogelijkheid tot incorporatie in producten met verschillende fysicochemische eigenschappen. [9]

Sorbinezuur en de zouten hiervan afgeleid zoals kaliumsorbaat, calciumsorbaat en natriumsorbaat worden gebruikt als bewaarmiddel, ze remmen de groei van gisten en schimmels.

Het zijn tevens bestanddelen van voedingsmiddelen en cosmetica. Sorbinezuur kan ook transiënt erytheem veroorzaken (niet-immunologische contacturticaria). Allergische contactdermatitis is zeldzaam maar is beschreven bij patiënten met beenulcera en repetitief aanbrengen van topica. [10] Guaiacol (synoniemen: 2-methoxyphenol, o-methylcatechol, o-hydroxy-anisole) is een precursor van vanilline en eugenol. Het is een organische aromatische verbinding, die verkregen wordt uit het hars van bomen uit het geslacht Guaiacum en kan ook geïsoleerd worden uit teer afkomstig van hardhout. Guaiacol is een stabilisator van de radicalen die door het enzymstelsel in Flaminal gel worden geproduceerd. Deze radicalen werken antibacterieel maar hebben een korte halfwaardetijd. Door het toevoegen van guaiacol worden ze gestabiliseerd waardoor de antibacteriële werking langer aanhoudt (informatie verkregen van de firma).

Er zijn in de literatuur al eerder veertig gevallen beschreven van sensibilisatie voor hydrogeldressings. [2] In de groep van

Gallenkemper en medewerkers betrof het in de 4 beschreven gevallen propyleenglycol, terwijl het in een andere studie slechts in 3 van de 29 casus een cosensibilisatie tussen hydrogel en propyleenglycol betrof. [11,12] In de reeks van Valois werd propyleenglycol minder frequent als allergeen naar voor geschoven. Mogelijke hypothesen voor de negatieve reacties op de afzonderlijke inhoudsstoffen zouden verklaard kunnen worden door een inadequate testconcentratie/verdunding waardoor vals-negatieve reacties ontstaan, een chemische reactie tussen de inhoudsstoffen, zogenoemde 'compound allergie' waardoor er nieuwe allergenen in situ worden gevormd, of door de aanwezigheid van, of contaminatie met een onbekend allergeen.

### SAMENVATTING

Contactallergie voor therapeutische topica, per definitie aangebracht op een beschadigde huidbarrière, is een bekend probleem. We bespreken hier 21 patiënten die een allergische contactdermatitis ontwikkelden door gebruik van wondzorgproducten Flaminal® Hydro en/of Forte gel (Flen Pharma, Antwerpen, België) en hierop ook een positieve patchtestreactie vertoonden. Echter bij 16 van de 21 werd geen oorzakelijk allergeen gevonden, hoewel alle inhoudsstoffen, ons ter beschikking gesteld door de betreffende firma, afzonderlijk werden getest. Het mechanisme hiervan is nog niet opgehelderd.

### TREFWOORDEN

Flaminal Hydro – Flaminal Forte – contactallergie – farmaceutische topica – wondheling – kaliumsorbate – natriumalginat – guaiacol

### SUMMARY

Contact allergy to topical therapeutics, by definition applied to a damaged skin barrier, is a known problem. We will discuss 21 patients observed between 2011 and 2017 who developed allergic contact dermatitis from using wound care products, i.e. Flaminal® Hydro and/or Forte gel (Flen Pharma, Antwerp, Belgium), and who also showed a positive patch-test reaction to the products. However, in 16 of the 21 cases no causal allergen could be detected, in spite of separate patch testing with all the ingredients, kindly provided by the company. The reason for this has not yet been found.

### KEYWORDS

Flaminal Hydro – Flaminal Forte – contact allergy – pharmaceutical products – wound healing – potassium sorbate – sodium alginate – guaiacol

Gemelde (financiële) belangenverstremgeling.  
Geen.

### BESLUIT

Het is van belang om bij uitblijven van helingstendens in de wondzorg, ontstaan van pijn of een eczematuze reactie steeds aan de mogelijkheid van een contactallergie voor een lokaal aangebracht farmaceutisch product te denken en door te verwijzen voor patchtests ter identificatie van het sensibiliserend product en zo mogelijk het verantwoordelijk specifiek allergeen.

Dezelfde allergenen vinden immers vaak toepassing in andere producten, die bijgevolg ook dienen vermeden te worden.

### DANKWOORD

Wij zijn de firma Flen Pharma dankbaar voor het verstrekken van bijkomende informatie, en voor het patchtestmateriaal.

### LITERATUUR

1. Gilissen L, Goossens A. Frequency and trends of contact allergy to and iatrogenic contact dermatitis caused by topical drugs over a 25-year period. *Contact Dermatitis* 2016;75:290-302.
2. Valois A, Waton J, Avenel-Audran M, et al. Contact sensitization to modern dressings: a multicenter study on 354 patients with chronic leg ulcers. *Contact Dermatitis* 2014;72:90-6.
3. Goossens A. Allergic contact dermatitis from the vehicle components of topical pharmaceutical products. *Immunol Allergy Clin North Am* 2014;34:663-70.
4. Nardelli A, D'Hooghe E, Drieghe J, Dooms M, Goossens A. Allergic contact dermatitis from fragrance components in specific topical pharmaceutical products in Belgium. *Contact Dermatitis* 2009;60:303-13.
5. Schliemann S, Geier J, Elsner P. Fragrance in topical over-the-counter medicament - a loophole in EU legislation should be closed. *Contact Dermatitis* 2011;65:367-8.
6. Freise J, Kohaus S, Korber A, et al. Contact sensitization in patients with chronic wounds: results of a prospective investigation. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008;22:1203-7.
7. Barbaud A, Collet E, Le Coz CJ, Meaume S, Gillois P. Contact allergy in chronic leg ulcers: results of a multicenter study carried out in 423 patients and proposal for an updated series of patch tests. *Contact Dermatitis* 2009;60:279-87.
8. Machel L, Couhe C, Perrinaud A, Hoarau C, Lorette G, Vaillant L. A high prevalence of sensitization still persists in leg ulcer patients: a retrospective series of 106 patients tested between 2001 and 2002 and a meta-analysis of 1975-2003 data. *Br J Dermatol* 2004;150:929-35.
9. Conejero C, Loidi L, Hervella M. Contact dermatitis caused by polyethylene glycol-7 monooleate. *Contact Dermatitis* 2015;72:184-9.
10. Le Coz CJ, Abensour M. Occupational contact dermatitis from potassium sorbate in milk transformation plant. *Contact Dermatitis* 2005;53:176-7.
11. Gallenkemper G, Rabe E, Bauer R. Contact sensitization in chronic venous insufficiency: modern wound dressings. *Contact Dermatitis* 1998;38:274-8.
12. Tavadia S, Bianchi J, Dawe RS et al. Allergic contact dermatitis in venous leg ulcer patients. *Contact Dermatitis* 2003;48:261-5.

### CORRESPONDENTIEADRES

Sophie Janssens

E-mail: [sophiejanssens01@gmail.com](mailto:sophiejanssens01@gmail.com)