



Contactallergie: what's new?

A. Goossens

METALEN

Nikkel

Strikte beperkingen opgelegd door de Europese wetgeving aangaande de hoeveelheid nikkel (afgifte door sieraden en textielaccessoires, en piercings van respectievelijk maximaal 0,5 en 0,2 microgram/cm²/week), hebben geleid tot een gedaalde prevalentie in Europa. [1] Nikkelallergie blijft echter actueel. Dit is voornamelijk te wijten aan de import van nikkelhoudende materialen uit niet-Europese landen, het gebrek aan controle op de toepassing van de bestaande wetgeving en de aanwezigheid van nikkel in veel andere metalen voorwerpen, zoals munten (1 en 2 euro), computers en PC-muizen, smartphones, elektronische sigaretten en medische hulpmiddelen, zoals tandheelkundige materialen, elektroden voor ECG, implantaten voor eileiders en sommige dermatoscopen. [2,3] De spottest met dimethylglyoxime blijft een handige en effectieve manier om de aanwezigheid van dit metaal te detecteren.

Palladium

Palladium is een metaal dat vaak kruisreageert met nikkel en tevens aanwezig is in sommige sieraden en tandheelkundige materialen. Als patchtestpreparaat is dinatriumchloropalladinaat (3% vaseline) een betere diagnostische test dan palladiumchloride. [4]

Kobalt

Kobalt is vaak gelijktijdig positief met nikkel in metalen voorwerpen, doch ook met chroomzouten, aangezien het betrokken is bij het verven van leder en aldus medeverantwoordelijk voor bijvoorbeeld schoendermatitis. Een spottest met disodium-1-nitroso-2-naftol-3,6-disulfonaat werd ontwikkeld en is commercieel verkrijgbaar. [5,6]

Chroom

De Europese Unie heeft bovendien een beperking opgelegd aan het gehalte aan chroom-VI-zouten in leder (minder dan 3 mg/kg). [7] Een diphenylcarbazine spottest voor de detectie van chroom in objecten zou binnenkort beschikbaar zijn. [8]

Titanium

Sommige overgevoelighedsreacties voor implantatiemateriaal in orthopedische en tandheelkundige chirurgie werden toegeschreven aan titaniumlegeringen. Patchtesten met titanium(zouten) zijn echter onbetrouwbaar en de diagnose is vaak afhankelijk van de pragmatische benadering van het klinische onderzoek van patiënten met een vermoedelijke titaniumallergie. [9,10] Recent werd het eerste geval gerap-

porteerd van een systemische overgevoelighedsreactie veroorzaakt door een metalen implantaat in de wervelkolom, die zich manifesteerde in de vorm van koorts en papulonodulaire infiltraties in reeds twintig jaar bestaande zwarte tatoeages die metallische pigmenten (waaronder titanium) bevatten. [11]

HARSEN

Acrylaten en methacrylaten

Dankzij *no touch*-technieken liggen de monomeren van acrylaten en methacrylaten nog zelden aan de basis van contactallergische reacties in de tandheelkunde. Echter, in nagelcosmetica zijn ze momenteel frequent de oorzaak van professionele dermatosen bij schoonheidsspecialisten (dermatitis ter hoogte van de vingertoppen), alsook van dermatitis periungeaal en onycholyse bij consumenten, soms met reacties op afstand (ectopisch/airborn ter hoogte van het gelaat en de hals). De belangrijkste allergenen zijn 2-hydroxyethylmethacrylaat (HEMA) en ethyleenglycoldimethacrylaat (EGDMA), aanwezig in nagelgels, doch ook in nagellakken die met UV- of LED-licht (vaak op onvoldoende wijze) gepolymeriseerd worden. [12-14]

Een nieuwe en belangrijke bron van acrylaatallergie zijn transcutane glucosemeters, die bij diabetici (vaak bij kinderen) de traditionele glycemische controle en het routinematig vingerprikken vervangen. De allergenen aanwezig in het klevend gedeelte van dit medische hulpmiddel betreft in sommige gevallen ethylcyanoacrylaat, tevens gebruikt om valse nagels aan te brengen, of om in de chirurgie wonden dicht te kleven, in andere gevallen betreft het allergen isobornylacrylaat. [15-18] Reacties kunnen eventueel vermeden worden door aanbrengen van een bijkomend adhesief verband op de huid, voorzien van een opening in het midden voor de injectienaald. Aangezien (meth)acrylaten zeer vluchtig zijn, dienen de testpreparaten in de diepvriezer bewaard en enkel op de testkamertjes aangebracht te worden bij het plakken van de tests.

Epoxyharsen

Bisfenol type A- en F-epoxyharsen (opgenomen in de Europese basisreeks) en verdunningsmiddelen zoals alkylglycidylethers zijn belangrijke professionele allergenen. Nieuwe sensibilisatiebronnen vormen de 3D-technologie (in combinatie met acrylaten) en geïmpregneerde koolstof- en glasvezels (ook bekend als 'prepregs') gebruikt in de luchtvaartindustrie, met TGPAP (triglycidyl-p-aminofenol) en TGMDA (tetraglycidyl-4,4'-methyleendianiline) als belangrijke oorzakelijke allergenen (echter niet commercieel verkrijgbaar). Patchtesten kunnen verricht worden met stukjes van deze prepregs. [19-22]

Dermatoloog, afdeling Contactallergie-Dermatologie, UZ KU Leuven

RUBBERHULPSTOFFEN

Om onmiddellijke reacties veroorzaakt door natuurlijke rubber- of latexproteïnen te voorkomen, worden voornamelijk synthetische medische handschoenen, waarvan de etikettering vaak problematisch en verwarrend is, gebruikt, wat leidt tot een toenemend aantal contactallergische reacties bij gezondheidswerkers. Deze vereisen immers significant grotere hoeveelheden vulcanisatiemiddelen teneinde overeenkomstige elastische eigenschappen te verkrijgen. De belangrijkste allergenen hierin betrokken zijn **difenylguanidine**, **carbama-ten** en **trifenylguanidine**. [23-26] Deze handschoenen bevatten ook antimicrobiële middelen zoals **cetylpyridiniumchloride**, een quaternair ammoniumzout dat irritatie en de kans op sensibilisatie voor de aanwezige rubberadditieven doet toenemen. Alternatieven zijn handschoenen zonder vulcanisatieversnellers. [25,27]

Recent werden er ook verschillende reacties genoteerd op thiurammix in verband met sensibilisatie voor een component die hiermee kruisreageert, met name **dimethylthiocarbamybenzothiazolsulfide**; dit werd als nieuw (sterk) allergen geïdentificeerd in canvas schoenen, die bij jonge meisjes in België (Vlaanderen) en ook in Nederland verschillende gevallen van dermatitis op de voeten had veroorzaakt. [28,29]

CONSERVEERMIDDELEN/BIOCIDEN

Methylchloroiso-thiazolinon en methyliso-thiazolinon Het mengsel methylchloroiso-thiazolinon/methyliso-thiazolinon (MCI/MI), beter bekend als Kathon CG®, doch vooral MI lagen dit decennium aan de basis van een wereldwijde epidemie van allergische contactdermatitis. Dit was vanwege hun alomtegenwoordigheid in cosmetica (*leave-on*- en *rinse-off*-producten), huishoudelijke schoonmaak- en wasmiddelen, industriële producten, zoals op watergebaseerde verven en lijmen, alsook in tal van andere verwachte en onverwachte toepassingen. Bovendien werden in sommige cosmetica veel te hoge concentraties aan MI teruggevonden, wat mogelijk verband houdt met de (onbekende) aanwezigheid ervan in de grondstoffen aangewend door de cosmeticafabrikanten. [30-33] Een belangrijke observatie is dat allergische reacties zich op velerlei manieren kunnen uiten en andere dermatosen nabootsen, zoals lymfomatoïde, lichenoïde, of sterk oedemateuze reacties, en bovendien gepaard kunnen gaan met intolerantie aan zonlicht. [34-38] Sinds 2016 en 2017 werden respectievelijk MCI/MI en MI aan banden gelegd door de Europese wetgeving, waardoor de frequentie van positieve testen recentelijk daalde, zowel het mengsel als MI mogen enkel nog aanwezig zijn in *rinse off*-producten in een concentratie van maximaal 15 ppm. [39,40] Er is tevens een verbod op de aanwezigheid ervan in speelgoed voor kinderen < 3 jaar, en verven, lijmen en dergelijke dienen voorzien te zijn van etikettering in verband met het sensibiliserend vermogen bij een concentratie aan MI > 1% en 'bevat MI' in een concentratie >1 ppm. In het verleden was de etikettering van veel producten problematisch, waardoor het zeer moeilijk was om dit conserveermiddel bij allergische personen te elimineren. Significante gelijktijdige sensibilisatie met formaldehyde en geurstoffen is onlangs vastgesteld. [41] Om vals-negatieve resultaten met MCI/MI en MI te vermijden, dienen testconcentraties van respectievelijk

200 ppm en 2000 ppm aangewend te worden, waarbij het gebruik van een micropipet (Finn 15 µl, IQ-Chamber® 20 µl) wordt aanbevolen om irritaties of primaire sensibilisaties te voorkomen. [42,43]

Octylisothiazolinon en benzisothiazolinon

Contactallergische reacties voor octylisothiazolinon (kruisreageert met methylisothiazolinon) en benzisothiazolinon, beide niet toegelaten in cosmetica, doch aanwezig in huishoudelijke reinigingsmiddelen, inkt, lijmen, koelvoelstoffen, zelfs eco-grafiegels, medische handschoenen en leder zijn minder frequent. Mogelijks wordt hun sensibiliserend vermogen onderschat omwille van inadequate patchtestconcentraties. [44-46]

Polyaminopropyl biguanide

De laatste jaren heeft ook een ander antimicrobieel middel de aandacht opgeëist, namelijk polyaminopropyl biguanide (polyhexanide of polyhexamethyleen biguanide), niet alleen als oorzaak van laattijdige, maar ook –vaak ernstige– onmiddellijke allergische reacties. [47-49] Het vindt ruime toepassing als bewaar- en ontsmettingsmiddelen in respectievelijk lensvloeistoffen, allerhande cosmetische producten en wondzorgpreparaten, alsook als desinfecteermiddelen in ziekenhuizen. Voor de cosmetische industrie is een moeilijke taak weggelegd om alternatieve, meer 'veilige' bewaarmiddelen te verwerken; recent werd in Finland ook een nieuw bewaarmiddel als allergen in een hydraterende crème gerapporteerd, met name caprylhydroxaminezuur. [50]

PARFUMCOMPONENTEN EN NATUURLIJKE PRODUCTEN

Parfums blijven alomtegenwoordige allergenen in onze samenleving en de huidige rage voor natuurlijke en biologische producten, alsook essentiële oliën verhoogt het risico van sensibilisaties, niet alleen in cosmetica, maar ook door plantaardige medicatie. Bovendien zijn systemische reacties mogelijk. Natuurlijke producten vertegenwoordigen complexe mengsels van 'scheikundige' stoffen en gesensibiliseerde patiënten vertonen vaak multiële positieve patchtestreacties, te wijten aan de aanwezigheid van dezelfde of groepsverwante allergenen. [51,52] Recente studies wijzen op het belang van patchtesten met de 26 parfumcomponenten die verplicht op de verpakking van cosmetica en huishoudelijke producten vermeld dienen te worden, waaronder de inhoudsstoffen van beide **fragrance mixen**. [53,54]

De **hydroperoxiden van limoneen en linalool**, zogenoemde 'prehaptenen' die door oxidatie aan de lucht omgevormd worden tot 'haptenen', zijn ongetwijfeld de belangrijkste in dit verband, hoewel de interpretatie van zwak-positieve patchtestreacties niet altijd gemakkelijk is. Samen met talrijke andere terpenen zijn ze aanwezig in zowat alle essentiële oliën (bijvoorbeeld enlavel, geranium, pijnboom en rozen), colofonium, propolis, theeboomolie, verschillende kruiden (kruidnoot, rozemarijn, cardamon, curry, enzovoorts) en plantensoorten, zoals van de Asteraceae of Compositae familie. [51] Het is interessant om **Compositae-mix** als testsubstantie toe te voegen, aangezien het mengsel van sesquiterpeenlactonen, de best bekende boosdoeners, in geval van allergie voor terpenen negatief blijven.

TOPISCHE GENEESMIDDELEN

Alle lokaal toegepaste geneesmiddelen kunnen allergische reacties veroorzaken. [55] Het zou ons te ver leiden om hier uitgebreid op in te gaan. Vermelden we enkel dat allergische reacties voor **bètablokkers** actueel blijven, waarbij kruisreacties mogelijk zijn en vals-negatieve huidtesten vaak voorkomen en dat om deze reden aanbevolen wordt om ROAT's uit te voeren. [56] Echter, ze liggen soms ook aan de basis van irritatiereacties. Recent werd **fenylefrine**, frequente oorzaak van eczeem op de oogleden en periorbitaal, gerapporteerd als allergeen in het kader van intravitreale injecties. [57,58] Contactallergie voor oogpreparaten kan zich ook uiten in de vorm van conjunctivitis, zonder huidaantasting, zoals in het voorbeeld van ketotifen. [59]

Recent werd contactallergie beschreven op **adapaleen**, **brimonidinetartraat**, **calcipotriol** en zelfs een systemische contactdermatitis op **aminolevulinaat**. [60-64]

CONCLUSIES

In de voorbije jaren hebben we de opkomst gezien van nieuwe allergenen en nieuwe sensibilisatiebronnen van bekende allergenen. Buiten de basisreeks is het absoluut noodzakelijk andere reeksen en zeker de gebruikte producten en inhoudsstoffen te testen. Richtlijnen om op optimale wijze de diagnose van contactallergie te stellen, waaronder aflezingen op dag 2 en 4, alsook op dag 6 of 7, teneinde laat-positieve reacties niet te missen, werden onlangs samengebracht door de ESCD, aanbevolen literatuur voor iedereen die patchtesten verricht. [65]

LITERATUUR

1. Ahlström MG, Thyssen JP, Menné T, Johansen JD. Prevalence of nickel allergy in Europe following the EU Nickel Directive – a review. *Contact Derm* 2017;77:193-200.
2. Ringborg E, Lidén C, Julander A. Nickel on the market: a baseline survey of articles in 'prolonged contact' with skin. *Contact Derm* 2016;75:77-81.
3. Midander K, Hurtig A, Borg Tornberg A, Julander A. Allergy risks with laptop computers – nickel and cobalt release. *Contact Derm* 2016;74:353-9.
4. Muris J, Goossens A, Gonçalo M, et al. Sensitization to palladium in Europe. *Contact Derm* 2015;72:11-9.
5. Flower JF. Cobalt. *Dermatitis* 2016;27:3-8.
6. Thyssen JP, Menné T, Johansen JD, et al. A spot test for detection of cobalt release – early experience and findings. *Contact Derm* 2010;63:63-9.
7. Thyssen JP, Menné T, Johansen JD. Hexavalent chromium in leather is now regulated in European Union member states to limit chromium allergy and dermatitis. *Contact Derm* 2014;70:1-2.
8. Bregnbak D, Johansen JD, Jellesen MS, Zachariae C, Thyssens JP. Chromium(VI) release from leather and metals can be detected with a diphenylcarbazine spot test. *Contact Derm* 2015;73:281-8.
9. Fage S, Muris J, Jakobson SS, Thyssen JP. Titanium: a review on exposure, release, penetration, allergy, epidemiology, and clinical reactivity. *Contact Derm* 2016;74:323-45.
10. Thyssen JP, Menné T, Schalock PC, et al. Pragmatic approach to the clinical work-up of patients with putative allergic disease to metallic orthopaedic implants before and after surgery. *Br J Dermatol* 2011;164:473-8.
11. De Cuyper C, Lodewick E, Schreivers I, et al. Are metals involved in tattoo-related hypersensitivity reactions? A case report. *Contact Derm* 2017;77:397-405.
12. Chou M, Dhingra N, Lazic Strugar T. Contact sensitization to allergens in nail cosmetics. *Dermatitis* 2017;28:231-40.
13. Raposo I, Lobo I, Amaro C, et al. Allergic contact dermatitis caused by (meth)acrylates in nail cosmetic products in users and nail technicians – a 5-year study. *Contact Derm* 2017;77:356-9.
14. Gatica-Ortega ME, Pastor-Nieto MA, Mercader-García P, Silvestre-Salvador JF. Allergic contact dermatitis caused by (meth)acrylates in long-lasting nail polish – are we facing a new epidemic in the beauty industry? *Contact Derm* 2017;77:360-6.
15. Schwensen JF, Friis UF, Zachariae C, Johansens JD. Sensitization to cyanoacrylates caused by prolonged exposure to a glucose sensor set in a diabetic child. *Contact Derm* 2016;74:124-5.

De complete literatuurlijst is, vanaf drie weken na publicatie in dit tijdschrift, te vinden op www.nvdv.nl.

SAMENVATTING

In dit artikel worden recent gerapporteerde nieuwe allergenen en/of nieuwe bronnen van bekende allergenen besproken, met name metalen, harsen, rubber-toevoegstoffen, conserveermiddelen/biociden, parfumcomponenten, natuurlijke producten en topische geneesmiddelen.

TREFWOORDEN

allergische contactdermatitis – allergenen – sensibilisatiebronnen

SUMMARY

This article discusses recently reported new allergens and / or new sources of known allergens, in particular metals, resins, rubber additives, preservatives / biocides, perfume components and natural products and topical medicines.

KEYWORDS

allergic contact dermatitis – allergens – sensitization sources

*Gemelde (financiële) belangenverstrengeling.
Geen.*

Dit artikel maakt een selectie uit recent gerapporteerde nieuwe allergenen en/of nieuwe bronnen van bekende allergenen, en schetst de evolutie in de wetgeving betreffende sommige specifieke stoffen.

CORRESPONDENTIEADRES

An Goossens

E-mail: an.goossens@uzleuven.be