

Allergisch contacteczeem door transcutane elektrische neurostimulatie (TENS)-elektroden

D. Dittmar¹, M.L.A. Schuttelaar²

¹ Arts-onderzoeker, afdeling Dermatologie, Universiteit Groningen, Universitair Medisch Centrum Groningen

² Dermatoloog, afdeling Dermatologie, Universitair Medisch Centrum Groningen

Correspondentieadres:

D. Dittmar

Hanzeplein 1

9700 RB Groningen

E-mail: d.dittmar@umcg.nl

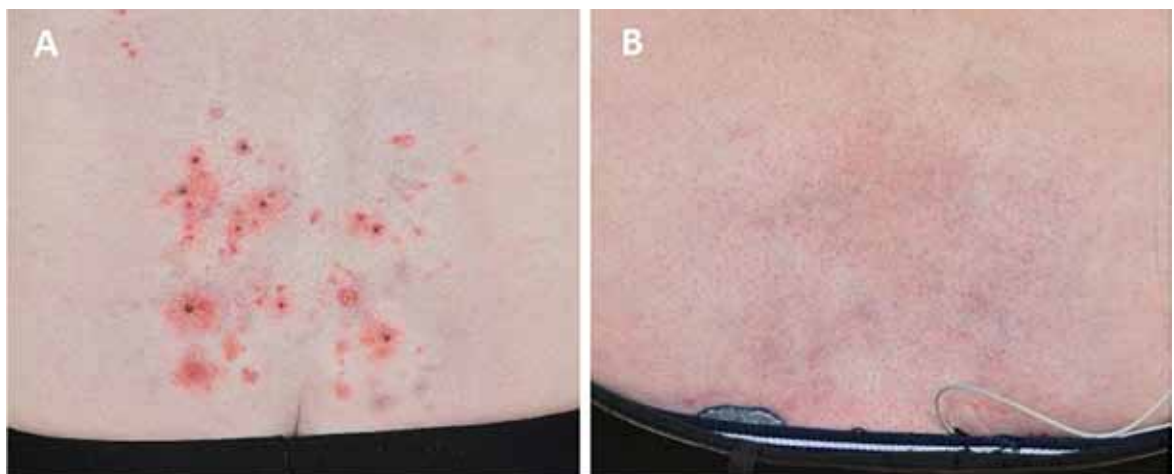
Transcutane elektrische neurostimulatie (TENS) is een effectieve therapie voor chronische lage rugpijn, met relatief weinig bijwerkingen in vergelijking met farmacotherapie.^{1,2} Er worden elektrodes op de huid geplakt, waarbij een elektrische stroom tussen de elektroden de neurale geleiding van pijn inhibeert. De elektrodes zijn zelfklevend en blijven meerdere dagen op de huid aanwezig.

ZIEKTEGESCHIEDENIS

Een 81-jarige man werd gezien op de polikliniek met erythemateuze papels, oppervlakkige erosies,

hemorragische crustae en enkele petechieën op de onderrug. Op dezelfde plek waren de voorgaande drie jaar continu TENS-elektroden aanwezig (figuur 1). De huidklachten begonnen veertien maanden na het begin van de behandeling met TENS. Sindsdien waren er in totaal zes verschillende TENS-elektroden voorgeschreven, zonder verbetering van de huidklachten. Het TENS-apparaat stond gedurende de dag continu aan en 's nachts uit, al bleven de elektroden dan wel op de huid geplakt. De volgende TENS-elektroden waren gebruikt: Flexibele Elektroden (Klinerva BV, Ankeveen, Nederland), Klinerva Silver Elektrode, Klinerva Stimtrode (Model ST50505) (Klinerva BV, Ankeveen, Nederland), Dura-stick plus (REF 42198), Dura-stick (REF 42191) en Dura-stick premium (REF 42209) (DJO Global inc., Guildford Surrey, Engeland).

Epicutane allergietesten (plakproeven) werden uitgevoerd met onze uitgebreide Europese standaardreeks (TRUE Test-panel 1 en 2 [SmartPractise Europe], met aanvullende allergenen verstrekt door Chemotechnique®, Vellinge, Sweden; getest in Van der Bend Kamers, Brielle, Nederland), en een (meth)acrylatenreeks, op de rug gefixeerd



Figuur 1. Links: jeukende uitslag op de onderrug met erythemateuze papels, oppervlakkige erosies, hemorragische crustae en enkele petechieën. Rechts: de huiduitslag op de onderrug verdween na het wisselen naar Dura-stick premium blue TENS-elektroden.

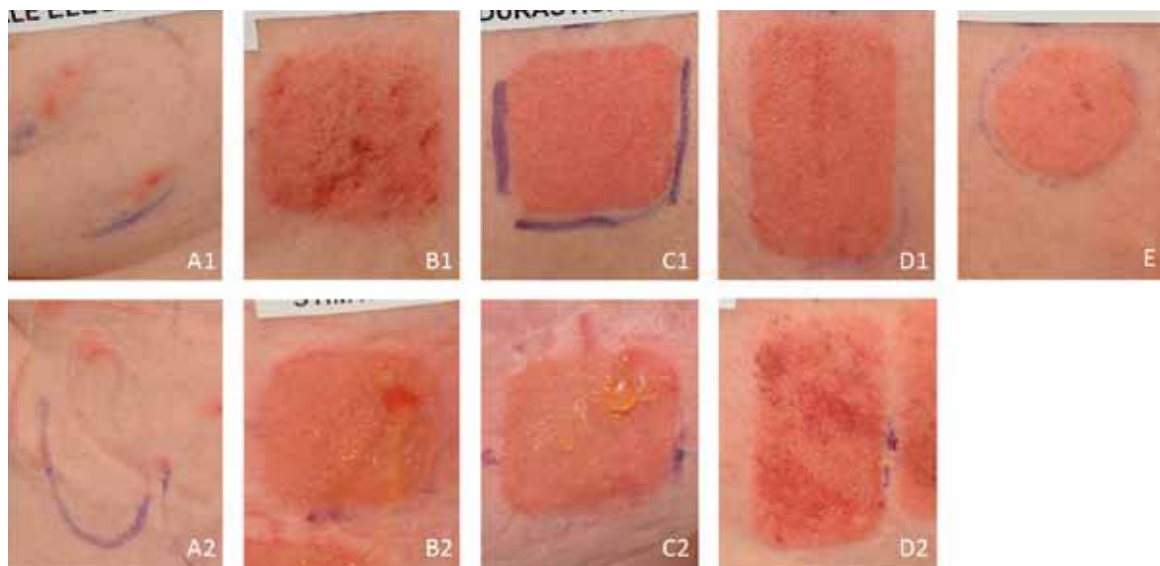
met Fixomull stretch® (BSN medical, Hamburg, Duitsland). Daarnaast werden vijf van de zes elektroden 'as is' geplakt, dus zonder elektrische stroom. De zesde, Klinerva Silver Elektrode, werd niet meer geproduceerd en kon daarom niet mee getest worden. Vier van de overige vijf elektroden werden ook aangesloten aan een TENS-apparaat en dus met stroom getest ('use test'). Om het dagelijks gebruik door de patiënt zo goed mogelijk na te bootsen, werd het TENS-apparaat 's nachts uitgezet. Zowel de plakproeven als de TENS-elektroden bleven 48 uur op de rug, waarna de huid op dag 3 en dag 7 werd afgelezen volgens de richtlijnen van de International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG).³ De patiënt reageerde zwak positief op enkele (meth)acrylaten en extreem positief op vier van de geteste TENS-elektroden, maar niet op Flexibele Elektroden (tabel 1 en figuur 2).

De veiligheidsinformatiebladen werden van alle elektroden opgevraagd. Hieruit bleek dat in vier TENS-elektroden (Klinerva Stimtrode, Dura-stick, Dura-stick plus, en Dura-stick Premium) dezelfde plaklaag werd gebruikt: Multistick Hydrogel. De samenstelling hiervan was als volgt: Glycerine, water, en polyacrylaat copolymeer (CAS nr. 28062-44-4; acrylzuur- N-vinylpyrrolidon copolymeer). De (meth)acrylaten waar onze patiënt allergisch voor was, bleken niet aanwezig te zijn volgens de veiligheidsinformatiebladen. Uit het veiligheidsinformatieblad voor Flexibele Elektroden, waar de patiënt niet op reageerde bij de plakproef, bleek dat zich hier geen (meth)acrylaten in bevonden. Onze hypothese was dat er mogelijk sporen van (meth)acrylaten aanwezig waren in de plaklaag, gezien de aanwezigheid van een polyacrylaat copolymeer. Er werd een TENS-elektrode voorgeschreven zonder (meth)

Tabel 1. Plakproefuitslagen van de elektroden 'as is', elektroden 'use test' (met stroom), de positieve reacties op de (meth)acrylatenreeks, op de acetoneextracten, de dunnelaagschromatogrammen (TLCs), en op glycerine 10,0% aqua en acrylzuur 0,1% pet.

| | Dag 2 | Dag 3 | Dag 7 |
|---|-------|-------|-------|
| Elektrodes 'as is' | | | |
| Flexibele Elektroden | NA | - | - |
| Klinerva Stimtrode | NA | +++ | +++ |
| Dura-stick plus | NA | ++ | ++ |
| Dura-stick | NA | +++ | +++ |
| Dura-stick premium | NA | ++ | ++ |
| Elektrodes 'use test' | | | |
| Flexibele Elektroden | NA | - | - |
| Klinerva Stimtrode | NA | +++ | +++ |
| Dura-stick plus | NA | +++ | +++ |
| Dura-stick | NA | +++ | +++ |
| (Meth)acrylatenreeks (positieve reacties) | | | |
| 2-Hydroxyethyl acrylaat 0,1% pet. | NA | ++ | + |
| 2-Hydroxypropyl acrylaat 0,1% pet. | NA | + | + |
| 2-Hydroxyethyl methacrylaat (2-HEMA) 2,0% pet. | NA | + | + |
| Ethyleenglycol dimethacrylaat (EGDMA) 2,0% pet. | NA | + | + |
| 1,4-butanediol diacrylaat 0,1% pet. | NA | + | + |
| Diethyleenglycol diacrylaat 0,1% pet. | NA | + | + |
| Acetoneextracten, TLCs, en ingrediënten | | | |
| 1. Dura-stick plus extract | - | - | - |
| 2. Stimtrode extract | - | - | - |
| 3. Dura-stick extract | - | - | - |
| 4. Dura-stick premium extract | - | - | - |
| Mix elektroden 1-4, acetoneextract, niet-geëvaporeerd | ? | ++ | + |
| Mix elektroden 1-4, acetoneextract, geëvaporeerd | ++ | +++ | ++ |
| TLC niet-geëvaporeerd | - | - | - |
| TLC geëvaporeerd | - | - | - |
| Glycerine 10,0% aqua | - | - | - |
| Acrylzuur 0,1% pet. | ? | ++ | +++ |

NA = niet afgelezen; '-' = negatief; '?' = dubieuze reactie



Figuur 2. Uitslag van de epicutane allergietesten met de elektroden op dag 3, met in de bovenste rij de plakproefuitslagen met de elektroden 'as is', en in de onderste rij de plakproefuitslagen met de elektroden 'use test', ofwel mét elektrische stroom. A1/2, Flexibele Elektroden; B1/2, Klinerva Stimtrode; C1/2, Dura-stick plus; D1/2, Dura-stick; E, Dura-stick premium.

acrylaten in de plaklaag: Dura-stick premium Blue (PALS Platinum Blue Elektrode with Blue Hydrogel). De ingrediënten waren als volgt: polyethyleen glycol, water, magnesiumacetaat, en polyvinylpyrrolidon (CAS nr. 9003-39-8). Het eczeem verdween compleet (figuur 1).

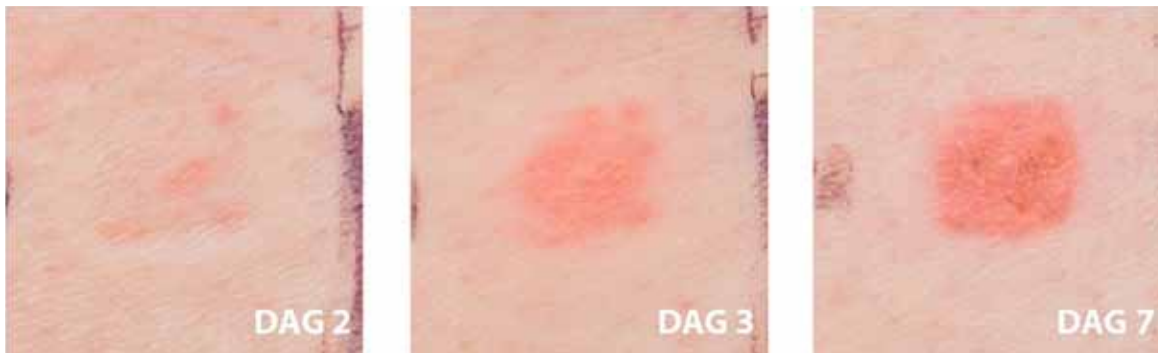
Om de aanwezigheid van (meth)acrylaten in de Multistick Hydrogel aan te tonen dan wel uit te sluiten, en om het verantwoordelijke allergeen te identificeren, werden aanvullende plakproeven uitgevoerd met acetoneextracten van de elektroden, dunnelaagchromatogrammen (*thin-layer chromatograms* [TLCs]), en de ingrediënten volgens de veiligheidsinformatiebladen. Een geëvaporeerde extract van alle elektroden gecombineerd werd bereid in aceton. Daarnaast werden ook niet-geëvaporeerde extracten van elke Multistick Hydrogel-bevattende elektrode apart en gecombineerd bereid, tevens in aceton. Alhoewel er niet standaard niet-geëvaporeerde extracten worden gemaakt, werd dit in dit geval wel gedaan in verband met de vluchtbare aard van acrylzuur, en het feit dat dit daardoor mogelijk niet meer aanwezig zou zijn in een geëvaporeerd extract. Extractie vond plaats in een ultrasoon bad, en het supernatant werd met een vacuümverdampers geconcentreerd.⁴ Van zowel de geëvaporeerde mix en de niet-geëvaporeerde mix werden TLCs bereid op silicagel.⁵ Van de ingrediënten volgens de veiligheidsinformatiebladen werden acrylzuur (CAS nr. 79-10-7) in 0,1% petrolatum en glycerine (CAS nr. 56-81-5) in 10,0% aqua getest. De extracten, TLCs, acrylzuur en glycerine werden wederom 48 uur lang op de rug geplakt, met aflezingen op dag 2, dag 3, en dag 7 (tabel 1). Zowel de extracten van de elektroden gecombineerd als acrylzuur 0,1% pet. gaven positieve huidreacties, met negatieve reacties op extracten van de individuele elektroden en, opvallend genoeg, de TLCs (figuur 3).

Vervolgens werd een Dura-stick premium-elektrode geanalyseerd middels *high-pressure liquid-chromatography-UV* (HPLC-UV) om de aanwezigheid van acrylzuur nogmaals te bevestigen, en te onderzoeken of de concentratie hiervan voldoende was om de klachten te verklaren. HPLC-UV van dit extract liet een ongestoord spectrum van acrylzuur zien, en quantificatie toonde aan dat er ongeveer 57 µg acrylzuur per gram elektrode aanwezig was. Omgerekend als dosis voor de op de rug geplakte elektrode, komt dit overeen met ongeveer 7,6 µg/cm² acrylzuur (een plakproefpreparatie van 0,1% acrylzuur correspondeert met een dosis van ongeveer 39 µg/cm²).

BESPREKING

Er zijn tot nu vier verschillende casus gepubliceerd over allergisch contacteczeem voor (meth)acrylaten in TENS.⁶⁻⁸ In de casus waarbij een (meth)acrylaat als het veroorzakende allergeen werd geïdentificeerd, was dit aan de hand van informatieveiligheidsbladen. Tevens zijn er casus gepubliceerd over allergisch contacteczeem voor propyleen glycol in de geleidende gel bij gebruik van TENS,^{9,10} één casus over contactallergie voor nikkel in een TENS-elektrode,¹¹ en één casus over allergisch contacteczeem voor TENS waarbij het verantwoordelijke allergeen niet werd geïdentificeerd.¹²

In de hierboven gepresenteerde casus lieten de initiële plakproeven zwak positieve reacties op (meth)acrylaten zien. Volgens de veiligheidsinformatiebladen was er enkel een polyacrylaat copolymeer aanwezig. Henriks-Eckerman et al. hebben echter aangetoond dat in producten die volgens hun veiligheidsbladen enkel (meth)acrylaatpolymeren (theoretisch geen allergisch potentieel) bevatten, er ook altijd (meth)acrylaat monomeren (hoog allergisch potentieel) aanwezig zijn.¹³ Onze initiële hypothese



Figuur 3. De plakproefreacties op acrylzuur 0,1% pet. op dag 2, dag 3, en dag 7, met een duidelijk crescendopatroon.

was daarom dat de meest waarschijnlijke oorzaak van het contacteczeem sporen van (meth)acrylaatmonomeren waren. Aanvullende plakproeven met extracten van de elektroden en de ingrediënten volgens de veiligheidsinformatiebladen bracht echter nieuwe informatie aan het daglicht. Onze patiënt liet een extreem positieve reactie zien op de plakproef met acrylzuur (figuur 3). Er werden ook positieve reacties gezien op de extracten van de elektroden gecombineerd, maar niet op de extracten van individuele elektroden. Dit kan verklaard worden door het verschil in concentraties tussen de verschillende extracten. Een overwachte observatie was dat er geen positieve reacties op de TLCs werden gezien, al waren deze bereid met de extracten waar wél positieve plakproefreacties op waren. Een mogelijke verklaring hiervoor is dat (meth)acrylaten erg vluchtig zijn.¹⁴ Een andere verklaring kan een te lage oppervlakteconcentratie van acrylzuur op de TLC zijn.

Tevens werd de hoeveelheid acrylzuur die per centimeter elektrode vrijkwam berekend. Dit bleek minder te zijn dan deze van de plakproefconcentratie in petrolatum waarmee onze patiënt getest was ($7,6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ in vergelijking tot $39 \mu\text{g}/\text{cm}^2$). Deze plakproefconcentratie gaf echter een extreem positieve reactie, en het is daarom niet onwaarschijnlijk dat de drempelwaarde voor elicitering zelfs lager dan $7,6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ is. Daarnaast bleven de TENS-elektroden bij gebruik continu op de huid, in tegenstelling tot de plakproef die 48 uur op de huid blijft. Een mogelijke verklaring voor de zwak-positieve reacties op de verschillende (meth)acrylaten kan zijn dat dit kruisreacties waren. Een recent gepubliceerde studie liet echter geen kruisreactiviteit zien tussen (meth)acrylaten en acrylzuur.¹⁵ Een andere verklaring kan eerdere sensibilisatie zijn, alhoewel een uitgebreide anamnese geen blootstelling aan producten met (meth)acrylaten onthulde.

Gezien de aanwezigheid van acrylzuur in de plaklaag, die werd bewezen middels HPLC-UV van een Dura-stick premium-elektrode, en de positieve plakproefreactie op acrylzuur, was onze conclusie dat dit het verantwoordelijke allergeen was. In een recent gepubliceerde casus over allergisch contacteczeem voor de plaklaag van electrocardiogram elektroden werd ook acrylzuur als het verantwoordelijke allergeen geïdentificeerd.¹⁶ Volgens de veiligheidsin-

formatieblad van Dura-stick premium Blue bevatte deze elektrode geen acrylzuur. Deze werd dan ook wel door de patiënt getolereerd.

De Engelstalige versie van deze casus is geaccepteerd voor publicatie in Contact Dermatitis.

Met medewerking van J. Dahlin en C. Persson, (Department of Occupational and Environmental Dermatology, Skåne University Hospital, 205 02, Malmö, Sweden).

LITERATUUR

1. Moreno-Duarte Ingrid I. Targeted therapies using electrical and magnetic neural stimulation for the treatment of chronic pain in spinal cord injury. *Neuroimage* 2014;85:1003-13.
2. Nnoaham KE, Kumbang J. Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) for chronic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(3):CD003222. doi(3):CD003222.
3. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European society of contact dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015;73:195-221.
4. Bruze M. The use of ultrasonic bath extracts in the diagnostics of contact allergy and allergic contact dermatitis. In: *Patch testing tips*. Springer; 2014:129-42.
5. Bruze M, Frick M, Persson L. Patch testing with thinlayer chromatograms. *Contact Dermatitis* 2003;48:278-9.
6. Marren P, de Berker D, Powell S. Methacrylate sensitivity and transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS). *Contact Dermatitis* 1991;25:190-1.
7. Weber-Muller F, Reichert-Penetrat S, Schmutz JL, Barbaud A. Contact dermatitis from polyacrylate in TENS electrode. *Ann Dermatol Venereol* 2004;131:478-80.
8. Llamas M, Santiago D, Navarro R, Sanchez-Perez J, Garcia-Diez A. Unusual allergic contact dermatitis produced by a transcutaneous electrical nerve stimulator. *Contact Dermatitis* 2010;62:189-90.
9. Zuger C. Dermatitis from transcutaneous electric nerve stimulation. *J Am Acad Dermatol* 1982;6:936-9.
10. Dwyer CM, Chapman RS, Forsyth A. Allergic contact dermatitis from TENS gel. *Contact Dermatitis* 1994;30:305.
11. Corazza M, Maranini C, Bacilieri S, Virgili A. Accelerated allergic contact dermatitis to a transcutaneous electrical nerve stimulation device. *Dermatology* 1999;199:281.
12. Meuleman V, Busschots AM, Dooms-Goossens A. Contact allergy to a device for transcutaneous electrical neural stimulation (TENS). *Contact Dermatitis* 1996;35:53-4.

13. Henriks-Eckerman ML, Kanerva L. Product analysis of acrylic resins compared to information given in material safety data sheets. *Contact Dermatitis* 1997;36:164-5.
14. Goon AT, Bruze M, Zimerson E, et al. Variation in allergen content over time of acrylates/methacrylates in patch test preparations. *Br J Dermatol* 2011;164:116-24.
15. Bruze M, Mowitz M, Zimerson E, et al. No contact allergy to acrylic acid and methacrylic acid in routinely tested dermatitis patients. *Contact Derm* 2017;76:116-8.
16. Stingeni L, Cerulli E, Spalletti A, et al. The role of acrylic acid impurity as a sensitizing component in electrocardiogram electrodes. *Contact Dermatitis* 2015;73:44-8.

SAMENVATTING

Bij allergisch contacteczeem veroorzaakt door plakkers op de huid kunnen acrylaten het veroorzakende allergeen zijn. De aanwezigheid van acrylaten in de plakkers dient echter wel bevestigd te worden. Een 81-jarige man werd gezien met contacteczeem op zijn onderrug, waar de voorgaande drie jaar continu transcutane elektrische neurostimulatie (TENS)-elektroden aanwezig waren. Hoewel positieve plakproefreacties op meerdere (meth)acrylaten suggereerden dat dit de veroorzakende allergeen waren, bleken ze niet aanwezig te zijn in de plaklaag van de TENS-elektroden. Aanvullende plakproeven met de ingrediënten volgens het veiligheidsinformatieblad, met extracten van de elektroden, en met dunnelaagchromatogrammen werden verricht. Er werd een positieve reactie op acrylzuur gezien, en de aanwezigheid hiervan in de elektrode werd middels *high-pressure liquid-chromatography-UV* (HPLC-UV) bevestigd. Er werd een TENS-elektrode voorgeschreven zonder (meth)acrylaten en acrylzuur, waarna onze patiënt klachtenvrij bleef.

TREFWOORDEN

transcutane elektrische neurostimulatie – allergisch contacteczeem – acrylzuur

SUMMARY

Acrylates can be the causative allergen in contact dermatitis to adhesives on the skin. The presence of acrylates in the adhesive, however, has to be confirmed. We present a case of an 81-year old male who developed contact dermatitis on his lower back at the same site where Transcutaneous electrical nerve stimulation (TENS) was applied continuously for three years. Despite positive patch test reactions to several (meth)acrylates, they were not found to be present in the adhesive layer of the electrodes. Additional patch testing with the ingredients of the adhesive layer according to the material safety data sheet (MSDS), with extracts of the electrodes, and with thin-layer chromatograms were performed. The patient showed a positive patch test reaction to acrylic acid, and its presence in the electrode was confirmed with high-pressure liquid-chromatography-UV (HPLC-UV). A TENS electrode that did not contain either (meth)acrylates or acrylic acid was prescribed, after which the dermatitis disappeared.

KEYWORDS

transcutaneous electrical nerve stimulation – allergic contact dermatitis – acrylic acid

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen