



Allergenen die voor ons allen relevant zijn

T. Rustemeyer

Diagnostiek en preventie van allergologische problemen is onderhevig aan constante veranderingen. Hierbij spelen diverse factoren een rol, zoals industriële ontwikkelingen, life-style gewoontes en modetrends, maar ook wetgevingen en protectieve maatregelen. Deze factoren hebben bij voorbeeld ertoe geleid dat voorheen klinisch relevante allergieën zoals voor nikkel en chromium tegenwoordig veel minder voorkomen. Op de andere kant heeft de verbeterde metallurgische kennis legeringen voor orthopedische en tandheelkundige implantaten mogelijk gemaakt die bij voorbeeld titanium of palladium bevatten, voorheen niet allergologisch relevante metalen. Dit artikel geeft nog talrijke andere voorbeelden van nieuwe ontwikkelingen die voor alle dermatologen relevant zijn in de dagelijkse praktijkvoering.

De ontwikkelingen in de dermato-allergologie gaan soms verrassend snel en niet altijd is het makkelijk om belangrijke nieuwe gegevens bij te houden. In dit artikel willen wij een beknopt overzicht geven van relevante nieuwe aspecten geven.

METALEN

Tot voor kort behoorden de onedele metalen tot de meest voorkomende contactallergenen in Europa. Zo zijn volgens een groot Europees onderzoek 19,0% positief voor nikkelsulfaat, 6,6% voor kobaltchloride en 4,3% voor kaliumdichroomaat, met deels opvallende verschillen tussen sommige landen. Met name in Denemarken zijn de prevalenties voor nikkel en chroom bijzonder laag. In dit land geldt al lang een regulering voor deze contactallergenen [4], maar ook in Nederland dalen de prevalenties van klinisch relevante sensibilisaties opmerkelijk. Dit onderstreept het succes van de Europese regelgeving om blootstelling aan deze onedele metalen te verminderen. In tegenstelling hiermee vallen in de laatste jaren vallen andere metalen als nieuwe allergenen op. Zo werden herhaaldelijk duidelijk klinisch relevante allergieën voor koper gerapporteerd. Interessant is het vrijkomen van koperionen uit sieraden die van de koperbevattende halfedelsteen malachiet gemaakt zijn [5]. Ook is in de laatste jaren de aandacht voor contactsensibilisaties door aluminium gestegen. Dit komt mede door de waarneming van subcutane ontstekingsreacties na injectie van aluminium bevattende vaccins. In een groep van Deense kinderen met persisterende huidreacties na vaccinaties werden 92% voor aluminium positief getest. Opmerkelijk bleek ook dat de ouders ondanks het advies om door te gaan met de vaccinatie van hun kinderen, een derde verdere vaccinaties achterwege liet of deze uitstelde [6]. Tot zeer recent werd titanium als een zwak allergeen beschouwd; bovendien zijn de patchtests met titanium nog niet goed gestandaardiseerd. Duidelijk is dat het meest gebruikelijke testmateriaal titaniumoxide een zeer lage test sensitiviteit heeft.



Figuur 1: Epicutaan allergologisch onderzoek. Het verrichten van contactallergologische diagnostiek lijkt relatief makkelijk te zijn. Maar verdergaande kennis van de geteste allergenen én een zorgvuldige uitvoering van de testen bepaalt de diagnostische waarde.

© Amsterdam UMC

Dermatoloog, Amsterdam UMC, locatie AMC

Op dit moment lijkt titaniumoxalaathydraat een waardevolle aanvulling voor de diagnostiek te zijn [7].

GEURSTOFFEN

Al meer dan 30 jaar is fragrance mix (FM) I de belangrijkste screeningmarker voor geurstofcontactallergieën. Recent Europees onderzoek toonde aan dat de prevalentie oploopt tot bijna 8%. Interessant is de significante toename van sensibilisatie voor FM I in de loop van de drie decennia voor vrouwen en voor mannen in de laatste 15 jaar. De klinische relevantie werd vastgesteld bij 78,2% van de FM I-positieve patiënten, zonder verschillen in de tijd [8]. De diagnostische waarde van FM I lijkt dus grotendeels ongeschonden, maar gelijktijdig testen met zowel FM I als SSO is zeker aan te bevelen. Een actueel onderwerp op het gebied van geurcontactallergie is de patchtest met geoxideerde terpenen, namelijk de hydroperoxiden van respectievelijk linalool (Lin-OOHs) en limoneen (Lim-OOHs) [3]. Maar ook etherische oliën vormen een belangrijke bron van blootstelling volgens talrijke casestudy's, maar ook omdat ze in aanzienlijke hoeveelheden worden gebruikt voor de formulering van parfums voor cosmetische producten of fijne parfums. Een gecombineerde studie van de North American Contact Dermatitis Group (NACDG) (2009-2014) en het Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) (2010-2014) bij respectievelijk 13.398 en 48.956 opeenvolgende patiënten identificeerde 1,4% van de patiënten positief voor één of meer natuurlijke extracten, maar niet voor één van de geurmarkeringen van de European baseline series. De meest belangrijke etherische oliën waren: Tantaal album, *Cananga odorata*, *Jasminum var.*, *Mentha piperita*, *Lavandula angustifolia* en *Melaleuca alternifolia*. Van belang is dat etherische oliën ook kunnen worden aangetroffen in producten die als 'natuurlijk' en 'geurstofvrij' aangeprezen worden.

CONSERVERINGSMIDDELEN

Biociden, die bijvoorbeeld gebruikt worden als conserveringsmiddel in cosmetische, huishoudelijke of industriële producten, zijn stevast ook sensibilisatoren. Het brede scala aan toepassingen in vergelijking met het vrij beperkte aantal beschikbare biociden, bijvoorbeeld die welke in de EU-verordening inzake cosmetische producten (EG 1223/2009, bijlage V) als conserveermiddelen zijn geregistreerd, leidt tot het probleem dat hetzelfde contactallergeen in diverse beroeps- en niet-beroepsmatige producten wordt aangetroffen, waardoor het moeilijk is om deze, wanneer ze eenmaal gesensibiliseerd zijn, te vermijden. De ongekennde 'epidemie' van contactallergie voor methylisothiazolinon (MI) blijft met een algemene prevalentie van 6% positieve reacties stabiel op een zeer hoog niveau [9]. Aangezien een groot deel van de bevolking gesensibiliseerd is, worden blootstellingen die verdergaan dan het oorspronkelijke oorzakelijke cosmetische middel relevanter en is de kruisreactiviteit met andere isothiazolinonen een belangrijk punt. Met betrekking tot dit laatste aspect is gebleken dat allergische reacties op octylisothiazolinon sterk samenhangen met extreme reacties op MI, wat duidt op kruisgevoeligheid, waarschijnlijk afhankelijk van de sensibiliserende dosis. De reacties op benzisothiazolinon waren daarentegen meestal onafhankelijk [10].



Figuur 2: Zorgvuldige inspectie van de epicutane allergologische testen toont vaak hetzelfde klinische beeld als in de klinische vraagstelling. Zo komen pustuleuze reacties in de plakproeven, zoals hier getoond, goed overeen met de klinische vraagstelling van deze patiënte met AGEPTen gevolge van voedingssupplementen met chromium. Copyright Amsterdam UMC

COSMETISCHE CONTACTALLERGENEN

ACD als gevolg van contactallergenen in cosmetica hebben vaak invloed op het gezicht, hetzij omdat ze direct op het gezicht worden aangebracht, hetzij omdat ze zich verspreiden of worden overgedragen op het gezicht, een voorbeeld hiervan zijn haarkleurmiddelen. Oxidatieve haarverven zijn een erkende bron van blootstelling aan krachtige contactallergenen, namelijk hun basisstoffen en koppelingstoffen. Gezien het feit dat veel consumenten, ook gesensibiliseerde, er de voorkeur aan geven hun haar toch te verven (ook al verwachten ze daarna symptomen van allergische contactdermatitis [11]), worden er alternatieve preventiestrategieën ontwikkeld. Een van de benaderingen is de ontwikkeling van vermoedelijk minder sensibiliserende derivaten van bijvoorbeeld p-fenyleendiamine (PPD). Hoewel soms ook zouten zoals PPD-dihydrochloride worden gebruikt, geeft men momenteel de voorkeur aan patchtesten met de vrije PPD-base, omdat PPD-dihydrochloride bij 1% in vaseline minder gevoelig is dan PPD 1% in vaseline. [12]

MEDISCHE HULPMIDDELEN

Glucosesensoren en insulinepompen zorgen voor een ongekennde nauwkeurigheid van de glycemische controle. Verschillende casusrapporten en casusreeksen wijzen echter op bijwerkingen van verschillende kunststofhars contactallergenen in deze systemen, die gedurende langere tijd op de huid blijven zitten en daardoor sensibilisatie kunnen bevorderen. Deze omvatten ACD als gevolg van cyanoacrylaten, zoals ethyl- en n-butylcyanoacrylaat en acrylzuur derivaten, in het bijzonder isobornylacrylaat, als bestanddeel van het zelfklevende deel van de glucosesensor [13]. ACD veroorzaakt door volledig uitgeharte polyurethaan kunststoffen zijn zelden een probleem. In het geval van een 23-jarige Amerikaanse vrouw die werd behandeld met Invisalign™ clear dental aligners (gemaakt van polyurethaan) ontwikkelden zich echter zowel urticaria met angio-oedeem als contactstomatitis, gediagnosticeerd als contactallergie door positieve patchtestreacties op zowel de aligner als op de bestanddelen diaminodifenylnmethaan en hexamethyleendiisocynaat [14].

LITERATUUR

1. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing—Recommendations on best practice. *Contact Dermat.* 2015;73:195–221.
2. Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, et al. Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. *Br J Dermatol.* 2016;174:319–329.
3. Wilkinson M, Gonçalo M, Aerts O, et al. The European baseline series and recommended additions. *Contact Dermat.* 2019, 80, 1-4.
4. Uter W, Larese Filon F, Rui F, et al. ESSCA results with nickel, cobalt and chromium, 2009–2012. *Contact Dermat.* 2016;75:117–121.
5. Horton E, Montgomery R, Wilkinson M. Allergic contact dermatitis caused by copper in a malachite necklace. *Contact Dermat.* 2017;77:120–121.
6. Salik E, Lovik I, Andersen KE, Bygum A. Persistent skin reactions and aluminium hypersensitivity induced by childhood vaccines. *Acta Derm. Venereol.* 2016;96:967–971.
7. de Graaf N, Feilzer A, Kleverlaan C, Bontkes H, Gibbs S, Rustemeyer T. A retrospective study on titanium sensitivity: Patch test materials and manifestations. *Contact Dermat.* 2018; 79(2):85-90
8. Bennike NH, Zachariae C, Johansen JD. Trends in contact allergy to fragrance mix I in consecutive Danish patients with eczema from 1986 to 2015: a cross-sectional study. *Br J Dermatol.* 2017;176:1035–1041.
9. Schwensen JF, Uter W, Bruze M, et al. The epidemic of methylisothiazolinone: a European prospective study. *Contact Dermat.* 2017;76:272–279.
10. Aalto-Korte K, Suuronen K. Patterns of concomitant allergic reactions in patients suggest cross-sensitization between octylisothiazolinone and methylisothiazolinone. *Contact Dermat.* 2017;77:385–389.
11. Vogel TA, Prins TM, Dijkstra A, Coenraads P-J, Schuttelaar MLA. The attitude of patients with *p*-phenylenediamine or 2,5-toluenediamine contact allergy to hair dyeing. *Contact Dermat.* 2017;76:358–361.
12. Young E, Svedman C, Zimerson E, Engfeldt M, Bruze M. Is *p*-phenylene diamine (PPD) a better marker of contact allergy to PPD-based hair dyes than its salt PPD dihydrochloride? *Contact Dermat.* 2016;75:59–61.
13. Herman A, Aerts O, Baeck M, et al. Allergic contact dermatitis caused by isobornyl acrylate in Freestyle® Libre, a newly introduced glucose sensor. *Contact Dermat.* 2017;77:367–373.
14. Awosika O, Kao S, Rengifo-Pardo M, Ehrlich A. Angioedema, stomatitis, and urticaria caused by contact allergy to invisalign. *Dermatitis.* 2017; 28:323–324

SAMENVATTING

Contactallergie is een veel voorkomende vorm van vertraagde type overgevoeligheid. De diagnose contactallergie wordt gesteld met de patchtest op basis van een gerichte anamnese. Onlangs is een Europese richtlijn gepubliceerd met een volledige maar beknopte beschrijving van de achtergrond, de indicatie, de techniek en de interpretatie van de patchtest [1]. Een grote epidemiologische studie toonde bij 27% van de representatieve steekproef in de algemene bevolking in 5 Europese landen positieve reacties op ten minste één van de contactallergenen van de *European baseline series* [2]. Deze testreeks omvat die meest relevante algemene contactallergenen. Meestal wordt de European baseline series, een set van 62 contactallergenen [3], aangevuld met speciale testreeksen van commerciële contactallergenen die zijn afgestemd op individuele blootstellingen (bijvoorbeeld haarcosmetica, rubber, harsen, metalen) om de kans op een positief, klinisch relevant resultaat te vergroten buiten de door de *European baseline series* aangeboden screening.

TREFWOORDEN

contactallergie – epidemiologie – metaal – cosmetica – medicinale hulpmiddelen

SUMMARY

Contact allergy is the most common form of delayed type hypersensitivity. The diagnosis of contact allergy is made with the patch test based on a targeted medical history. Recently a European guideline has been published with a complete but concise description of the background, indication, technique and interpretation of the patch test [1]. A large epidemiological study in 5 European countries showed that 27% of the representative sample of the general population had at least one positive reactions to contact allergens included in the European baseline series [2]. This series is tested in each patient, as it contains the most relevant contact allergens in the general population. Usually, this set of 62 contact allergens [3], is complemented by special test series of commercial contact allergens tailored to individual exposures (e.g. hair cosmetics, rubber, resins, metals) in order to increase the likelihood of positive clinically relevant results.

KEYWORDS

contact allergy – epidemiology – metal – cosmetics – medical devices

Gemelde belangenverstrengeling: geen

CORRESPONDENTIEADRES

Thomas Rustemeyer

E-mail: t.rustemeyer@amsterdamumc.nl