

ARTIKELN

Belangrijke veranderingen in de Europese basisserie voor epicutane allergietesten

A.C. de Groot

Correspondentieadres:
 Dr. Anton de Groot
 Schipslootweg 5
 8351 HV Waperveen
 Tel.: 0521 320332
 E-mail: antondegroot@planet.nl

Bij alle patiënten, bij wie op basis van de anamnese en lichamelijk onderzoek verdenking bestaat op contacteczeem, dient allergologisch onderzoek uitgevoerd te worden (epicutane allergietesten, plakproeven) met ten minste een basisreeks van allergenen. In Nederland wordt hiervoor meestal de Europese basisserie gebruikt (voorheen: de Europese standaardreeks), een reeks van dertig allergenen en mengsels daarvan. De Europese basisserie wordt vastgesteld door de European Environmental and Contact Dermatitis Research Group van de European Society of Contact Dermatitis (ESCD) en wordt regelmatig aangepast aan nieuwe inzichten. Een allergeen komt in principe in aanmerking voor opname in de basisserie, wanneer er bij het testen van groepen patiënten bij wie de verdenking op contacteczeem bestaat, een prevalentie van minimaal 0,5-1% positieve plakproefreacties gevonden wordt en wanneer dit allergeen alomtegenwoordig (ubiquitair) is en/of de plakproefreactie vaak klinisch relevant is. De huidige reeks wordt getoond in tabel 1 met de allergenen in de volgorde waarin ze meestal op de rug worden aangebracht.¹

Men dient zich overigens te realiseren, dat het testen van de basisreeks een absoluut minimum is. Bij verreweg de meeste patiënten moeten aanvullende testen gedaan worden, bijvoorbeeld met de eigen contactmaterialen (cosmetica, werkgerelateerde substanties) en/of aanvullende commercieel verkrijgbare reeksen zoals de kappersreeks, cosmeticareeks, medicamentenreeks, schoenenreeks, et cetera, of modificaties daarvan.

In de Europese basisserie zijn de afgelopen drie jaar enkele belangrijke wijzigingen doorgevoerd. Van het mengsel van methylisothiazolinon en methylchlor-

isothiazolinon (MCI/MI, beter bekend als Kathon™ CG) en van formaldehyde werden de concentraties verhoogd. Daarnaast zijn twee belangrijke allergenen toegevoegd: methylisothiazolinon (*sec*) en een mengsel van kleurstoffen die in kleding gebruikt worden. De achtergronden van deze wijzigingen worden besproken. Dit stelt de dermatologen in staat om - indien nodig - hun basisreeks om te zetten in de huidige Europese basisserie, alsmede om de achtergronden van deze veranderingen te begrijpen. De allergenen zijn verkrijgbaar van onder meer Chemotechnique (www.chemotechnique.se). De geadviseerde hoeveelheid van de in water opgeloste allergenen (MCI/MI, formaldehyde, methylisothiazolinon) is 15 µl bij het gebruik van Finn Chambers® en 20 µl voor Van der Bend® testkamertjes, waarvoor een micropipet gebruikt kan worden. Grotere hoeveelheden zouden theoretisch (het is niet onderzocht) kunnen leiden tot een toename van irritatiereacties en eventueel actieve sensibilisatie, dat wil zeggen dat men door de plakproef zelf gesensibiliseerd raakt. De testsubstanties moeten *direct voorafgaand aan de plakproeven* in de kamertjes worden aangebracht.

MENGSEL VAN METHYLCHLOORISOTHIAZOLINON EN METHYLISOTHIAZOLINON (MCI/MI)

Een mengsel van MCI/MI in een 3:1 verhouding wordt al decennia gebruikt als conserveermiddel in cosmetica, huishoudelijke producten, verven, metaalbewerkingsvloeistoffen en vele andere industriële applicaties. In de jaren tachtig van de vorige eeuw veroorzaakte dit conserveermiddel een 'epidemie' van contactallergie in Europa door zijn aanwezigheid in onder meer cosmetische producten.² Door wetgeving in de EU (lage toegestane hoeveelheden in cosmetica), daalde het aantal gevallen van contactallergie; niettemin werden tussen 1991 en 2008 in diverse studies prevalenties van 2-3% positieve reacties gevonden voor MCI/MI.^{3,4} MCI/MI werd in 1988 aan de Europese basisserie

toegevoegd in een concentratie van 100 ppm in water (0,01%). Kort daarna werd in een Zweedse studie aangetoond, dat met 200 ppm tweemaal zoveel positieve plakproefreacties worden gevonden.⁵ In een onderzoek uitgevoerd in het Verenigd Koninkrijk in 2005-2007, bleek dat 46% van de gevallen van contactallergie voor MCI/MI gemist worden, wanneer getest wordt met 100 ppm en niet met 200 ppm.⁶ In een Iers onderzoek, uitgevoerd in 2007-2010, steeg de prevalentie van positieve reacties van 1,6% in de periode dat getest werd met 100 ppm naar 3,8% toen men ging testen met de hogere concentratie.⁷ Een manco van beide studies is echter dat de patiënten niet *gelijktijdig* met beide concentraties getest werden. De European Environmental and Contact Dermatitis Research Group publiceerde in 2014 de resultaten van het testen van > 3300 patiënten in 8 Europese landen en één kliniek in de Verenigde Staten met zowel MI/MCI 100 ppm als 200 ppm in water. De frequentie van positieve reacties was 1,2% met 100 ppm (spreiding per centrum: 0-2,0%) versus 2,1% (spreiding: 0-3,3%) met de hogere concentratie. Van de patiënten die een positieve reactie hadden op 200 ppm, reageerde 56% niet op de lagere concentratie. De hogere testconcentratie veroorzaakte niet meer irritatiereacties dan 100 ppm en actieve sensibilisatie werd niet waargenomen.⁸ Grofweg kan dus gesteld worden dat met de hogere concentratie tweemaal zoveel allergische patiënten worden gedetecteerd. Op basis van deze studies is de concentratie van MCI/MI in de Europese basisserie in 2014 verhoogd van 100 naar 200 ppm.³

FORMALDEHYDE

Formaldehyde is een alom aanwezige substantie, zowel in consumentenproducten als in industriële applicaties.⁹ Het is opgenomen in de Europese basisserie in een concentratie van 1% in water. De indruk bestond dat met de 1% concentratie een aantal gevallen van contactallergie gemist wordt. In een Zweedse studie uit 2005-2006¹⁰ werden 1397 patiënten, bij wie verdenking bestond op contacteczeem, getest met zowel formaldehyde 1% als formaldehyde 2%. In totaal reageerden 68 patiënten (4,9%) positief op formaldehyde, waarvan 37 alleen op 2%, 29 op beide concentraties en twee hadden alleen positieve plakproefreacties op de 1% testconcentratie. Significant meer voor formaldehyde allergische patiënten werden dus ontdekt met de 2% concentratie.¹⁰ Een identieke studie werd vervolgens uitgevoerd in 2009-2010 door 9 centra in Europa en één in de Verenigde Staten.¹¹ In de onderzochte populatie van 3591 patiënten reageerden significant meer proefpersonen op de 2% oplossing (3,4%) dan op de lagere concentratie (1,8%).¹¹ Om uit te sluiten dat reacties op formaldehyde 2% bij patiënten die *niet* op 1% reageren berusten op irritatie (fout-positieve plakproefreacties) kregen 17 van hen een crème mee met daarin 2000 ppm formaldehyde, de maximaal toegestane hoeveelheid in *stay-on* cosmetica.¹² Deze patiënten brachten de

crème tweemaal daags aan op een gebied van 5x5 centimeter op de binnenzijde van één bovenarm. Voor de andere bovenarm kregen ze dezelfde crème mee met parabenen als conserveermiddel. Deze ROAT (*Repeated Open Application Test*) was positief bij 9 van de 17 patiënten met de formaldehydebevattende crème, terwijl er geen enkele positieve reactie was op het preparaat met parabenen. In een controlegroep van patiënten die noch allergisch waren voor formaldehyde, noch voor parabenen, waren alle ROATs negatief. De conclusie was dat contactallergie voor 2% formaldehyde klinisch relevant kan zijn.¹² Terzijde: men kan zich afvragen of de term 'klinisch relevant' hier correct is, maar wel is duidelijk aangetoond dat de reacties op 2% allergisch (kunnen) zijn.¹³ Gegeven deze onderzoeksresultaten adviseerde de European Society of Contact Dermatitis in 2013 om formaldehyde 1% in water in de Europese basisserie te vervangen door 2%, dat grofweg gezegd 2x zoveel allergische patiënten detecteert.¹⁴ Met de mogelijkheid van irritatiereacties moet rekening worden gehouden (dat gold overigens ook voor 1%). Tot op heden zijn er geen gevallen van plakproefsensibilisatie waargenomen.

TEXTIELKLEURSTOFFENMENGSEL (TEXTILE DYE MIX)

Contactallergie voor kleurstoffen komt regelmatig voor. Het gaat daarbij vooral om de zogeheten disperse kleurstoffen, die praktisch onoplosbaar zijn in water en worden gebruikt voor het verven van polyester en andere synthetische vezels voor onder meer kleding. In de Europese basisserie waren dergelijke kleurstoffen niet aanwezig. In de loop van de afgelopen 15 jaar is een mengsel ontwikkeld dat 8 disperse kleurstoffen bevat in een totale concentratie van 6,6% in petrolatum, het textielkleurstoffenmengsel ofwel *textile dye mix* (tabel 1).¹⁵ Dit mengsel is in een aantal studies toegevoegd aan de Europese basisserie om te onderzoeken of de frequentie van positieve reacties en de relevantie ervan toevoeging aan de basisserie rechtvaardigt.¹⁶⁻¹⁸ In 2011 werden 2907 patiënten getest met het mengsel en de bestanddelen ervan in 11 centra in 8 Europese landen en één centrum in de VS.¹⁶ Positieve plakproefreacties werden gezien bij 108 patiënten (3,7%, spreiding per centrum 2,1-6,9%). De meeste reacties werden veroorzaakt door dispers oranje 3 en dispers oranje 1. Bij 53% van de positieve reacties was er coreactiviteit met p-fenyleendiamine (mogelijke kruisreactiviteit op vooral dispers oranje 3, beide zijn zogeheten 'para'-stoffen, paragesubstitueerde nitrobenzenen). Klinische relevantie (het eczeem werd geheel of gedeeltelijk veroorzaakt door textielallergie) was aanwezig bij 31% van de patiënten met een positieve reactie op het mengsel; zij hadden vaak eczeem op de romp en in de hals.¹⁶ In een vergelijkbaar onderzoek werden bij 2,1% van Zweedse en 4,2% van Belgische patiënten positieve reacties op het textielkleurstoffenmengsel gezien.¹⁷ In een ander Zweeds onderzoek was het percentage

Tabel 1. De Europese basisserie (European baseline series) begin 2016.¹

Allergeen	Categorie	Concentratie
Kaliumbichromaat	metaal	0,5% pet.
<i>p</i> -Fenyleendiamine (vrije basis)	kleurstof in haarverf	1,0% pet.
Thiurammengsel <i>Tetramethylthiurammonosulfide (TMTM)</i> <i>Tetramethylthiuramdisulfide (TMTD)</i> <i>Tetraethylthiuramdisulfide (TETD)</i> <i>Dipentamethylethiuramdisulfide (DPTD)</i>	rubberhulpstof	1,0% pet. 0,25% 0,25% 0,25% 0,25%
Neomycinesulfaat	geneesmiddel	20% pet.
Cobaltchloride	metaal	1,0% pet.
Benzocaïne	geneesmiddel	5,0% pet.
Nikkelsulfaat	metaal	5,0% pet.
Clioquinol	geneesmiddel	5,0% pet.
Colofonium	lijmstof, indicator voor parfumallergie	20% pet.
Parabenenmengsel <i>Methylparabeen</i> <i>Ethylparabeen</i> <i>Propylparabeen</i> <i>Butylparabeen</i>	conserveermiddelen	16% pet. 4% 4% 4% 4%
<i>N</i> -Isopropyl- <i>N'</i> -phenyl- <i>p</i> -fenyleendiamine	rubberhulpstof	0,1% pet.
Lanoline alcoholen (wolalcoholen)	basisbestanddeel van zalven en cosmetica	30% pet.
Mercaptomengsel <i>N</i> -Cyclohexylbenzothiazylsulfenamide <i>Mercaptobenzothiazol</i> <i>Dibenzothiazyldisulfide</i> <i>Morpholinylmercaptobenzothiazol</i>	rubberhulpstof	2,0% pet. 0,5% 0,5% 0,5% 0,5%
Epoxyhars	kunsthars	1,0% pet.
Myroxylon pereirae (perubalsem)	indicator voor parfumallergie	25% pet.
<i>p</i> -tert-Butylfenolformaldehydehars	lijmstof	1,0% pet.
Mercaptobenzothiazol	rubberhulpstof	2,0% pet.
Formaldehyde	conserveermiddel	2,0% water
Parfummengsel I <i>Cinnamylalcohol</i> <i>Cinnamaldehyde</i> <i>Hydroxycitronellal</i> <i>Amylcinnamaldehyde</i> <i>Geraniol</i> <i>Eugenol</i> <i>Isoeugenol</i> <i>Evernia prunastri extract (eikenmos absoluut)</i>	parfumgrondstoffen	8,0% pet. 1,0% 1,0% 1,0% 1,0% 1,0% 1,0% 1,0% 1,0%
Sesquiterpeenlactonmengsel <i>Alantolacton</i> <i>Dehydrocostuslacton en costunolide</i>	plantenallergenen	0,1% pet 0,033% 0,067%
Quaternium-15	conserveermiddel	1,0% pet.
Primine	allergeen in primula	0,01% pet.
Methylchlorisothiazolinon/methylisothiazolinon 3:1	conserveermiddel	0,02% water
Budesonide	corticosteroidgeneesmiddel	0,01% pet.
Tixocortolpivalaat	corticosteroidgeneesmiddel	0,1% pet.
Methyl dibroomglutaronitril	conserveermiddel	0,5% pet.
Parfummengsel II <i>Hydroxyisohexyl 3-cyclohexeencarboxaldehyde</i> <i>Citral</i> <i>Farnesol</i> <i>Coumarine</i> <i>Citronellol</i> <i>Hexylcinnamaldehyde</i>	parfumgrondstoffen	14% pet. 2,5% 1,0% 2,5% 2,5% 0,5% 5,0%
Hydroxyisohexyl 3-cyclohexeencarboxaldehyde	parfumgrondstof	5,0% pet.
Methylisothiazolinon	conserveermiddel	0,2% water
Textielkleurstoffenmengsel <i>Dispers blauw 35</i> <i>Dispers blauw 106</i> <i>Dispers blauw 124</i> <i>Dispers geel 3</i> <i>Dispers oranje 1</i> <i>Dispers oranje 3</i> <i>Dispers rood 1</i> <i>Dispers rood 17</i>	kleurstof in kleding	6,6% pet. 1,0% 0,3% 0,3% 1,0% 1,0% 1,0% 1,0% 1,0%

pet.: petrolatum

positieve reacties 2,5 in een groep van 2122 patiënten, getest in 2011.¹⁸ De meeste reacties waren op dispers oranje 3 en disperse oranje 1. Van alle patiënten die op het textielkleurstoffenmengsel reageerden, had 58% ook een positieve plakproefreactie op p-fenyleendiamine. Bij 35% werd de reactie op het mengsel als klinisch relevant beschouwd.¹⁸

Op basis van deze gegevens heeft de ESCD in 2015 het advies gegeven om het textielgrondstoffenmengsel 6,6% in petrolatum aan de Europese basisserie toe te voegen.¹⁵ Irritatie-reacties zijn zeldzaam en actieve sensibilisering is niet geobserveerd. Overigens worden de kleurstoffen uit het mengsel zelf zelden in kleding gebruikt. De kleurstoffen zijn echter niet puur en bevatten chemische stoffen die waarschijnlijk ook in kleding voorkomen of die kunnen kruisreageren met textielkleurstoffen. Het mengsel moet dus als een *indicator* voor textielallergie beschouwd worden.

Patiënten met een relevante reactie op het mengsel hebben vaak eczeem op de heupen, dijen, billen, hals, oksels, gezicht, plooiën, en rond de genitalia. Handeczeem komt ook voor, met name bij beroepscontactallergie voor kleurstoffen. Naast eczematieuze reacties kunnen ook prurigobeelden, voorbijgaande of persisterende op urticaria gelijkende reacties en diffuse jeuk voorkomen.¹⁵ Omdat het zelden mogelijk is om de kleurstoffen in specifieke kleren te bepalen, kunnen slechts algemene adviezen met betrekking tot kleding gegeven worden.

Alle kleding die vervaardigd is van katoen, wol, zijde of linnen is veilig, deze bevat nooit disperse kleurstoffen. Met betrekking tot kleding van polyester of andere synthetische vezels kan gesteld worden dat kleren met een lichte kleur veiliger zijn dan donkergekleurde. Dat geldt zeker ook voor ondergoed.¹⁵

METHYLISOTHIAZOLINON

Sinds de late jaren 1970 is methylisothiazolinon (MI) gebruikt als conserveermiddel in een 1:3 mengsel met methylchlorisothiazolinon (MCI/MI) in cosmetica, huishoudelijke producten en diverse industriële applicaties (zie hierboven). Dit gaf aanleiding tot een 'epidemie' van contactallergie voor MCI/MI in de jaren 1980.² De meeste gevallen waren veroorzaakt door de gechlorideerde component; aangenomen werd dat MI allergologisch veilig was. Methylisothiazolinon *alleen* kwam in gebruik aan het begin van dit millennium, vooral in industriële producten zoals verf, lak, vernis, poetsmiddelen, schoonmaakmiddelen, printinkt en metaalbewerkingsvloeistoffen. Al snel werden de eerste gevallen van contactallergie beschreven (en onlangs nog in dit tijdschrift).¹⁹ In 2005 werd MI toegestaan in een maximale concentratie van 100 ppm in cosmetica in de EU. Vijf jaar later werden de eerste patiënten met cosmeticumallergie door MI gezien en daarna werd vanuit vele Europese landen een snelle stijging van contactallergie voor MI gerapporteerd, vooral door het gebruik van cosmetica, met prevalenties van positieve plakproefreacties van tussen de 6 en 12% in groepen patiënten bij wie verdenking bestond op

contacteczeem. Gelijktijdig steeg de prevalentie van allergie voor MCI/MI, veroorzaakt door primaire MI-sensibilisatie. Veel patiënten, die allergisch zijn voor methylisothiazolinon, worden echter niet ontdekt door een positieve reactie op MCI/MI in de Europese basisserie, vanwege een te lage concentratie van MI daarin. Derhalve adviseerde de European Society of Contact Dermatitis in 2013 om MI in een waterige oplossing van 2000 ppm (0,2%) aan de Europese basisserie toe te voegen.²⁰ MI is momenteel een van de meest frequente contactallergenen, zodat dit onderwerp in een van de volgende nummers van dit tijdschrift apart besproken zal worden.

LITERATUUR

- Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Birchler A, Bruze M, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing – recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015;73:195-221.
- De Groot AC, Herxheimer A. Isothiazolinone preservative: cause of a continuing epidemic of cosmetic dermatitis. *The Lancet* 1989;i:314-6.
- Bruze M, Goossens A, Isaksson M. Recommendation to increase the test concentration of methylchlorisothiazolinone/methylisothiazolinone in the European baseline patch test series – on behalf of the European Society of Contact Dermatitis and the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis* 2014;71:35-40.
- Svedman C, Andersen KE, Brandão FM, Bruynzeel DP, Diepgen TL, Frosch PJ, et al. Follow-up of the monitored levels of preservative sensitivity in Europe. Overview of the years 2001-2008. *Contact Dermatitis* 2012;67:312-4.
- Färm G, Wahlberg JE. Isothiazolinones (MCI/MI): 200 ppm versus 100 ppm in the standard series. *Contact Dermatitis* 1991;25:104-7.
- Davies E, Orton D. Identifying the optimal patch test concentration for methylchlorisothiazolinone and methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis* 2009;60:288-9.
- Higgins E, Kirby B, Rogers S, Collins P. Methylchlorisothiazolinone and methylisothiazolinone allergic contact dermatitis and the effect of patch test concentration. *Dermatitis* 2013;24:73-6.
- Bruze M, Isaksson M, Grubberger B, Andersen KE, Gonçalo M, Goossens A, et al. Patch testing with methylchlorisothiazolinone/methylisothiazolinone 200 ppm aq. detects significantly more contact allergy than 100 ppm. A multicentre study within the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis* 2014;71:31-4.
- Groot AC de, Flyvholm M-A, Lensen GJ, Menné T, Coenraads P-J. Formaldehyde en formaldehydedonoren. I. Formaldehyde, een lastig contactallergeen. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2009;19:350-5.
- Hauksson I, Pontén A, Grubberger B, Isaksson M, Bruze M. Routine diagnostic patch-testing with formaldehyde 2.0% (0.6 mg/cm²) may be an advantage compared to 1.0%. *Acta Derm Venereol* 2010;90:480-4.
- Pontén A, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Giménez-Arnau AM, Gonçalo M, et al. Patch testing with 2.0% (0.60 mg/cm²) formaldehyde instead of 1.0% (0.30 mg/cm²) detects significantly more contact allergy. *Contact Dermatitis* 2013;68:50-3.



12. Hauksson I, Pontén A, Gruwberger B, Isaksson M, Bruze M. Clinically relevant contact allergy to formaldehyde may be missed by testing with formaldehyde 1.0%. *Br J Dermatol* 2011;164:568-72.
13. Groot AC de. Contact allergy to formaldehyde (Commentaar op uitnodiging van de redactie). *Br J Dermatol* 2011;164:463.
14. Pontén A, Goossens A, Bruze M. Recommendation to include formaldehyde 2.0% aqua in the European baseline patch test series. *Contact Dermatitis* 2013;69:372-4.
15. Isaksson M, Ryberg K, Goossens A, Bruze M. Recommendation to include a textile dye mix in the European baseline series. *Contact Dermatitis* 2015;73:15-20.

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

SAMENVATTING

In de afgelopen drie jaar zijn er enkele belangrijke wijzigingen aangebracht in de Europese basisserie, de reeks van allergenen die bij iedereen, bij wie verdenking bestaat op contacteczeem, epicutaan wordt getest. Van het mengsel van methylisothiazolinon en methylchlorisothiazolinon werd de concentratie verhoogd van 100 naar 200 ppm (*parts per million*, delen per miljoen, [0,02%]) en die van formaldehyde van 1 naar 2%, beide in waterige oplossing. Met de lagere concentraties werd de contactallergie bij sommige patiënten niet ontdekt (fout-negatieve reacties), terwijl deze wel een positieve plakproefreactie laten zien op de hogere concentraties. Daarnaast zijn twee belangrijke allergenen toegevoegd: methylisothiazolinon (*sec*) en een mengsel van acht dispersieve kleurstoffen die in kleding worden gebruikt. De achtergronden van deze wijzigingen worden besproken en de volledige Europese basisserie getoond. Aan alle dermatologen wordt het advies gegeven om – indien nodig – hun basisreeks aan te passen en om te zetten in de huidige Europese basisserie.

TREFWOORDEN

Europese basisserie – allergisch contacteczeem – textielkleurstoffenmengsel – formaldehyde – methylisothiazolinon – methylchlorisothiazolinon

SUMMARY

In the past three years, some important changes have been implemented in the European baseline series, the series of allergens which are routinely tested in all patients with a suspected contact dermatitis. The concentration of the mixture of methylisothiazolinone and methylchlorisothiazolinone has been increased from 100 to 200 ppm (*parts per million* [0.02%]) and that of formaldehyde from 1 to 2%, both in aqueous solution. When using the lower concentrations, some allergic patients remained unidentified (*false-negative reactions*), whereas they do react with a positive patch test to the higher concentrations. In addition, two important allergens have been added to the baseline series: methylisothiazolinone (*sec*) and a mixture of dyes which may be present in clothes (textile dye mixture). The rationale for these changes is discussed and the complete European baseline series is shown. It is advised that all dermatologists – if necessary – conform their baseline series to the current European baseline series.

KEYWORDS

European baseline series – allergic contact dermatitis – textile dye mix – formaldehyde – methylisothiazolinone – methylchlorisothiazolinone