



Veranderingen in contactallergie in Europa in de laatste 25 jaar

Thomas Rustemeyer

Contactallergie is een vertraagde type IV-overgevoeligheidsreactie die ontstaat na herhaalde blootstelling aan allergenen. Het blijft een belangrijk probleem in de dermatologie, met een prevalentie van 20 tot 27 procent in de algemene Europese populatie. De afgelopen vijftig jaar hebben zich significante verschuivingen voorgedaan in het spectrum van allergenen, beïnvloed door wetgeving, consumententrends, technologische innovaties en de introductie van nieuwe chemische stoffen. Dit artikel tracht een overzicht te geven van deze veranderingen, gebaseerd op Europese surveillancegegevens (ESSCA), populatiestudies en klinische trends.

HISTORISCHE CONTEXT

In de jaren negentig domineerden klassieke allergenen zoals nikkel, chromaten en geurstoffen. De introductie van de EU-Nikkelrichtlijn in 2001 markeerde een belangrijk keerpunt, gevolgd door strengere regulering van conserveermiddelen via REACH. Tegelijkertijd leidde de opkomst van cosmetische trends, zoals gelnagels en het gebruik van 'natuurlijke' producten, en nieuwe industriële materialen tot een verschuiving in het allergenenspectrum. Deze veranderingen weerspiegelen niet alleen de invloed van wetgeving, maar ook de dynamiek van de markt en het consumentengedrag.



Afbeelding 1. Allergisch contactdermatitis door gelnagels.

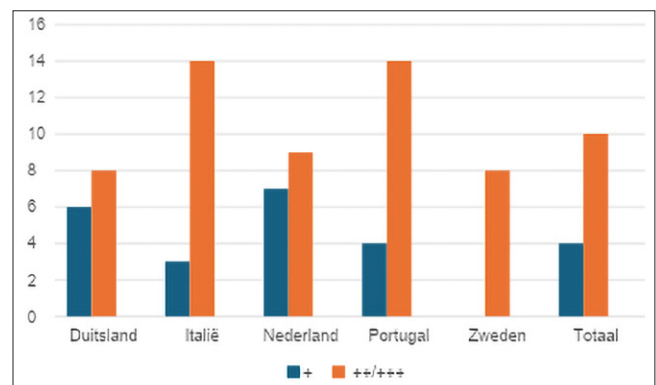
METHODOLOGIE EN SURVEILLANCE

De belangrijkste bron voor trenddata is het European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA), dat sinds 2001 patchtestresultaten verzamelt uit meer dan vijftig dermatologische centra in dertien Europese landen. Deze gege-

vens worden gebruikt, deels aangevuld met populatiestudies zoals EDEN en nationale registraties, om de Europese baseline serie voortdurend aan te passen aan alle ontwikkelingen. De meest recente aanpassingen om nieuwe allergenen op te nemen waren onder andere de hydroperoxiden van limoneen en linalool in 2016 en propolis in 2019. Aan de aanbevolen additionele basale testreeks werden in 2023 nog sorbitaansesquioleaat 20% in vaseline en zijn bestanddeel sorbitaanmonooleaat 5% in vaseline toegevoegd.

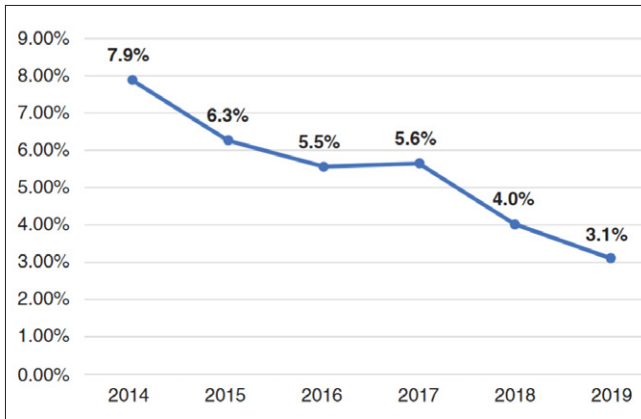
TRENDS IN ALLERGENEN

De afgelopen vijftig jaar is een duidelijke afname zichtbaar van klassieke allergenen zoals nikkel, chromaten en kobalt. Ondanks de EU-Nikkelrichtlijn blijft nikkel het meest voorkomende allergeen, maar de prevalentie daalde bij jonge vrouwen van bijna twintig procent naar elf procent. In landen met strenge wetgeving, zoals Denemarken en Zweden, is de daling sterker dan in Zuid-Europa (figuur 1). Chromaten en

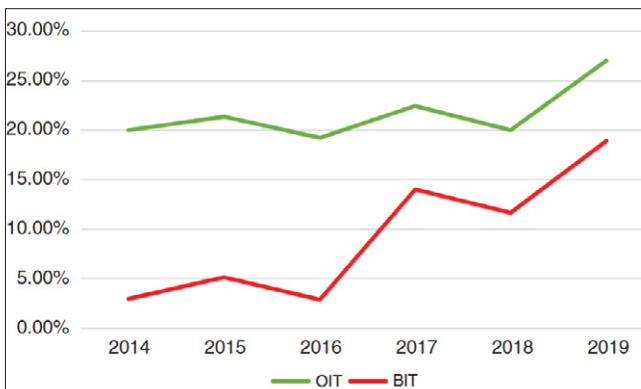


Figuur 1. Prevalentie van positieve huidtestreacties voor nikkel in verschillende Europese landen in 2010 (Schuttelaar et al, 2018). Sindsdien is in het bijzonder onder jongeren een sterke afname te zien, dit werd met name in de Scandinavische landen gezien.

Dermatoloog, Amsterdam UMC



Figuur 2. Ontwikkeling van sensibilisaties voor methylisothiazolinone in Belgisch onderzoek tussen Januari 2014 en December 2019. Deze daling lijkt uit de aangescherpte Europese wetgeving voort te komen (Herman et al., 2021).



Figuur 3. Terwijl de sensibilisaties voor methylisothiazolinone zijn gedaald stegen de concomitante reacties voor de andere isothiazolinone conserveermiddelen octylisothiazolinone (OIT) en benzisothiazolinone (BIT) sterk aan (Herman et al, 2021). Zo lijkt zich door de Europese regelgeving het probleem te verplaatsen van methylisothiazolinone naar de vooralsnog niet gereguleerde andere isothiazolinonen.

kobalt vertonen eveneens een dalende trend, vooral door verbeterde arbeidsveiligheid en vervanging in cement en metaalindustrie, hoewel beroepsmatige blootstelling in de bouw en metaalbewerking relevant blijft.

Tegelijkertijd zien we een sterke opkomst van nieuwe allergenen. Isothiazolinonen, zoals methylchloroisothiazolinone en methylisothiazolinone, stegen explosief tussen 2010 en 2015 door hun gebruik in cosmetica en industriële producten. Na restricties daalde de prevalentie, maar nog steeds test vier tot zes procent van de patiënten positief (figuur 2 en figuur 3).

Acrylaten vormen een ander groeiend probleem, vooral bij gebruikers van gelnagels, medische hulpmiddelen (zoals insuline-infuussystemen en glucosemeters bij mensen met diabetes) en tandheelkundige materialen (afbeelding 2 en 3).

Ondanks EU-regulering blijft de klinische relevantie groot. Dit geldt voor consumenten c.q. patiënten als ook voor profes-



Afbeelding 2. Subacut eczeem door een glucosesensor, beperkt tot de applicatieplaats van de pleister.



Afbeelding 3. Verschillende eczeemplekken op de plaatsen van eerdere applicaties van de infusieset.

sionals zoals nagelstylisten en tandtechnici. Ook natuurlijke extracten zoals propolis zijn in opkomst; sinds opname in de baseline serie in 2019 is de prevalentie in sommige centra gestegen tot bijna tien procent, vaak in combinatie met sensibilisaties voor geurstoffen.

Geurstoffen blijven een constante factor. Fragrance mix I en II en hydroperoxiden van limoneen en linalool vertonen stabiele hoge cijfers van zes tot acht procent, ondanks IFRA-richtlijnen. Balsam of Peru blijft vooral in Zuid-Europa een belangrijk allergeen.

INVLOED VAN WETGEVING EN INDUSTRIE

Wetgeving heeft een duidelijke impact gehad op het allergenspectrum. De EU-Nikkelrichtlijn heeft geleid tot een significante daling van piercing-gerelateerde allergie, maar niet alle consumentenproducten vallen onder deze regelgeving. REACH heeft de blootstelling aan methylisothiazolinone verminderd, maar vervangende stoffen zoals benzisothiazolinone en octylisothiazolinone nemen toe. Labeling en transparantie blijven een probleem, vooral bij medische hulpmiddelen, wat recent heeft geleid tot oproepen voor verplichte samenstellingsinformatie.

DEMOGRAFISCHE EN GEOGRAFISCHE VERSCHILLEN

Er bestaan duidelijke verschillen tussen bevolkingsgroepen. Vrouwen hebben nog steeds drie tot vijf keer hogere kans op nikkelallergie door het gebruik van sieraden en cosmetica. Jongere cohorten tonen hogere prevalentie van acrylaten en geurstoffen, terwijl ouderen vaker allergisch zijn voor medicamenteuze contactallergenen en allergenen in medische hulpmiddelen. Geografisch gezien is sensibilisatie voor nikkel en geurstoffen hoger in Zuid-Europa, terwijl Noord-Europa lagere cijfers laat zien dankzij strengere toepassing van de bestaande wetgeving.

NIEUWE INZICHTEN IN PATHOFYSIOLOGIE

Contactallergie is een T-cel-gemedieerde reactie waarbij contactallergenen zich binden aan lichaamseigen proteïnen, gevolgd door presentatie aan Langerhanscellen en activatie van specifieke T-cellen. Deze immunologische cascade kan leiden tot het ontstaan van allergisch contacteczeem, vaak verergerd door herhaaldelijke of chronische blootstelling. In de classificatie van Geel en Coombs uit 1963 werd dit een type-IV allergische reactie genoemd. De klinische ervaringen en immunologische inzichten van de laatste jaren hebben geleerd dat de grote diversiteit aan klinische presentaties en aan betrokken immunologische mechanismen op verschillende pathofysiologische processen berusten. Dit heeft geresulteerd in het beter herkennen van hierbij behorende klinische symptomen en ziektes. Zo werd in 2023 een nieuwe indeling van de type-IV allergische reacties voorgesteld. Hierbij is de type-IVa de klassieke vorm met contactallergische eczeemreacties. Dezelfde immunologische mechanismen zijn ook relevant bij verschillende ernstige geneesmiddelreacties zoals de toxische epidermolysen en de chronische fase van overgevoeligheidspneumonitis, coeliakie en niet-type-2-endotypen van astma, allergische rinitis en atopisch dermatitis. Bij deze klinische beelden zijn 'memory'-Th1- en Tc1-cellen betrokken. Deze cellen produceren grote hoeveelheden IFN- γ , TNF- α en lymfotoxine en dragen bij aan ziektemechanismen zoals granuloomvorming, IgG1- en IgG3-synthese door B-cellen en T-cel-cytotoxiciteit. De type IVb-overgevoeligheidsreacties zijn kenmerkend voor eiwit-contactdermatitis en een deel van de contactallergische reacties, maar ook voor chronische luchtwegontsteking bij allergische rinitis, sinusitis en astma, eosinofiele oesofagitis en bij het type-2 endotype van atopisch eczeem. Hierbij speelt een type-2-immunrespons de belangrijkste rol. Belangrijke spelers in deze reacties zijn Th2-cellen en eosinofielen. De betrokken cytokines, zoals IL-4, IL-5, IL-13

en IL-31, zorgen voor inflammatie. Dit resulteert in de mobilisatie en activatie van eosinofielen, mestcellen en basofielen en voor IgE-synthese. Bij type IVc-reacties spelen cellen die voornamelijk IL-17 produceren de hoofdrol. Dit zijn met name Th17, Tc17 en ILC3 cellen. Deze cellen produceren IL-17 dat lokale effectorcellen van het aangeboren immuunsysteem aanzet tot het maken van pro-inflammatoire cytokines en chemokines. Deze stoffen rekruteren onder andere neutrofielen. Neutrofieleninfiltratie is dus kenmerkend voor type-IVc-overgevoeligheid. Vervolgens ontstaat weefselschade door de sterke enzymuitscheidingen ('respiratory burst', en 'neutrophil extracellular traps'). Het type-IVc ontstekingsmechanisme wordt gezien bij diverse geneesmiddelreacties zoals AGEF, maar ook bij pustuleuze ontstekingen van contactallergisch en atopisch eczeem en neutrofiel astma.

KLINISCHE IMPLICATIES EN PREVENTIE

De complexiteit van allergieprofielen neemt toe. Polyallergie komt steeds vaker voor, waarbij tot vijftien procent van de patiënten meer dan drie positieve reacties vertoont. Allergie voor medische hulpmiddelen, zoals pleisters en lijmen, neemt sterk toe. Hierbij komt ook de toepassing van dezelfde of kruisreagerende allergenen in consumentenproducten en medisch/technische producten wat het mijden lastiger maakt en de klinische impact van een opgelopen sensibilisatie verhoogd. Voor dermatologen blijft patchtesten de gouden standaard. Het zorgvuldige testen van de actuele basale testreeksen is noodzakelijk, deze dienen zo nodig aangevuld te worden met specifieke reeksen of allergenen en eigen materiaal van de patiënten. Preventie vraagt om strengere regulering van conserveermiddelen en acrylaten, educatie van professionals zoals nagelstylisten en tandtechnici, en consumentenvoorlichting over het allergene potentieel van 'natuurlijke' producten.

TOEKOMSTIGE UITDAGINGEN

Nieuwe technologieën zoals 3D-printmaterialen, biopolymere en nanodeeltjes kunnen nieuwe allergenen introduceren. Duurzaamheidstrends en de populariteit van natuurlijke producten leiden tot meer blootstelling aan botanische allergenen zoals sesquiterpeenlactonen. Digitalisering van surveillance, met AI-gestuurde trendanalyse, zal essentieel zijn om toekomstige ontwikkelingen tijdig te signaleren.

CONCLUSIE

De laatste vijftientig jaar tonen een duidelijke verschuiving van klassieke metalen naar complexe mengsels van conserveermiddelen, geurstoffen en biopolymeren. Europese wetgeving heeft effect gehad, maar nieuwe uitdagingen blijven ontstaan. Voor dermatologen is voortdurende alertheid en actualisering van patchtestreeksen essentieel om diagnostiek en preventie op peil te houden. Contactallergie is niet één uniforme immunologische entiteit, maar een spectrum van type IV-reacties. Het herkennen van deze subtypen helpt dermatologen bij het begrijpen van klinische variatie en het kiezen van gerichte behandelingen. Tegelijkertijd blijft epidemiologische surveillance en preventie essentieel om de last van contactallergie in Europa te verminderen.

Allergie								
Inflammatie / Immuunsysteem-gedreven						Weefsel-gedreven mechanismen		Directe reactie op chemicaliën
Antilichaam-gemedieerd			Cel-gemedieerd					
Type-I Direct	Type-II Cytotoxisch	Type-III Immuuncomplexen	Type-IVa T1	Type-IVb T2	Type-IVc T3	Type-V Epitheliaal	Type-VI Metabool	Type-VII
B-cellen: IgE Th2, ILC-2 Cytokines: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13. Mestcellen, basofielen, eosinofielen.	B-cellen: IgM, IgG Th1 Neutrofielen, macrofagen, NK cellen (ADCC). Complement-afhankelijke cytotoxiciteit.	B-cellen: IgM, IgG Immuuncomplexen Complement, basofielen, mestcellen, trombocyten. Neutrofielen, macrofagen, monocytten.	Th1, ILC1, Tc1, NK Cytokines: TNF- α , IFN- γ , granzyme B, perforines. Macrofagen (granulomen).	Th2, ILC2, Tc2, NK-T Cytokines: IL-4, IL-5, IL-9, IL-13, IL-31. Eosinofielen, B-cellen, mestcellen, basofielen.	Th17, ILC3, Tc17 Cytokines: IL-17, IL-22, IL-23 Neutrofielen.	Epitheliale barrière defecten, 'leaky junctions' Celveranderingen in gladde spiercellen, muuzeuze klieren, neuro-immuun-interacties. Immuunmodulatie (alarminen: TSLP, IL-25, IL-33). Epigenetische impact.	Metabool-geïnduceerde immuun-dysregulatie, korteketenvezuren ('SCFAs') en andere microbioom metaboliëten.	Directe cellulaire en inflammatoire respons op chemische verbindingen.
AR/ARC, astma, AD, acute urticaria, angio-oedeem, voedselallergie, gif-allergie, medicatieallergie	Medicatie-geïnduceerde cytopenie	Acute fase van hyper-sensitiviteitspneumonitis, medicatie-geïnduceerde vasculitis, serumziekte / Arthusreactie	ACD, acute fase van hypersensitiviteitspneumonitis, coeliakie, astma, AR/ARC, CRS, AD, medicatieallergie (zoals TEN, SJS, EEM, MPE)	Astma, AR/CRS, AD (T2-endotypen), EoE, voedselallergie, medicatieallergie (DRESS)	Neutrofiele astma, AD, medicatieallergie (AGEP)	Astma, AR/ARC, CRS, AD, FPIES, EoE, coeliakie	Obesitas & astma, histamine-gedreven afwijkingen	AERD, idiosyncratische reacties

Tabel 1. De nieuwe nomenclatuur van allergische ziekten

Overgevoeligheid verwijst naar een ongewenste, oncomfortabele of schadelijke reactie die voortkomt uit een disfunctie van weefselcellen of een overreactie van het immuunsysteem. Allergie is een abnormale of overdreven reactie op exogene stimuli die verschillende soorten overgevoeligheidsreacties omvat waarbij antilichamen, door immuuncellen gemedeerde, door weefsel gedreven of metabole mechanismen betrokken zijn, resulterend in de ontwikkeling van huid-, ademhalings-, oog-, gastro-intestinale en andere symptomen, inclusief anafylaxie. ACD, allergische contactdermatitis; AD, atopische dermatitis; ADCC, antilichaam-afhankelijke cellulaire cytotoxiciteit; AERD, aspirine-verergerde respiratoire aandoeningen; AGEP, acute gegeneraliseerde exanthemateuze pustulosis; AR, allergische rhinitis; ARC, allergische rhinoconjunctivitis; B, B-lymfocyten; CRS, chronische rhinosinusitis; DRESS, ernstige geneesmiddelreactie met eosinofilie en systemische symptomen; EoE, eosinofiele oesofagitis; FPIES, voedselproteïne-geïnduceerd enterocolitisyndroom; IFN- γ , interferon-gamma; Ig (E, G, M), immunoglobuline (type E, G, M); IL, interleukine; ILC1/2/3, aangeboren lymfoïde cellen type 1/2/3; NK, natuurlijke killer cel; NK-T, natuurlijke killer T-cel; SJS, syndroom van Stevens-Johnson; T1/T2/T3, type 1/2/3 immuunrespons; Tc1/2/17, T cytotoxische lymfocyt type 1/2/17; TEN, toxische epidermale necrolyse; Th, T-helperlymfocyten; TSLP, thymisch stromale lymfopoëtiëne; TNF- α , tumornecrosefactor- α .

LITERATUUR

- Wilkinson SM, et al. The European baseline series and recommended additions: 2023. *Contact Dermatitis*. 2022;88(2):87-92.
- Uter W, et al. Patch test results with the European baseline series, 2019/20. *Contact Dermatitis*. 2022;87(4):343-355.
- Aerts O, Rustemeyer T. Contactallergie anno 2024: unde venimus et quo tendimus? *Ned Tijdschr Dermatol Venereol*. 2024;34(9):17-21.
- Schuttelaar MLA, et al. Prevalence of contact allergy to metals in the European general population. *Contact Dermatitis*. 2018;79(1):1-9.
- Schwensen JFB, et al. Current frequency of contact allergy to isothiazolinones across Europe. *Contact Dermatitis*. 2024;91(4):271-277.
- Ahlström MG, et al. Prevalence of nickel allergy in Europe following the EU Nickel Directive. *Contact Dermatitis*. 2017;76(1):1-9.
- Johansen JD, et al. Fragrance contact allergy: A review of current data. *Contact Dermatitis* 2020;83(2): 65-76.
- Thyssen JP, et al. Trends in preservative allergy in Europe. *British Journal of Dermatology*. 2021;185(3):563-572.
- Jutel M, et al. Nomenclature of allergic diseases and hypersensitivity reactions: Adapted to modern needs: An EAACI position paper. *Allergy*. 2023 Nov;78(11):2851-2874.
- EECDRG Annual Report 2023. European Environmental and Contact Dermatitis Research Group.
- IFRA Standards. (2024). International Fragrance Association guidelines for allergen reduction.
- European Chemicals Agency (ECHA). (2024). REACH regulation updates on cosmetic preservatives.

CORRESPONDENTIEADRES

Thomas Rustemeyer
E-mail: t.rustemeyer@amsterdamumc.nl