

Nieuwe, positieve plakproefreacties op dag 7: de toegevoegde waarde van de plakproef-aflezing op dag 7

New positive patch test reactions on day 7: the additional value of the day 7 patch test reading

drs. C.C.A. van Amerongen¹, dr. M.L.A. Schuttelaar²

SAMENVATTING

Het niet uitvoeren van een dag (D) 7-plakproef-aflezing kan resulteren in het missen van nieuwe (laat) positieve reacties. Patiëntkarakteristieken en allergengroepen kunnen geassocieerd zijn met de ontwikkeling van nieuwe, positieve D7-reacties. Plakproefuitslagen tussen 2008-2018 van 3.292 patiënten, getest met de Europese basisreeks, werden geanalyseerd. Positieve reacties werden uitgesplitst in positief op D3 of nieuwpositief op D7. In totaal lieten 447 patiënten (13,6%) een nieuwpositieve reactie zien op D7. Uit een univariabele regressieanalyse bleek dat de groep patiënten tussen 18-30 jaar negatief geassocieerd was met nieuwpositieve D7-reacties. Voor geslacht, constitutioneel eczeem en arbeidsgelateerd contacteczeem werden geen associaties gevonden. Topicale corticosteroïden ('odds ratio' [OR]: 1,87; 95%-BI: 1,09-3,21) en overige 'topicals' (OR: 2,60; 95%-BI: 1,92-3,51) bleken significant geassocieerd met nieuwe, positieve D7-reacties. Een D7-aflezing is dus van toegevoegde waarde, vooral voor topicale corticosteroïden en overige 'topicals.'

(NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2020;20(4):138-42)

SUMMARY

Not performing a day (D) 7 patch test reading, might result in positive patch test reactions being missed. Patient characteristics and allergen groups could be associated with new positive D7 reactions. Data were analysed from 3,292 patients who were consecutively patch tested between 2008-2018 with the extended European baseline series. Patch test readings were performed on D3 and D7. Positive reactions were categorized into positive on D3 or new positive on D7. In total, 447 patients (13.6%) showed new positive D7 reactions. In univariable regression analysis, age between 18-30 years showed a negative association with new positive D7 reactions. No associations were found between sex, atopic dermatitis and occupational dermatitis and a new positive D7 reaction. Significantly more D7 positive reactions were seen for corticosteroids (OR: 1.87; 95% CI: 1.09-3.21) and topicals (OR: 2.60, 95% CI: 1.92-3.51). Concluding, a D7 reading is of added value, especially for corticosteroids and topicals.

¹arts-onderzoeker, ²dermatoloog, beiden afdeling Dermatologie, UMCG, Groningen.

Correspondentie graag richten aan: mw. dr. M.L.A. Schuttelaar, UMCG, afdeling Dermatologie, Postbus 30.001, 9700 RB Groningen, tel.: 050 361 00 77, e-mailadres: m.l.a.schuttelaar@umcg.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: contactallergie, dag 7-aflezing, epidemiologie, nieuwe laatpositieve reacties, plakproef.

Keywords: allergic contact dermatitis, D7 reading, epidemiology, new positive D7 reactions, patch testing.

ONTVANGEN 14 NOVEMBER 2019, GEACCEPTEERD 7 JANUARI 2020.

INLEIDING

Volgens de richtlijn van de European Society of Contact Dermatitis (ESCD) is het aanbevolen om ten minste 2 plakproef-aflezingen uit te voeren op dag (D) 2, D3, D4 en rond D7.¹ Uit eerdere studies blijkt een D7-aflezing, als aanvulling op de D3- of D4-aflezing, 3-34% nieuwe, positieve plakproefreacties te laten zien, die op de D3- of D4-aflezing negatief, irritatief of dubieus waren.²⁻⁹ Het belang van het uitvoeren van een D7-aflezing wordt door diverse auteurs gerapporteerd, maar de beschreven relevante allergeengroepen variëren.^{7,10,11} Naast een mogelijke associatie met allergeengroepen, is het ook mogelijk dat patiëntkarakteristieken zijn geassocieerd met nieuwe, positieve D7-reacties. Slechts 1 studie heeft de associatie van leeftijd en geslacht bestudeerd en concludeert dat vrouwen ten opzichte van mannen en patiënten ouder dan 40 jaar significant vaker een nieuwe, positieve D7-reactie hebben.⁷ Het doel van deze studie is om de toegevoegde waarde van de D7-aflezing te bestuderen voor individuele allergenen en voor allergeengroepen. Tevens is het doel om factoren te identificeren die zijn geassocieerd met het ontwikkelen van nieuwe, positieve D7-reacties.

METHODE

STUDIEPOPULATIE EN PLAKPROEFMETHODE

Een retrospectieve data-analyse werd uitgevoerd op plakproefgegevens van routinematig met de Europese basisreeks geteste patiënten. Deze data zijn verzameld tussen januari 2008 en juli 2018. 'True test panels' 1 en 2 (SmartPractice Europe, Reinbek, Duitsland) aangevuld met andere allergenen (SmartPractice Europe en Chemotechnique Diagnostics, Vellinge, Zweden) getest in Van der Bend-vierkante kamers (Van der Bend, Brielle, Nederland) werden 48 uur lang onder occlusie op de rug aangebracht. De aflezingen vonden plaats volgens de ESCD-richtlijn op D3 en D7.¹ Zwakke (+), sterke (++) en extreme (+++) reacties werden samengevoegd als positieve reactie. Reacties afgegeven als irritatief, dubieus of folliculair werden als negatief beschouwd en samengevoegd met de negatieve reacties.

DATA-ANALYSE

Positieve plakproefreacties werden ingedeeld in 'positief op D3' of 'nieuwpositief op D7 (aangeduid als negatief op D3)'. Daarnaast vond ook een afzonderlijke analyse plaats van nieuwe, positieve D7-reacties die op D3 als irritatief, dubieus of folliculair waren. Voor patiënten met meerdere plakproeven werd alleen de recentste plakproefuitslag meegenomen. Voor het bestuderen van mogelijk geassocieerde patiëntkarakteristieken werden de patiënten inge-

deeld in 3 groepen: patiënten met alleen positieve reacties op D3 en geen enkele nieuwe positieve reactie op D7, patiënten met alleen nieuwe, positieve reacties op D7 die op D3 als negatief waren aangeduid, en patiënten met zowel positieve reacties op D3 als een nieuwpositieve reactie op D7. De karakteristieken die werden meegenomen in de analyse waren leeftijd, geslacht, constitutioneel eczeem en arbeidsgelateerd contacteczeem, waarbij leeftijd gecategoriseerd werd in de volgende groepen; jonger dan 18 jaar, 19-30 jaar, 31-45 jaar, 46-60 jaar, en 61 jaar of ouder. Om de associatie met allergeengroepen te analyseren werden individuele allergenen gegroepeerd. Dit resulteerde in 7 groepen: metalen, conserveermiddelen, parfums, rubbers, kleurstoffen, topicale corticosteroiden en 'topicals' overig (zie *Tabel 1*). Een positieve reactie op ten minste 1 allergeen in een allergeengroep werd gerekend als een positieve reactie op de allergeengroep.

STATISTIEK

Gekozen werd voor univariabele logistische regressie om de associatie tussen patiëntkarakteristieken en allergeengroepen, en het ontwikkelen van nieuwpositieve reacties op D7 te analyseren. Dit werd uitgedrukt als 'odds ratio' (OR) met 95%-BI en is gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht. Voor de statistische analyse is gebruikgemaakt van SPSS v.23 (IBM, Armonk, New York).

RESULTATEN

In totaal werden 3.292 patiënten geïncludeerd voor data-analyse, zie *Tabel 2*. Bij 1.653 patiënten (50,2%) werd ten minste 1 positieve plakproefreactie gezien op D3 en/of D7. Positieve reacties op D3 en nieuwe, positieve reacties op D7 werden gezien bij 258 patiënten (7,8%). Bij 189 (5,7%) patiënten werd uitsluitend op D7 een nieuwe, positieve reactie gezien. Opgeteld lieten 447 patiënten (13,5%) een nieuwe, positieve reactie zien op D7. Van de 189 patiënten met uitsluitend een positieve reactie op D7 was de reactiesterkte afzonderlijk geanalyseerd. In totaal had deze groep positieve reacties op 595 allergenen. Op D7 waren 549 reacties (92,1%) zwak positief (+), 46 reacties (7,7%) sterk positief (++) en trad 1 extreem sterke reactie op (+++). Van de totale 595 positieve D7-reacties bij de 189 patiënten waren 164 (27,6%) als dubieus, 4 (0,7%) als irritatief en 21 (3,5%) als folliculair aangeduid bij de aflezing op D3. De overige 406 positieve reacties (68,2%) waren afgegeven als negatief op D3.

De allergenen met het hoogste relatieve percentage nieuwe, positieve D7-reacties (nieuwe, positieve D7-reacties allergeen/totale positieve reacties allergeen) waren nikelsulfaat (81,5%, 22/27 patiënten), 2-broom-2-nitro-

TABEL 1. Overzicht allergeengroepen.

Allergeengroep	Samenstelling
Metalen	nikkelsulfaat, kaliumdichromaat, kobaltchloride
Conserveermiddelen	paraben-mix, MCI/MI, quaternium-15, formaldehyde, thiomersal, 2-methyl-4-isothiazolinon, MDBGN, 2-broom-2-nitropropan-1,3-diol, diazolidinylureum, imidiazolidinylureum, 1,2-benzisothiazolin-3-on
Geurstoffen	FM I, myroxylon pereirae (Perubalsem), FM II, HICC
Rubbers	carba-mix, 'black rubber'-mix, MBT, mercapto-mix, thiuram-mix
Verfstoffen	p-fenyleendiamine, textielverfmix, 'disperse blue' 106, 'disperse blue' 124, p-tolueendiamine
'Topicals'	neomycinesulfaat, wolalcoholen, caine-mix, quinolone-mix, sesquiterpeenlacton-mix, parthenolide, amerchol® L 101
Corticosteroiden	budesonide, tixocortolpivalaat, hydrocortison-17-butyraat

FM I=fragrance-mix I, FM II=fragrance-mix II, HICC=hydroxyisohexyl 3-cyclohexeencarboxaldehyde (Lyrall™), MBT=mercaptobenzothiazol, MCI/MI=methylchlorisothiazolinon/methylisothiazolinon, MDBGN=methyl dibroomglutaronitril.

TABEL 2. Patiëntkarakteristieken in de totale plakproefpopulatie.

Patiëntkarakteristiek		Totaal getest (N=3.292)			Positief getest op dag 3 en/of dag 7 (n=1.653)		
		N	%	95%-BI	N	%	95%-BI
Geslacht	man	1.087	33,0	31,4-34,6	453	27,4	25,3-29,6
	vrouw	2.205	67,0	65,4-68,6	1.200	72,6	70,4-74,7
Leeftijd (jaar)	<18	112	3,4	2,8-4,0	42	2,5	1,8-3,3
	18-30	918	27,9	26,4-29,4	384	23,2	21,2-25,3
	31-45	787	23,9	22,4-25,4	425	25,7	23,6-27,8
	46-60	912	27,7	26,2-29,2	525	31,8	29,5-34,0
	≥61	563	17,1	15,8-18,4	277	16,8	15,0-18,6
Constitutioneel eczeem	ja	1.409	42,8	41,1-44,5	701	42,4	40,0-44,8
	nee	1.883	57,2	55,5-58,9	952	57,6	55,2-60,0
Arbeidsgerelateerd contacteczeem	ja	715	21,7	20,3-23,1	388	23,5	21,4- 25,5
	nee	2.577	78,3	76,9-79,7	1.265	76,5	74,5-78,6

propan-1,3-diol (50%, 11/22 patiënten), budesonide (42,3%, 11/26 patiënten) en diazolidinylureum (41,4%, 12/29 patiënten). Voor de allergeengroepen was dit voor 'topicals' (33,3%, 72/216 patiënten), corticosteroiden (28,4%, 19/67 patiënten), kleurstoffen (20,2%, 53/263 patiënten), parfums (16,6%, 95/572 patiënten), metalen (16,3%, 147/904 patiënten), conserveermiddelen (15,1%, 113/749 patiënten) en rubbers (7,6%, 23/304 patiënten). Bij de univariabele regressieanalyse gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht werd een significante negatieve associatie gevonden tussen de groep patiënten van 18-30 jaar en nieuwe, positieve D7-reacties, ten opzichte van patiënten van 61 jaar of ouder (OR: 0,58; 95%-BI: 0,36-0,93). Voor de patiëntkarakteristieken geslacht, constitutioneel eczeem en arbeidsgerelateerd contacteczeem werden geen significante associaties gevonden. De allergeengroepen

corticosteroiden en 'topicals' overig waren significant geassocieerd met nieuwe, positieve D7-reacties (OR: 1,87; 95%-BI: 1,09-3,21 en OR 2,60; 95%-BI: 1,92-3,51 respectievelijk). De prevalentie van nieuwe, positieve D7-reacties op rubbers was het laagst van alle allergeengroepen en bleek in de regressieanalyse ook significant negatief geassocieerd te zijn (OR: 0,37; 95%-BI: 0,24-0,57).

DISCUSSIE

Deze studie geeft de prevalentie weer van nieuwe, positieve reacties op D7 van patiënten die gedurende 10 jaar routinematig getest zijn met de Europese basisreeks, aangevuld met centrumspecifieke allergenen. Ook geeft het de associatie met allergeengroepen en specifieke patiëntkarakteristieken.

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Een plakproef-aflezing op dag (D) 7 als toevoeging op een D3-aflezing resulteert bij ruim 10% van de patiënten in nieuwe, positieve reacties bij het testen met de Europese basisreeks.
- 2 Het wordt daarom aanbevolen om een D7-aflezing uit te voeren, vooral voor topicale corticosteroiden, overige 'topicals' en metalen.

PREVALENTIE NIEUWE, POSITIEVE REACTIES

Literatuur toont aan dat neomycine het frequentst gerapporteerde allergeen is dat een nieuwe, positieve D7-reactie laat zien, hoewel aangeduid als negatief op eerdere aflezingen.^{2,7,10,12} Dit komt overeen met de huidige bevindingen. Een langzame lokale absorptie door de huid, een trage immunologische reactiviteit en de vorming van een mogelijk reservoir van neomycine in het stratum corneum zijn factoren die kunnen bijdragen aan de hoge prevalentie van nieuwe, positieve reacties bij late aflezingen.¹³ Hoewel neomycine de hoogste relatieve prevalentie van nieuwe, positieve D7-aflezingen heeft, is de absolute frequentie laag: 0,7% (22 nieuwe, positieve D7-reacties ten opzichte van in totaal 3.209 onderzochte patiënten).

Resultaten over de associatie van topicale corticosteroiden en nieuwe, positieve D7-reacties zijn tegenstrijdig.^{6,7,10,14} Vanwege het anti-inflammatoire effect van topicale corticosteroiden kan een foutnegatieve reactie optreden bij het testen met hoge concentraties. Als gevolg van het testen kan tevens het zogenoemde 'edge effect' worden geobserveerd. Het 'edge effect' beschrijft een allergische huidreactie die ontstaat aan de rand van het geteste huidoppervlak. Een verklaring hiervoor is enerzijds de aanname dat centraal in de testkamer de concentratie hoger is dan aan de rand van de testkamer. Studies waarin het 'edge effect' is onderzocht, beschrijven het optreden van nieuwe, positieve reacties bij late plakproef-aflezingen. Anderzijds induceren topicale corticosteroiden aanvankelijk vasoconstrictie, wat wordt gevolgd door vasodilatatie, met mogelijk een foutpositieve uitslag tot gevolg, omdat vasodilatatie als positieve reactie wordt beschouwd.¹⁵⁻¹⁷ De uiteenlopende eigenschappen van topicale corticosteroiden en verschillen tussen geteste concentraties dragen mogelijk bij aan de tegenstrijdige resultaten in de literatuur.

Ten aanzien van de allergeengroep metalen concluderen eerdere studies dat een late plakproef-aflezing nuttig is voor diverse metalen.^{5,10,11} In de huidige analyse was de allergeengroep niet significant geassocieerd met nieuwe, positieve D7-reacties. Hoewel in de regressieanalyse geen significante associatie werd gevonden, was het absolute

percentage nieuwe, positieve D7-reacties op nikkelsulfaat hoog in het cohort: 3,3% (104 nieuwe, positieve D7-reacties op in totaal 3.172 onderzochte patiënten). Een interessante observatie is dat 18 van de 104 nieuwe, positieve D7-reacties op D3 als folliculair waren aangeduid. Publicaties over het voorkomen van nieuwe, positieve D7-reacties op rubbers zijn schaars. Een retrospectieve studie waarin plakproefuitslagen van 9.997 patiënten zijn geanalyseerd, beschreef geen enkele nieuwe, positieve reactie op parabemix, mercaptobenzothiazol en carbamix bij een late aflezing.⁷ Dit komt overeen met de significante negatieve associatie die gevonden werd in deze studie.

GEASSOCIEERDE PATIËNTKARAKTERISTIEKEN

Leeftijd, vrouwelijk geslacht, constitutioneel eczeem en arbeidsgerelateerd contacteczeem zijn factoren die in het algemeen geassocieerd worden met contactallergieën.¹⁸⁻²⁴ Uit deze analyse is een significante, negatieve associatie gevonden tussen patiënten van 18-30 jaar en nieuwe, positieve D7-reacties ten opzichte van patiënten van 61 jaar of ouder. Dit kan worden verklaard door een afname van de reactiviteit van de huid bij blootstelling aan nieuwe allergenen bij ouderen, vanwege de veroudering van het immuunsysteem.²⁵ Daarnaast is het gebruik van neomycine in 'topicals' (het allergeen met de hoogste relatieve prevalentie van nieuwe D7-reacties) in het afgelopen decennium sterk gereduceerd, waardoor mensen in de leeftijdscategorie van 18-30 jaar weinig tot geen blootstelling meer hebben. Geslacht, constitutioneel eczeem en arbeidsgerelateerd contacteczeem bleken uit deze analyse niet significant geassocieerd te zijn met nieuwe, positieve D7-reacties.

CONCLUSIE

De resultaten uit deze studie tonen aan dat bij 13,5% van de patiënten nieuwe, positieve reacties gemist kunnen worden door het niet uitvoeren van een D7-aflezing. Het wordt daarom aanbevolen om een D7-aflezing uit te voeren, vooral voor topicale corticosteroiden en overige 'topicals'. Hoewel de associatie met metalen niet significant bleek te zijn, wordt vanwege de hoge absolute prevalentie

aangeraden om ook voor deze groep allergenen een D7-aflezing uit te voeren.

REFERENTIES

- 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.
- Macfarlane AW, Curley RK, Graham RM, et al. Delayed patch test reactions at days 7 and 9. *Contact Dermatitis* 1989;20:127-32.
- Jonker MJ, Bruynzeel DP. The outcome of an additional patch-test reading on days 6 or 7. *Contact Dermatitis* 2000;42:330-5.
- Isaksson M. Corticosteroid contact allergy - The importance of late readings and testing with corticosteroids used by the patients. *Contact Dermatitis* 2007;56:56-7.
- Ahlgren C, Isaksson M, Möller H, et al. The necessity of a test reading after 1 week to detect late positive patch test reactions in patients with oral lichen lesions. *Clin Oral Investig* 2014;18:1525-31.
- Higgins E, Collins P. The relevance of 7-day patch test reading. *Dermatitis* 2013;24:237-40.
- Torp Madsen J, Andersen KE. Outcome of a second patch test reading of TRUE Tests® on D6/7. *Contact Dermatitis* 2013;68:94-7.
- Mitchell JC. Day 7 (D7) patch test reading - valuable or not? *Contact Dermatitis* 1978;4:139-41.
- Saino M, Rivara GP, Guerrero M. Reading patch tests on day 7. *Contact Dermatitis* 1995;32:312-3.
- Chaudhry HM, Drage LA, El-Azhary RA, et al. Delayed patch-test reading after 5 days: an update from the Mayo Clinic Contact Dermatitis Group. *Dermatitis* 2017;28:253-60.
- Geier J, Gefeller O, Wiechmann K, et al. Patch test reactions at D4, D5 and D6. *Contact Dermatitis* 1999;40:119-26.
- Massone L, Anonide A, Borghi S, et al. 4-day patch test reactions to neomycin and formaldehyde. *Contact Dermatitis* 1989;21:344-5.
- Macdonald RH, Beck M. Neomycin: a review with particular reference to dermatological usage. *Clin Exp Dermatol* 1983;8:249-58.
- Davis MD, Donna M, Richardson MD. Low yield for extended reading of patch tests with topical corticosteroids. *Dermatitis* 2005;16:124-6.
- Isaksson M, Bruze M, Goossens A, et al. Patch testing with budesonide in serial dilutions: the significance of dose, occlusion time and reading time. *Contact Dermatitis* 1999;40:24-31.
- Scheuer E, Warschaw W. Allergy to corticosteroids: update and review of epidemiology, clinical characteristics, and structural cross-reactivity. *Am J Contact Dermat* 2003;14:179-87.
- Bjarnason B, Flosadóttir E, Fischer T. Reactivity at edges of corticosteroid patch tests may be an indicator of a strong positive test response. *Dermatology* 1999;199:130-4.
- Thyssen JP, McFadden JP, Kimber I. The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol* 2014;69:28-36.
- Tupker RA, Pinnagoda J, Coenraads PJ, et al. Susceptibility to irritants: role of barrier function, skin dryness and history of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1990;123:199-205.
- Warshaw EM, Raju SI, Fowler JF, et al. Positive patch test reactions in older individuals: retrospective analysis from the North American Contact Dermatitis Group, 1994-2008. *J Am Acad Dermatol* 2012;66:229-40.
- Zhai H, Meier-Davis SR, Cayme B, et al. Allergic contact dermatitis: effect of age. *Cutan Ocul Toxicol* 2012;31:20-5.
- Brasch J, Schnuch A, Uter W. The profile of patch test reactions to common contact allergens is related to sex. *Contact Dermatitis* 2008;58:37-41.
- Diepgen TL. Occupational skin diseases. *Prim Care - Clin Off Pract* 2000;27:895-915.
- Johansen JD, Silverberg J, Thyssen JP, et al. Association between atopic dermatitis and contact sensitization: a systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol* 2017;77:70-8.
- Kwangstokstith C, Maibach HI. Effect of age and sex on the induction and elicitation of allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1995;33:289-98.