

Contactallergie voor ethyleendiamine

W.H.H.W. VAN DEN BERG EN W.G. VAN KETEL

Dames en Heren,

Allergie voor een uitwendig toegepast geneesmiddel kan berusten op sensibilisatie voor de werkzame stof(fen), basisstof(fen) of soms voor hulpstof(fen) die meestal bij het opgeven van de samenstelling (bijv. in het *Repertorium farmaceutische specialités*) niet vermeld zijn. Dat juist sensibilisatie voor een dergelijke hulpstof tot ernstige gevolgen kan leiden, wordt beschreven in de volgende ziektegeschiedenis.

Een 45-jarige man bezocht onze polikliniek met over het gehele lichaam (behoudens het gelaat), een eruptie van voornamelijk linzegrote, ronde, rode papels. De eruptie ging gepaard met hevige jeuk en bestond sinds één dag. Patiënt had kort voor het ontstaan ervan op advies van zijn huisarts zich een zetpil met 360 mg aminofylline toegediend wegens ernstige benauwdheid (hij lijdt aan CARA). Patiënt vertelde verder dat hij regelmatig Mycolog-zalf gebruikt wegens chronische otitis externa. Enkele jaren geleden had hij hiervoor gedurende enige maanden Mycolog-crème (dat een andere samenstelling heeft dan Mycolog-zalf) gebruikt zonder bijkomende verschijnselen. De diagnose eruptie door geneesmiddel werd gesteld en patiënt werd symptomatisch behandeld, waarna de afwijkingen binnen enkele dagen verdwenen.

Bij allergologisch onderzoek met epicutane proeven werd bij onze patiënt de standaardreeks van de International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG)¹ onderzocht, voorts aminofylline, theofylline, Mycolog-crème en Mycolog-zalf. De resultaten hiervan waren als volgt:

Onderzochte stoffen	Reacties na	
	48 u	72 u
standaardreeks ICDRG		
ethyleendiamine 1% in vaseline	++	++
aminofylline als poeder	++	++
theofylline als poeder	-	-
Mycolog-crème	-	-
Mycolog-zalf	-	-

De reactie 2+ bestaat volgens de normen van de ICDRG uit erytheem, papels en blaasjes.

Mycolog-crème bevat triamcinolonacetonide, neomycine, gramicidine, nystatine, parfumgrondstoffen en ethyleendiamine. Deze laatste stof komt hierin voor als stabilisator om complexvorming van nystatine met neomycine te voorkomen. Het verschil tussen de crème en de zalf van Mycolog is, dat laatste handelsvorm geen ethyleendiamine bevat aangezien hierin een stabilisator niet nodig is. Tegen het gebruik van beide preparaten bestaat groot bezwaar wegens de kans op sensibilisatie tegen vooral neomycine en parfumgrondstoffen (voornamelijk hydroxycitronellal en α -amylkaneelalcohol).²

Wij kunnen ons de gang van zaken bij onze patiënt nu als volgt voorstellen: hij werd door het gebruik van Mycolog-crème gesensibiliseerd voor ethyleendiamine dat ook voorkomt in aminofylline om de oplosbaarheid van theofylline te vergroten.³ Aminofylline bestaat voor 85% uit theofylline en voor 15% uit ethyleendiamine. De allergische reactie op aminofylline valt dus te verklaren door de overgevoeligheid voor de hierin aanwezige ethyleendiamine. Dat hier niet altijd aan gedacht wordt, blijkt uit een publikatie in dit jaar betreffende een patiënt met een allergische uitslag door aminofylline. Bij deze patiënt nam de huidruptie in zeer ernstige mate toe, omdat de therapie met aminofylline werd gecontinueerd doordat de mogelijkheid van sensibilisatie voor ethyleendiamine aanvankelijk over het hoofd werd gezien.⁴

Ethyleendiaminedihydrochloride is het zoutzure zout van ethyleendiamine ($H_2NCH_2CH_2NH_2$). Deze stof komt niet alleen voor in de geneeskunde, maar wordt vooral wegens het dibasische karakter ervan ook in de industrie veel gebruikt (tabel),¹³ en wel als:

- Emulgator
- Corrosieremmer, in antivriesoplossingen en koeloliën
- Bij de synthese van synthetische harsen en wassoorten, pesticiden, fungiciden, insecticiden en van rubberhulpstoffen
- Harder bij epoxyharsen
- Stabilisator van rubberlatex
- Kleurenfilmontwikkelaars
- Neutraliseren van zuren in oliën
- Oplosmiddel voor caseïne, zwavel en albumine

Op onze afdeling Allergologie zijn 28 patiënten bekend met een allergie voor ethyleendiamine. De helft van hen bleek in het verleden wel eens Mycolog-

Uit de afdeling Dermatologie en Venereologie (hoofd: prof.dr. E. van Dijk) van het Academisch Ziekenhuis der Vrije Universiteit van Amsterdam.

crème te hebben gebruikt. Slechts bij 4 van deze 14 patiënten werd een positieve reactie op Mycolog-crème gezien. De negatieve reacties op Mycolog-crème kunnen worden verklaard enerzijds door het in de crème voorkomende corticosteroid dat de plaatselijke reactie onderdrukt en anderzijds door de lage concentratie ethyleendiamine (0,18%). Bij 3 van deze 28 patiënten werd tevens allergie voor neomycine vastgesteld. Verder bleken 8 van de 28 patiënten een beroepseczeem te hebben door sensibilisatie tegen ethyleendiamine dat voor allerlei industriële doeleinden wordt toegepast (zie de tabel). Bij één patiënt werd een groepsallergische reactie waargenomen op triëthyleentetramine dat wordt gebruikt bij de productie van epoxyharsen.

Wat de geneesmiddelen betreft, kunnen kruisreacties voorkomen met antihistaminica uit de ethyleendiaminegroep:⁶ tripelennaminechloride (in Azaron) en met piperazine (een anthelminthicum).^{1 3} Verder bestaat theoretisch de kans op groeps sensibilisatie voor EDTA (ethyleendiaminetetra-acetaat). Deze chelaterende verbinding wordt veel gebruikt als conserveermiddel in oor-, neus- en oogdruppels (ook contactlensvloeistoffen) en injectievloeistoffen. Bovendien wordt EDTA tegenwoordig veel toegepast bij chelatietherapie, waarbij dit middel per infusie wordt toegediend. Bij allergie voor ethyleendiamine en groepsallergie voor EDTA zouden bij intraveneuze toediening van EDTA ernstige allergische reacties kunnen ontstaan. Hierover zijn echter geen nadere gegevens bekend. Wel wordt de mogelijkheid van EDTA genoemd.⁷ Allergie voor EDTA bij lokaal gebruik komt sporadisch voor. Patiënten met allergie voor ethyleendiamine blijken meestal niet te reageren met een groepsallergische reactie op EDTA; omgekeerd kunnen voor EDTA gesensibiliseerde patiënten wel een kruisreactie tonen met ethyleendiamine.³

Onze patiënt werd geadviseerd geen aminofylline meer te gebruiken voor zijn astmatische klachten.

Bladvulling

Vaccinatie tegen pokken 100 jaar geleden

„Het in de Wintervergadering van den Geneeskundigen Raad van Gelderland door de Commissie in zake der vaccine uitgebragt rapport bevat de volgende conclusiën: dat 1°. aan de voorschriften der Wet weinig gevolg wordt gegeven en deze dikwijls worden veronachtzaamd; 2°. er op vele plaatsen slordig wordt gevaccineerd; 3°. de verklaringen der inenting, die zijn verrigt, te wenschen overlaten en niet zelden niet zijn te vertrouwen; 4°. de vaccinatie in zeer onvoldoende mate geschiedt – in 1881 werd volgens de berekening der Commissie in Utrecht bij 26,8 pCt., in Gelderland bij 23 pCt. der kinderen, die hadden ingeënt moeten worden, die bewerking nagelaten, zoodat er jaarlijks een aanzienlijk deel der kinderen, die naar school zullen gaan, nog niet is ingeënt; 5°. het te kort, dat voor deze twee provinciën gevonden werd, in nog vrij sterker mate

Tevens werd hem het gebruik van Mycolog-crème met klem ontraden. Aangezien de patiënt geen groepsallergologisch onderzoek wilde laten verrichten, werd tevens geadviseerd geen antihistaminica uit de ethyleendiaminegroep te gebruiken.

Dames en Heren, uit onze klinische waarnemingen kunnen de volgende lessen worden getrokken:

- Het is van belang bij patiënten met een allergische huidreactie op een geneesmiddel de samenstellende delen van het toegepaste medicament door middel van epicutane tests te onderzoeken.
- Bij patiënten met een allergische huidreactie op een geneesmiddel blijkt het van waarde te zijn de standaardreeks volgens ICDRG uit te voeren.
- Het voorschrijven van topische middelen waarin sterk sensibiliserende stoffen voorkomen, niet alleen antibiotica maar ook hulpstoffen zoals ethyleendiamine die bij algemene toediening van vitaal belang kunnen zijn, moet onzes inziens worden vermeden.
- Het verwerken van sensibiliserende hulpstoffen zoals ethyleendiamine in geneesmiddelen of cosmetische crèmes is uit den boze als blijkt dat deze stof vaak wordt gebruikt voor industriële doeleinden.

LITERATUUR

- ¹ Malten KE, Nater JP, Ketel WG van. Patch testing guidelines. Nijmegen; Dekker en Van de Vegt, 1976.
- ² Larsen WG. Allergic contact dermatitis to the perfume in Mycologcreme. J Am Acad Dermatol 1979; 1: 131-3.
- ³ Cronin E. Contact dermatitis. Edinburgh: Churchill Livingstone, 1980.
- ⁴ Hardy C, Schofield O, George CF. Allergy to aminophyllin. Br Med J 1983; 286: 2051.
- ⁵ Epstein E, Maibach HI. Ethylenediamine. Allergic contact dermatitis. Arch Derm 1968; 98: 476-7.
- ⁶ Lammers W, Nelemans FA, Bouwman ThJ, et al. Algemene farmacotherapie. 4e druk. Alphen aan den Rijn: Stafleu, 1980.
- ⁷ Elias JA, Levinstone AI. Hypersensitivity reactions to ethylenediamine in aminophylline. Am Rev Respir Dis 1981; 123: 550-2.
- ⁸ Goodman LS, Gilman A. The pharmacological basis of therapeutics. 5th ed. New York: Macmillan Publishing Co, 1971.

Maart 1983

voor het geheele Rijk geldig is; het bedraagt daar namelijk 30 pCt. Die ongunstige verhouding voor één of twee jaren, door haar opgespoord, heeft waarschijnlijk reeds vele jaren, misschien reeds een menschen-leeftijd, bestaan en als dit zoo is – en er is geen reden om er aan te twifelen – dan is in Nederland globaal 25 pCt. der bevolking niet ingeënt, zoodat het niet te verwonderen is, dat de epidemie van 1870-71 20,000 menschen heeft weggeraapt en men met grond moet vreezen dat eene volgende epidemie ons volk nog minder genadig zal behandelen, daar zij van de 4 miljoen althans 1 miljoen vatbaar zal vinden om de smetstof der pokken op te nemen en te verspreiden.”

(Berichten Binnenland. Ned Tijdschr Geneeskd 1883; 19: 31-2.)