
miljø og sundhed

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Formidlingsblad 22. årgang, suppl. 1, maj 2016

Temanummer om allergi over for kemiske stoffer med fokus på huden

Allergi over for kemiske stoffer – årsager, risikofaktorer og forebyggelse

Risiko for kontaktallergi - betyder hudbarrieren noget?

Kan børn også få hudallergi over for kemiske stoffer?

Eksem og hudallergi hos frisører – om eksponeringer i arbejdsmiljøet og handskebrug

Hårfarvers allergifremkaldende effekter

Parfumeallergi – betyder det noget?

Regulering af kosmetiske produkter

Klorhexidinallergi blandt forbrugere og patienter

Indhold

Allergi over for kemiske stoffer - årsager, risikofaktorer og forebyggelse	3
Risiko for kontaktallergi - betyder hudbarrieren noget?.....	8
Kan børn også få hudallergi over for kemiske stoffer?.....	15
Eksem og hudallergi hos frisører - om eksponeringer i arbejdsmiljøet og handskebrug	19
Hårfarvers allergifremkaldende effekter	23
Parfumeallergi – betyder det noget?.....	27
Regulering af kosmetiske produkter	32
Klorhexidinallergi blandt forbrugere og patienter.....	35

Miljø og sundhed

Bladet henvender sig primært til forskere, beslutningstagere og administratorer, der beskæftiger sig med miljø og sundhed.

Udgives af:

Sundhedsstyrelsens Rådgivende Videnskabelige Udvalg for Miljø og Sundhed

Redaktion:

Ulla Vogel (ansv)
Tina Kold Jensen
Hilde Balling

22. årgang, supplement nr.1, maj 2016.

Eftertryk mod kildeangivelse.

ISSN elektronisk 1601-4146
<http://miljoogsundhed.sst.dk/blad/supp1601.pdf>

Hudallergi er stadig et problem

Hudallergi og hudeksem forekommer både i arbejdsmiljøet og hos forbrugere. Årsagerne er mange. Udsættelse for allergifremkaldende kemi i dagligdagen og i arbejdsmiljøet er forbundet med øget risiko for udvikling af hudallergi. Nærværende nummer af Miljø og Sundhed er et temanummer om hudallergi med artikler skrevet bl.a. af foredragsholderne på temadagen om allergi over for kemiske stoffer med fokus på huden, som blev afholdt i april 2016.

Få en generel introduktion til hudallergi i oversigtsartiklen skrevet af Jeanne Duus Johansen, Videncenter for Allergi, og få mere viden om børn og hudallergi og hvordan man kan forebygge udvikling af kontaktallergi hos børn, bl.a. ved ikke at lade sine børn få midlertidige hennatatoveringer, i artiklen af Anne Birgitte Simonsen og Mette Sommerlund, Aarhus Universitetshospital.

Frisører er via deres arbejde udsat for stærkt allergifremkaldende hårfarver i kombination med vådt arbejde, og har en meget høj forekomst af arbejdsbetinget hudeksem. Således har 70 % af alle frisører i en spørgeskemaundersøgelse haft hudeksem. Ulrik Friis fra Videncenter for Frisører og Kosmetikere giver et godt overblik over årsagssammenhænge.

Hudeksem og hudallergi er forbundet med nedsat livskvalitet, både fordi allergener som nikkel, konserveringsmidler og hårfarver findes i mange forskellige produkter i vores dagligdag og fordi mange berørte også har krydsallergi mod beslægtede kemiske forbindelser. Derudover er hudallergi og hudeksem en af hovedårsagerne til at frisører opgiver deres erhverv. Hudallergi forebygges ved at mindske udsættelsen for de allergifremkaldende stoffer i dagligdagen såvel som i arbejdsmiljøet, og det kan kun gå for langsomt.

Ulla Vogel

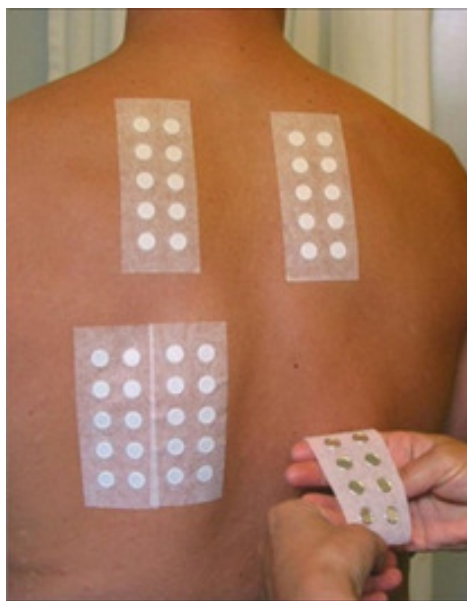
Allergi over for kemiske stoffer - årsager, risikofaktorer og forebyggelse

Af Jeanne Duus Johansen, Videncenter for Allergi, Hud- og Allergiafdelingen, Herlev-Gentofte Hospital.

Alle er udsat for kemiske stoffer via de produkter, de anvender i dagligdagen eller på arbejdspladsen. Mange kemiske stoffer er allergifremkaldende, kan penetrere intakt hud og aktivere immunsystemet i de øverste lag af huden. Når allergien først er opstået, er den i princippet livsvarig, og hvis man er udsat for det pågældende stof i en tilstrækkelig mængde, vil der opstå symptomer i form af allergisk eksem. Allergisk eksem viser sig ved rødme af huden, hævelser og eventuelt blærer, som kan briste, så der kommer sår. Allergisk eksem er stærkt kløende og vil ved debutere på de hudområder, hvor man er i kontakt med det allergifremkaldende stof. Således vil allergi over for ingredienser i en deodorant først vise sig ved eksem i armhulen, arbejdsbetinget allergi debuterer i de fleste tilfælde på hænderne (figur 1) og allergi over for komponenter i sko på fødderne. Hvis udsættelsen fortsætter, fordi man ikke erkender årsagen eller ikke kan undgå de stoffer, som man er allergisk over for, vil eksemet brede sig og efterhånden blive kronisk. Et eksem, der er kronisk, er karakteriseret ved skællende, fortykket hud, der nemt får små og store revner.



Figur 1. Akut håndeksem præget af rødme og små blærer (foto N. Veien).



Figur 2: Test for allergi over for kemiske stoffer, også kaldet epikutantest eller lappetest.

Allergi over for kemiske stoffer kaldes også kontaktallergi og involverer T-celler i immunsystemet (se artikel side 23). Kontaktallergi påvises ved en epikutantest - også kaldet lappetest, hvor de stoffer, som man mistænker personen kan være allergisk over for, påføres huden i små mængder via et aluminiumskammer. Testene sættes på ryggen i 48 timer. Kamrene fjernes efter 48 timer, hvorefter der ses, om der er en allergisk reaktion i huden og hvilket allergen, som har været placeret der. Aflæsningen foregår igen dagen efter og på ugedagen (figur 2).

Allergi over for kemiske stoffer forekommer hyppigt. I et nyligt publiceret europæisk befolkningsstudie gennemført i 5 lande: Sverige, Tyskland, Holland, Portugal og Italien

fundt man, at 27 % af den voksne befolkning (mellem 18 og 74 år) var allergisk over for et eller flere kemiske stoffer påvist ved epikutantest (1). Testen omfattede 32 forskellige allergener og 3.119 personer blev testet. Hyppigst var allergi over for metaller (15,5 %), fulgt af konserveringsmidler (6,2 %), parfume (4,5 %), gummikemikalier (1,4 %) og farvestoffer (1 %).

Dobbelt så mange kvinder som mænd havde én eller flere kontaktallergier, 33,6 % mod 16,2 %. Dette skyldes en større eksponering af kvinder for allergener end af mænd og ikke en øget sarthed. Der var ingen forskelle i hyppigheder af allergi de 5 lande imellem undtagen for nikkel (1).

I alt 54,3 % af befolkningen rapporterede at have haft et kløende hududslæt af mindst 3 dages varighed, som kan være udtryk for kontaktallergi. 15,1 % havde eller havde haft kontakteksem, og hos 8,4 % havde en læge stillet diagnosen, heraf havde 29,5 % til 55 % en kontaktallergi; det var en signifikant øget forekomst i forhold til personer uden disse symptomer.

Nikkelallergi

I 1980'erne var der 19,6 % af yngre kvinder i alderen 15-34 år, som havde nikkelallergi i Danmark (2). Dette var forårsaget af blanke metalgenstande som smykker, spænder og ure, som frigav nikkel i et omfang, så man udviklede nikkelallergi og svære eksemmer som følge heraf. I 1990 indførtes en regulering af nikkel i Danmark og i 1991 i Sverige. I den danske regulering begrænsedes mængden af nikkel, som må frigives fra en metalgenstand i tæt og langvarig kontakt med huden til 0,5 µg/cm²/uge. I 2004 blev nikkellovgivningen indført i hele EU. Lovgivningen viste sig effektiv, og i 2006 var hyppigheden af nikkelallergi blandt yngre danske kvinder faldet til ca. 10 % (3). Den samfundsmæssige besparelse ved nikkellovgivningen i Danmark er beregnet til 10 milliarder danske kroner over en 20 års periode. Nikkelallergi er fortsat høj i Danmark, idet 10 % af yngre kvinder har nikkelallergi

(3), hvilket skyldes, at der stadig må frigives nikkel fra metalgenstande og at ikke alle metalgenstande overholder lovgivningen.

I den nye europæiske undersøgelse var der store forskelle i hyppigheden af nikkelallergi i Europa (tabel 1), således at forekomsten var højst mod syd (Portugal og Italien) og lavest mod nord (Sverige). Det kan skyldes lokale vaner, det varmere klima i syd og mindre kontrol.

Tabel 1. Hyppighed af nikkelallergi i forskellige lande i Europa 2008-2011 (1)

Portugal	18,5 %
Italien	16,4 %
Holland	15,8 %
Tyskland	13,9 %
Sverige	8,3 %
Danmark (2006)(4)	5,9 %

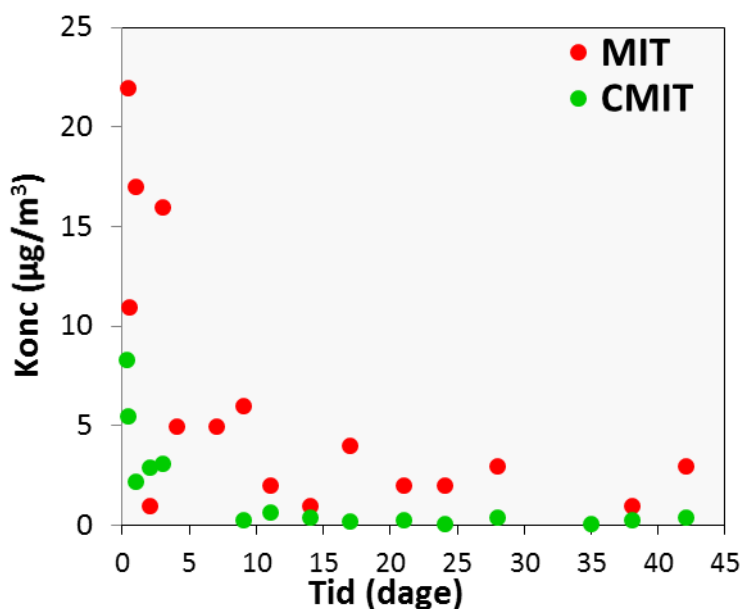
Kromallergi

Krom findes i 2 former, trivalent (CrIII) og hexavalent krom (CrVI), hvor CrVI er meget allergifremkaldende. Krom findes i legeringer, anvendes i lædergarvning og træbeskyttelse, kan være til stede i pigmenter og er naturligt tilstede i cement. Det er ofte til stede i form af CrIII, men kan ved oxidering eller opvarmning danne CrVI. Således havde mange bygningsarbejdere CrVI allergi og så svære håndeksemmer i 1980'erne, at man påbød tilsætning af jernsulfat til cement, så den meget allergifremkaldende CrVI blev til den mindre allergifremkaldende CrIII. Dette fik hyppigheden af CrVI allergi til at falde for en tid, hvorefter man så en stigning igen. Denne gang sås allergien primært hos kvinder med skoeksem. I en undersøgelse fra Miljøstyrelsen frigav 44 % af undersøgte sko CrVI (5). CrVI i læder er nu reguleret via REACH ned til analytisk niveau på 3 ppm, dvs. det må ikke kunne påvises (6). Denne lovgivning er fuldt implementeret i 2015.

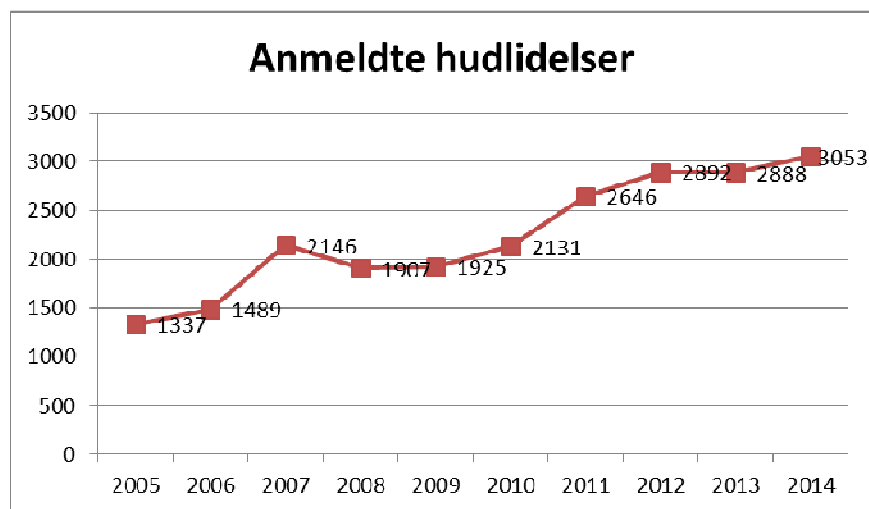
Konserveringsmiddelallergi

Konserveringsmidler anvendes i produkter med vandfase for at forhindre vækst af patogene mikroorganismer. En række konserveringsmidler kan give allergi. Formaldehyd, formaldehydfrigørende stoffer og isothiazolinoner er de konserveringsmidler, der hyppigst giver anledning til allergi. Parabener er også svagt allergifremkaldende, men giver anledning til meget få cases (7). I 2005 tillod man methylisothiazolinone (MIT) som konserveringsmiddel i kosmetik i en koncentration på 0,01 % (100 ppm). Indtil da havde det udelukkende været anvendt i kombination med methylchloroisothiazolinone (CMIT) i en 1:3 blanding i en samlet koncentration på 15 ppm; denne blanding er også kendt under navnet Kathon. Det vil sige, at mængden af tilladt MIT steg fra ca. 4 ppm med 25 gange til 100 ppm. Det gav hurtigt anledning til mange tilfælde af allergi forårsaget af kosmetiske produkter i starten vådservietter og cremer, senere også af flydende sæber og shampoo. Ca. 1/3 af personer med MIT allergi har symptomer fra maling enten ved direkte

kontakt eller ved ophold i nymalede rum. I en dansk undersøgelse af 19 malinger sås, at alle indeholdt MIT og i mængder op til 300 ppm (8). Efterfølgende undersøgte 71 malinger købt i 5 lande for MIT og 93 % indeholdt MIT, herunder alle de der var købt i Danmark. Der var ingen statistiske forskelle i andelen af malinger med MIT landene imellem. I alt 49,3 % af malingerne havde et miljømærke, og der var ingen forskel mellem de miljømærkede og ikke miljømærkede malinger med hensyn til indhold af MIT (9). I et forsøg i indeklimakammer på Statens Byggeforskningsinstitut identificeredes afdampning af MIT fra maling til indeluften i mindste 42 dage efter påføring af maling (8) (figur 3). Der er rapporteret om en fortsat hastigt stigende forekomst af MIT allergi fra mange europæiske lande, således er det estimeret, at der er ca. 20.000 nye tilfælde af MIT allergi om året i Tyskland og i Danmark mindst 1.000 nye tilfælde. Klassificering af MIT som allergen diskuteres under REACH; der er vedtaget et forbud mod MIT i stay-on kosmetik så som cremer, forventeligt fra udgangen af 2016.



Figur 3. Afdampning af methylisothiazolinone (MIT) og methylchloroisothiazolinone (CMIT). Baseret på Lundov et al, Sci Total Environ 2014 (8) af C. Lidén.



Figur 4. Stigning i årligt antal anmeldte arbejdsbetingede hudlidelser i Danmark (www.ask.dk)

Arbejdsbetinget allergi og eksem

I løbet af de sidste 10 år er antallet af anmeldte hudsager til Arbejdsskadestyrelsen steget fra 1.337 i 2005 til 3.053 i 2014 (figur 4). Langt den overvejende del anerkendes, og det gør hudlidelser til den hyppigste anerkendte arbejdsbetingede sygdom. Hudlidelser udgør 1/3 af alle anerkendte arbejdsbetingede sygdomme. Eksem, forårsaget af enten allergi eller irritation af huden, udgør ca. 90 % af sagerne. I alt 68 % af de, der får anerkendt arbejdsbetinget eksem, er kvinder mod 33 % blandt andre anerkendte arbejdsbetingede lidelser (www.ask.dk). Kvinder er ikke mere følsomme for hverken irritation eller allergi, så forskellen skyldes, at kvinder generelt er mere udsatte på arbejdet og i hjemmet for f.eks. hyppig håndvask, vådt arbejde og allergifremkaldende stoffer.

De 5 erhverv med højst risiko for arbejdsbetinget eksem blandt kvinder er frisører, bagere, kosmetologer, slagtere, malere og blandt mænd bagere, låsesmede, mekanikere, kokke og malere (10). I gennemsnit findes der i ca. 25 % af de anerkendte arbejdsbetingede eksemmer en arbejdsbetinget allergi (11), hvis der gennemføres en udvidet eksponeringsanalyse og planlægges testningen derefter, så findes allergi hos op mod 50 % af patienter

med arbejdsbetinget eksem (12). Særligt er det vigtigt at være kritisk over for oplysninger i sikkerhedsdatablade for produkter på arbejdspladsen. I en undersøgelse af 738 datablade var der manglende oplysninger om allergener, som rent faktisk var i produkterne i 18 % af databladene (13). Det er derfor vigtigt at søge oplysninger hos producenten og/eller importøren for at få komplette sammensætningsoplysninger.

Blandt de hyppigste årsager til arbejdsbetinget allergi er gummikemikalier. Denne allergi stammer i 87 % af tilfældene fra brug af handsker og ses hyppigt blandt sundhedsarbejdere og rengøringsarbejdere. Allergi over for konserveringsmidler som formaldehydfrigørere og isothiazolinoner er hyppige årsager til arbejdsbetinget allergi lige som epoxyresin, hvor af 1/2 af tilfældene kommer fra vindmølleindustrien (11).

Irritativt kontakteksem kan opstå som følge af vådt arbejde, hyppig håndvask, langvarig brug af okklusive handsker, kontakt med olier, opløsningsmidler eller mekanisk påvirkning af huden og spiller en rolle i mange arbejds-skader. Personer, som har eller har haft atopisk eksem, er i særlig risiko for at udvikle irritativt kontakteksem pga. sart hud.

Arbejdsbetinget eksem debuterer i den unge alder, således udgøres 71 % af anerkendt arbejdsbetinget eksem blandt frisører af elever og 52 % hos kokke (14). Dette set i sammenhæng med at eksem har tendens til at blive kroniske og således potentielt påvirke den enkeltes erhvervsevne i mange år begrundet behovet for en mere målrettet forebyggelse end hidtil. Inspiration til dette kan findes i Tyskland, hvor man gennem en årrække har haft held til både at forebygge arbejdsbetinget eksem og fastholde personer, som har fået eksem i deres erhverv, gennem kampagner i forskellige risikoerhverv og oprettelse af særlige ekspertcentre til at varetage personer med svært arbejdsbetinget håndeksem.

Yderligere oplysninger:

Jeanne Duus Johansen

Jeanne.Duus.Johansen@regionh.dk

Referencer

1. Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, Bertuccio P, Cazzaniga S, Coenraads PJ, Elsner P, Goncalo M, Svensson A, Naldi L. *Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions*. Br J Dermatol 2016;174:319-3.
2. Nielsen NH, Menné T. *Nickel sensitization and ear piercing in an unselected Danish population. Glostrup Allergy Study*. Contact Dermatitis 1993;29(1):16-21.
3. Thyssen JP, Johansen JD, Menné T, Nielsen NH, Linneberg A. *Nickel allergy in Danish women before and after nickel regulation*. N Engl J Med 2009;21;360(21):2259-60.
4. Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Nielsen NH, Johansen JD. *Contact allergy to allergens of the TRUE-test (panels 1 and 2) has decreased modestly in the general population*. Br J Dermatol 2009;161(5):1124-9.
5. Thyssen JP, Strandesen M, Poulsen PB, Menné T, Johansen JD. *Chromium in leather footwear - risk assessment of chromium allergy and dermatitis*. Contact Dermatitis 2012;66(5):279-85.
6. COMMISSION REGULATION (EU) No 301/2014 of 25 March 2014 amending Annex XVII to Regulation (EC) No 1907/2006 of the European Parliament and of the Council on the Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (REACH) as regards chromium VI compounds.¹
7. Schwensen JF, White IR, Thyssen JP, Menné T, Johansen JD. *Failures in risk assessment and risk management for cosmetic preservatives in Europe and the impact on public health*. Contact Dermatitis 2015;73(3): 133-41.
8. Lundov MD, Kolarik B, Bossi R, Gunnarsen L, Johansen JD. *Emission of isothiazolinones from water-based paints*. Environ Sci Technol 2014;17;48(12):6989-94.
9. Schwensen JF, Lundov MD, Bossi R, Banerjee P, Giménez-Arnau E, Lepoittevin JP, Lidén C, Uter W, Yazar K, White IR, Johansen JD. *Methylisothiazolinone and benzisothiazolinone are widely used in paint: a multicentre study of paints from five European countries*. Contact Dermatitis 2015;72(3):127-38.
10. Schwensen JF, Friis UF, Menné T, Johansen JD. *One thousand cases of severe occupational contact dermatitis*. Contact Dermatitis 2013; 68(5):259-68.
11. Carøe TK, Ebbelhøj N, Agner T. *A survey of exposures related to recognized occupational contact dermatitis in Denmark in 2010*. Contact Dermatitis 2014;70(1):56-62.
12. Friis UF, Menné T, Flyvholm MA, Bonde JP, Johansen JD. *Occupational allergic contact dermatitis diagnosed by a systematic stepwise exposure assessment of allergens in the work environment*. Contact Dermatitis 2013;69(3): 153-63.
13. Friis UF, Menné T, Flyvholm MA, Bonde JP, Johansen JD. *Difficulties in using Material Safety Data Sheets to analyse occupational exposures to contact allergens*. Contact Dermatitis 2015;72(3):147-53.
14. Skoet R, Olsen J, Mathiesen B, Iversen L, Johansen JD, Agner T. *A survey of occupational hand eczema in Denmark*. Contact Dermatitis 2004;51(4):159-66.

¹ <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32014R0301>

Risiko for kontaktallergi - betyder hudbarrieren noget?

Af Kristiane Aa. Engebretsen og Jacob P. Thyssen, Videncenter for Allergi, Hud- og Allergiafdelingen, Herlev og Gentofte Hospital

Hudbarrierens normale funktion

Huden, og specielt dens yderste lag, hornlaget (*stratum corneum*), beskytter os mod indtrængen af mikroorganismer, kemikalier og allergener, og den er med til at reducere vandtab fra huden (1). En kontinuerlig fornyelse af huden finder sted, hvor celler fra det mest basale lag i huden bevæger sig op mod hudoverfladen (2). På deres vej producerer de blandt andet fedtstoffer og strukturelle proteiner, som er med til at opretholde hudens barrierefunktion. Et af disse vigtige proteiner kaldes filaggrin (*FLG*). Filaggrin har flere opgaver, blandt andet samler de keratinfilamenter inde i cellen i bundter og sørger for at fedtstofferne organiseres i fine lag mellem cellerne. Filaggrins nedbrydningsprodukter er med til at holde hudens pH-værdi lav og tiltrækker på samme tid vand, således at huden holdes fugtig (3). Endelig beskytter disse aminosyrer mod UV-bestråling og gør det sværere for uønskede bakterier at overleve på huden. Mangel på filaggrin kan enten skyldes en hyppig genfejl, som rammer cirka 10% af den danske befolkning, eller det kan skyldes inflammation eller ydre påvirkninger såsom sæbe og vand (3-9).

Hudens barrierefunktion kan vurderes ved at måle det passive vandtab fra huden. Højt transepidermalt vandtab (Transepidermal Water Loss = TEWL) tyder på en kompromitteret barrierefunktion, hvilket samtidig kan tyde på, at beskyttelsen mod penetration af allergener og kemikalier er nedsat.

Kontaktallergi

Før man kan udvikle allergisk kontakteksem over for et kemikalie, må man først blive sensibiliseret over for det aktuelle stof. Kontaktsensibilisering er hyppigt forekommende og

berører op mod 20-30 % af den generelle befolkning (10,11). Hovedsagelig foregår denne immunologiske proces ved hjælp af såkaldte cytotoxiske T-celler (Tc) og 1/T-hjælpeceller (Th1), men Th2 celler er muligvis også involveret (12). De kemiske stof kaldes for allergener eller haptener og varierer i størrelse, polaritet og vand- eller fedtopløselighed. Disse karakteristika bestemmer måden allergenerne penetrerer huden på. Hornlaget består hovedsagelig af fedtstoffer, og vandopløselige allergener må derfor finde andre veje for at trænge igennem huden, blandt andet via hårfollikler samt sved- og talgkirtler. Fedtopløselige allergener penetrerer typisk ind mellem cellerne i hudlaget (13). Sensibilisering opstår sædvanligvis, hvis eksponeringen for allergenet gentages eller forekommer i en grad, der overstiger individets tærskel. Hvis man ved en senere anledning udsættes for det samme allergen, som man er sensibiliseret over for, udvikler personen allergisk kontakteksem (14).

De mest almindelige kontaktallergener er metaller, parfumestoffer og konserveringsmidler, og disse findes i hyppigt anvendte produkter som smykker, kosmetik og cremer. Risikoen for at udvikle kontaktallergi afhænger ikke kun af hudens barrierefunktion, men også af sensibiliseringspotentiallet for kemikaliets, samt frekvensen, varigheden og i hvilken grad man bliver eksponeret. I tillæg vil okklusion, lokalt traume eller irritation af huden øge risikoen. Variation i sårbarhed fra person til person synes at spille en mindre rolle (15).

I denne artikel gennemgås tre almindelige hudsygdomme hvor hudbarrieren er kompromitteret (psoriasis, atopisk eksem og irritativ kontakteksem), og hvorvidt disse øger risikoen for at udvikle kontaktsensibilisering.

Psoriasis

Psoriasis er en kronisk sygdom, som kan påvirke hud, negle og led. Prævalensen af psoriasis varierer mellem 0,5-4,6 %, afhængig af etnicitet og nationalitet (16). Psoriasishud er fortykket på grund af forstyrrelser i hudcellernes modningsproces, og typisk ser man røde, klart afgrænsede områder i huden dækket af tykke, hvide skæl (17). Traditionelt er psoriasis blevet opfattet som en Th1-domineret sygdom, men opdagelsen af Th17-celler og det associerede signalstof (cytokin) IL-17 har ændret denne opfattelse (18). Øgede niveauer af Th17 celler er blevet fundet både i psoriasis-læsioner og i blodet hos psoriasispatienter (19). Et vigtigt cytokin for udviklingen af Th17 celler er IL-23, som også er kendt for at spille en vigtig rolle i autoimmune sygdomme (20, 21).

Hudbarrieren er reduceret i psoriasis-elementer og TEWL er forhøjet i forhold til normal hud (22). Øgningen i TEWL er relateret til sygdommens sværhedsgrad og er højere i akutte end i kroniske læsioner (1). Endvidere er psoriasishudens fugtighedsgrad nedsat i forhold til den øvrige hud (22). Forstyrrelser i hudens barrierefunktion som en del af årsagen til psoriasis har på det sidste fået øget opmærksomhed, og man mener, at primære forstyrrelser i huden måske kan være med til at 'trigge' immunforsvarets aktivering og udvikling af sygdom (23).

Kliniske og epidemiologiske studier har tidligere vist et inverst forhold mellem udviklingen af kontaktallergi og autoimmune sygdomme som diabetes type 1, leddegigt og inflammatorisk tarmsygdom (24-26). Det er omdiskuteret, om et inverst forhold også eksisterer for psoriasis, da studier har vist, at psoriasispatienter også har en høj forekomst af kontaktallergi (27-29). I et stort epidemiologisk studie blev det dog vist, at psoriasispatienter har en reduceret forekomst af kontaktallergi i forhold til patienter med andre hudsygdomme end psoriasis (30). To eksperimentelle studier har endvidere vist, at psoriasispatienter var mindre reaktive efter

sensibilisering med et stærkt allergifremkaldende kemikalie (DNBC) i forhold til raske kontroller (31,32).

En mulig forklaring på at autoimmune sygdomme, inklusive psoriasis, har en reduceret forekomst af kontaktallergi er, at det immunologiske miljø, med dominans af Th17 celler og deres associerede inflammatoriske mediatorer, påvirker sensibiliseringsprocessen og dermed bremser udviklingen af kontaktallergi (33).

Atopisk eksem

Atopisk eksem er en kronisk, tilbagevendende, inflammatorisk hudsygdom, som er kendetegnet ved tør hud, kløe og eksemforandringer. Forekomsten er steget kraftigt de seneste tre årtier og rammer aktuelt 15-30 % af en børneårgang og 2-10 % af alle voksne (34). Patofysiologien er kompleks og både genetiske faktorer og miljømæssige påvirkninger spiller en vigtig rolle (35). Immunologisk er atopisk eksem domineret af et Th2-respons i den akutte fase, mens Th1-, Th17- og Th22-celler bidrager til inflammation i kronisk eksemhud (36).

Hos patienter med atopisk eksem er hudbarrierens funktion påvirket. Studier har vist, at vandtabet er fire gange højere i hud med eksem og to gange højere i hud uden eksem sammenlignet med normal hud (37). Endvidere er det vist, at både fedt- og vandopløselige kemikalier penetrerer lettere igennem atopisk hud end normal, rask hud (38). Forskellige årsager til den nedsatte hudbarriere er blevet undersøgt, blandt andet forstyrret lipidbalance og ændret mængde af strukturelle proteiner i hudens yderste lag (1,39). En af de stærkeste risikofaktorer for atopisk eksem er en mutation i det gen, der koder for filaggrin (FLG), og ca. 30 % af personer med atopisk eksem har en mutation i filaggringenet (34,40).

For nylig blev det vist, at nikkel bindes til filaggrin i huden (41), og studier har endvidere vist, at individer med filaggrinmutationer har en øget risiko for at udvikle nikkelallergi og eksem (42,43). Meget tyder på, at dette også

gælder for andre metaller som kobolt og krom (44-46).

Risikoen for kontaktallergi hos patienter med atopisk eksem synes også at være påvirket af den øgede allergeneksponering som følge af daglig behandling med fugtighedscreme samt hyppig behandling med medicinske cremer, der indeholder kortikosteroider og calcineurinhæmmere. Selv om fugtighedscremer er mærket som værende sikre, fx ”parfumefri”, ”parabenfri”, ”anbefalet af dermatologer” og ”allergivenlig”, så viste et nyt amerikansk studie, at hele 88,8 % (166/187) af disse typer produkter indeholdt et eller flere kontaktallergener og at 10 % indeholdt methylisothiazolinone (MI) (47). Flere studier har påvist en positiv sammenhæng mellem atopisk eksem og allergi over for kortikosteroider, klorhexidin og parfumestoffer (48-51).

Trods dette har eksperimentelle og kliniske studier også vist det modsatte. Et studie viste, at sværhedsgraden af atopisk eksem signifikant reducerede risikoen for at udvikle kontaktallergi over for det stærke allergen DNBC. Hos patienter med mild sygdom reagerede 100 % på DNBC, mens 95 % af patienter med moderat sygdom reagerede og kun 33 % af patienter med svær sygdom reagerede. En mulig forklaring på den inverse sammenhæng er, at det dominerende immunrespons i udviklingen af kontaktallergi er drevet af Th1- og Tc1-effektorceller (52). Atopisk eksem er hovedsagelig drevet af Th2 celler, og argumentet er, at disse to modvirker hinanden og gør, at sensibiliseringen af patienter med atopisk eksem kræver højere allergenkonzentrationer og/eller at sensibiliseringsprocessen er mindre effektiv (15).

Det er vigtigt at præcisere, at forholdet mellem atopisk eksem og kontaktallergi er kompliceret og indebærer faktorer, som har med hudbarrieren at gøre, men også immunologiske mekanismer, som endnu ikke er fuldt ud forstået.

Irritativt kontakteksem

Irritativt kontakteksem karakteriseres ved lokal hudinflammation som følge af eksponering for en eller flere irritanter (53). Dette resulterer i et inflammationsrespons, som aktiverer det innate (medfødte), men ikke det erhvervede immunforsvar. Irritanten kan enten være kemisk (vaskemiddel, opløsningsmiddel, skæreolie, desinfektionsmiddel eller vand) eller mekanisk (friktion, kulde eller tørre omgivelser) (54). Akut irritativt kontakteksem skyldes som regel en utilsigtet eksponering for en stærk irritant, for eksempel kemikalier brugt i industrien eller i et laboratorium. Kronisk irritativt kontakteksem skyldes derimod oftest gentagne eksponering over for svage irritanter som vand og vaskemidler og/eller forskellige fysiske påvirkninger (friktion, mikrotraumer, lav luftfugtighed eller kulde) (53). På grund af den gentagne eksponering når hudbarrieren ikke at blive genoprettet og eksem udvikles, selv om den enkelte eksponering ikke nødvendigvis overstiger grænsen for irritation hos den enkelte.

Vandtabet fra huden (TEWL) kan bruges til at undersøge barrierefunktionen ved irritativt kontakteksem, og efter eksponering for en irritant kan det tage mere end 3 uger før barrierefunktionen er tilbage til normal (55). I et eksperimentelt studie på mus blev det vist, at nedbrydning af hudbarrieren med acetone eller tapestripping førte til frigivelse af cytokiner som IL-1 α , IL-1 β og TNF- α (56). Det viser, at når hudbarrieren bliver nedbrudt på grund af eksponering for en irritant, så sker der umiddelbart en efterfølgende aktivering af det medfødte immunforsvar.

Sammenhængen mellem irritativt kontakteksem og kontaktallergi er blevet undersøgt både i dyr og mennesker. Et af de første dyrestudier, der blev udført for at undersøge denne sammenhæng, viste, at marsvin kun blev sensibiliseret for nikkel og krom, hvis hudirritanten SLS (sodium lauryl sulfate) var til stede (57). Siden da har flere dyrestudier vist, at irritation af huden øger reaktiviteten over for allergener (58)(59). Et studie viste, at

en mængde af allergen, som alene ikke var nok til at fremprovokere en allergisk reaktion i allerede sensibiliserede patienter, førte til reaktion, hvis huden samtidig blev eksponeret for SLS (60). Endvidere har flere studier vist, at forbehandling med SLS før hudeksponering for metalallergener (kobolt, krom og nikkel) førte til, at mindre doser af allergenerne skulle til for at få en reaktion (61,62). Et studie viste udover dette, at eksponering for SLS og allergen ikke kun havde en additiv, men også en synergistisk effekt på reaktionen (63).

Den mekaniske forklaring bag disse fund er ukendt, men forskning har foreslået, at allergenerne udløser både et irritativt og immunologisk signal. Det irritative signal fører til udslip af cytokiner fra non-immunologiske hudceller (64). Disse cytokiner er med til at fremme sensibilisering, blandt andet ved at gøre det lettere for antigenpræsenterende celler at transportere sig fra huden til de lokale lymfeknuder hvor de kan præsentere allergenet for naive T-celler (T-celler, der endnu ikke er bundet til et antigen) (65-67).

Konklusion

I denne artikel har vi belyst forholdet mellem tre almindelige hudsygdomme (psoriasis, atopisk eksem og irritativt kontakteksem) og risikoen for at udvikle kontaktallergi. Alle tre sygdomme har en nedsat hudbarriere, men forholdet mellem sygdommene og udvikling af kontaktallergi er komplekst og afhænger af både immunologiske mekanismer og barrierefunktion.

Yderligere oplysninger:

Kristiane Aa. Engebretsen

Kristiane.aasen.engebretsen.02@regionh.dk

Referencer

1. Proksch E, Brandner JM, Jensen J-M. *The skin: an indispensable barrier*. *Exp Dermatol* 2008;17(12):1063-72.
2. Candi E, Schmidt R, Melino G. *The cornified envelope: a model of cell death in the skin*. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005;6(4):328-40.
3. Thyssen JP, Kezic S. *Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis*. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(4):792-9.
4. van den Oord RA, Sheikh A. *Filaggrin gene defects and risk of developing allergic sensitisation and allergic disorders: systematic review and meta-analysis*. *BMJ* 2009;339:b2433.
5. Engebretsen KA, Johansen JD, Kezic S, Linneberg A, Thyssen JP. *The effect of environmental humidity and temperature on skin barrier function and dermatitis*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(2):223-49.
6. Pellerin L, Henry J, Hsu CY, Balica S, Jean-Decoster C, Mechin MC et al. *Defects of filaggrin-like proteins in both lesional and nonlesional atopic skin*. *J Allergy Clin Immunol* 2013;131(4):1094-102.
7. Howell MD, Kim BE, Gao P, Grant AV, Boguniewicz M, DeBenedetto A et al. *Cytokine modulation of atopic dermatitis filaggrin skin expression*. *J Allergy Clin Immunol* 2009;124(3 Suppl 2):R7-R12.
8. Howell MD, Kim BE, Boguniewicz M, Leung DYM. *Modulation of Filaggrin by Th2 Cytokines in the Skin of Atopic Dermatitis (AD)*. *J Allergy Clin Immunol* 2007;119(1):S283.
9. Angelova-Fischer I, Dapic I, Hoek AK, Jakasa I, Fischer TW, Zillikens D et al. *Skin barrier integrity and natural moisturising factor levels after cumulative dermal exposure to alkaline agents in atopic dermatitis*. *Acta Derm Venereol* 2014;94(6):640-4.
10. Thyssen JP, Linneberg A, Menne T, Johansen JD. *The epidemiology of contact allergy in the general population--prevalence and main findings*. *Contact Dermatitis* 2007;57(5):287-99.

-
11. Diepgen TL, Ofenloch RF, Bruze M, Bertuccio P, Cazzaniga S, Coenraads PJ et al. *Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions*. *Brit J Dermatol* 2016; 174(2):319-29.
 12. Martin SF. *Contact dermatitis: from pathomechanisms to immunotoxicology*. *Exp Dermatol* 2012;21(5):382-9.
 13. Berard F, Marty JP, Nicolas JF. *Allergen penetration through the skin*. *Eur J Dermatol* 2003;13(4):324-30.
 14. Kimber I, Basketter DA, Gerberick GF, Dearman RJ. *Allergic contact dermatitis*. *Int Immunopharmacol* 2002;2(2-3):201-11.
 15. Thyssen JP, McFadden JP, Kimber I. *The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization*. *Allergy* 2014;69(1):28-36.
 16. Lebwohl M. *Psoriasis*. *The Lancet* 2003; 361(9364):1197-204.
 17. Smith CH, Barker JN. *Psoriasis and its management*. *BMJ* 2006;333(7564):380-4.
 18. Steinman L. *A brief history of T(H)17, the first major revision in the T(H)1/T(H)2 hypothesis of T cell-mediated tissue damage*. *Nat Med* 2007;13(2):139-45.
 19. Pene J, Chevalier S, Preisser L, Venereau E, Guilleux MH, Ghannam S et al. *Chronically inflamed human tissues are infiltrated by highly differentiated Th17 lymphocytes*. *J Immunol* 2008;180(11):7423-30.
 20. Wilson NJ, Boniface K, Chan JR, McKenzie BS, Blumenschein WM, Mattson JD et al. *Development, cytokine profile and function of human interleukin 17-producing helper T cells*. *Nat Immunol* 2007;8(9):950-7.
 21. Kagami S, Rizzo HL, Lee JJ, Koguchi Y, Blauvelt A. *Circulating Th17, Th22, and Th1 cells are increased in psoriasis*. *J Invest Dermatol* 2010;130(5):1373-83.
 22. Takahashi H, Tsuji H, Minami-Hori M, Miyauchi Y, Iizuka H. *Defective barrier function accompanied by structural changes of psoriatic stratum corneum*. *J Dermatol* 2014;41(2):144-8.
 23. Nickoloff BJ, Naidu Y. *Perturbation of epidermal barrier function correlates with initiation of cytokine cascade in human skin*. *J Am Acad Dermatol* 1994;30(4):535-46.
 24. Engkilde K, Menne T, Johansen JD. *Inverse relationship between allergic contact dermatitis and type 1 diabetes mellitus: a retrospective clinic-based study*. *Diabetologia* 2006;49(4):644-7.
 25. Engkilde K, Thyssen JP, Bangsgaard N, Menne T, Johansen JD. *Inverse association between rheumatoid arthritis and contact allergy*. *Acta dermato-venereologica* 2012;92(2):175-6.
 26. Engkilde K, Menne T, Johansen JD. *Inflammatory bowel disease in relation to contact allergy: a patient-based study*. *Scand J gastroent* 2007;42(5):572-6.
 27. Fedler R, Stromer K. *Nickel sensitivity in atopics, psoriatics and healthy subjects*. *Contact Dermatitis* 1993;29(2):65-9.
 28. Barile M, Cozzani E, Anonide A, Usiglio D, Burroni A, Guarrera M. *Is contact allergy rare in psoriatics?* *Contact Dermatitis* 1996;35(2): 113-4.
 29. Heule F, Tahapary GJ, Bello CR, van Joost T. *Delayed-type hypersensitivity to contact allergens in psoriasis. A clinical evaluation*. *Contact Dermatitis* 1998;38(2):78-82.
 30. Henseler T, Christophers E. *Disease concomitance in psoriasis*. *J Am Acad Dermatol* 1995;32(6):982-6.
 31. Moss C, Friedmann PS, Shuster S. *Impaired contact hypersensitivity in untreated psoriasis and the effects of photochemotherapy and dithranol/UV-B*. *Brit J Dermatol* 1981; 105(5): 503-8.
-

-
32. Obalek S, Haftek M, Sliniski W. *Immunological studies in psoriasis. The quantitative evaluation of cell-mediated immunity in patients with psoriasis by experimental sensitization to 2,4-dinitrochlorobenzene.* Dermatologica 1977;155(1):13-25.
 33. Bangsgaard N, Engkilde K, Menne T, Lovendorf M, Jacobsen GK, Olsen J et al. *Impaired hapten sensitization in patients with autoimmune disease.* Clin Exp Immunol 2011; 165(3):310-7.
 34. Bieber T. *Atopic dermatitis.* New Engl J Med 2008;358(14):1483-94.
 35. Ober C, Yao TC. *The genetics of asthma and allergic disease: a 21st century perspective.* Immunol Rev 2011;242(1):10-30.
 36. Eyerich K, Novak N. *Immunology of atopic eczema: overcoming the Th1/Th2 paradigm.* Allergy 2013;68(8):974-82.
 37. Jensen JM, Folster-Holst R, Baranowsky A, Schunck M, Winoto-Morbach S, Neumann C et al. *Impaired sphingomyelinase activity and epidermal differentiation in atopic dermatitis.* J Investig Dermatol 2004;122(6):1423-31.
 38. Hata M, Tokura Y, Takigawa M, Sato M, Shioya Y, Fujikura Y et al. *Assessment of epidermal barrier function by photoacoustic spectrometry in relation to its importance in the pathogenesis of atopic dermatitis.* Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology 2002;82(11):1451-61.
 39. Cookson W. *The immunogenetics of asthma and eczema: a new focus on the epithelium.* Nat Rev Immunol 2004;4(12):978-88.
 40. Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A, Zhao Y, Liao H, Lee SP et al. *Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis.* Nat Rev Genet 2006;38(4):441-6.
 41. Ross-Hansen K, Ostergaard O, Tanassi JT, Thyssen JP, Johansen JD, Menne T et al. *Filaggrin is a predominant member of the denaturation-resistant nickel-binding proteome of human epidermis.* J investig Dermatol 2014; 134(4):1164-6.
 42. Novak N, Baurecht H, Schafer T, Rodriguez E, Wagenpfeil S, Klopp N et al. *Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel.* J Investig Dermatol 2008;128(6):1430-5.
 43. Ross-Hansen K, Menne T, Johansen JD, Carlsen BC, Linneberg A, Nielsen NH et al. *Nickel reactivity and filaggrin null mutations--evaluation of the filaggrin bypass theory in a general population.* Contact Dermatitis 2011; 64(1):24-31.
 44. Hegewald J, Uter W, Pfahlberg A, Geier J, Schnuch A, Ivdk. *A multifactorial analysis of concurrent patch-test reactions to nickel, cobalt, and chromate.* Allergy 2005;60(3):372-8.
 45. Dotterud LK, Falk ES. *Metal allergy in north Norwegian schoolchildren and its relationship with ear piercing and atopy.* Contact Dermatitis 1994;31(5):308-13.
 46. Malajian D, Belsito DV. *Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis.* J Am Acad Dermatol 2013;69(2): 232-7.
 47. Hamann CR, Bernard S, Hamann D, Hansen R, Thyssen JP. *Is there a risk using hypoallergenic cosmetic pediatric products in the United States?* J Allergy Clin Immunol 2014.
 48. Shaughnessy CN, Malajian D, Belsito DV. *Cutaneous delayed-type hypersensitivity in patients with atopic dermatitis: reactivity to topical preservatives.* J Amer Acad Dermatol 2014;70(1):102-7.
 49. Vind-Kezunovic D, Johansen JD, Carlsen BC. *Prevalence of and factors influencing sensitization to corticosteroids in a Danish patch test population.* Contact Dermatitis. 2011;64(6):325-9.
-

-
50. Thyssen JP, Linneberg A, Engkilde K, Menne T, Johansen JD. *Contact sensitization to common haptens is associated with atopic dermatitis: new insight*. *Brit J Dermatol* 2012; 166(6):1255-61.
 51. Rystedt I. *Contact sensitivity in adults with atopic dermatitis in childhood*. *Contact Dermatitis* 1985;13(1):1-8.
 52. Martin SF, Esser PR, Weber FC, Jakob T, Freudenberg MA, Schmidt M et al. *Mechanisms of chemical-induced innate immunity in allergic contact dermatitis*. *Allergy* 2011;66(9):1152-63.
 53. Ale IS, Maibach HI. *Irritant contact dermatitis*. *Rev Environ Health* 2014;29(3): 195-206.
 54. Diepgen TL. *Occupational skin-disease data in Europe*. *Int Arch Occup Environ Health* 2003;76(5):331-8.
 55. Lee JY, Effendy I, Maibach HI. *Acute irritant contact dermatitis: recovery time in man*. *Contact Dermatitis* 1997;36(6):285-90.
 56. Wood LC, Jackson SM, Elias PM, Grunfeld C, Feingold KR. *Cutaneous barrier perturbation stimulates cytokine production in the epidermis of mice*. *J Clin Invest* 1992;90(2):482-7.
 57. Nilzen A, Wikstrom K. *The influence of lauryl sulphate on the sensitization of guineapigs to chrome and nickle*. *Acta Derm Venereol* 1955;35(4-5):292-9.
 58. Magnusson B, Kligman AM. *Allergic Contact Dermatitis in the Guinea Pig*. Springfield, Illinois Charles C. Thomas 1970.
 59. Basketter DA. *Guinea pig predictive test for contact hypersensitivity*. In: Dean M, Luster, Kimber (ed). *Immunotoxicology And Immunopharmacology*. London: Raven Press; 1994, pp 693-702.
 60. McLelland J, Shuster S, Matthews JN. *'Irritants' increase the response to an allergen in allergic contact dermatitis*. *Arch Dermatol* 1991;127(7):1016-9.
 61. Allenby CF, Basketter DA. *Minimum eliciting patch test concentrations of cobalt*. *Contact Dermatitis* 1989;20(3):185-90.
 62. Allenby CF, Basketter DA. *An arm immersion model of compromised skin (II). Influence on minimal eliciting patch test concentrations of nickel*. *Contact Dermatitis* 1993;28(3):129-33.
 63. Agner T, Johansen JD, Overgaard L, Volund A, Basketter D, Menne T. *Combined effects of irritants and allergens. Synergistic effects of nickel and sodium lauryl sulfate in nickel-sensitized individuals*. *Contact Dermatitis* 2002;47(1):21-6.
 64. Barker JN, Mitra RS, Griffiths CE, Dixit VM, Nickoloff BJ. *Keratinocytes as initiators of inflammation*. *Lancet* 1991;337(8735):211-4.
 65. Cumberbatch M, Kimber I. *Tumour necrosis factor-alpha is required for accumulation of dendritic cells in draining lymph nodes and for optimal contact sensitization*. *Immunology* 1995;84(1):31-5.
 66. Schwarzenberger K, Udey MC. *Contact allergens and epidermal proinflammatory cytokines modulate Langerhans cell E-cadherin expression in situ*. *J Investig Dermatol* 1996;106(3):553-8.
 67. Kobayashi Y. *Langerhans' cells produce type IV collagenase (MMP-9) following epicutaneous stimulation with haptens*. *Immunology* 1997;90(4):496-501.
-

Kan børn også få hudallergi over for kemiske stoffer?

Af Anne Birgitte Simonsen og Mette Sommerlund, Aarhus Universitetshospital

Kontaktallergi

For at udvikle kontaktallergi kræves at man først eksponeres for et potentielt allergifremkaldende stof, hvorefter immunsystemet reagerer og genkender stoffet ved et senere møde med samme stof. Kontaktallergi vil vise sig som et generende eksem i huden, og det eneste man kan gøre er at behandle eksemet, ofte i lange perioder, samt helt at undgå allergenet, hvilket kan være særdeles vanskeligt.

Kontaktallergi hos børn

Kontaktallergi hos børn blev første gang beskrevet i et studie fra 1931, hvor man eksperimentelt fremkaldte allergi over for planten giftig efeu hos nyfødte børn (1). På trods af dette, anså man i mange år ikke kontaktallergi for almindeligt hos børn, fordi man opfattede børns immunsystem for umodent og deres eksponering for potentielt allergifremkaldende stoffer for begrænset (2). I 1980'erne viste flere studier imidlertid, at kontaktallergi hos børn faktisk ikke var så sjældent forekommende, som man hidtil havde formodet, og interessen for emnet, lige som forskning på området, tiltog op gennem 1990'erne og til nu (3,4).

Epidemiologi

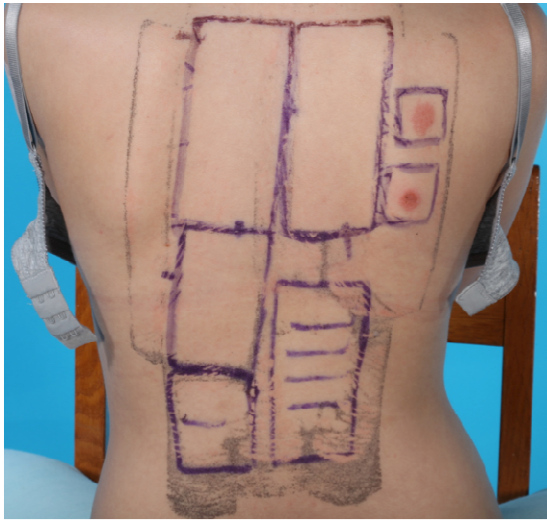
Man ved ikke nøjagtigt hvor mange børn, der har kontaktallergi. I et engelsk studie fra 1986 undersøgte man 314 raske børn og påviste kontaktallergi over for ét eller flere kemiske stoffer hos 20 % (5). I et lignende studie fra Portugal fandt man, at 13,3 % af 562 undersøgte børn mellem 5-14 år havde kontaktallergi (6), og tilsvarende påviste danske forskere i et stort studie fra 2001 kontaktallergi hos 15,2 % af 1.146 raske elever i 8. klasse (7).

I de fleste andre studier har man undersøgt hyppigheden af kontaktallergi blandt børn med eksem, som var henvist til hudlæge, og hvor man mistænkte, at kontaktallergi var årsagen til eksemet. Resultaterne varierer afhængigt af i hvilket land studiet er lavet, hvilken undersøgelsesmetode, der er anvendt, samt af børnenes køn og alder, og der er rapporteret hyppigheder mellem 27-96 % (4). Blandt danske børn fandt man i et studie fra 2013, at kontaktallergi over for ét eller flere kemiske stoffer kunne forklare eksem hos hvert fjerde barn, som blev undersøgt hos hudlæge (8).

Hyppigheden af kontaktallergi vil naturligt nok stige med alderen efterhånden som barnet udsættes for flere og flere ting i det omgivende miljø. Meget tyder imidlertid på, at også helt små børn kan udvikle allergi. I et studie af 85 raske børn fandt engelske forskere kontaktallergi hos børn helt ned til 6 måneders alderen (9). I alt havde 24,5 % af de undersøgte børn kontaktallergi, og 45 % af børnene med kontaktallergi var under 18 måneder gamle. I et andet studie fra Italien fandt man, at kontaktallergi kunne forklare eksem sygdom hos 60 % af 53 undersøgte børn under 2 år (10). Også i det danske studie fandt man kontaktallergi hos børn ned til 1-års alderen (4).

Allergifremkaldende stoffer

Børns eksponeringsmønster adskiller sig fra voksnes og ændres med barnets alder. F.eks. kan små børn få eksem i ansigtet fra legetøj eller genstande, der puttes i munden, hvorimod indholdsstoffer i kosmetik, nikkel i smykker og allergener fra sportsudstyr hyppigere giver allergi blandt de lidt større børn. Det er desuden beskrevet, at børn har fået allergi over for kemiske stoffer, som de møder gennem tæt kontakt med forældrene (11). Blandt danske børn er nikkel, parfumestoffer, sort farvestof, limstoffer og gummikemikalier de allergener,



Eksemreaktion på ryggen i forbindelse med testning af et barn.

der hyppigst forårsager kontaktallergi, men også allergi over for kurvblomster og konserveringsmidler er væsentlige problemer, også blandt helt små børn (8).

Selvom der i Danmark er regler for hvor meget nikkel produkter må afgive (12), er nikkel fortsat det allergen, der hyppigst forårsager kontaktallergi hos både børn og voksne. Børn kan udsættes for nikkel i en lang række produkter, herunder nøgler, lynlåse, uægte smykker, spænder, legetøj, elektronik, mobiltelefoner og bærbare computere (13). Et studie fra 2014, som danske forskere stod bag, påviste, at en lang række legetøj købt i almindelige, danske legetøjsbutikker frigav nikkel over de lovbestemte grænseværdier (14). Dette var bekymrende nok også resultatet af en anden dansk undersøgelse, hvor man fandt nikkel over grænseværdien i 80 % af undersøgte børnehårspænder (15).

Parfumeallergi er et tiltagende problem blandt børn og unge (4,16). Allergi over for parfume er særligt problematisk, fordi det kan være svært at undgå parfumerede produkter. Undersøgelser har vist, at især kvindelige patienter med parfumeallergi har markant nedsat livskvalitet (17). Desværre tyder undersøgelser på, at især piger ofte anvender kosmetik, parfume

og hårfarve i en tidlig alder, hvorved deres risiko for at udvikle allergi øges (16). Parfumestoffer findes ikke kun i produkter som deodoranter, parfume og kosmetik, men kan også findes i rengøringsmidler, vådservietter, hygiejnebind, bleer, såkaldte luftfriskere og stearinlys. Det findes desuden ofte i naturkosmetik, som ”æteriske olier” eller ”naturlige duftstoffer”. Fejlagtigt tror forbrugeren ofte, at disse er uskadelige, og småbørnsmødre vælger måske sådanne ”naturlige” produkter i den velmente hensigt at skåne deres barn for skadelige stoffer, men faktisk kan disse stoffer være mindst lige så allergifremkaldende som syntetisk fremstillede parfumestoffer.

Sort farvestof eller para-phenylenediamin (PPD) er et særdeles problematisk allergen og desværre en hyppig årsag til kontaktallergi hos børn og unge (8). Ældre børn og unge kan udsættes for allergenet igennem hårfarve. Yngre børn udsættes ofte første gang for stoffet igennem midlertidige hennatove-ringer, som de kan få lavet på ferier i udlandet. PPD er kraftigt allergifremkaldende. Det kan give svære reaktioner i huden allerede ved første møde og endnu værre, kan det forårsage alvorlige, i nogle tilfælde livstruende, allergiske reaktioner, hvis barnet senere i livet møder stoffet i eksempelvis hår- eller øjenbrynsfarve (18). Desuden kan allergi over for PPD give såkaldte krydsallergier, således at barnet reagerer overfor strukturelt beslægtede stoffer, herunder andre farvestoffer til brug i hårfarve og tekstiler, gummikemikalier, indholdsstoffet para-aminobenzosyre i solcremer, antibiotika fra sulfonamidgruppen og lokalbedøvelse som f.eks. benzocain eller procain (19).

Konserveringsmidler findes i alt lige fra kosmetik til rengøringsmidler, møbler, sko og maling. Især stoffet methylisothiazolinon (MI) bør nævnes, idet der i de seneste år er observeret en alarmerende stigning i antallet af patienter med kontaktallergi over for dette konserveringsmiddel (20). MI kan findes i en lang række produkter netop beregnet til børn, eksempelvis vådservietter, fugtighedscremer,



Allergisk kontakteksem efter hennatatoivering.

flydende sæber og shampoo. Stoffet bruges endvidere til at konservere maling, og har barnet først udviklet allergi over for stoffet, kan det få en svær allergisk reaktion, blot ved at opholde sig i et nymalet rum (21, 22).

Så svaret er: Ja, børn kan også få allergi over for kemiske stoffer. Det er problematisk at udvikle allergi, uanset hvornår i livet det sker. En allergi er principielt livsvarig, og det kan således have store konsekvenser for et lille barn at udvikle allergi tidligt i livet. Det er derfor vigtigt, at opmærksomheden rettes mod forebyggelse. Et lille barn skal udsættes for så få potentielle allergener som muligt. Der er ingen grund til, at børn bruger kosmetik, og man bør helt undgå parfumerede produkter og produkter, der indeholder bestemte konserveringsmidler. Her skal man også være varsom med at bruge produkter, der indeholder såkaldt naturlige duftstoffer og æteriske olier, da de kan være lige så allergifremkaldende. Endelig bør man aldrig lade et barn få en midlertidig hennatatoivering.

Yderligere oplysninger:
Anne Birgitte Simonsen
annesins@rm.dk

Referencer

1. Straus HW. *Artificial sensitization of infants to poison ivy*. The Journal of Allergy 1931;2(3):7.
2. Marcussen PV. *Primary irritant patch-test reactions in children*. Arch Dermatol 1963;87: 378-82.
3. Mortz CG, Andersen KE. *Allergic contact dermatitis in children and adolescents*. Contact Dermatitis 1999;41(3):121-30.
4. Simonsen AB, Deleuran M, Johansen JD, Sommerlund M. *Contact allergy and allergic contact dermatitis in children - a review of current data*. Contact Dermatitis 2011;65(5): 254-65.
5. Weston WL, Weston JA, Kinoshita J, Kloefer S, Carreon L, Toth S et al. *Prevalence of positive epicutaneous tests among infants, children, and adolescents*. Pediatrics 1986; 78(6):1070-4.
6. Barros MA, Baptista A, Correia TM, Azevedo F. *Patch testing in children: a study of 562 schoolchildren*. Contact Dermatitis 1991;25(3): 156-9.
7. Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. *Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. The Odense Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis*. Br J Dermatol 2001;144(3): 523-32.
8. Simonsen AB, Deleuran M, Mortz CG, Johansen JD, Sommerlund M. *Allergic contact dermatitis in Danish children referred for patch testing - a nationwide multicentre study*. Contact Dermatitis 2013. Contact Dermatitis. 2014 Feb;70(2):104-11. doi: 10.1111/cod.12129. Epub 2013 Sep 19.
9. Bruckner AL, Weston WL, Morelli JG. *Does sensitization to contact allergens begin in infancy?* Pediatrics 2000;105(1):e3.
10. Motolese AMB, Donini M. *Patch testing in infants*. Am J Contact Dermat 1995;6:153-6.
11. Nijhawan RI, Jacob SE. *Connubial dermatitis revisited: mother-to-child contact dermatitis*. Dermatitis 2009;20(1):55-6.

-
12. Thyssen JP, Uter W, McFadden J, Menne T, Spiewak R, Vigan M et al. *The EU Nickel Directive revisited--future steps towards better protection against nickel allergy*. *Contact Dermatitis* 2011;64(3):121-5. doi: 10.1111/j.600-0536.2010.01852.x. Epub 2011 Jan 13.
 13. Johansen JD, Frosch, PJ, Lepoittevin, J-P, (eds). *Contact Dermatitis* 5ed. Berlin Heidelberg: Springer Verlag; 2011.
 14. Jensen P, Hamann D, Hamann CR, Jellesen MS, Jacob SE, Thyssen JP. *Nickel and cobalt release from children's toys purchased in Denmark and the United States*. *Dermatitis* 2014;25(6):356-65. doi: 10.1097/DER.0000000000000084.
 15. Thyssen JP, Menne T, Johansen JD. *Nickel release from inexpensive jewelry and hair clasps purchased in an EU country - Are consumers sufficiently protected from nickel exposure?* *Sci Total Environ* 2009;407(20):5315-8. doi: 10.1016/j.scitotenv.2009.06.034. Epub Jul 24.
 16. Admani S, Jacob SE. *Allergic contact dermatitis in children: review of the past decade*. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014;14(4):421.
 17. Heisterberg MV, Menne T, Johansen JD. *Fragrance allergy and quality of life - a case-control study*. *Contact Dermatitis* 2014;70(2):81-9. doi: 10.1111/cod.12128.
 18. Dawe SA, White IR, Rycroft RJ, Basketter DA, McFadden JP. *Active sensitization to para-phenylenediamine and its relevance: a 10-year review*. *Contact Dermatitis* 2004;51(2):96-7.
 19. de Groot AC. *Side-effects of henna and semi-permanent 'black henna' tattoos: a full review*. *Contact Dermatitis* 2013;69(1):1-25.
 20. Lundov MD, Opstrup MS, Johansen JD. *Methylisothiazolinone contact allergy--growing epidemic*. *Contact Dermatitis* 2013;69(5):271-5.
 21. Lundov MD, Friis UF, Menne T, Johansen JD. *Methylisothiazolinone in paint forces a patient out of her apartment*. *Contact Dermatitis*. 2013; 69(4):252-3.
 22. Madsen JT, Andersen KE. *Airborne allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in a child sensitized from wet wipes*. *Contact Dermatitis* 2014;70(3):183-4. doi: 10.1111/cod.12191.
-

Eksem og hudallergi hos frisører - om eksponeringer i arbejdsmiljøet og handskebrug

Af Ulrik Fischer Friis, Videncenter for Frisører og Kosmetikere, Herlev og Gentofte Hospital

Baggrund

Frisørfaget er et højrisikofag for udvikling af håndeksem. Incidensraten for udvikling af håndeksem blandt frisører og barberer ligger på 96,8-97,4/10.000 arbejder/år (1,2). I alt rapporterede 29,1 % (1.068/3.665) af frisørerne i en svensk spørgeskemaundersøgelse fra 2006, at de aldrig nogensinde havde haft håndeksem (3). Der skelnes mellem 2 typer af håndeksem, det irriterende håndeksem, hvor hovedårsagerne er vådt arbejde (4), og det allergiske håndeksem, hvor hovedårsagen er kontakt med allergifremkaldende kemiske stoffer (5).

Ved at bruge handsker undgår man at komme i direkte kontakt med de irriterende og allergifremkaldende stoffer. To danske studier har dog vist, at handskerne anvendes forkert; De genbruges eller vendes på vrangen eller aftages ukorrekt (6-8). Håndeksem debuterer oftest hos frisører i løbet af deres elevtid (40 %) og inden for de første 2 år efter at de er færdiguddannede som frisører (19 %), Tabel 1 (3).

Udviklingen af håndeksem

I en dansk spørgeskemaundersøgelse blandt 504 frisørelever og en matchet kontrolgruppe (n=1.400) viste det sig, at risikoen for at udvikle håndeksem stiger med læretiden (9). Prævalensen af håndeksem blandt nyuddannede frisører var 53,1 % (9).

En anden større dansk spørgeskemaundersøgelse blandt frisører, der fik svendebrev i perioden 1985-2007 (5.324 frisører), viste, at en frisør i gennemsnit er i faget i kun 8,4 år (inkl. de 4 år som elev). Muskel-/skeletlidelser og allergi/eksem var hovedårsagerne til at de var stoppet i faget (10). Desuden svarede 86,6 % (2.506/2.896) af frisørerne, at de havde våde hænder mere end 2 timer pr. dag (7).

Eksponeringer i frisørsalonen

Frisører er ofte i kontakt med forskellige allergifremkaldende stoffer, for eksempel para-phenylenediamine (PPD) og resorcinol i hårfarver, persulfater i afblegningsmidlerne, nikkel

Tabel 1. Debuttidspunktet for håndeksem blandt frisører. En svensk spørgeskemaundersøgelse af 5.034 frisører – uddannet i perioden 1970-95 (3).

Tidspunkter for debut af håndeksem	antallet af frisører med håndeksem [%]
Før påbegyndelse af erhvervsuddannelse	10
Under erhvervsuddannelsen	40
1-2 år efter endt uddannelse	19
3-5 år efter endt uddannelse	12
>5 år efter endt uddannelse	19

fra deres redskaber, latex (proteinet i naturgummi) og gummikemikalier fra handsker og forskellige konserveringsmidler og parfumestoffer fra fx shampoo, balsam, hårkure og stylingprodukter m.m. De hyppigste erhvervsrelaterede allergier hos frisører er PPD (9,0 %) (anvendes i hårfarver) og ammoniumpersulfat (10,8 %) (anvendes i afblegningsmidler) (11). En dansk spørgeskemaundersøgelse blandt 5.324 frisører viste, at de i gennemsnit fuldfarver 9,3 gange pr. uge, hvilket svarer til 1,9 fuldfarvninger/dag (7).

I et svensk studie undersøgte de, hvornår en frisør var mest udsat for allergifremkaldende stoffer. De anvendte hårfarvestoffet resorcinol som markør. I alt blev 11 frisørsaloner og 20 frisører inkluderet i projektet. De tog prøver ved 15 hårfarvninger; ved blandingen af farven, påføringen, udvaskningen og ved klipningen. Desuden tog de prøver før og efter klipningen ved 10 fuldfarvninger. I alt blev der analyseret 220 prøver. Resultatet af deres undersøgelse viste, at en frisørs ikke-dominerende hånd ved klipning, efter farvning, er mest eksponeret for allergifremkaldende stoffer (12). I 7 af de 11 frisørsaloner blev der også undersøgt for forurening af resorcinol. I alt blev der foretaget 52 prøver i de 7 saloner. Kun 9,6 % (5/52) af prøverne var positive for resorcinol, i meget små mængder. Et hollandsk studie viste, at selv ved kortevarige eksponeringer af PPD, på 30 minutter, kunne der måles PPD i de yderste hudlag, målt ved Raman spektroskopi (13).

Eksposering for allergifremkaldende afblegningsmidler

Ud over hårfarvestoffer er frisører også i kontakt med afblegningsstofferne ammonium-, kalium- og natriumpersulfat. Disse tre stoffer anvendes i afblegningsprodukter og er alle kendt for at give type I og IV allergi (astma, kontakturticaria og eksem) (14). Når frisørerne blander afblegningsmidler, blander de støvende persulfater og hydrogenperoxid. Denne støvende blanding hvirvler let op i luften og kan let inhaleres (via næsen til

lungerne) eller komme i kontakt med øjnene (15).

I et dansk studie med 504 frisørelever/frisører og en matchet kontrolgruppe (n=1400) viste det sig, at risikoen for udvikling af kontakturticaria stiger i trit med læretiden (9). Det er værd at bemærke, at brugen af persulfater som blegemiddel i mel blev forbudt i 1950'erne for at beskytte bagere mod astma og eksem.

Metaller

Nikkelallergi er meget hyppig blandt kvinder (16). Frisører er i daglig kontakt med forskellige metalredskaber. I en dansk undersøgelse blandt frisører var den hyppigste allergi nikkelallergi (21,4 %) (11). I en anden dansk undersøgelse analyserede man 200 frisørsakse og 13 frisørhæklenåle for nikkelfrigivelse. Det viste sig, at 0,5 % (1/200) sakse og 53,8 % (7/13) hæklenåle frigav nikkel (17). Der er således mulighed for at frisører pådrager sig et erhvervsbetinget eksem forårsaget af nikkel.

Handsker

I en dansk spørgeskemaundersøgelse fra 2012 blandt 5.324 frisører, udlært i perioden 1985-2007, blev der spurgt til brugen af handsker i forbindelse med arbejdet som frisør. I alt svarede 2.887 frisører på spørgsmål om brugen af handsker. Af disse svarede 2.834, at de brugte handsker hver dag. I alt svarede 20,2 % (569/2.818) af frisørerne, at de genbrugte handskerne og desuden svarede 8 % (228/2.834), at de vendte handskerne på vrangen og genbrugte dem (7).

Et dansk studie har vist, at korrekt aftagning af handsker er vigtigt. I studiet blev 43 frisører/frisørelever sat til, med handsker, at vaske hår på en prøvedukke med en shampoo, hvori der var tilsat en fluorescerende væske. De skulle efter hårvasken tage handskerne af, hvorefter deres hænder blev belyst med UV-lys. Hvis de havde fået shampoo på hånden ville den lyse op. Ved første hårvask havde alle 43 deltagere

(100 %) fået forurenet deres hænder med shampoo. Efter en kort instruktion om korrekt aftagning af handsker vaskede de igen håret på prøvedukken; denne gang havde kun 55,8 % (24/43) forurenede hænder (6).

Nye tal fra Arbejdsskadestyrelse tyder på en god tendens

Et dansk ph.d.-studie fra perioden 2008-2010 har vist, at frisørelever, som blev undervist i kemisk arbejdsmiljø, havde signifikant mindre eksem i forhold til en kontrolgruppe, som ikke fik samme undervisning (18). Et 6 års follow-up studie af disse frisører har vist, at der ikke længere er nogen forskel mellem de 2 grupper. Der blev set en forbedring i arbejdsrutiner i begge grupper. Dog viste studiet, at frisørerne i interventionsgruppen havde større andel med atopisk eksem (23,6 % mod 9,7 % i kontrolgruppen) og at der ikke var nogen stigning i prævalensen af håndeksem. Årsagen til denne forskel kan skyldes effekten af undervisningen i kemisk arbejdsmiljø, da flere frisører med atopisk eksem forblev i faget (8). Nye tal fra Arbejdsskadestyrelsen har vist, at der fra 2005-2010 var en stigning i anmeldte hudsygdomme blandt frisører, og at der fra 2011 og frem til 2015 har været et fald i anmeldte hudsygdomme (19). Den faldende tendens i anmeldte hudsygdomme blandt frisører kunne skyldes, at det netop i 2011 blev obligatorisk på de danske frisørskoler at undervise i kemisk arbejdsmiljø.

I forbindelse med erhvervsskolereformen er det nu blevet obligatorisk at frisøreleverne skal bestå en multiple choice kemiprøve for at kunne fortsætte studiet. Frisørskolernes undervisningsmateriale i kemisk arbejdsmiljø er netop blevet opdateret med den seneste viden.

Konklusion

Til trods for at der anmeldes færre hudsygdomme til Arbejdsskadestyrelsen, er frisørfaget stadig et højrisikofag inden for udviklingen af håndeksem. Eksemet udvikles tidligt i deres karrierer, og selv kortvarige eksponeringer har stor betydning. Det er derfor

vigtigt at undervise frisøreleverne i kemisk arbejdsmiljø og korrekt brug af handsker.

Der er dog fortsat behov for forbedringer, som for eksempel kunne være myndighedsforebyggelse i form af forbud eller begrænsninger af allergifremkaldende stoffer i frisørprodukter.

Yderligere information:

Ulrik Fischer Friis

Ulrik.Fischer.Friis@regionh.dk

Referencer

1. Schwensen JF, Friis UF, Menne T, Johansen JD. *One thousand cases of severe occupational contact dermatitis*. Contact Dermatitis 2013; 68(5):259-68.
2. Dickel H, Kuss O, Blesius CR, Schmidt A, Diepgen TL. *Occupational skin diseases in Northern Bavaria between 1990 and 1999: a population-based study*. Br J Dermatol 2001; 145(3):453-62.
3. Lind ML, Albin M, Brisman J, Kronholm DK, Lillienberg L, Mikoczy Z, Nielsen J, Rylander L, Toren K, Meding B. *Incidence of hand eczema in female Swedish hairdressers*. Occup Environ Med 2007;64(3):191-5.
4. Friis UF, Menne T, Schwensen JF, Flyvholm M-A, Bonde JP, Johansen JD. *Occupational irritant contact dermatitis diagnosed by analysis of contact irritant and allergens in the work environment*. Contact Dermatitis 2014;71:364-70.
5. Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin J-P (eds). *Contact Dermatitis Textbook*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag; 2011.
6. Oreskov KW, Sosted H, Johansen JD. *Glove use among hairdressers: difficulties in the correct use of gloves among hairdressers and the effect of education*. Contact Dermatitis 2015;72(6): 362-6.
7. Lysdal SH, Johansen JD, Flyvholm MA, Sosted H. *A quantification of occupational skin exposures and the use of protective gloves among hairdressers in Denmark*. Contact Dermatitis 2012;66(6):323-34.

-
8. Steengaard SS, Bregnhøj A, Johansen JD. *Hand eczema among hairdressing apprentices in Denmark following a nationwide prospective intervention programme: 6-year follow-up*. Contact Dermatitis 2016.
 9. Hougaard MG, Winther L, Sosted H, Zachariae C, Johansen JD. *Occupational skin diseases in hairdressing apprentices - has anything changed?* Contact Dermatitis 2015;72(1):40-6.
 10. Lysdal SH, Sosted H, Andersen KE, Johansen JD. *Hand eczema in hairdressers: a Danish register-based study of the prevalence of hand eczema and its career consequences*. Contact Dermatitis 2011;65(3):151-8.
 11. Schwensen JF, Johansen JD, Veien NK, Funding AT, Avnstorp C, Osterballe M, Andersen KE, Paulsen E, Mortz CG, Sommerlund M, Danielsen A, Andersen BL, Thormann J, Kristensen O, Kristensen B, Vissing S, Nielsen NH, Thyssen JP, Sosted H. *Occupational contact dermatitis in hairdressers: an analysis of patch test data from the Danish Contact Dermatitis Group, 2002-2011*. Contact Dermatitis 2014;70(4):233-7.
 12. Lind ML. *Hudexponering för hårfärgämnen hos frisörer. Riskbedömning av exponeringsnivåer och kritiska arbetsmoment - Slutrapport AFA projekt, Dnr 070103*. Karolinska Institutet, IMM;2013 Nov 20.
 13. Pot LM, Coenraads PJ, Blomeke B, Puppels GJ, Caspers PJ. *Real-time detection of p-phenylenediamine penetration into human skin by in vivo Raman spectroscopy*. Contact Dermatitis 2016;74(3):152-8.
 14. Pang S, Fiume MZ. *Final report on the safety assessment of Ammonium, Potassium, and Sodium Persulfate*. Int J Toxicol 2001;20 Suppl 3:7-21.
 15. Hougaard MG, Menne T, Sosted H. *Occupational eczema and asthma in a hairdresser caused by hair-bleaching products*. Dermatitis 2012;23(6):284-7.
 16. Thyssen JP, Linneberg A, Menne T, Johansen JD. *The epidemiology of contact allergy in the general population--prevalence and main findings*. Contact Dermatitis 2007;57(5):287-99.
 17. Thyssen JP, Milting K, Bregnhøj A, Sosted H, Duus JJ, Menne T. *Nickel allergy in patch-tested female hairdressers and assessment of nickel release from hairdressers' scissors and crochet hooks*. Contact Dermatitis 2009;61(5):281-6.
 18. Bregnhøj A, Sosted H, Menne T, Johansen JD. *Exposures and reactions to allergens among hairdressing apprentices and matched controls*. Contact Dermatitis 2011;64(2):85-9.
 19. Lauth M. *Kemiundervisning skal redde frisører fra blødende hænder*. 14-2-2016. Available at ¹: (Last accessed 20-4-2016).

¹ <http://www.avisen.dk/kemiundervisning-skal-redde-frisoerer-fra-bloedende> 370014.aspx

Hårfarvers allergifremkaldende effekter

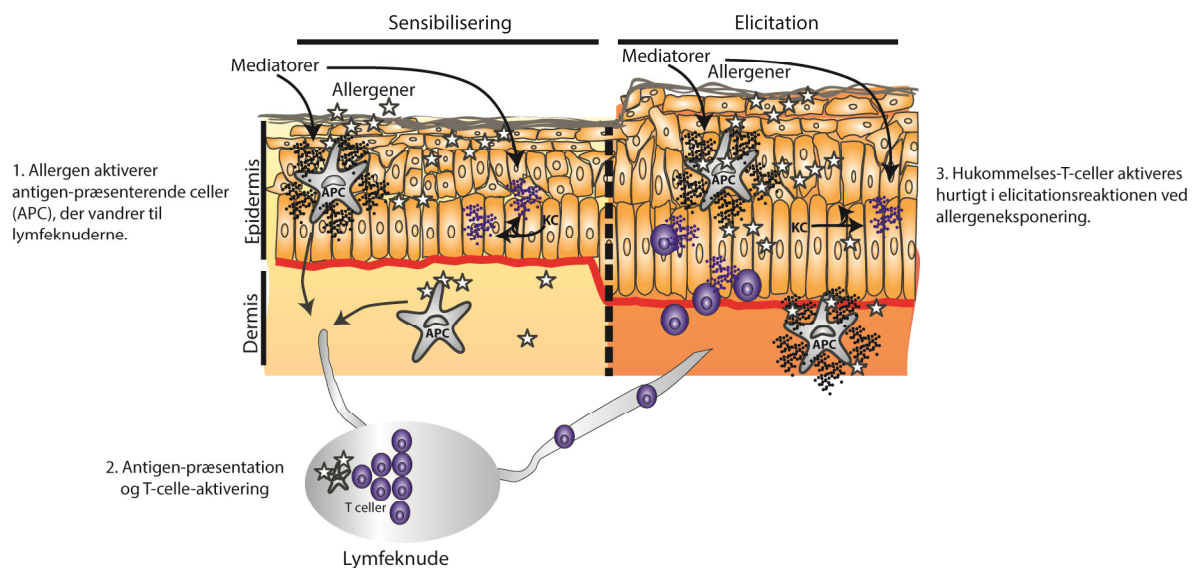
Af Jonas Damgård Schmidt og Charlotte Menné Bonefeld, Institut for Immunologi og Mikrobiologi, Københavns Universitet

Hårfarveprodukter er kendt for at fremkalde kontaktallergi. Kontaktallergi er en immunologisk hyperreaktion, der medieres af en under-type af hvide blodlegemer kaldet T-celler. Reaktionen er specifikt rettet mod et eller flere molekyler i hårfarven. Sådanne allergifremkaldende molekyler betegnes kontaktallergener. Udviklingen af kontaktallergi opdeles i to faser: sensibiliseringsfasen og elicitationsfasen (figur 1). Efter hudkontakt med et allergen kan allergenet penetrere huden og blive optaget af hudens antigen-præsenterende celler. De antigen-præsenterende celler vil derefter vandre til de lokale lymfeknuder og her præsentere allergenet for T-cellerne. Dette fører til aktivering af T-cellerne, som begynder at dele sig, og en del af T-cellerne vil udvikle sig til hukommelses-T-celler. Når man har dannet hukommelses-T-celler over for et allergen, er man blevet sensibiliseret. Hvis man efterfølgende kommer i hudkontakt med det specifikke allergen, vil det udløse et allergisk respons, kaldet elicitationsfasen. Her vil hukommelses-T-cellerne hurtigt blive aktiveret og sammen med hudens øvrige celler mediere den inflammatoriske reaktion i huden. Denne er karakteriseret ved rødme, hævelse og nogle gange blæredannelse. For at et kemisk stof er et potent kontaktallergen, er det ikke nok, at det kan blive præsenteret for T-cellerne. Det skal også kunne inducere et uspecifikt inflammatorisk respons i huden. Graden af det inflammatoriske respons afhænger af flere faktorer: 1) Det afhænger af det enkelte allergens inflammatoriske effekt 2) dosis af allergen; da det inflammatoriske respons ofte hænger sammen med hvor toksisk allergenet er, og derved, hvor meget ødelæggelse af hudens celler, det inducerer, vil en høj dosis som regel være mere inflammatorisk end en lav dosis af allergen. 3) udsættes man for allergen rent eller i en blanding med andre

allergener, vil blandingen som oftest inducere et stærkere inflammatorisk respons og man taler om en 'cocktail effekt'. 4) defekter i hudbarrieren vil øge risikoen for at udvikle kontaktallergi, både fordi allergenet lettere kommer/trænger gennem huden og fordi en defekt hudbarriere som regel er associeret med en lav grad af hudinflammation allerede inden eksponering for allergenet.

Hårfarver kan indeholde en række forskellige allergener. Dette kan være både være farvestoffer, koblere, konserveringsmidler og parfumestoffer (1,2). Farvestofallergenerne *p*-phenylenediamin (PPD) og toluene-2,5-diamin (PTD) er kendt for at være ekstremt allergifremkaldende.

Det er vist, at ca. 50 % af den europæiske befolkning farver deres hår på et tidspunkt i deres liv fordelt på ca. 20 % mænd og 75-80 % kvinder (3,4). Nogle farver kun deres hår få gange, hvorimod andre farver deres hår hyppigt. Man har ved at undersøge patienter med eksem fundet, at 4,5 % af dem er allergiske over for PPD (1). I den generelle danske befolkning er det 5,3 % af hårfarvebrugere, der rapporterer, at de har oplevet en allergilignende reaktion efter brug af hårfarve (4). Kligman viste i 1966, at gentagne udsættelser af store doser PPD sensibiliserede 100 % af 25 frivillige forsøgspersoner (5). PPD og PTD er også blandt de hyppigste årsager til allergi blandt frisører (6). Hårfarveproducenterne har haft en teori om, at det udelukkende er ved udsættelse for de enkelte hårfarvestoffer, som PPD og PTD, man får allergi (7). De mener således, at de allergifremkaldende effekter neutraliseres ved sammenblanding med de koblere, der normalt er i hårfarveblandingen og ikke mindst ved sammenblanding med oxidationsmidlet (hydrogenperoxid), som altid



Figur 1. Kontaktallergi over for hårfarve opstår i sensibiliseringsfasen, hvor allergener penetrere hudbarrieren og optages af antigen-præsenterende celler (APC). I denne proces sker der frigivelse af mediatorer, og APC vandrer til lymfeknuderne, hvor immunforsvarets T celler bliver aktiveret. Nogle af T cellerne udgør en hukommelse, der kan reagere hurtigt i elicitionsfasen, ved re-eksponering af allergenet, og danne en inflammation i huden.

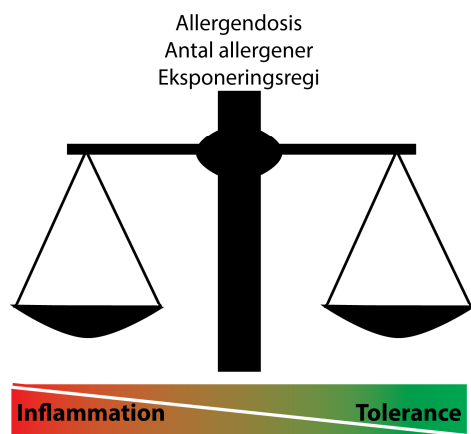
anvendes ved permanent hårfarvning (farvning med en hårfarve, der ikke kan vaskes ud) (7). Vi valgte derfor at undersøge eksperimentelt, om hårfarver - før og efter blanding med oxidationsmiddel - kan inducere en allergisk reaktion.

Til at undersøge dette har vi brugt tre kommercielt tilgængelige oxidative hårfarver: en PPD-holdig og to PTD-holdige. Den PPD-holdige hårfarve blev købt på det engelske marked, og de to PTD-holdige hårfarver blev købt på det danske marked. Først undersøgte vi, om hårfarverne inducerede en immunologisk reaktion i en musemodel for sensibilisering. Vi fandt, at alle 3 hårfarver inducerede en kraftig immunologisk reaktion både i huden og i de lokale lymfeknuder. I huden fandt vi således kraftig hævelse, som korrelerede med infiltration af celler fra immunsystemet til huden. Vi fandt for alle 3 hårfarver, at de inducerede massiv deling af T-celler i de lokale lymfeknuder (8,9), både før og efter blanding med oxidationsmiddel.

Efterfølgende ønskede vi at undersøge effekten af hårfarve på immunsystemet i en musemodel, der efterligner forbrugereksposering. Musene blev derfor udsat for hårfarve hver anden uge over en 10-ugers periode og deres immunresponser blev løbende monitoreret. Vi fandt, at alle 3 hårfarver inducerede en fortykning af huden som tegn på hudinflammation.

Vi fandt at den PPD-holdige og den ene PTD-holdige hårfarve inducerede aktivering af T-celler i de lokale lymfeknuder, hvorimod den anden PTD-holdige hårfarve ikke gjorde dette (8,10). Årsagen til at kun den ene PTD-holdige hårfarve inducerede T-celledeling kender vi ikke, men det hænger højst sandsynligt sammen med, at der både var mindre PTD, at denne hårfarve indeholdt PTD i saltform og ikke frit PTD samt at der var færre andre allergener deklareret i den hårfarve, der ikke inducerede T-celle deling i forhold til den, der gjorde (8).

Vi kunne således se, at hårfarver kan give meget svære allergiske reaktioner, både målt klinisk og immunologisk, og at det ikke ophævede den allergifremkaldende effekt at hårfarven var blandet med oxidationsmiddel. Dette er foreneligt med erfaring fra mennesker, hvor meget svære allergiske reaktioner kan ses efter udsættelse for hårfarve, både blandt forbrugere og frisører.



Figur 2. Balancen mellem inflammation og tolerance bestemmes af allergendosis, antal allergener og eksponeringsregi.

Da ikke alle, som farver hår eller arbejder som frisører, udvikler allergi over for hårfarve, er der meget der tyder på, at den måde, man er udsat for hårfarve på, har betydning for udviklingen af allergi.

I ovennævnte forsøg fulgte vi reaktionen på hårfarve over 10 uger med eksponering for hårfarve hver 2. uge, dvs i alt 6 gange. Vi fandt, at hudinflammationen afhang af antal eksponeringer, og at et maksimum niveau indfandt sig efter 4 eksponeringer for de hårfarver, der inducerede T-celle-delingen. (8,10). Dette indikerer, at der ikke kun bliver induceret inflammatoriske mekanismer efter gentagne eksponeringer for hårfarver, men også at anti-inflammatoriske mekanismer induceres. Dette bekræftede vi i forsøg med gentagne eksponeringer, og vi fandt en induktion af celler, der producerer anti-inflammatoriske mediatorer både i huden og i

de lokale lymfeknuder (10). Det betyder, at disse stærke allergener ikke alene kan inducere allergi, men også tolerance hos mus, afhængig af eksponeringsmønsteret.

Som konklusion på vores studier viser vi, at både PPD- og PTD-holdige hårfarver kan inducere stærke allergiske reaktioner i mus. Det immunologiske respons, som kan manifestere sig både som inflammation og som tolerance, ser ud til at afhænge af både dosis af forskellige allergener i hårfarven og af eksponeringsregimet. Det er muligt, at en del hårfarvebrugere/frisører udvikler tolerance over for hårfarven ved at der opstår en ligevægt mellem de inflammatoriske og anti-inflammatoriske mekanismer i deres immunsystem (figur 2). Om dette har konsekvenser for immunsystemets evne til at reagere på andre påvirkninger, fx karcinogener, skal undersøges nærmere.

Yderligere oplysninger:

Charlotte Menné Bonfeld

cmenne@sund.ku.dk

Referencer

1. Sosted H, Rustemeyer T, Goncalo M, Bruze M, Goossens A, Gimenez-Arnau AM, Le Coz CJ, White IR, Diepgen TL, Andersen KE, Agner T, Maibach H, Menne T, Johansen JD. *Contact allergy to common ingredients in hair dyes*. *Contact Dermatitis* 2013;69:32-9.
2. UterW, Bensefa-Colas L, Frosch P, Gimenez-Arnau A, John SM, Lepoittevin JP, Liden C, White IR, Duus JJ. *Patch testing with hair cosmetic series in Europe: a critical review and recommendation*. *Contact Dermatitis* 2015;73:69-81.
3. Diepgen TL, Naldi L, Bruze M, Cazzaniga S, Schuttelaar ML, Elsner P, Goncalo M, Ofenloch R, Svensson A. *Prevalence of Contact Allergy to p-Phenylenediamine in the European General Population*. *J Invest Dermatol* 2016;136:409-15.
4. Sosted H, Hesse U, Menne T, Andersen KE, Johansen JD. *Contact dermatitis to hair dyes in a Danish adult population: an interview-based study*. *Br J Dermatol* 2005;153:132-5.

-
5. Kligman AM. 1989. *The identification of contact allergens by human assay. III. The Maximization Test: a procedure for screening and rating contact sensitizers.* 1966 J Invest Dermatol 92:151S.
 6. Schwensen JF, Johansen JD, Veien NK, Funding AT, Avnstorp C, Osterballe M, Andersen KE, Paulsen E, Mortz CG, Sommerlund M, Danielsen A, Andersen BL, Thormann J, Kristensen O, Kristensen B, Vissing S, Nielsen NH, Thyssen JP, Sosted H. *Occupational contact dermatitis in hair-dressers: an analysis of patch test data from the Danish contact dermatitis group, 2002-2011.* Contact Dermatitis 2014;70:233-7.
 7. Aeby P, Wyss C, Beck H, Griem P, Scheffler H, Goebel C. *Characterization of the sensitizing potential of chemicals by in vitro analysis of dendritic cell activation and skin penetration.* J Invest Dermatol 2004;122:1154-64.
 8. Schmidt JD, Johansen JD, Nielsen MM, Zimerson E, Svedman C, Bruze M, Engkilde K, Poulsen SS, Geisler C, Bonefeld CM. *Immune responses to hair dyes containing toluene-2,5-diamine.* Br J Dermatol 2014;170:352-9.
 9. Bonefeld CM, Larsen JM, Dabelsteen S, Geisler C, White IR, Menne T, Johansen JD. *Consumer available permanent hair dye products cause major allergic immune activation in an animal model.* Br J Dermatol 2010;162:102-7.
 10. Rubin IM, Dabelsteen S, Nielsen MM, White IR, Johansen JD, Geisler C, Bonefeld CM. *Repeated exposure to hair dye induces regulatory T cells in mice.* Br J Dermatol 2010;163:992-8.

Parfumeallergi - betyder det noget?

Af Niels Højsager Bennike, Videncenter for Allergi, Hud- og Allergiafdelingen, Herlev-Gentofte Hospital.

Parfumestoffer er en heterogen gruppe af lavmolekylære organiske molekyler, der har det til fælles at være flygtige for at disse kan opfattes som dufte. En parfumeformulering til brug i for eksempel et kosmetisk produkt kan bestå af et par enkelte og helt op til flere hundrede parfumestoffer kombineret til at give den helt rigtige duft (1). I den europæiske CosIng database er der aktuelt registreret over 2700 ingredienser, der benyttes i kosmetiske produkter på grund af deres duftgenskaber (<http://ec.europa.eu/growth/tools-databases/cosing/> - sidst tilgået 15. april 2016). Disse duftstoffer udgøres både af kemisk veldefinerede substanser samt af naturlige ekstrakter, hvori indholdet af enkeltstoffer kan variere betydeligt.

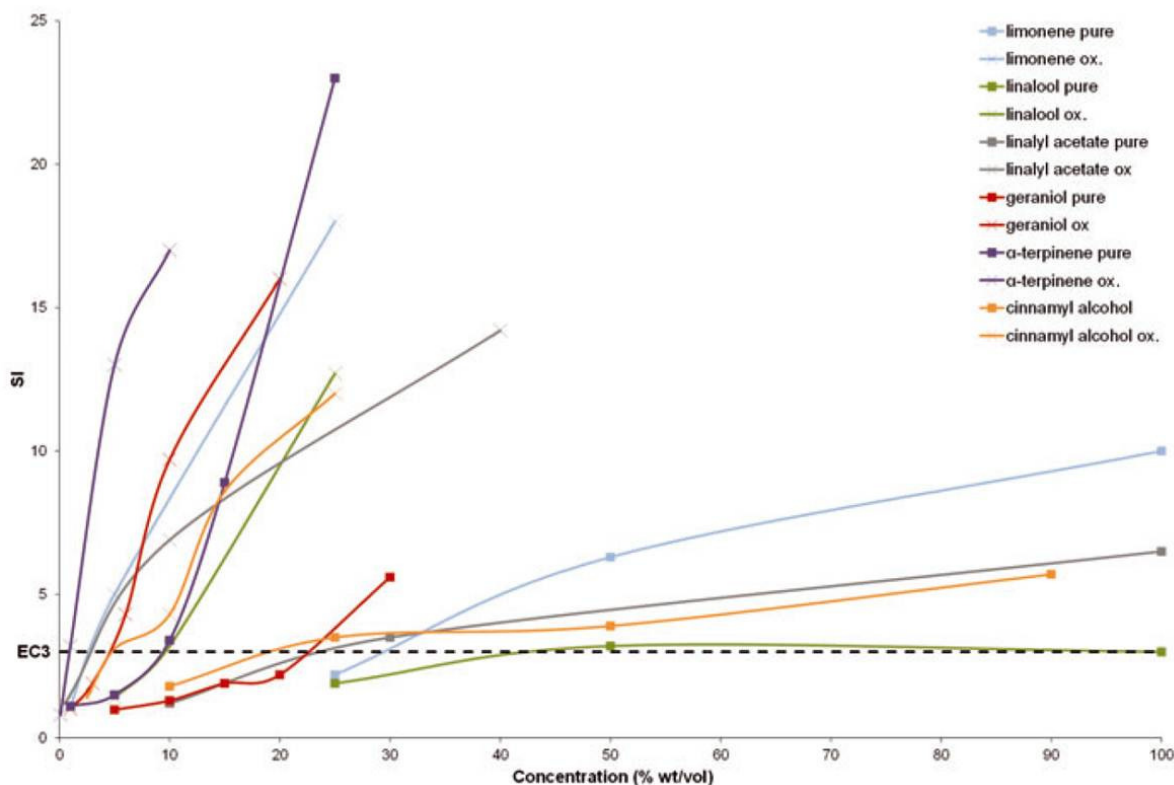
En lang række af de parfumestoffer, der benyttes i forbrugerprodukter, er kendte allergener, og flere af de naturlige parfumestoffer er blandt de mest potente til at forårsage kontaktallergi. Med baggrund i mange parfumestoffers lave molekylvægt (omkring 200 Dalton) og lipofile egenskaber passerer disse ofte uhindret hudens barriere efter applikation (2). Parfumestoffer fungerer som haptener, altså små molekyler der efter penetration af hudens hornlag binder til proteinstrukturer i under huden. Hapten-protein komplekset bliver herved immunologisk aktivt og kan forårsage en allergisk reaktion. En række af de hyppigst benyttede parfumestoffer i forbrugerprodukter er såkaldte præ-haptener, betydende, at disse omdannes til de egentlige haptener før penetration af huden. Dette sker oftest via oxideringsprocesser eller bestråling med UV-lys. Figur 1 viser effekten af oxidering på en række hyppigt anvendte parfumestoffer. Det ses, at den koncentration, der er nødvendig for at inducere et tilstrækkelig immunologisk respons (EC3-værdi), er markant lavere for de oxiderede

sammenlignet med de uoxiderede udgaver af samme parfumestoffer (3). Dette har tidligere resulteret i, at patienter sjældent fik påvist allergi over for f.eks. parfumestofferne d-limonene og linalool, da man testede med de uoxiderede versioner af disse allergener. Efter at test med de oxiderede versioner af parfumestofferne blev tilgængelige, er disse naturlige parfumestoffer påvist at være nogle af de hyppigste årsager til kontaktallergi i den europæiske befolkning (4).

Parfumestoffer har igennem en årrække været en af de hyppigste årsager til kontaktallergi, både nationalt og internationalt. Blandt voksne europæere fra den generelle befolkning har 4,5 % parfumeallergi, mens man allerede hos teenagere i 16-års alderen ser parfumeallergi hos mere end 2 % af disse (5,6). Hos eksempelvis patienter henvist til udredning for allergi ses parfumeallergi hos op til 16 % (7). Blandt eksempelvis patienter med parfumeallergi har 40 % allergi over for flere end et parfumestof, og 77 % har oplevet at få udslæt i forbindelse med brug af parfumerede produkter (8,9).

De vigtigste screeningsmarkører i diagnosen af parfumeallergi er de to parfumblandinger Fragrance Mix I (FMI) og Fragrance Mix II (FMII). Disse findes i den europæiske basisserie til brug ved udredning af mistanke om kontaktallergi hos eksempelvis patienter. I 2005 indførte EU Kommissionen obligatorisk deklaration af 26 kendte parfumeallergener (inklusive de 14 parfumestoffer, der findes i FMI og FMII) i kosmetiske produkter.

Lappetest af eksempelvis patienter med disse 26 deklareringspligtige parfumeallergener har vist, at man kan identificere op mod 40 % flere patienter med parfumeallergi sammenlignet med kun at teste med parfumestofferne i den

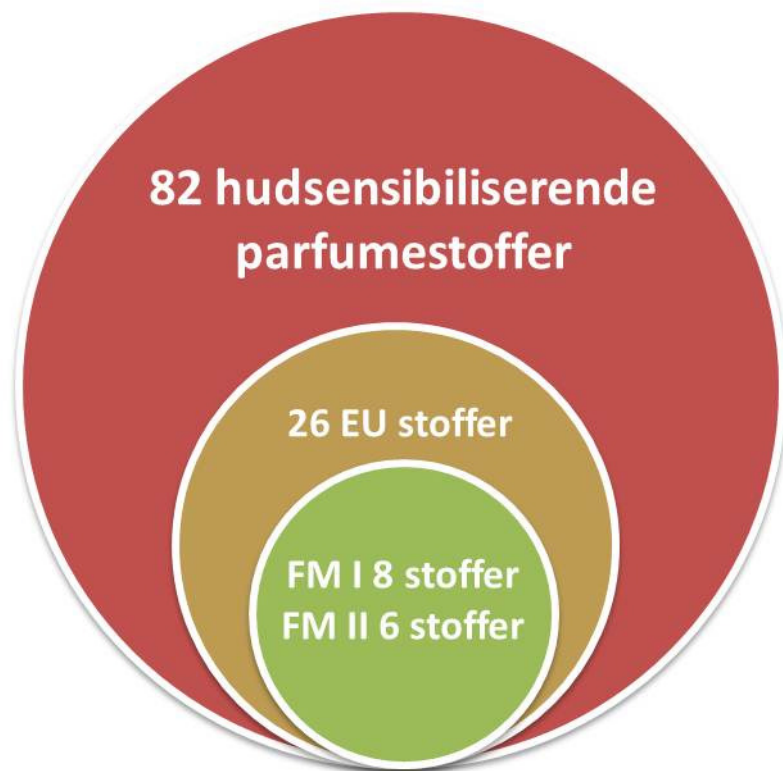


Figur 1: Data fra musestudier for 6 parfumestoffer før ("pure") og efter ("ox.") eksponering for atmosfærisk luft i 10 uger. Koncentrationen, der er nødvendig for at opnå et tilstrækkeligt immunologisk respons (EC3-værdi), er markant lavere for de fleste af de oxiderede parfumestoffer (3). Gengivet med tilladelse af "John Wiley & Sons".

europæiske basisserie (10). Det er dog overvejende sandsynligt, at selv udredning og testning med disse 26 parfumeallergener underestimerer forekomsten af parfumeallergi; hele 82 parfumestoffer (figur 2) er klassificerede som etablerede humane kontaktallergener (11). Alle disse kendte parfumeallergener er fortsat lovlige at tilsætte til kosmetiske produkter inden for EU. Der er endvidere heller ikke noget, der indikerer, at hyppigheden af parfumeallergi er faldende. Data fra Tyskland på mere end 140.000 patienter, lappetestet med FMI i perioden 1995 – 2013, har vist en stigning i hyppigheden af parfumeallergi gennem de seneste år (12). En lignende trend er observeret i Danmark (upublicerede data).

Udviklingen af parfumeallergi er langt overvejende relateret til eksponering i forbindelse

med privat brug af kosmetiske produkter, samt parfumerede husholdningsprodukter såsom rengøringsmidler. Historisk set har deodoranter samt parfume hos kvinder og aftershave hos mænd været de hyppigste årsager til sensibilisering for parfumestoffer. Nyere studier har dog vist, at også parfumerede cremer samt såkaldte "wash-off" produkter som shampoo og flydende håndsæbe indeholdende parfume hyppigt forårsager allergisk kontakteksem (13). Udover at være eksponeret for adskillige parfumeallergener i det enkelte produkt, så er daglig brug af multiple parfumerede kosmetiske produkter hyppigt forekommende (14). Eksponering for det samme parfumeallergen fra forskellige kilder evt. på det samme hudområde, såkaldt aggregeret eksponering, er i givet fald en risikofaktor for udvikling af allergi. Dette understøttes af, at kendte risikofaktorer for udviklingen af parfumeallergi er

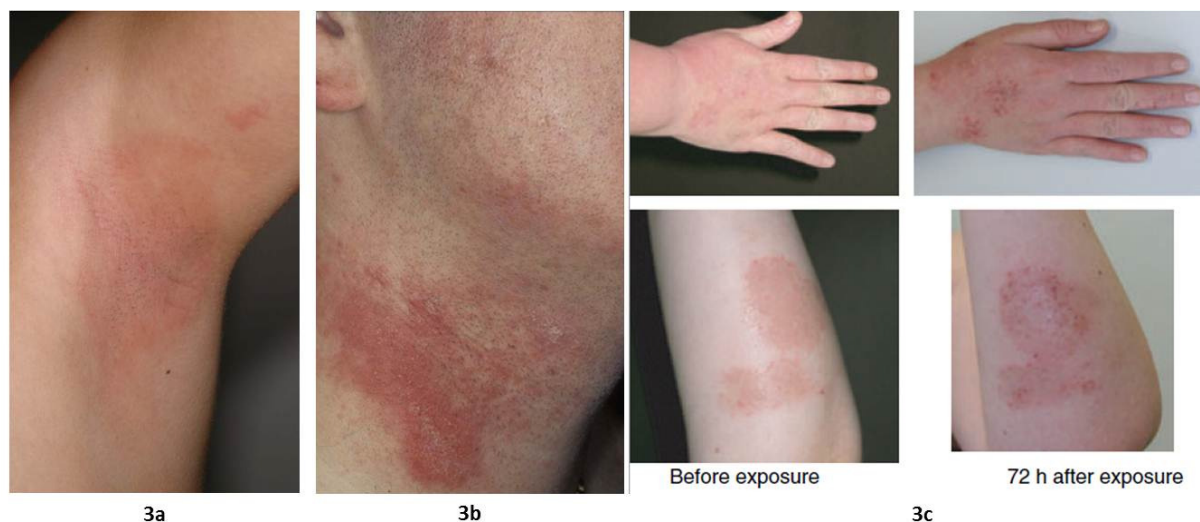


Figur 2: Diagnostikken af parfumeallergi ved lappetest er fokuseret omkring parfumestofferne i Fragrance mix I (FMI) og Fragrance mix II (FMII) samt de 26 parfumestoffer, der skal deklareres på kosmetiske produkter i EU. Hele 82 parfumestoffer er dog klassificerede som etablerede humane allergener (11).

kvindeligt køn og stigende alder (8,9), forårsaget af henholdsvis større daglig eksponering hos kvinder og en kumuleret eksponering gennem livet hos ældre.

Den kliniske præsentation af allergisk kontakt-eksem forårsaget af parfumeallergi reflekterer ofte den relevante eksponering (1). Eksem i armhulen, axillært eksem, forårsaget af parfume i deodorant er et klassisk eksempel (figur 3a). Okklusion og de mange hårfollikler i området, evt. kombineret med barbering, er faktorer, der bidrager til penetration af allergener gennem huden og dermed risikoen for udvikling af en allergisk reaktion. I nogle tilfælde med svære reaktioner kan eksemet sprede sig uden for armhulen og involvere huden på både krop og overarm. En anden hyppig eksempræsentation ved parfumeallergi er ansigts og halseksem (figur 3b). Her ser man

ofte eksemforandringer skarpt afgrænset svarende til området, hvor et parfumeret produkt er blevet påført. Selvom håndeksem er den hyppigste lokalisering hos parfumeallergikere, så er sammenhængen mellem eksponering for parfumerede produkter og udviklingen af håndeksem svær at belyse. Dette skyldes, at håndeksem oftest er en multifaktoriel sygdom, hvor det enkelte bidrag fra adskillige eksponeringer af både diverse allergener samt irritanter kan være vanskeligt at kortlægge. Generaliseret allergisk eksem kan ses ved oral indtagelse af visse parfumestoffer (eksempelvis tilsat som smagskomponenter i fødevarer), og desuden har man i eksperimentelle studier kunnet påvise opblussen i hudallergi efter inhalation af parfumestoffer i høje koncentrationer (figur 3c) (15). Disse kliniske præsentationer af parfumeallergi hører dog til sjældenhederne.



Figur 3: Kliniske præsentationer af allergisk kontakteksem forårsaget af parfumestoffer. Figur 3c gengivet med tilladelse af "John Wiley & Sons" fra (15).

Allergisk kontakteksem forårsaget af parfumestoffer samt blot det at få stillet diagnosen parfumeallergi påvirker negativt flere aspekter af patienternes livskvalitet og daglige aktiviteter. En spørgeskemaundersøgelse fra 2009 (16) blandt 117 patienter diagnosticeret med parfumeallergi viste, at 67 % af disse var nødt til at tage særlige forholdsregler i deres hverdag på grund af deres allergi. Næsten halvdelen var generet af eksem og kløe og angav, at deres hverdagsliv var signifikant (negativt) påvirket på grund af deres allergi. Ydermere angav 17 % af patienterne, at deres parfumeallergi havde resulteret i sygefravær. Resultaterne fra denne undersøgelse førte til udviklingen af et sygdomsspecifikt spørgeskema til vurdering af livskvalitet hos parfumeallergikere, det såkaldte "Fragrance Quality of Life Index" (FQL). I et case-control studie af 500 parfumeallergikere og 1.100 matchede kontroller kunne man ved hjælp af FQL påvise en signifikant dårligere livskvalitet hos kvinder med parfumeallergi sammenlignet med kontrolgruppen (17). Især yngre kvinder (i alderen 18-29år) angiver at være negativt påvirket af deres parfumeallergi. Derudover er både sværhedsgraden af allergi samt det at have allergi over for flere parfumestoffer

associeret med en tiltagende grad af negativt påvirket livskvalitet. Livskvalitet blandt parfumeallergikere i flere europæiske lande er aktuelt ved at blive undersøgt ved brug af FQL-spørgeskemaet.

Sammenfattende er parfumeallergi af betydning af flere årsager: Parfumestoffer vedbliver med at være en af de hyppigste årsager til kontaktallergi både nationalt og internationalt, og der er ingen indikationer på, at hyppigheden er faldende. Under halvdelen af de parfumestoffer, der vides at være hudsensibiliserende fra kliniske studier, skal deklarerer på forbrugerprodukter i EU. Udover at vanskeliggøre en korrekt diagnose forhindrer dette også, at patienter med parfumeallergi effektivt kan undgå yderligere eksponering og dermed negativt påvirket livskvalitet. De få lovgivningsbaserede begrænsninger i anvendelsen af parfumestoffer, der eksisterer, bør øges, hvis man ønsker at vende denne negative udvikling.

Yderligere oplysninger:

Niels Højsager Bennike

niels.hoejsager.bennike@regionh.dk

Referencer

1. Johansen JD, Lepoittevin J. *Chapter 33 - Fragrances*. In: *Contact Dermatitis (Fifth Edition)* (Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP, eds) 2011;607–27.
2. Bos JD, Meinardi MM. *The 500 Dalton rule for the skin penetration of chemical compounds and drugs*. *Exp Dermatol* 2000;9:165–9.
3. Karlberg AT, Börje A, Duus Johansen J et al. *Activation of non-sensitizing or low-sensitizing fragrance substances into potent sensitizers - Prehaptens and prohaptens*. *Contact Dermatitis* 2013;69:323–34.
4. Bråred Christensson J, Karlberg A-T, Andersen KE et al. *Oxidized limonene and oxidized linalool - concomitant contact allergy to common fragrance terpenes*. *Contact Dermatitis* 2016;74:273–80.
5. Diepgen TL, Ofenloch R, Bruze M et al. *Prevalence of fragrance contact allergy in the general population of five European countries: a cross-sectional study*. *Br J Dermatol* 2015; 173:1411–9.
6. Lagrelus M, Wahlgren CF, Matura M et al. *High prevalence of contact allergy in adolescence: Results from the population-based BAMSE birth cohort*. *Contact Dermatitis* 2016;74:44–51.
7. SCCS/1459/11. *Opinion on fragrance allergens in cosmetic products 2012*. Available at: URL http://ec.europa.eu/health/scientific_committee/s/consumer_safety/docs/sccs_o_073.pdf [accessed on 22 February 2016].
8. Heisterberg MV, Menné T, Johansen JD. *Contact allergy to the 26 specific fragrance ingredients to be declared on cosmetic products in accordance with the EU cosmetics directive*. *Contact Dermatitis* 2011;65:266–75.
9. Heisterberg MV. *Corrigendum*. *Contact Dermatitis* 2012;67:58.
10. Mann J, McFadden JP, White JML et al. *Baseline series fragrance markers fail to predict contact allergy*. *Contact Dermatitis* 2014;70:276–81.
11. Uter W, Johansen JD, Börje A et al. *Categorization of fragrance contact allergens for prioritization of preventive measures: clinical and experimental data and consideration of structure-activity relationships*. *Contact Dermatitis* 2013;69:196–230.
12. Geier J, Uter W, Lessmann H, Schnuch A. *Fragrance mix I and II: results of breakdown tests*. *Flavour Fragr J* 2015;30:264–74.
13. Heisterberg MV, Menné T, Andersen KE et al. *Deodorants are the leading cause of allergic contact dermatitis to fragrance ingredients*. *Contact Dermatitis* 2011;64:258–64.
14. Comiskey D, Api AM, Barratt C et al. *Novel database for exposure to fragrance ingredients in cosmetics and personal care products*. *Regul Toxicol Pharmacol* 2015;72:660–72.
15. Schnuch A, Oppel E, Oppel T et al. *Experimental inhalation of fragrance allergens in predisposed subjects: Effects on skin and airways*. *Br J Dermatol* 2010;162:598–606.
16. Lysdal SH, Johansen JD. *Fragrance contact allergic patients: Strategies for use of cosmetic products and perceived impact on life situation*. *Contact Dermatitis* 2009;61:320–4.
17. Heisterberg MV, Menné T, Johansen JD. *Fragrance allergy and quality of life - a case-control study*. *Contact Dermatitis* 2014;70:81–9.

Regulering af kosmetiske produkter

Af Bettina Ørsnes Larsen, Kemikalieenheden, Miljøstyrelsen

Kosmetiske produkter er reguleret i EUs kosmetikforordning¹. Reglerne er harmoniseret i EU, hvilket betyder, at medlemsstaterne som udgangspunkt ikke må indføre nationale særregler om kosmetiske produkter.

Kosmetikforordningens formål

Der er to overordnede formål i kosmetikforordningen:

- At sikre at velfungerende indre marked
- At sikre et højt beskyttelsesniveau af forbrugerne

Hvad er et kosmetisk produkt?

Kun kosmetiske produkter er reguleret under kosmetikforordningen. Lægemidler, medicinsk udstyr og biocidholdige produkter er undtaget ligesom stoffer og blandinger, der er beregnet til at blive indtaget, inhaleret, indsprøjtet eller indført i det menneskelige legeme. Typiske kosmetiske produkter er: Cremer, mascara, bodyshampoo, hårfjerningsprodukter, deodoranter, hårfarver, hårspray, håndsæber, læbestift, shampoo, balsam, barberskum, læbepomader, tandpasta, neglelak, solcreme, blegeprodukter og rynkecremer.

For at et produkt kan defineres som værende et kosmetisk produkt, er der, jf. omstående definition, flere faktorer som skal være opfyldt. I en sådan vurdering vil man tage udgangspunkt i definitionen, som primært fokuserer på produktets funktion og applikationssted, men der vil også blive lagt vægt på andre forhold som eksempelvis sammensætningsoplysninger, anpriste formål samt produktets præsentation.

Definitionen af et kosmetisk produkt

”kosmetiske produkter: Ethvert stof eller enhver blanding, der er bestemt til at komme i kontakt med dele af det menneskelige legemes overflade (hud, hovedhår og anden hårvækst, negle, læber og ydre kønsorganer) eller med tænderne og mundens slimhinder, udelukkende eller hovedsageligt med henblik på at rense og parfumere dem, at ændre deres udseende, at beskytte dem, holde dem i god stand eller korrigere kropslugt”.

Ansvarlig person

Der skal være tilknyttet en ”ansvarlig person” for alle kosmetiske produkter på markedet, som har det overordnede ansvar for produktets lovlighed og sikkerhed. Eksempelvis har den ansvarlige person en forpligtelse til at få udarbejdet en sikkerhedsvurdering af produkterne, som skal dokumentere, at de er sikre at anvende for forbrugerne. Den ansvarlige skal ligeledes sikre overholdelse af kravene til mærkning af produkterne, fx i form af ingrediensliste, mindste holdbarhedsdato, batchnummer, forsigtighedsregler og lignende.

Særlig fokus på allergi i kosmetikforordningen

I følgende tekst nævnes de steder i kosmetikforordningen, hvor der er særlig fokus på allergi. Allergi nævnes eksempelvis i flere betragtninger til forordningen, som er en slags formålsbeskrivelse af regelsættet.

¹ Europa-Parlamentets og Rådets forordning (EF) nr. 1223/2009 af 30. november 2009 om kosmetiske produkter.

Udsnit af betragtning nr. 28:

- *”For at tage hensyn til de betænkeligheder, der er givet udtryk for i forbindelse med sikkerheden, bør bilag IV, som på indværende tidspunkt er begrænset til farvestoffer til huden, også omfatte hårfarvestoffer, når Den Videnskabelige Komité for Forbrugersikkerhed (VKF), har afsluttet sin risikovurdering af disse stoffer.”*

Udsnit af betragtning nr. 49:

- *”VKF har identificeret en række stoffer som sandsynlige allergener, og det vil blive nødvendigt at begrænse deres anvendelse og/eller at indføre visse betingelser i forbindelse med dem. Det er vigtigt at forbrugerne informeres tilstrækkeligt, og derfor bør forekomsten af disse stoffer anføres på listen over bestanddele. For så vidt angår stoffer, der efter al sandsynlighed vil fremkalde allergi hos en betydelig del af befolkningen, bør andre restriktive foranstaltninger såsom forbud eller restriktioner med hensyn til koncentrationer overvejes.”*

Udsnit af betragtning nr. 51:

- *”Forbrugeren bør beskyttes mod vildledende anprisninger vedrørende kosmetiske produkters effektivitet og andre egenskaber.”*

Vildledende markedsføring er omfattet af forordningens artikel 20, og der er også vedtaget generelle kriterier for anprisninger af kosmetik i anprisningsforordningen. Reglerne sørger bl.a. for, at produkter ikke må anpriseres som ”fri for allergifremkaldende stoffer” eller henvise til at produkter er hypoallergene, hvis de indeholder stoffer med et kendt allergipotential.

Mærkningsreglerne i Kosmetikforordningen tager også hensyn til allergi og forbrugernes behov for oplysning om konkrete allergifremkaldende stoffer. Fx skal ordet ”parfume” eller ”aroma” angives i ingredienslisten, hvis produktet er tilsat parfume. Derudover er der

identificeret 26 parfumestoffer, som skal deklareres med deres INCI-navn². Derved kan man som forbruger undgå parfumestoffet, hvis man ved, man ikke kan tåle det.

For en række meget allergifremkaldende hårfarvestoffer er der også krav til mærkning på produkterne. Der skal eksempelvis angives, at produkter med sådanne stoffer kan fremkalde en allergisk reaktion, at børn under 16 år ikke må anvende produktet, at der skal bruges handsker og lignende ved erhvervsmæssig håndtering. Andre typer stoffer kan have lignende advarselsmærkninger afhængig af det allergifremkaldende potentiale, de besidder.

I **sikkerhedsvurderingen** af det kosmetiske produkt skal hudoverfølsomhed tages i betragtning, hvilket fremgår udtrykkeligt af bilag 1 i forordningen, som indeholder krav til indholdet i sikkerhedsvurderingen.

Regulering af et stof – processen i EU

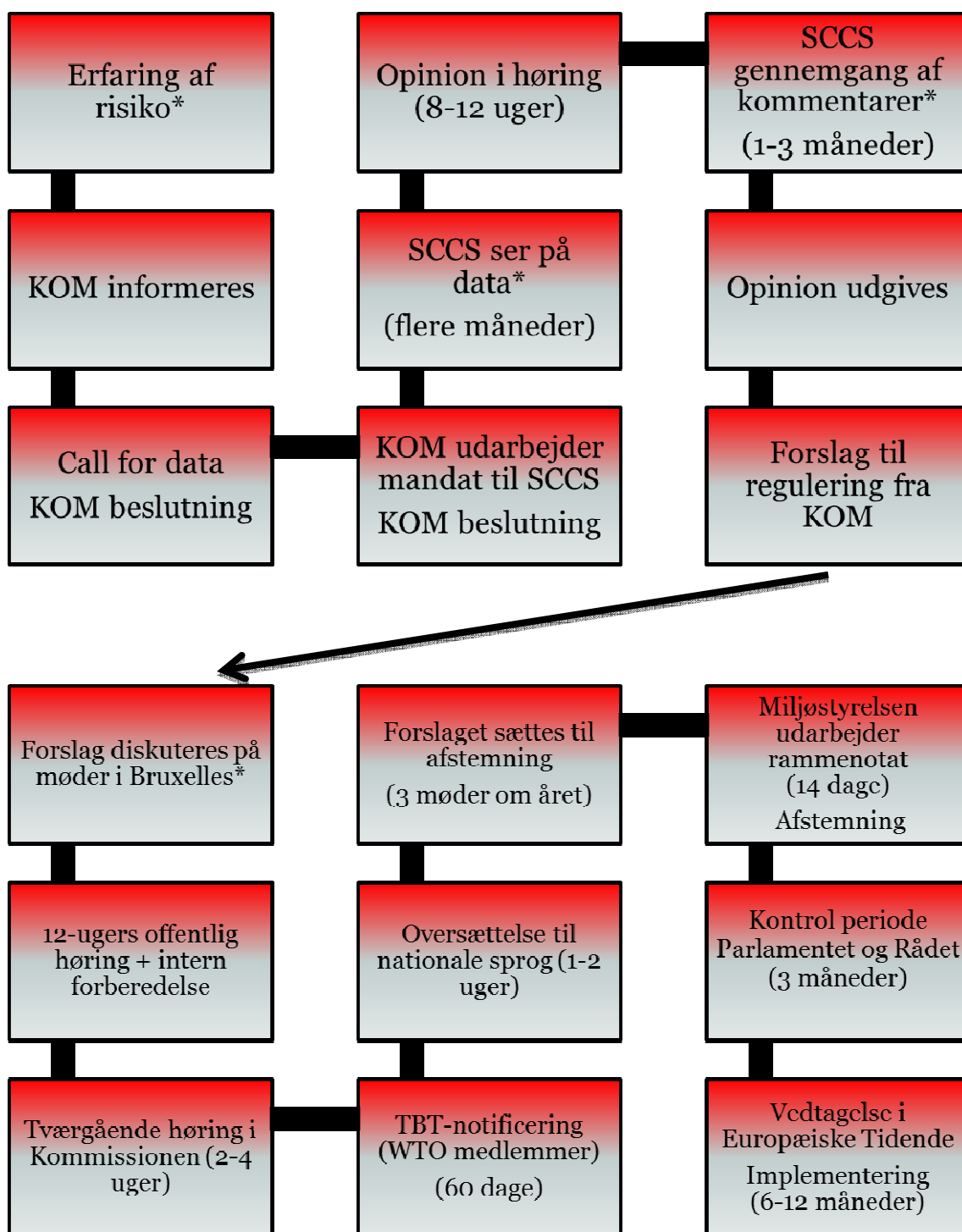
Illustrationen på næste side viser, hvilke skridt der skal tages før et stof kan blive reguleret i Kosmetikforordningen. Det er altså en proces, der tager forholdsvis lang tid, og hvor særlige omstændigheder kan gøre, at processen trækker ud. Det kan eksempelvis være, hvis der skal fremskaffes yderligere data til vurderingen af stoffet.

Yderligere oplysninger:

Bettina Ørsnes Larsen

beand@mst.dk

² (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients) er en fortegnelse over kosmetiske ingredienser, der skal sikre en ensartet nomenklatur inden for ingredienser i kosmetiske produkter.



Klorhexidinallergi blandt forbrugere og patienter

Af Morten Schjørring Opstrup, Hudafdelingen, Gentofte Hospital

Klorhexidin: opdagelse og virkning

Klorhexidin blev opdaget i 1950'erne af Imperial Chemical Industries i Manchester i England, mens de forskede i nye malaria-midler. Det er et meget virksomt desinfektionsmiddel, som især virker på bakterier, men også på visse svampe og vira. Mange studier har undersøgt, hvorvidt klorhexidin eller jod (et andet hyppigt brugt desinfektionsmiddel) er det bedste desinfektionsmiddel - og de har tydeligt vist, at det er klorhexidin.

Brug af klorhexidin i sundhedsvæsenet

I sundhedsvæsenet bliver klorhexidin hyppigt brugt, og det forebygger dermed mange infektioner. Vi forsøgte i 2014 at kortlægge brugen af klorhexidin på hospitalerne i Region Hovedstaden. Region Hovedstadens Apotek oplyste, at de distribuerede 42 forskellige produkter, der indeholder klorhexidin, til hospitalerne. Det drejede sig især om produkter brugt til hudinfektion, mundskyllevæsker og cremer. Da klorhexidin ikke er et lægemiddel, bliver det også brugt i produkter, som ikke kommer fra apoteket men fra Koncern Indkøb, som distribuerer alle ikke-apotekervarer til hospitalerne. Det var desværre ikke muligt at søge efter klorhexidin i Koncern Indkøbs varekatalog, der bestod af mere end 100.000 varer, men vi ved, at visse af deres produkter med sikkerhed indeholder klorhexidin (for eksempel vådservietter, der bruges før der tages blodprøver). Vi kunne kun få en komplet liste ved at gennemgå samtlige produkter. Det var for omfattende, og konklusionen blev således, at klorhexidin er meget brugt i sundhedsvæsenet, men vi kunne desværre ikke lave en komplet liste over produkter med klorhexidin.

Brug af klorhexidin i kosmetik

Det er lovligt at bruge klorhexidin som konserveringsmiddel i kosmetik, men omfanget af brugen har aldrig været undersøgt. Vi lavede derfor i 2014 en markedsundersøgelse, hvor vi gennemgik indholdsfortegnelsen af mere end 2.000 kosmetiske produkter fra 14 supermarkeder, 1 frisør og 1 Matas. Resultaterne viste, at klorhexidin blev brugt i 80 af 2.251 produkter (3,6 %), hvoraf de fleste kom fra internationale firmaer (66 produkter). Det blev især brugt i hårprodukter, så som balsam (30 produkter), hårfarver (13 produkter) og hårkure (10 produkter). Det blev endvidere brugt i cremer, vådservietter, ansigtsvaske, skin tonics, make-up fjernere og i en mundskyllevæske. Klorhexidin bliver således hyppigt brugt - ikke kun i sundhedsvæsenet, men også i kosmetik.

Kontaktallergi over for klorhexidin

De fleste mennesker tolerer brugen af klorhexidin uden problemer, men enkelte udvikler allergi - enten kontaktallergi eller straksallergi.

Kontaktallergi viser sig ved eksem i det hudområde, som er udsat for det stof, som patienten ikke kan tåle - i dette tilfælde klorhexidin. Ved mistanke om kontaktallergi kan patienten undersøges med en lappetest. Ved en lappetest lægges klorhexidin i et 8 mm stort kammer på ryggen med et plaster ovenpå, og det bliver siddende i to døgn. Derefter kommer patienten igen, plasteret tages af, og testen aflæses. Patienten kommer derefter igen på tredje/fjerdedagen og på syvendedagen, hvor testen aflæses igen. En positiv test kan vise sig ved rødme, små røde pletter (papler) og små blærer (vesikler) i det område, hvor klorhexidin har været i kontakt med huden.



Patient med nældefeber forårsaget af klorhexidin

Kontaktallergi over for klorhexidin blev første gang beskrevet i 1962 - få år efter stoffet blev opdaget. Siden har sporadiske opgørelser fra forskellige europæiske lande vist, at klorhexidin forårsager allergien hos ca. 0,5-2,0 % af alle, der bliver lappetestet. Det var bemærkelsesværdigt, at flere studier i 1980'erne i Danmark rapporterede en højere forekomst: ca. 2,0-5,4 % af alle lappetestede var positive over for klorhexidin.

Hudafdelingen på Gentofte Hospital har en særlig interesse for kontaktallergi. På afdelingen bliver alle patienter med mistænkt kontaktallergi rutinemæssigt undersøgt med klorhexidin. Vi besluttede os for at undersøge, om forekomsten stadig er høj, og for at karakterisere patienterne. Vi ville desuden gerne undersøge hvilke produkter, der forårsagede allergien, og om de havde været udsat for klorhexidin, efter at de havde fået konstateret allergien. Vores resultater viste, at forekomsten af kontaktallergi over for klorhexidin blandt alle patienter, undersøgt på hudafdelingen på Gentofte Hospital fra 2003 til 2013, var 1,0 % (82 ud af 8497 patienter) - således er forekomsten ikke længere højere end i andre europæiske lande. Vi fandt, at klorhexidin allergikerne var ældre (i gennemsnit 55 år) end dem uden allergien (i gennemsnit 47 år), og at mænd var overrepræsenteret (58,5 % af dem med allergien var mænd; 32,5 % af dem uden allergi var mænd). Eksemet kunne sidde mange steder på kroppen, men

beneksem var den eneste lokalisation, der var overrepræsenteret blandt patienter med kontaktallergi over for klorhexidin (18,3% havde beneksem) i forhold til patienterne uden allergien (4,7 % havde beneksem).

Vi sendte et spørgeskema ud til patienterne og fandt, at der var mange forskellige produkter, der havde forårsaget allergien. Der var både tale om produkter brugt i sundhedsvæsenet og om kosmetiske produkter. Vi fandt endvidere ud af, at 32 % af alle patienterne havde været udsat for klorhexidin, efter at de havde fået konstateret allergien. Ligeledes var der her både tale om produkter brugt i sundhedsvæsenet og kosmetiske produkter. Det understreger vigtigheden af, at sundhedspersonale er opmærksomme på, hvor klorhexidin bruges, således at patienterne ikke bliver udsat for klorhexidin ved en fejl.

Straksallergi over for klorhexidin

Straksallergi over for klorhexidin blev første gang beskrevet i 1984 hos en 9-årig japansk dreng, som udviklede anafylaktisk shock under en operation. Siden har der været talrige rapporter om enkelt-personer med straksallergi over for klorhexidin. Allergien viser sig oftest under en operation, men den kan finde sted alle steder i sundhedsvæsenet og skal altid mistænkes hos en patient med en straksallergisk reaktion i sundhedsvæsenet. Til forskel fra kontaktallergien viser straksallergien sig oftest ikke kun med lokale symptomer, men med systemiske symptomer så som nældefeber og anafylaktisk shock. Ydermere adskiller straksallergien sig ved langt oftest, hvis ikke altid, at være forårsaget af et produkt brugt i sundhedsvæsenet: aktuelt er det aldrig beskrevet, at en patient har reageret med straksallergiske symptomer på klorhexidin i kosmetiske produkter.

I Dansk Anæstesi Allergi Center, Klinik for Allergi, Gentofte Hospital, bliver alle patienter med en mistænkt allergisk reaktion under en operation i Danmark undersøgt. Vi fandt for nylig, at ca. 10 % af alle patienter, der bliver undersøgt i centeret, har straksallergi over for

klorhexidin (der er diagnosticeret ca. 50 patienter med allergien siden centeret åbnede i slutningen af 1990'erne). Selvom allergien er sjælden i den generelle befolkning, er det således en hyppig allergi blandt de patienter, der har reageret allergisk under en operation. Vi kontaktede de patienter, som havde fået konstateret allergien og spurgte, om de havde været udsat for klorhexidin efter de havde fået diagnosen. Bemærkelsesværdigt rapporterede 35 %, at de havde været udsat for klorhexidin efter de havde fået konstateret allergien. Alle disse udsættelser skete i sundhedsvæsenet, og de fleste forårsagede symptomer. Dette understreger endnu engang, at sundhedspersonale skal være opmærksomme på produkter med klorhexidin, når de behandler en patient med allergi over for klorhexidin. Det ser især ud til, at der skal være særlig opmærksomhed på gelen, der bliver brugt før anlæggelse af blærekateter, og de vådservietter, der bruges før blodprøvetagning. Det vil være en god idé at lave et klorhexidinfrnit kit lokalt på afdelingen/hospitalet.

Konklusioner

Klorhexidin er et meget virksomt desinfektionsmiddel, som forebygger mange infektioner i sundhedsvæsenet. Det bliver desuden hyppigt brugt i kosmetik som konserveringsmiddel. De fleste mennesker tolererer kontakt med klorhexidin, men enkelte udvikler kontaktallergi eller straksallergi.

Kontaktallergi viser sig som eksem i det hudområde, som har været i kontakt med klorhexidin. Mandligt køn, høj alder og ben-eksem er overrepræsenteret blandt patienterne med allergien sammenlignet med øvrige patienter mistænkt for en kontaktallergi. Både kosmetiske produkter og produkter brugt i sundhedsvæsenet kan forårsage allergien.

Straksallergi over for klorhexidin er en alvorligere allergiform, der kan forårsage nældefeber og anafylaktisk shock. Allergien viser sig oftest under en operation, men den kan finde sted alle steder i sundhedsvæsenet og

skal altid mistænkes hos en patient med en straksallergisk reaktion i sundhedsvæsenet.

Ca. hver tredje patient med kontaktallergi eller straksallergi over for klorhexidin bliver udsat for klorhexidin efter at de har fået diagnosen - ofte i sundhedsvæsenet. Det er således vigtigt, at sundhedspersonale, der behandler en patient med allergi over for klorhexidin, er meget opmærksom på, hvor klorhexidin findes. Det vil være en god idé at lave et klorhexidinfrnit kit lokalt på afdelingen/hospitalet.

Ph.d. studiet blev finansieret af Videncenter for Allergi, Aage Bangs fonden og Beckett fonden. Ph.d.en blev forsvaret 18. marts 2016 på Panum Institutet. Hovedvejleder har været overlæge Lene Heise Garvey, Klinik for Allergi, Gentofte Hospital og medvejledere har været Jeanne Duus Johansen (Videncenter for Allergi), Per Stahl Skov (Lab. for medicisk allergologi, Gentofte Hospital) og Claus Zachariae (Hudafdelingen, Gentofte Hospital). Afhandlingen er baseret på fire artikler og kan rekvireres hos forfatteren.

Yderligere oplysninger:

Morten Schjørring Opstrup

Morten.Schjoerring.Opstrup@regionh.dk

Reference

Opstrup MS. *Allergy to chlorhexidine*. PhD afhandling. 11 december 2015.



Skriv til **miljø og sundhed**

skriv om forskningsresultater

skriv til synspunkt

skriv et mødereferat

send nye rapporter

husk også kalenderen

Ring, skriv eller send en e-mail til:

Hilde Balling
Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
tlf. 72 22 74 00, lokal 77 76
fax 72 22 74 11
e-mail hib@sst.dk

<http://miljoogsundhed.sst.dk>

også hvis du bare har en god idé!