

## Summary (Danish)

Krom og kobolt er hyppigt forekommende årsager til kontaktallergi i befolkningen og blandt patienter undersøgt for kontakteksem. Siden 1990'erne er læder blevet den vigtigste kilde til kromeksponering i Danmark. I marts 2014 vedtog EU-Kommissionen en regulering, der begrænser indholdet af hexavalent krom til maksimalt 3 mg/kg (ppm) i lædervarer, der kommer i kontakt med huden. Reguleringen forventedes at være 80% effektiv til at reducere forekomsten af allergisk kontakteksem udløst af hexavalent krom i læder. Vedrørende koboltallergi forbliver prævalensen relativt høj og stabil over tid med begrænset indsigt i relevante eksponeringer. I de senere år har et stigende evidensniveau indikeret, at læder muligvis udgør en hyppigere eksponering hos patienter med koboltallergi end hidtil antaget. I denne afhandling ønskede vi at vurdere, hvorvidt lovgivningen mod hexavalent krom i læder har medført tidsmæssige ændringer i epidemiologien (manuskript I) af kromallergi i Danmark samt sygdomsbyrde (manuskript II) hos de berørte. Desuden blev trends i forekomst, kliniske karakteristika og eksponeringskilder undersøgt over tid for patienter med koboltallergi (manuskript III). Da tidligere studier har vist en mulig sammenhæng mellem metalarbejde - særligt kølesmøremidler - og metalallergi, gennemførte vi en markedsundersøgelse med henblik på at undersøge forekomsten af metalallergener i brugte og ubrugte kølesmøremidler indsamlet fra metalvirksomheder i København, Danmark (manuskript IV).

I manuskript I udførte vi et retrospektivt tværsnitstudie, der omfattede 13,379 voksne patienter i aldersgruppen 18 til 99 år lappetestet på mistanke om allergisk kontakteksem på Hud- og allergiafdelingen, Herlev-Gentofte Hospital, i perioden 2002-2017. Den samlede prævalens af kromallergi var 2.2%. Vi fandt en faldende trend i forekomsten af kromallergi ( $p_{\text{trend}} < 0.001$ ) og fodeksem ( $p_{\text{trend}} = 0.01$ ) blandt patienter med kromallergi i perioden 2002-2017. Læder blev registreret som den relevante eksponeringskilde hos næsten halvdelen af kromallergikere (48.3%). Ingen tilfælde af relevant cementeksponering blev registreret hos patienter med kromallergi.

I manuskript II udførte vi en spørgeskemaundersøgelse, der omfattede 172 voksne eksempatienter med kromallergi samt 587 alders- og kønsmatchedede eksempatienter uden kromallergi. Alle patienter blev lappetestet på Hud- og allergiafdelingen, Herlev-Gentofte Hospital, i løbet af 2003-2018. Sammenlignet med kontroller var kromallergiske patienter fortsat mere påvirket af aktuel fodeksem (OR = 3.82, 95% CI: 2.07-7.08) og håndeksem (OR = 1.98, 95% CI: 1.13-3.49) for perioden 2013-2018. Med hensyn til kontakteksem udløst af lædereksponeringer fandt vi ingen forskel ved

sammenligning af kromallergiske patienter i løbet af 2003-2012 versus 2013-2018 (71.0% vs. 66.1%,  $p = 0.5$ ). Endvidere fandt vi sammenlignelige estimater for arbejdsevne og sygdomsgrad hos patienter med kromallergi for 2003-2012 versus 2013-2018.

I manuskript III gennemførte vi en retrospektiv tværsnitsundersøgelse, der omfattede 13,475 voksne patienter i alderen 18 til 99 år lappetestet på mistanke om allergisk kontakteksem på Hud- og allergiafdelingen, Herlev-Gentofte Hospital, i perioden 2002-2017. Forekomsten af alle og isolerede tilfælde af koboltallergi var henholdsvis 3.3% og 1.5%, og forblev uændret over tid. Andelen af koboltallergiske patienter med relevant lædereksponering steg markant fra 3.7% i 2002-2009 til 8.3% 2010-2017 ( $p_{\text{trend}} < 0.001$ ). Mens smykker (6.3%) og læder (6.0%) udgjorde de hyppigst registrerede eksponeringskilder hos patienter med allergisk kobolteksem, blev en relevant eksponering registreret i kun en ud af fem patienter.

I manuskript IV undersøgte vi forekomsten af krom, kobolt og nikkel i 80 brugte og ubrugte kølesmøremidler indsamlet fra otte metalvirksomheder i København, Danmark. Atomabsorptionsspektroskopi med grafitovn viste, at 13 af 80 prøver (16.3%) indeholdt  $> 1$  mg/kg nikkel (interval: 6.4-17.7 mg/kg), 3 af 80 (3.8%) indeholdt  $> 1$  mg/kg krom (interval: 1.4-3.1 mg/kg) og 1 ud af 80 (1.3%) indeholdt 1.3 mg/kg kobolt. Mens nikkel forekom i både brugte og ubrugte olier, blev krom og kobolt kun fundet i brugte kølesmøremidler. Det håndholdte røntgenfluorescens (XRF) apparat var et dårligt screeningsværktøj for disse metaller i kølesmøremidler.

Denne afhandling viste, at forekomsten af kromallergi er faldet, hvilket antyder en gunstig effekt af den nyligt vedtagne EU-lovgivning mod hexavalent krom i læder. Vi fandt dog ingen tegn på bedring i sygdomsbyrde eller i andelen af selvrapporterede lædereksponeringer, der førte til kontakteksem hos patienter med kromallergi, hvilket tyder på en utilstrækkelig beskyttelse af dem, der allerede er sensibiliserede. Forekomsten af koboltallergi forblev uændret, og de fleste tilfælde kunne ikke knyttes til en relevant eksponering. Det er således i øjeblikket ikke muligt at vurdere behovet og potentielle mål for forebyggende tiltag. Endelig blev der påvist betydelige niveauer af metalallergener i nogle brugte og ubrugte kølesmøremidler, hvilket indikerer, at disse kan udgøre en relevant eksponeringskilde hos metalarbejdere med metalkontaktallergi.