

Dansk resumé

Naturlige ingredienser og fyldstoffer som polyethylen glycol (PEGs) bruges hyppigt i kosmetiske produkter og lægemidler. Nogle ingredienser i kosmetik og lægemidler er kendte allergener. Andre angives sjældent som allergener og kan derfor overses. Viden om sjældne allergeners allergifremkaldende potentiale, herunder udredningsprocedure og diagnose er sparsom.

I DEL 1 af denne afhandling var målene at identificere de mest almindelige naturlige ingredienser i kosmetiske produkter, der anvendes i Danmark, og foreslå en screeningstestserie med naturlige ingredienser relevant for straksallergi og kontaktallergi (manuskript I) og evaluere denne screeningstestserie hos patienter med ansigtseksem (manuskript II). Desuden at karakterisere patienter med allergisk ansigtseksem og kosmetik-induceret allergisk ansigtseksem og evaluere lappetestreaktioner på 27 udvalgte kosmetiske allergener (manuskript II).

I manuskript I blev hyppigheden af naturlige ingredienser i 10.067 kosmetiske produkter på det danske marked undersøgt ved brug af Kemiluppen, en non-profit applikation, der hjælper forbrugere med at undgå problematiske stoffer i kosmetiske produkter. Der blev i alt fundet 121 forskellige naturlige ingredienser i ≥ 30 kosmetiske produkter. En screeningstestserie med 21 kosmetik-relevante naturlige allergener blev udviklet ud fra de naturlige ingredienser, der hyppigst indgik i Kemiluppen og yderligere var beskrevet i litteraturen som kendte allergener.

I manuskript II udførte vi en prospektiv hudtestundersøgelse med screeningstestserien med naturlige ingredienser, der var udviklet i manuskript I, som blev testet på patienter med ansigtseksem. I alt blev 66 patienter inkluderet. De kosmetik-relevante naturlige ingredienser, der hyppigst forårsagede en positiv lappetest, var linalool hydroperoxider, propolis og limonene hydroperoxider. Kartoffel og peanut var de hyppigste priktest-positive kosmetik-relevante naturlige ingredienser, dog uden nogen relation til brugen af kosmetiske produkter. De 66 patienter udfyldte et spørgeskema omhandlende deres ansigtseksem samt brug af kosmetiske produkter med naturlige ingredienser. Ansigtseksem påvirkede næsten alle patienters livskvalitet og forårsagede begrænsninger i deres daglige liv. I alt foretrak 43 patienter (65,2%) kosmetiske produkter som var mærket "naturlige" af sundere (65,2%), mindre allergifremkaldende (50%) og/eller af miljømæssige (34,8%) årsager.

Vi gennemførte også en retrospektiv undersøgelse, der undersøgte forekomst, risikofaktorer og relevans af kosmetik-relevante allergener hos ansigtseksempatienter blandt 8740 patienter ≥ 18 år som var lappetestet på hudafdelingen på Gentofte Hospital fra 2010 til 2019. I alt var 26,2% diagnosticeret med ansigtseksem. Risikofaktorer for ansigtseksem var kvindeligt køn og atopisk eksem. Af disse havde 30,6% kosmetik-induceret ansigtseksem. Risikofaktorer for kosmetik-induceret ansigtseksem var kvindeligt køn og alder > 40 år. Atopisk eksem var forbundet med en lavere risiko for at udvikle kosmetik-induceret ansigtseksem. De mest almindelige kosmetik-relevante allergener var parfumestoffer og konserveringsmidler.

I DEL 2 af denne afhandling var målene at karakterisere patienter med PEG-allergi (manuskript III), evaluere hudpricktest (SPT) og *in vitro*-reaktivitet over tid for PEGs med forskellig molekylvægt (MW), og vurdere kryds-sensibiliseringsmønstre ved PEG-allergi (manuskript IV).

I manuskript III blev kliniske manifestationer ved straksallergi og påvirkning af dagligdagen vurderet blandt 10 PEG-allergiske patienter diagnosticeret på Allergiklinikken på Gentofte Hospital mellem 2010 og 2019. Detaljeret klinisk sygehistorie blev indhentet fra patientjournaler samt et retrospektivt spørgeskema. Lægemidler og kosmetiske produkter var primære årsager til PEG-allergi. Anafylaksi var primært forårsaget af smertestillende tabletter, antibiotika og depotsteroider. Otte patienter havde oplevet mindst en adrenalin-krævende anafylaktisk reaktion inden diagnosen. Syv patienter havde flere reaktioner før diagnosen (median 3, interval 2-6). Mediantiden fra første reaktion til diagnose var næsten to år (median 20 måneder, interval 2-120 måneder). Påvirkning af dagligdagen blev forbedret efter diagnosen med en median likert score på 7 før diagnosen sammenlignet med 4 efter diagnosen. Efter diagnosen blev der rapporteret utilsigtet re-eksponering hos 4/10 patienter på trods af store bestræbelser på at undgå det; der var dog ingen som havde haft livstruende reaktioner efter diagnosen var stillet.

I manuskript IV blev de 10 PEG-allergiske patienter fra manuskript III og 16 ikke-PEG-allergiske kontrolpersoner priktestet én eller to gange med 26 måneders mellemrum med lavere MW PEGs (PEG 300, 3000, 6000) efterfulgt af høj MW PEG (PEG 20.000) i trinvis stigende koncentrationer samt polysorbate 80 og poloxamer 407. Patienter, der tidligere testede positiv på PEG 3000 og/eller 6000 på SPT, testede også positiv på PEG 20.000. Patienter med et længere interval siden diagnosen havde tendens til at teste negativt på lav MW PEGs og positivt på høj MW PEG. I forbindelse med SPT udviklede tre patienter systemisk nældefeber trods omhyggelig titrering. Otte patienter var krydssensibiliserede over for poloxamer 407 og tre over for polysorbate 80. Alle

kontrolpersoner testede negative. En optimeret udredningsalgoritme til patienter, hvor der er mistanke om allergi over for PEGs, blev udviklet. Algoritmen var baseret på en titreret trinvis SPT med PEGs med stigende MW, hvilket minimerede risikoen for at inducere anafylaksi under undersøgelsen. *In vitro* Basophil Histamine Release test (HR test) viste begrænset anvendelighed. *In vitro* HR test med passiv sensibilisering var ikke brugbar.

Vi konkluderede, at naturlige ingredienser er meget udbredt i kosmetiske produkter. Kun få af de udvalgte naturlige ingredienser i dette studie synes at have et allergisk potentiale stort nok til at kvalificere regelmæssig testning i standardtestserier i forbindelse med udredning. Ansigtseksem er hyppig og ofte forårsaget af kosmetik. Parfumestoffer og konserveringsmidler er stadig de hyppigste årsager til ansigtseksem. Ansigtseksem påvirker patienternes livskvalitet. Yderligere forebyggende foranstaltninger og optimering af undersøgelsesprocedurer bør implementeres.

Allergi over for PEG er sjælden, vanskelig at diagnosticere og påvirker patienternes dagligdag på grund af den udbredte brug af PEG i kosmetiske produkter og lægemidler. Hudtestreaktivitet over for PEG kan mindskes over måneder til år. Titreret SPT med stigende koncentrationer af høj MW PEG 20.000 kan være diagnostisk, når lavere MW PEGs er negative. En optimeret udredningsalgoritme baseret på hudpricktest anbefales, når der er mistanke om PEG allergi, indtil en effektiv *in vitro* test til diagnostik er blevet udviklet. Krydssensibilisering mellem PEGs og poloxamer 407 og polysorbate 80 er almindelig, men de kliniske konsekvenser er endnu ukendte.