

## Dansk resumé

### Baggrund og formål

Parfumestoffer er en hyppig årsag til kontaktallergi og mere end 120 parfumestoffer brugt i kosmetik har et allergifremkaldende potentiale. Blandt disse skal 26 parfumestoffer inden for EU deklareres med navn hvis de tilsættes til et kosmetisk produkt. Siden 2008 har de individuelle brugskoncentrationer af de fleste allergifremkaldende parfumestoffer været bestemt ud fra risikovurderings-modellen ”Quantitative Risk Assessment” (QRA), fremsat og udviklet af parfumeindustrien. Den primære screening for parfumeallergi i klinikken udgøres af lappetest med parfumeblandingerne ”fragrance mix I” (FMI) og ”fragrance mix II” (FMII). Disse indeholder 14 allergifremkaldende parfume-komponenter, der alle er blandt de 26 deklarationspligtige parfumestoffer. De seneste år er der rapporteret hyppige tilfælde af kontaktallergi over for parfumestoffet oxideret limonene, der indeholder sensibiliserende limonene hydroperoxider (Lim-OOHs). Ofte ses kun svagt positive og tvivlsomt positive lappetestreaktioner over for dette parfumestof.

De overordnede formål med denne afhandling var:

- At undersøge udviklingen over tid i kontaktallergi over for FMI blandt fortløbende eksempatienter lappetestet over en 30-årig periode, med særligt fokus på perioden 2006-2015.
- At estimere en samlet prævalens af kontaktallergi over for parfumestoffer, samt individuelle prævalensestimater og samtidige lappetestreaktioner, blandt eksempatienter lappetestet fortløbende med de 26 deklarationspligtige parfumestoffer, samt FMI og FMII.
- At undersøge klinisk relevans, tærskelværdier for provokation af allergisk kontakteksem samt dosis-respons sammenhæng hos patienter med enten en positiv eller tvivlsomt positiv lappetestreaktion over for standard Lim-OOHs 0,3% i petrolatum (pet.).

### Metode

Denne afhandling er baseret på 3 originale manuskripter. Manuskript I og II er tværsnitts-registerstudier baseret på lappetestdata fra Hud- og Allergiafdelingen, Københavns Universitetshospital Herlev og Gentofte. Manuskript I undersøger udviklingen i kontaktallergi over for FMI over tid blandt 24.168 fortløbende eksempatienter for perioden 1986-2015. Manuskript II undersøger kontaktallergi over for FMI, FMII og de 26 deklarationspligtige parfumestoffer hos 6.004 fortløbende patienter for perioden 2010-15. Manuskript III omhandler et eksperimentelt ”repeated open application test” (ROAT) studie med Lim-OOHs udført på Hud- og Allergiafdelingen, Herlev og Gentofte Hospital samt på Hudafdelingen på Sahlgrenska Universitetssygehus, Göteborg. Studiet inkluderede deltagere med enten en tidligere positiv eller tvivlsomt positiv lappetest over for Lim-OOHs 0,3% i pet, samt raske kontroller. I studiet blev deltagerne lappetestet igen med Lim-OOHs 0,3% i pet. samt en fortyndingsrække med Lim-OOHs i alkohol/vand, før advancement til ROAT-delen. Her blev deltagere eksponeret for én (raske kontroller) eller tre (allergiske og muligt allergiske individer) doser af Lim-OOHs i en simuleret parfume (alkohol/vand) to gange dagligt i op til 21 dage.

## Resultater

Manuskript I: 7,8% af alle patienter i perioden 1986-2015 havde kontaktallergi over for FMI. En stigning i hyppigheden af FMI kontaktallergi blev observeret blandt kvindelige eksempatienter over de 3 årtier. I perioden 2011-15 fik 10,4% af kvindelige og 7,3% af mandlige eksempatienter konstateret kontaktallergi over for FMI, begge estimater var signifikant højere end for den forudgående 5-årige periode. En positiv lappetest over for FMI var af klinisk relevans hos 78% af patienterne uden nogen observeret ændring i denne andel mellem 2006-10 og 2011-15. Kosmetik udgjorde 95% af relevante eksponeringer hos patienter med aktuel relevans af deres kontaktallergi over for FMI.

Manuskript II: Kontaktallergi over for FMI, FMII eller et af de 26 deklarationspligtige parfumestoffer blev diagnosticeret hos 15,7% af de undersøgte eksempatienter fra 2010-15. Blandt de 26 parfumestoffer var der flest positive reaktioner over for linalool hydroperoxider (Lin-OOHs) (3,9%), *E. furfuracea* (eng. tree moss) (3,0%), og Lim-OOHs (2,5%). Kun 30-50% af disse patienter havde en samtidig positiv lappetest over for FMI eller FMII. Færre FMI-positive patienter var ”mix positive og komponent positive” sammenlignet med FMII (32,7% mod 57,0%,  $p < 0.0001$ ). Flere patienter var ”mix negative men komponent positive” for FMII sammenlignet med FMI (12,4% mod 3,2%,  $p = 0.0008$ ). Komponenterne af FMI bør testes i højere koncentrationer (2%), undtagen cinnamal.

Manuskript III: Blandt 11 deltagere med en positiv lappetest for Lim-OOHs 0,3% i pet. reagerede 11 (100%), 7 (64%) og 3 (27%) i ROAT studiet på de applicerede doser af Lim-OOHs på henholdsvis 3,0  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  (1260 ppm), 0,99  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  (420 ppm) og 0,33  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  (140 ppm). Ingen raske kontroller reagerede på den højeste dosis, og denne forskel i reaktion var signifikant ( $p < 0.0001$ ). Blandt 13 deltagere med en tvivlsomt positiv lappetest over for Lim-OOHs 0,3% i pet. reagerede 2 (15%) i ROAT-delen på den højeste dosis ( $p = 0.36$  versus raske kontroller). En af disse deltagere reagerede også på både den mellemste og laveste ROAT dosis af Lim-OOHs.

## Konklusion

Parfumeindustriens selvregulering har svigtet i forhold til at etablere sikre brugskoncentrationer af allergifremkaldende parfumestoffer i forbrugerprodukter. Effektiv primær forebyggelse af kontaktallergi over for parfumestoffer, helst i form af forbud, kræver uafhængig videnskabelig dokumentation for vedvarende høj hyppighed af sensibilisering, kvantitativ eksponeringsvurdering og kliniske studier af tærskelværdier for provokation af allergisk kontakteksem samt dosis-respons forhold. Screening med de 26 deklarationspligtige parfumestoffer forbedrer markant diagnostikken af parfumeallergi. Fuld deklaration af alle allergifremkaldende parfumestoffer i kosmetik er kritisk for yderligere forbedring af diagnostikken samt sekundær forebyggelse. Resultaterne af denne afhandling underbygger den kliniske relevans af kontaktallergi over for Lim-OOH. Videre eksponeringskvantificering for de enkelte hydroperoxider i oxideret limonene er vigtig i den videre risikovurdering af denne hyppige årsag til kontaktallergi.