

Epikutantesting og nikkelallergi

Sammendrag

Bakgrunn. Forekomsten av kontaktallergi varierer i ulike befolkninger.

Materiale og metode. 857 pasienter ved Hudavdelingen, Stavanger universitetssjukehus, ble i 2001–02 testet for kontaktallergi (epikutantest, lappetest). Finn Chambers ble satt på øvre del av ryggen, tatt av etter 48 timer og avlest etter ytterligere 24 timer. Positiv utslag for allergener samt andre generelle variabler ble registrert. Data ble samlet retrospektivt ved journalgjennomgang.

Resultater. De vanligste kontaktallergener var metaller som nikkel (nikkelklorid 40 % og nikkelsulfat 23 %), kobolt (11 %) og kromat (6,5 %), parfyme (10 %) og parfymestoffer som perubalsam (9,4 %), Compositae (kurvblomst) (6,1 %) og colophonium (5,3 %). 370 (67 %) av kvinnene versus 139 (45 %) av mennene hadde minst én positiv reaksjon i standardserien (oddsratio OR 2,5; 95 % KI 1,83–3,23). 149 av 341 av de nikkelsensitive (44 %) testet positivt for nikkelklorid uten å reagere på nikkelsulfat, mens bare 11 (3,2 %) reagerte på nikkelsulfat uten å reagere på nikkelklorid. 61 av 93 koboltsensitive (66 %) testet positivt for nikkelsulfat (OR 8,9; 95 % KI 5,54–14,12), mens 77 (82 %) testet positivt for nikkelklorid (OR 9,3; 95 % KI 5,29–16,21).

Fortolkning. Forekomsten av kontaktallergi overfor de hyppigst forekommende allergener var høyere enn gjennomsnittet i europeiske studier, men tilsvarende andre norske hudavdelinger.

Oppgitte interessekonflikter: Ingen

Sonali Rathour Hansen

raso@sus.no
Medisinsk avdeling

Susanne Kroon

Hudavdelingen
Stavanger universitetssjukehus
4068 Stavanger

Allergisk kontakteksem er en T-cellemediert immunrespons, ofte betegnet som en type 4-allergi. Haptener i huden blir transportert og presentert av langerhanske celler for CD4- og CD8-positive T-celler i lymfeknutene og fører til aktivering og oppregulering av T-cellene. Epikutantest (lappetest, patchtest) er et viktig diagnostisk verktøy for å bekrefte og avdekke årsaken til mistenkt kontaktallergisk eksem. Ved Stavanger universitetssjukehus har to substanser for nikkel, nikkelsulfat og nikkelklorid, vært inkludert i standard epikutantest.

Flere studier viser stor variasjon i prevalens for kontakteksem, som eksisterer hos mellom 1 % og 26 % av de testede (1, 2). Insidensen av kontaktallergi for mange av allergenene er stigende i industrialiserte land – i takt med at vi eksponeres for flere allergener (1). Å kartlegge økende forekomst av kontaktallergi vil være veiledende for å igangsette preventive tiltak for de grupper av befolkningen som er mest utsatt.

Nikkelallergi har i mange år vært den hyppigst forekommende form for kontaktallergi i den vestlige befolkning. Nikkel brukes i mange typer legeringer, deriblant hvitt gull, rustfritt stål og sølvliknende kopperlegeringer, dessuten i prosesser som forgylling og fornikling. Direkte kontakt med huden skjer oftest ved bruk av smykker (deriblant piercing), belter, briller, klokker og bukseknapper. Nikkelholdige forbindelser er kjent for å gi kronisk eksem, særlig håndeksem, og nikkelallergi har indirekte sosioøkonomiske konsekvenser i form av sykefravær, uførhet og tvungent skifte av yrke (3).

European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA) har siden 2001 samlet inn resultater fra epikutantesting ved 17 sentre i ni europeiske land (4). Norsk dermatologisk selskap etablerte i 2005 et register, NOLAR, for å følge forekomsten av kontaktallergiske reaksjoner her i landet (5). Vi ønsket å kartlegge de vanligste kontaktallergener for befolkningen i søndre del av Rogaland og sammenlikne med resultatene fra ESSCA og NOLAR, spesielt forekomsten av nikkelallergi.

Materiale og metode

I løpet av 2001 og 2002 ble 857 mennesker testet for kontaktallergi ved Hudavdelingen, Stavanger universitetssjukehus. Sykehuset tilbyr helsetjenester til om lag 300 000 mennesker. Pasientene var henvist av leger i primærhelsetjenesten for utredning og behandling av eksem, og der man mistenkte kontaktallergi, ble pasienten satt opp til epikutantesting (fig 1). Testingen og avlesingen ble utført etter standardiserte prosedyrer – lappene ble tatt av etter 48 timer og ev. reaksjoner avlest etter ytterligere 24 timer av én (eller to) av kun tre spesialister i hudsykdommer (5). Som positivt testresultat regnes reaksjon + til og med +++ (fig 2) (5). Enkelte pasienter med tidligere kjent kraftig reaksjon ble ikke testet på nytt. Standardserien, som besto av 26–29 substanser, blir jevnlig revurdert og endret. De vanligst forekommende allergener er beskrevet i ramme 1.

Materialet er blitt samlet inn med journalgjennomgang av alle de testede og analysert retrospektivt. Generelle data som alder, kjønn, symptomvarighet, lokalisasjon av utslett, sluttdiagnose, annen hudsykdom, ev. atopisk bakgrunn og yrke ble registrert (6). Studien ble meldt og akseptert av personvernombudet for forskning ved Norsk samfunnsvitenskapelig datatjeneste.

Statistikk

Datamaterialet ble analysert i SPSS 14.0. med frekvensanalyser og khikvadratetest. Påviste sammenhenger mellom allergenene ble analysert videre med logistisk regresjon for å kalkulere oddsratio og 95 % konfidensintervall (KI), med kutt punkt (cut-off) for signifikans $p < 0,05$.

Resultater

857 pasienter (gjennomsnittsalder 38,3 år, 64 % kvinner) ble testet for minst én av substansene i standardserien (e-tab 1). Psoriasis

Hovedbudskap

- Nikkel, kobolt, kromat og parfymestoffer er det som oftest gir kontaktallergi
- Forekomsten av nikkelallergi blant testede er høyere i Norge enn i andre europeiske land
- Ved mistanke om nikkelallergi bør både nikkelsulfat og nikkelklorid inngå i epikutantesten



Figure 1 Epikutantesting

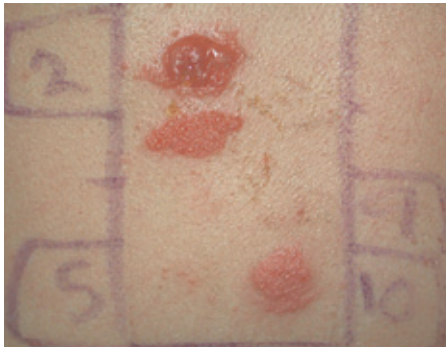


Figure 2 Positiv epikutantest med erytem, vesikler og bulla

var registrert hos 93 (11%), atopi hos 356 (42%) og yrkesbetinget dermatose hos 184 (21%). Eksemet affiserte hyppigst hender (56%) og/eller ansikt (43%).

Blant dem som testet positivt for nikkelsulfat ($n = 192$), hadde 123 (64%) håndeksem, andelen blant dem som testet positivt for nikkelsulfat ($n = 330$) var 192 (58%). Ved eksklusjon av pasienter som hadde andre kontaktallergier enn nikkelallergi, var det ingen signifikant sammenheng mellom reaksjon på nikkelsulfat og nikkelsulfat og håndeksem. Håndeksem var særlig vanlig i yrker med toksisk belastning, slik som helsepersonell (54 av 71), gårdbrukere (11 av 29), rengjøringspersonale (22 av 27) og kokker og kantinearbeidere (19 av 25).

Av de 857 pasientene som ble testet, var 509 (59%) positive for minst ett av allergene i standardserien (e-tab 1). 425 (50%) hadde kontaktallergi for andre stoffer enn nikkel. Flere kvinner enn menn reagerte på minst ett allergen (67% versus 45%; oddsratio (OR) 2,5; 95% KI 1,83–3,23).

De vanligste kontaktallergener var metaller som nikkel (i form av nikkelsulfat og nikkelsulfat), kobolt og kromat, dessuten parfyme og parfymestoffer, perubalsam,

Compositae (kurvblomst) og colophonium (e-tab 1). Allergi mot flere allergener forekom signifikant hyppigere hos kvinner enn hos menn, det gjaldt bl.a. nikkelsulfat, koboltklorid og parfymemiks.

Blant atopikerne var andelen med positive reaksjoner for både nikkelsulfat og nikkelsulfat signifikant lavere, henholdsvis 18% og 35%, enn blant ikke-atopikerne, henholdsvis 27% og 43% ($p = 0,002$ og $p = 0,015$). Det var ingen forskjell i forekomst av kontaktallergisk reaksjon for nikkel mellom dem med og dem uten psoriasis.

834 pasienter ble testet for nikkelsulfat og/eller nikkelsulfat, 341 av disse (41%) fikk positiv reaksjon på det ene og/eller det andre. Dobbeltestet så mange kvinner som menn testet positivt for minst én av nikkelsubstansene (50% versus 25%). 181 (53%) av de nikkelsensitive pasientene hadde positiv reaksjon for både nikkelsulfat og nikkelsulfat, 149 (44%) for kun nikkelsulfat og 11 (3,2%) for kun nikkelsulfat. Andelen som reagerte på begge nikkelsubstansene, var høyere blant kvinner enn blant menn (OR 4,7; 95% KI 2,96–7,38), mens andelen som kun reagerte på nikkelsulfat, var høyere blant menn enn blant kvinner (OR 1,9; 95% KI 1,29–2,84).

61 av de 93 som testet positivt på kobolt (66%) var også sensitive for nikkelsulfat, og 77 av dem (82%) testet positivt for nikkelsulfat. Oddsen for å reagere på kobolt hvis man hadde reaksjon på nikkelsulfat var nesten ni ganger høyere enn hos nikkelsulfatnegative pasienter (OR 8,9; 95% KI 5,54–14,12). Samme forhold var det for nikkelsulfat (OR 9,3; 95% KI 5,29–16,21). En høyere andel kvinner enn menn testet positivt for både nikkelsulfat og koboltklorid (OR 2,7; 95% KI 1,36–5,18, $p = 0,004$) og for både nikkelsulfat og koboltklorid (OR 1,9; 95% KI 1,10–3,29).

Diskusjon

De ti hyppigst forekommende kontaktallergener for vår pasientgruppe var metaller som nikkel, kobolt og kromat, parfyme- og kosmetikksubstanser som parfyme, perubalsam, Compositae (kurvblomst), colophonium og formaldehyd, og gummi- og fargestoffer som thiruram-mix/4-fenylendiaminbase. Tallene er sammenfallende med gjennomsnittet for norske hudavdelinger for 2005 og 2006 (5), men høyere enn gjennomsnittene i en europeisk studie med sammenliknbar kjønns-, alders- og yrkesfordeling (4). Avlesing av testen ble gjort kun etter 72 timer og ikke i tillegg etter fire og sju dager, som ofte er anbefalt. Antall positive reaksjoner må derfor betraktes som minimumsverdier. Selv om studien er basert på en retrospektiv analyse av en selektert pasientpopulasjon, gir den også informasjon om forekomsten av kontaktallergi i søndre del av Rogaland fylke, hvor mesteparten av lappetestingen i regionen utføres. Styrken på den positive testreaksjonen for et allergen og pasientens kliniske

Ramme 1

De vanligst forekommende allergener hos pasienter testet for kontaktallergi ved Stavanger universitetssjuehus og deres bruksområder

Nikkel: Metallisk grunnstoff. Brukes i knapper, glidelåser, magneter, håndtak, kjøkkenredskaper, sakser, klokker, mynter og nøkler m.m.

Kobolt: Metallisk grunnstoff. Brukes i nikkellegeringer, våt sement, harde metallgjenstander, ferske blå- og grønnfarger til malerier, grunnbelegg til porselen

Parfymemiks: Består av åtte parfymestoffer. Brukes i kosmetiske produkter, hudpleieprodukter, sminke, parfyme, solkrem

Perubalsam: Brun væske fra tre i Mellom-Amerika. Inneholder noe av de samme parfymestoffene som i parfymemiks. Brukes i legemidler til huden og som tilsetningsstoff i matvarer, tannkrem og hostesaft

Colofonium: Produkt fra nåletrær (harpiks). Brukes i lim, klister, plaster, trykksverte, linoleum, såpe, fugemasse, kosmetikk, tyggegummi

Compositae: Kurvplante, finnes i naturen, salat. Brukes i kosmetikk, urtemedisiner og urtetilsetning i mat

Formaldehyd: Kjemisk stoff med bakteriedrepende egenskaper. Brukes i hudpleieprodukter, sjampo, rensprodukter til huden, toalettpapir, til behandling av strykefrie tekstiler, farging av lær

Thiruram mix: Tilsetningsstoff i gummi. Brukes i alle gummiprodukter som hansker, strømper, strømpestrikk, sko, kondomer, ballonger, bil- og sykkeldekk

4-fenylendiamin: Kjemisk fargestoff. Brukes i hårfarge, sterkt farget tøy, trykksverte

symptomer bestemmer om pasienten er allergisk mot en positiv testsubstans. Relevansen av reaksjonen kan være noe vanskelig å vurdere, og vi har som i andre studier kun tatt utgangspunkt i positive reaksjoner på testsubstansen.

En høyere andel av våre pasienter var positive for minst ett av allergene i standardserien enn pasientene i den europeiske studien (4). Forskjellene kan skyldes strengere testindikasjon. Bruk av samme leverandører av testsubstanser burde innebære høy grad av reproduserbarhet (4, 5). Avlesing av testreaksjonene er i noen grad observatørvhengige, og noen erytematøse reaksjoner kan være vanskelig å skille fra uspesifikke irritasjonsreaksjoner. Etablerte tradisjoner for tolking av svake reaksjoner kan variere fra senter til

senter, noe som vanskeliggjør sammenlikning. Andre årsaker til variasjonen kan skyldes inklusjon av høyt spesialiserte sentre i ESSCA-rapporten, der både yrkesmedisinske og barnemedisinske avdelinger er tatt med (5).

Kvinner hadde nesten 2,5 ganger høyere odds enn menn for å reagere positivt på minst én av testsubstansene, særlig nikkel. Dette kan skyldes at kvinner lettere blir sensibilisert for ulike allergener og har sterkere immunologisk respons enn menn (7).

Nikkel er det vanligste kontaktallergiforårsakende allergenet i den vestlige verden (1, 4). I Norge er andelen nikkelallergikere blant testede høyere enn gjennomsnittet i europeiske land, inkludert Danmark (1, 4). Årsaken kan være generelt høyere nikkeleksponering og sensibiliseringsfrekvens i befolkningen, som bl.a. vist av Smith-Sivertsen og medarbeidere i en populasjonsbasert studie i Sør-Varanger og Tromsø (2, 7). En høyere andel nikkelallergikere blant testede kvinner, som bl.a. i vår studie, kan skyldes at gjennomhulling av øreflippene er vanligst i den kvinnelige befolkning (8). Etter et EU-direktiv om nikkel (94/27/EØF) i 1994 har man i flere EU-land registrert en nedgang i prevalensen av nikkelallergi blant yngre testpersoner, noe som kan være med på å forklare at disse landene har hatt en stabil forekomst av nikkelallergi (9). EU-direktivet ble først gjeldende i Norge fra 1.9. 2005 (10), noe som forklarer den høye prevalensen av nikkelallergi i vår pasientpopulasjon. Det er ikke mulig å trekke konklusjoner om hyppighet av nikkelallergi i ulike yrkesgruppene ut ifra studien, bl.a. på grunn av det lave antall personer i de ulike yrkesgruppene.

Nikkelklorid inngår ikke i standardserien ved de andre norske hudavdelingene eller i de europeiske sentrene rapportert i ESSCA-studien. En stor andel av dem som testet

positiv for nikkelklorid, reagerte ikke på nikkelsulfat, men om lag to tredeler av nikkelkloridreaksjonene var svake (+). Ifølge Rasanen og medarbeidere vil de respektive konsentrasjonene for nikkelklorid (2,5%) og nikkelsulfat (5%) gi irritasjonsreaksjoner hos henholdsvis 2,5% og 0,9% av pasientene (11). De irritative egenskapene til nikkelklorid kan i noen tilfeller ha blitt feiltolket som svak positiv reaksjon. Likevel var en tredel av dem med isolert nikkelkloridreaksjon sterkt positive (++). Dermed vil supplerende testing med nikkelklorid være nyttig ved mistanke om nikkelallergi ved negativ testreaksjon overfor nikkelsulfat.

Andelen pasienter som kun reagerte på nikkelklorid, var høyere blant menn enn blant kvinner, mens kvinner oftere reagerte på begge nikkelsubstanser. Dette kan skyldes kvinners lavere terskel for nikkelsensibilisering. Menn får lettere irritasjonsreaksjoner, noe den høyere forekomsten av reaksjon mot nikkelklorid alene kan være et uttrykk for (12).

Forekomsten av koboltallergi ved Stavanger universitetssjukehus var høyere enn i den europeiske studien (4), men lavere enn ved bl.a. Rikshospitalet og Ullevål universitetssjukehus (5). Mange legeringer inneholder både nikkel og kobolt. Den høye forekomsten av koboltallergi blant nikkelallergiske pasienter kan derfor skyldes ørepiercing, men kan også skyldes kryssreaksjoner og/eller kontaminering av testmaterialet for kobolt (13, 14).

e-tab 1 finnes i artikkelen på www.tidsskriftet.no

Litteratur

- Nielsen HN, Linneberg A, Menne T et al. Allergic contact sensitization in an adult Danish population: two cross-sectional surveys eight years apart [The Copenhagen allergy study]. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 31–4.

- Dotterud LK, Smith-Sivertsen T. Allergic contact sensitization in the general adult population: a population-based study from Northern Norway. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 10–5.
- Menné T, Bachmann E. Permanent disability from skin disease. A study of 564 patients registered over a six year period. *Derm Beruf Umwelt* 1979; 27: 37–42.
- Uter W, Hegewald J, Aberer W et al. The European standard series in 9 European countries, 2002/2003 – first results of the European Surveillance System on Contact Allergies. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 126–45.
- Helsing P. NOLAR Årsrapport 2005/2006. Oslo: Norsk dermatologisk selskap, Kvalitetssutvalget, 2007.
- International standard classification of occupations: ISCO-88. Genève: International Labour Organization, 1990.
- Smith-Sivertsen T, Dotterud LK, Lund E. Nickel allergy and its relationship with local nickel pollution, ear-piercing, and atopic dermatitis: a population-based study from Norway. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40: 726–35.
- Dotterud LK, Falk ES. Metal allergy in north Norwegian schoolchildren and its relationship with ear piercing and atopy. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 308–13.
- Jensen CS, Lisby S, Baadsgaard O et al. Decrease in nickel sensitization in a Danish schoolgirl population with ears pierced after implementation of a nickel-exposure regulation. *Br J Dermatol* 2002; 146: 636–42.
- Stf-informasjon TA-nr 1902/2002. Nikkelholdige produkter. Oslo: Statens forurensningstilsyn, 2002.
- Rasanen L, Ulla M, Kirsti K. Patch testing with nickel sulphate versus nickel chloride. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 287–8.
- Robinson MK. Population differences in acute skin irritation responses. Race, sex, age, sensitive skin and repeat subject comparisons. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 86–93.
- Lisi P, Brunelli L, Stingeni L. Co-sensitivity between cobalt and other transition metals. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 172–3.
- Wahlberg JE, Liden C. Cross-reactivity patterns of cobalt and nickel studied with repeated open applications (ROATs) to the skin of guinea pigs. *Am J Contact Dermat* 2000; 11: 42–8.

Manuskriptet ble mottatt 5.7. 2007 og godkjent 10.12. 2007. Medisinsk redaktør Petter Gjersvik.