

Kan propylenglykol applisert på hud medføre økt risiko for allergisk kontaktdermatitt hos pasienter med atopisk dermatitt?

En litteraturstudie

Kristine Brunvand
Veileder: Jan Øivind Holm

Profesjonsstudiet i medisin
20 [studiepoeng]

Institutt for klinisk medisin
Det medisinske fakultet



Abstract

Atopic dermatitis (AD), a prevalent endogenous skin condition primarily diagnosed in children, involves both immunologic and compromised skin barrier components. Allergic contact dermatitis (ACD), an exogenous dermatitis, arises from allergen sensitization, triggering a type IV hypersensitivity reaction and a re-exposure leading to the dermatitis. Despite decades of exploration into the interplay between AD and ACD, a definitive conclusion has yet to come. The hypothesized relationship suggests reduced ACD in AD patients due to Th2-skewed immunology but increased ACD prevalence due to compromised skin barriers, maybe linked to filaggrin loss-of-function mutations. To complicate even further, AD treatment often involves topical products potentially containing allergens like propylene glycol (PG), a weak allergen with irritant and sensitizing properties. This prompts the central question: Does AD increase the risk of ACD towards PG?

A literature review employing PubMed and the search terms atopic dermatitis or eczema; propylene glycol; topical treatment, emollients, medication; contact dermatitis or allergy; haptens yielded 908 results, narrowing down to 18 relevant articles. Three articles explored the immunologic processes in AD-ACD interplay, 13 examined PG allergenicity, and five addressed ACD towards PG in AD patients. Current evidence fails to definitively establish whether PG heightens ACD in AD patients. Notably, strong sensitizers seem to attenuate immunologic responses in AD mice, while weak sensitizers like PG might elevate ACD prevalence in humans, especially when AD or a childhood AD history is present.

The findings suggest that PG need not be strictly avoided in AD patients, but physicians should be aware of potential PG-ACD development. Tailored treatments considering this possibility are advisable. This nuanced understanding contributes to navigating the intricate relationship between AD, ACD, and topical treatments, offering insights for secure clinical decision-making.

Innholdsfortegnelse

Abstract.....	side 2
Ordforklaringer.....	side 4
1. Innledning.....	side 5
1.1 Bakgrunn.....	side 5
1.2 Atopisk dermatitt.....	side 5
1.3 Allergisk kontaktdermatitt.....	side 8
1.4 Propylenglykol.....	side 11
1.5 Sammenhengen mellom atopisk dermatitt og allergisk kontaktdermatitt.....	side 14
2. Formål.....	side 15
3. Metode.....	side 15
4. Resultat.....	side 18
4.1 Atopisk dermatitt og allergisk kontaktdermatitt.....	side 20
4.2 Propylenglykol som potensielt allergen.....	side 22
4.3 Propylenglykol, atopisk dermatitt og allergisk kontaktdermatitt.....	side 27
5. Diskusjon.....	side 29
5.1 Styrker og svakheter ved egen metode.....	side 29
5.2 Kritisk vurdering av materiale.....	side 30
5.3 Diskusjon av resultater.....	side 34
6. Konklusjon.....	side 37
7. Litteraturhenvisning.....	side 38

Ordforklaringer

Uttrykk	Betydning
AD	Atopisk dermatitt
ACD	Allergisk kontaktdermatitt
PG	Propylenglykol
Allergen, haptén	Et stoff med egenskaper til å penetrere epikutant, sensitivisere og utløse allergisk kontaktdermatitt
Svakt allergen	Et stoff med svakere sensitiviseringsegenskaper, det vil si at en mindre grad av en utsatt populasjon blir sensitivisert
Sterkt allergen	Et stoff med sterkere sensitiviseringsegenskaper, det vil si at en større grad av en utsatt populasjon blir sensitivisert
Topikalt produkt	Krem, liniment, medikament som påføres på et affisert hudområde
aq	Aqua, betyr at det stoff er løst opp i vann, som påvirker konsentrasjonen
AD-hud	Et individ med atopisk dermatitt
Non-AD-hud	Et individ uten atopisk dermatitt. Her: frisk hud.
FPHL	<i>Female pattern hair loss</i>

1. Innledning

1.1 Bakgrunn

Atopisk dermatitt er en svært vanlig hudtilstand, og inkluderes i tilstanden *atopi*, der også allergisk rhinitt og astma inngår. Denne triaden er såpass velkjent og høyt forekommende i den generelle befolkningen at man nesten i enhver spesialitet som lege kan komme over pasienter med en eller flere av de tre gjennom sin yrkeskarriere. Når det gjelder allergisk kontaktdermatitt, er dette også en kjent tilstand, men det brede spekteret av allergener som kan utløse allergisk kontaktdermatitt er nok ikke like velkjent. At det er en mulig sammenheng mellom atopisk dermatitt og allergisk kontaktdermatitt er nok ikke like godt formidlet hverken for befolkningen forøvrig eller blant flere leger, men det diskuteres fortsatt hvorvidt atopisk dermatitt virker beskyttende eller øker risikoen for allergisk kontaktdermatitt. Desto mindre velkjent er det kanskje at man kan utløse en allergisk kontaktdermatitt overfor stoffer som finnes i de produkter som brukes i behandling av atopisk dermatitt, og at dette i seg selv kan være utfordrende. Propylenglykol er et slikt stoff som finnes i mange topikale produkter brukt av atopikere og den øvrige befolkningen. Det er derfor interessant å vurdere om propylenglykol kan utløse allergisk kontaktdermatitt i større eller mindre grad hos pasienter med atopisk dermatitt. Er det en mulighet for at behandlere gir sine pasienter ytterligere en behandlingskrevende hudtilstand når man egentlig bare ønsker å gjøre godt og lindre? Denne litteraturstudien skal studere nettopp dette: Er det økt forekomst av allergisk kontaktdermatitt overfor propylenglykol blant pasienter med atopisk dermatitt?

1.2 Atopisk dermatitt

Atopisk dermatitt, også kalt atopisk eksem (heretter kalt AD), er en kronisk inflammatorisk hudtilstand med et bredt spekter av kliniske fenotyper (2). Det er imidlertid fellestrekk, som kløe, kronisk eller tilbakevendende episoder og tørr hud, med aldersspesifikke mønstre. Som et ledd i tilstanden *atopi*, forekommer AD ofte sammen med, dog ikke nødvendigvis samtidig som, astma og allergi. Triaden som utgjør *atopi* belager seg på et heterogent bilde av arv og miljø (3), der hudbarriere, immunologi, mikrobiomet og eksposisjon for antigener fra miljøet står sentralt i patogenesen (2-4). Det er innen *atopi* man snakker om den *atopiske marsjen*: en atopikers gang, fra AD og matallergi i barneårene, videre astma og til slutt til allergisk rhinitt (2, 3). Den ene atopiske tilstanden øker risikoen for utvikling av andre.

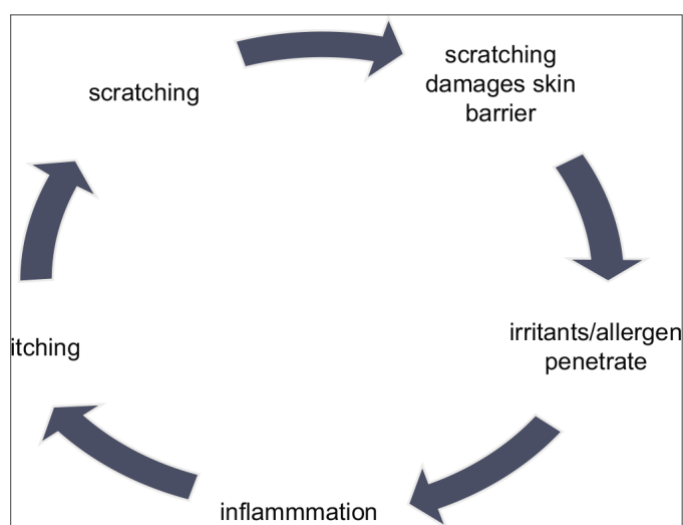
Epidemiologi

Det er ulik forekomst av AD når man sammenlikner ulike aldersgrupper, og på tvers av landegrenser. På verdensbasis estimeres prevalensen til 15-20% hos barn, og fra 1-3% opptil 10-14% hos voksne (4, 5). Man har i tillegg sett en økning av forekomst i industrialiserte land gjennom de siste tiårene(4, 6). I Norge gjelder denne økningen særlig hos barn under ett år (7).

Patogenese

Den komplekse patogenesen til AD er tydelig multifaktoriell, og ennå ikke fullt forstått. Artikkelen *Atopic dermatitis* av Galli et al. beskriver følgende faktorer som en del av predisposisjonen og utviklingen: genetikk, epigenetikk og miljøfaktorer inkludert matvaner (amming, overvekt og fedme), vitamin D-nivåer, eksposisjon for allergener, forurensninger eller antibiotika, keisersnitt, immunologiske defekter, skade på hudbarriere og mikrobiomet (2). Om ikke annet viser dette nettopp hvor kompleks tilstanden er. Særlig sentralt i patogenesen vet man at hudbarriere og immunologi står. Det er velkjent at huden er en del av førstelinjeforsvaret mot miljøet rundt, i tillegg til at den regulerer vannhomeostasen. Ved AD har man en dysfunksjon i den epidermale barrieren med en endret stratum corneum, som resulterer i økt transepidermalt vanntap, økt permeabilitet, redusert vannretensjon og endret lipidsammensetning(5).

Årsaker til den endrede hudbarrieren er mange, og inkluderer blant annet proteaseaktivitet, tight junctions, epidermale lipider, mikrobiell kolonisering, *itch-scratch cycle* og



Figur 1: Forenklet illustrasjon av *itch-scratch cycle*. Hentet fra: Seneviratne J. Pathogenesis of atopic dermatitis: Current concepts. *J Skin Sex Transm Dis* 2021;3:113-7 (1)

proinflammatoriske cytokiner(1, 2, 5). Det som derimot er godt dokumentert, er endringer i proteinet filaggrin. Dette gjelder enten mangel på filaggrin gjennom en type 2 immunrespons-indusert reduksjon i filaggrin, og/eller en loss-of-function-mutasjon i genene som koder for proteinet (8).

Både det medfødte og ervervede immunsystemet deltar i patogenesen til inflammasjonen i AD. Det er her snakk om en type 2-inflammasjon, der en rekke immunresponser fører til at aktiverte Th2-celler frigjør betennelsesmediatorer og fører til at B-cellene endrer til IgE-klassen, som igjen gir

produksjon av antigen-spesifikke IgE-molekyler(2, 5). Huden som immunologisk organ vil, som følge av den reduserte hudbarrieren, kunne få økt kolonisering av særlig *Staphylococcus aureus* (9).

Diagnostikk

Ifølge Helsebiblioteket diagnostiseres AD i Norge på bakgrunn av UK workingsparty criteria, med major- og minor-kriterier. Det er en klinisk diagnose, og baserer seg i stor grad på anamnesen. Diagnostisk kreves major-kriteriet, og to eller flere minor-kriterier(5, 9, 10). Major-kriteriet krever tilstedeværelse av kronisk kløende hudsykdom. Det er flere minor-kriterier, som blant annet går ut på tidspunkt for debut, anamnesticke opplysninger om lokalisasjon, atopisk komorbiditet og tørr hud, og det kliniske bildet(5, 9, 10).

Det anbefales ikke, og brukes ikke, supplerende undersøkelser som hudbiopsi og laboratorietesting som rutine i utredningen av AD. Det kan imidlertid brukes hos noen pasienter for å utelukke andre tilstander(5), og ved utredning av matvareallergi.



Figur 2: Lokalisasjon og utseende ved ulike grader av AD. Hentet fra: Atopic dermatitis [Internett]. DermNet: DermNet; 2008 [cited 2024 25.1.]. Available from: <https://dermnetnz.org/cme/dermatitis/atopic-dermatitis#>. (11)

Behandling

Behandlingen av AD består av symptomlindrende behandling, og kan være svært omfattende for den enkelte pasient. Galli et al. beskriver i sin artikkel at utgiftene for medisinsk utstyr i behandlingen er såpass store at de kan sammenliknes med utgiftene til en pasient med

diabetes(2). I all hovedsak går behandlingen ut på å bedre livskvaliteten ved å dempe kløe og inflammasjon, og unngå forverring(12). Videre kan behandlingen deles inn i tre overordnede aspekter: pasientopplæring og informasjon, hudpleie og medikamentell behandling. Hudpleie er viktig i behandlingen av AD, fordi det bidrar til å opprettholde fuktig hud og en fornuftig hudbarriere. Herunder inkluderes fuktighetsbevarende behandling med fuktighetskrem og/eller karbamidkremer, oljebad og hudvask med karbad eller dusj(13). Medikamentell behandling og særlig immunsuppresjon er viktig på bakgrunn av at AD er en endogen tilstand. Medikamentell behandling avhenger av eksemets alvorlighetsgrad, og inkluderer topikale steroider, topikal antibiotika, kalsineurinhemmere, systemiske antimikrobielle midler, systemiske kortikosteroider, systemiske immundempende midler, biologiske legemidler og anti IL-4-IL13 (Dupilumab)(2). Den medikamentelle behandlingen tilpasses til den enkelte pasient.

1.3 Allergisk kontaktdermatitt

Allergisk kontaktdermatitt, også kalt allergisk kontakteksem (heretter kalt ACD etter den engelske forkortelsen av *allergic contact dermatitis*), er en svært hyppig forekommende eksemform, og skiller seg fra irritativ kontakteksem ved at det er en betydelig immunologisk komponent med sensitivisering mot et antigen. Så å si ethvert stoff kan føre til kontaktsensitivisering, avhengig av konsentrasjon, kontaktens varighet og den eksponerte hudens tilstand, og videre gi en dermatitt(14). Den mest kjente og utbredte formen for kontakteksem er såkalt håndeksem. Vanlige allergener som kan føre til kontakteksem er blant annet parfymen og konserveringsstoffer (herunder metylisithiazolinoner), metaller som eksempelvis nikkel, lateks og annen gummi og topikale medikamenter(14, 15).

Epidemiologi

Alinaghi et al. publiserte i 2018 en oversiktsartikkel og metaanalyse der de inkluderte 28 studier som til sammen inkluderte 20 107 epikutantestede individer i den generelle befolkningen, for å undersøke forekomsten av ACD. Av de inkluderte studiene var 22 fra Europa, fire fra Nord-Amerika, og to fra Kina. Studien fant at 20,1% (95% konfidensintervall [CI]: 16.8%-23.7%) av den generelle befolkningen har kontaktallergi mot vanlige miljøallergener, med noe lavere prevalens hos barn og ungdom under 18 år (16,5% (95% CI: 13.6%-19.7%)), og generelt høyere forekomst hos kvinner (27.9% [95% CI: 21.7%-34.5%])

sammenliknet med menn (13.2% [95%CI: 9.3%-17.6%]) (16). Videre fant de at det absolutt vanligste allergenet var nikkel (16).

Patogenese

Sentralt i patogenesen står en forsinket hypersensitivitetsreaksjon (type IV-reaksjon).

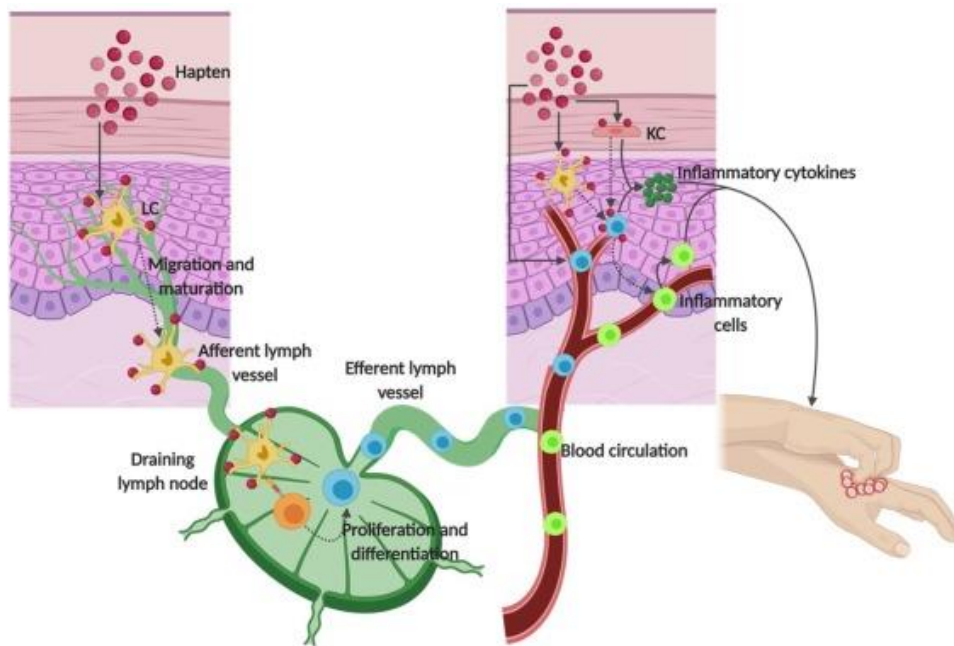
Utviklingen av ACD deles i UpToDate's artikkel *Basic mechanisms and pathophysiology of allergic contact dermatitis* inn tre overordnede trinn(17):

1. Hapten-protein-binding
2. Sensitiseringsfasen
3. Fremkallingsfasen

Hapten-protein-binding: Kontaktallergener kalles haptener, og har en lav molekylvekt på under 500 Daltons. Denne egenskapen gjør at de kan bryte gjennom stratum corneum i hudbarrieren, og binde seg til et protein. Det kreves at et hapten er bundet til et protein for å kunne utløse immunologiske responser. Når huden kommer i kontakt med et potensielt allergen, kan det dannes et hapten-protein-kompleks.

Sensitiseringsfasen: Hapten-protein-komplekset fanges opp av Langerhans celler (antigenpresenterende celler), og presenteres for naive, allergen-spesifikke CD4- og CD8- positive T-celler i en tilhørende lymfeknute. Det skjer så klonal ekspansjon av T-celler med hapten-spesifikk hukommelse.

Fremkallingsfasen: Det kliniske bildet på ACD oppstår i denne fasen. Man blir på ny eksponert for allergenet (haptenet), og sensitiviserte T-celler utløser en inflammatorisk hudrespons. Selve den kliniske reaksjonen forekommer 48 til 72 timer etter eksponering.



Figur 3: Forenklet figur av patogenesen bak kontakteksem.

Hentet fra: Brites GS, Ferreira I, Sebastião AI, Silva A, Carrascal M, Neves BM, et al. Allergic contact dermatitis: From pathophysiology to development of new preventive strategies. *Pharmacological Research*. 2020;162:105282.(18)

Diagnostikk

Anamnese og klinisk undersøkelse vil kunne gi sterk mistanke om ACD. Imidlertid vil utførelsen av en epikutantest (også kalt lappetest) og videre positivt resultat være diagnostisk for tilstanden(14). En hudbiopsi vil ikke kunne skille ulike inflammatoriske dermatoser, og brukes derfor ikke diagnostisk ved denne typen dermatitt(14).

En epikutantests formål er å måle graden (eller fravær) av type IV-hypersensitivitetsreaksjon som oppstår når allergenet kommer i kontakt med hud. I forkant av selve testen, velges det ut hvilke allergener det skal testes for. Testen utføres ved at testmaterialet legges i små kamre direkte på hudens overflate, og tapes fast. Ryggen er typisk lokalisasjon for utførelse av testen. Videre bør testmaterialet ligge på i 48 timer, og leses av etter 72 timer(19), dog forekommer det noe ulik praksis for avlesning avhengig av hva det testes for. Det testes ofte for en rekke allergener samtidig(19).

Tolkningen av resultatet man får ved en epikutantest gjøres på bakgrunn av grad av hudreaksjon, og deles inn i:

-	Negativ
IR	Irritant
+/-	Tvilsom reaksjon (svakt erytem)
+	Svakt positiv (erytem og lett infiltrasjon)
++	Moderat reaksjon (erytem, infiltrasjon, vesikler)
+++	Sterk reaksjon (uttalt, bulløs, ulcerativ)

Tabell 1. De ulike resultatene av en epikutantest. Hentet fra: Coulson I. Patch tests [Internett]. DermNet: DermNet; 2021 [updated December 2021; cited 2024 18.1]. Available from: <https://dermnetnz.org/topics/patch-tests>, og Brod BA. Patch testing. Wolters Kluwer: UpToDate; 2022. (20, 21)



Figur 4: positive epikutantester med ulik grad av hudreaksjon.

Hentet fra: Coulson I. Patch tests [Internett]. DermNet: DermNet; 2021 [updated December 2021; cited 2024 18.1]. Available from: <https://dermnetnz.org/topics/patch-tests> (20)

Behandling

Den mest effektive behandlingen av ACD er forebyggende ved å unngå allergenet fullstendig, siden dette er en eksogen tilstand. Det er viktig å kartlegge hvor eksponeringen av allergener kommer fra for å kunne eliminere dette i hudens nærmiljø. Medikamentell behandling inkluderer topikale kortikosteroider, topikale kalsineurinhemmere, systemisk behandling med alitretinoin og lysbehandling(22). Thyssen et al. har i sin artikkel *Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema* fra 2022 beskrevet en anbefalt behandling for håndeksem. Generelt anbefales det informasjon og opplæring av pasienten, fuktighetskrem, beskyttelseshansker, og å unngå det klinisk relevante allergenet. Videre vil medikamentell behandling av håndeksemet avhenge av alvorlighetsgraden, og varierer fra moderate topikale kortikosteroider til potente topikale kortikosteroider og alitretinoin(23).

1.4 Propylenglykol

Definisjon og egenskaper

Propylenglykol (heretter kalt PG) er et syntetisk stoff med molekylformel C₃H₈O₂, og er også kjent som 1,2-propanediol, 1,2-dihydroxypropan, metylglycol og trimetylglycol(24). Det

ble først beskrevet i 1859 av kjemikeren Charles-Adolphe Wurtz, men ble ikke tatt i bruk i den farmasøytiske industrien før i 1932, da man skjønnte at stoffets egenskaper kunne brukes som løsemiddel(25). PGs viktigste og mest relevante egenskap er å være et viskøst stoff i væskeform som absorberer vann, samtidig som det er fargeløst og luktfritt (26).

I dag brukes PG i flere sammenhenger, inkludert i frostvæske, metallurgi, mat, e-sigaretter og farmasøytiske produkter (26, 27). Innen legemiddelindustrien brukes stoffet blant annet i intravenøse medikamenter, hostemedisin, topikale salver og kosmetikk (25, 26). Det ble i 2018 kåret til årets allergen av American Contact Dermatitis Society (28).

PG som mulig allergen

Allerede i 1952 beskrev Warshaw og Hermann (29) i deres artikkel *Studies of skin reactions to propylene glycol* om reaksjoner på human hud etter ytre påføring av PG. Blant 866 testpersoner i studien, fant de at 138 (15,7%) av dem fikk positiv epikutantest for PG, som i deres artikkel baseres på ulik grad av hudreaksjon fra erytem til erytem med indurasjon og vesikler, selv om man i dag ikke anser kun erytem som positiv reaksjon. De fant også at grad av hudreaksjon var avhengig av konsentrasjonen av PG påført. Det ble imidlertid diskutert i studien hvorvidt PG alene gir en allergisk reaksjon, eller om det også er påvirket av faktorer som en «primær irritasjon», dehydrering i testpersonens hud og omgivelsenes temperatur og luftfuktighet, ettersom oppfølging og re-testing av testpersonene ga noe sprikende resultater.

Pemberton og Kimber (30) har i sin artikkel fra 2023 *Propylene glycol, skin sensitisation and allergic contact dermatitis: A scientific and regulatory conundrum* tatt for seg PG som allergen i et mer moderne perspektiv enn Warshaw og Hermann hadde mulighet til.

Pemberton og Kimber beskriver PG som et allergen, og at det er konsensus rundt at det er et veldig *svakt* allergen. Stoffet fungerer også som irritant, som kan gjøre det vanskelig å skille en positiv epikutantest med henblikk på allergi fra en irritativ reaksjon. Det gjøres dessuten et poeng ut av at underliggende eller allerede foreliggende hudtilstander virker å være predisponerende for å bli sensitivisert eller utløse irritative reaksjoner til PG, og derfra utvikle ACD for stoffet, i den grad at man så å si kan avgrense utvikling av ACD overfor PG til kun personer med underliggende eller predisponerende hudtilstander. Dette begrunnes blant annet utfra funn gjort av Lessmann et al. (31) i 2005, som konkluderer med følgende i deres artikkel *Skin-sensitizing and irritant properties of propylene glycol*:

1. Det er ikke funnet at yrke eller spesielle eksponeringer kan identifiseres som risikofaktorer for utvikling av PG kontaktallergi.
2. Ved bruk av konsentrasjonen 20% i vann av PG vil positiv reaksjon indikere at preparatet er lett irritativt og med lavt sensitiviseringspotensial.
3. Mange av de svakt positive reaksjonene (>80% av positive reaksjoner) må tolkes som falskt positive, grunnet PGs lett irritative potensial
4. Videre kan svakt positive reaksjoner gjenspeile en individuell mottakelighet overfor ett gitt stoff, og ikke egentlig stoffet i seg selv.
5. Den største andelen av gjenværende positive reaksjoner som forstås å være av allergisk art anses å være grunnet eksponering for PG etter bruk av topikale legemidler eller kosmetiske produkter.
6. I omtrent én sjettedel av tilfellene, anses den positive reaksjonen å være korrelert til predisponerende hudtilstand.
7. Det er indikasjon for at PG har lavt sensitiviseringspotensiale hos mennesker.
8. Risikoen for sensitivisering overfor PG på uaffisert hud anses å være ekstremt lav.
9. Diagnosen PG kontaktsensitivisering bør ikke alene baseres på positiv epikutantest, men i en kombinasjon av anamnestisk informasjon og validerende testing.

Tester i dyr, *in vitro* og hos mennesker

Pemberton og Kimber (30) legger i sin artikkel også vekt på de ulike resultatene man har når det gjelder PG som allergen ved testing i henholdsvis dyr, *in vitro* og som epikutantest på mennesker. Her finner man nemlig at det er ulike resultater av PG potensial for allergene egenskaper:

I dyreforsøk er det først og fremst gjort forsøk på marsvin og mus, med bakgrunn i ulike hypoteser og videre ulike fremgangsmåter. Likevel konkluderes det samlet med at PG i alle konsentrasjoner gir et negativt resultat, og kan derfor i dyreforsøk anses som å mangle sensitiviseringspotensial på hud.

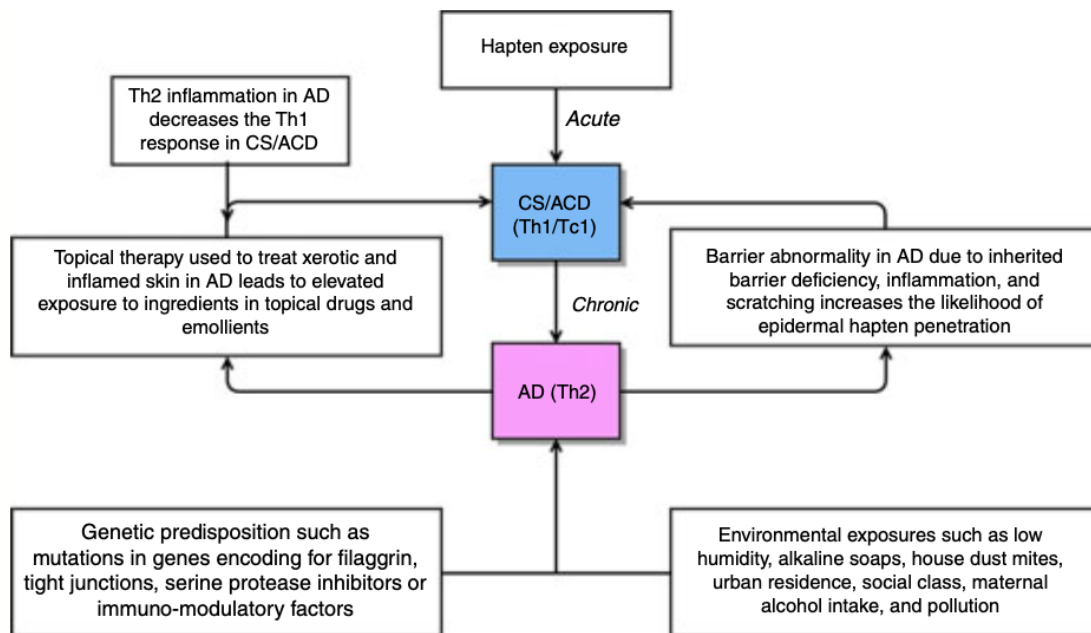
I *in vitro*-studier er det brukt et bredt utvalg av velkjente og validerte *in vitro*-metoder for å studere PGs potensielle sensitiviserende egenskaper. Det er også her, lik som i dyrestudier, negativt svar.

Hos mennesker er det i all hovedsak epikutantest som er bruk i forskningen på sensitivisering av PG på hud. Når man leser resultatene skal man ha i bakhodet at PG er et utbredt kjemikal brukt i kosmetikk, produkter til personlig pleie, håndvask og legemidler, og at PG kan påvirke tolkningen av testresultatene fordi det er en hudirritant. Når det er sagt, skriver Pemberton og Kimber at data fra epikutantest med PG vanligvis tolkes som en indikasjon for ACD

Oppsummert er det dermed kun epikutantest på mennesker som viser positiv reaksjon av sensitivisering med PG, mens både dyrestudier og *in vitro*-studier viser manglende sensitiviseringspotensial.

1.5 Sammenhengen mellom AD og ACD

Om AD øker risikoen for ACD har i en årrekke vært studert. Bakgrunnen er at man på den ene siden tenker at pasienter med AD har en immunsjvhet mot Th2-celler, på bekostning av Th1 – og dermed har mindre risiko for ACD, mens man på den andre siden tenker at grunnet den reduserte hudbarrieren en AD gir, vil det føre til økt hudpenetrasjon av allergener (haptener) som øker risikoen for den allergiske type IV-hypersensitivitetsreaksjonen. Hamann et al. (32) har i en oversiktsartikkel fra 2017 diskutert nettopp denne problemstillingen. Deres konklusjon er at det ikke foreligger signifikant økt risiko for kontaktdermatitt hos personer med AD, dog er det økt forekomst i populasjonsstudier. Thyssen et al. (33) deler samme konklusjon, og beskriver dessuten at en mulig årsak til den økte forekomsten på populasjonsbasis kan forklares av at redusert hudbarriere kan fasilitere økt eksponering for kjemikaler på hudoverflaten, og at det i mye større grad brukes topikale produkter hos pasienter med AD sammenliknet med befolkningen forøvrig.



Figur 5: Samspillet mellom AD og ACD. CS er kontaktsensitivisering; Tc er cytotoksisk T-celle, Th er T-hjelper-celle.

Hentet fra: Thyssen JP, McFadden JP, Kimber I. The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization. *Allergy* 2014; 69: 28–36. (33)

2. Formål

Formålet med litteraturstudien var å undersøke om det er økt risiko for ACD overfor PG hos pasienter med AD sammenliknet med frisk hud, på bakgrunn av at atopikere i stor grad bruker topikale kremer som inneholder PG i behandling av sin hudtilstand.

3. Metode

Litteratursøket er utført i PubMed. For å kvalifisere for inklusjon, er det satt krav til at artikkelen er skrevet på engelsk eller et skandinavisk språk, og er tilgjengelig som *free full text*. Det er ikke satt krav til type artikkel, og både originalartikler og *review*-artikler inkluderes.

Dersom man søker *Atopic dermatitis* i PubMed, kommer det opp over elleve tusen resultater. Allergisk kontaktdermatitt gir 2750 resultater, og propylenglykol gir alene 2185 resultater. For å begrense søket, er følgende søkeord brukt: atopic dermatitis or eczema; propylene glycol; topical treatment, emollients, medication; contact dermatitis or allergy; haptens.

Søket ble utført den 26.10.2023, og gjentatt den 9.1.2024. Antall resultater per søk økte med ett resultat for samtlige ulike kombinasjoner av søkeord. Det er derfor resultatet etter søket

den 9.1.2024 som er brukt videre. Søket er utført med følgende kombinasjoner av søkeord, og ga følgende resultater:

Søk nr.	Kombinasjoner av søkeord	Antall resultater
1	(atopic dermatitis OR eczema) AND (propylene glycol) AND (topical treatment OR emollients OR medication) AND (contact dermatitis OR allergy)	45
2	(atopic dermatitis OR eczema) AND (propylene glycol) AND (topical treatment OR emollients OR topical medication OR topical products) AND (contact dermatitis OR allergy)	27
3	(atopic dermatitis OR eczema) AND (propylene glycol) AND (topical treatment OR emollients) AND (contact dermatitis OR allergy)	22
4	(atopic dermatitis OR eczema) AND (propylene glycol) AND (topical treatment OR emollients OR medication OR products) AND (contact dermatitis OR allergy)	49
5	(atopic dermatitis OR eczema) AND (propylene glycol OR propylene glycols) AND (topical treatment OR emollients OR medication OR products) AND (contact dermatitis OR allergy)	68
6	(atopic dermatitis OR eczema) AND (propylene glycol OR propylene glycols) AND (topical treatment OR emollients) AND (contact dermatitis OR allergy)	30
7	(atopic dermatitis OR eczema) AND (propylene glycol OR propylene glycols) AND (topical treatment OR emollients OR medication) AND (contact dermatitis OR allergy)	63
8	(atopic dermatitis OR eczema) AND (propylene glycol OR propylene glycols) AND (topical treatment OR emollients OR topical medication OR topical products) AND (contact dermatitis OR allergy)	36
9	(propylene glycol) AND (contact dermatitis OR allergy)	315
10	(propylene glycol) AND (atopic dermatitis OR eczema)	72
11	(atopic dermatitis) AND (contact dermatitis) AND (haptens)	181

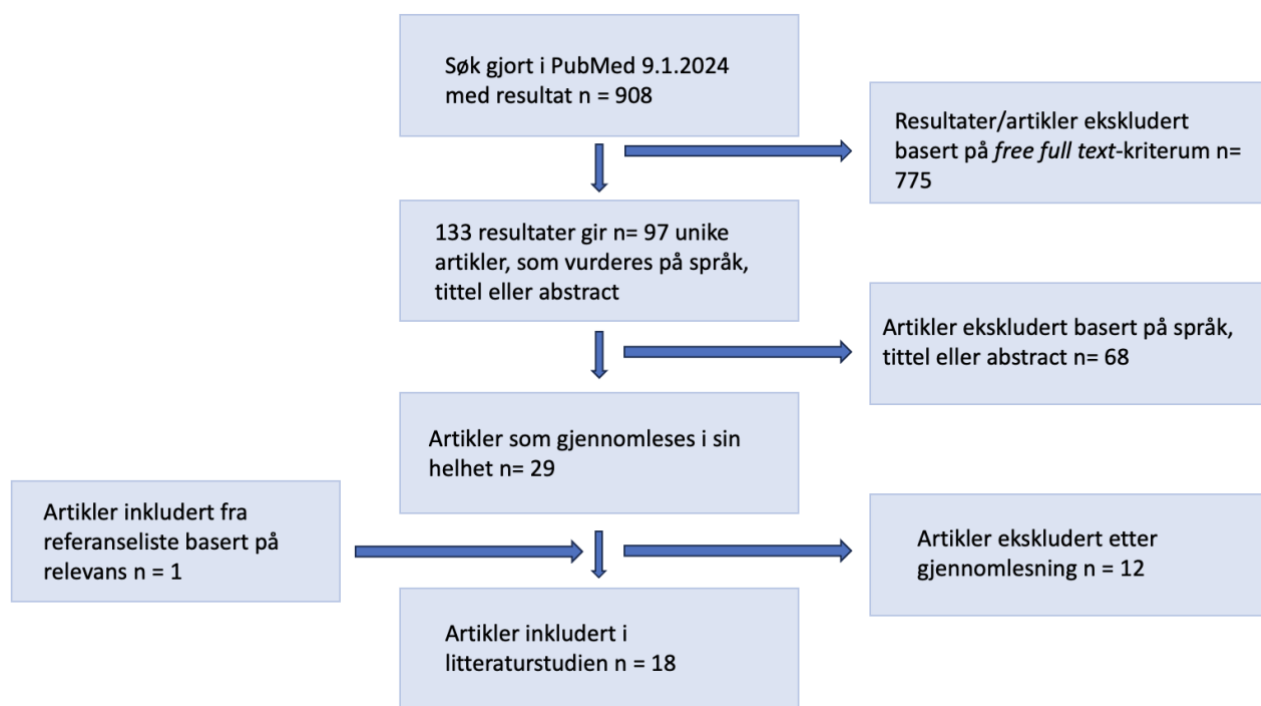
Tabell 2. Kombinasjonen av søkeord og antallet resultater.

Til sammen ga søket 908 resultater. I PubMed kan man huke av for *free full text* som et krav på tekstens tilgjengelighet når man skal utføre et søk. Dette ble så gjort, og 775 resultater ble ekskludert da de ikke oppfylte å være *free full text*. Dette søket er utført 9.1.24, med inklusjonskriteriet *free full text*:

Søk nr.	Kombinasjoner av søkeord	Antall resultater
1	(atopic dermatitis OR eczema) AND (propylene glycol) AND (topical treatment OR emollients OR medication) AND (contact dermatitis OR allergy)	3
2	(atopic dermatitis OR eczema) AND (propylene glycol) AND (topical treatment OR emollients OR topical medication OR topical products) AND (contact dermatitis OR allergy)	1
3	(atopic dermatitis OR eczema) AND (propylene glycol) AND (topical treatment OR emollients) AND (contact dermatitis OR allergy)	1
4	(atopic dermatitis OR eczema) AND (propylene glycol) AND (topical treatment OR emollients OR medication OR products) AND (contact dermatitis OR allergy)	5
5	(atopic dermatitis OR eczema) AND (propylene glycol OR propylene glycols) AND (topical treatment OR emollients OR medication OR products) AND (contact dermatitis OR allergy)	10
6	(atopic dermatitis OR eczema) AND (propylene glycol OR propylene glycols) AND (topical treatment OR emollients) AND (contact dermatitis OR allergy)	4
7	(atopic dermatitis OR eczema) AND (propylene glycol OR propylene glycols) AND (topical treatment OR emollients OR medication) AND (contact dermatitis OR allergy)	7
8	(atopic dermatitis OR eczema) AND (propylene glycol OR propylene glycols) AND (topical treatment OR emollients OR topical medication OR topical products) AND (contact dermatitis OR allergy)	4
9	(propylene glycol) AND (contact dermatitis OR allergy)	46
10	(propylene glycol) AND (atopic dermatitis OR eczema)	7
11	(atopic dermatitis) AND (contact dermatitis) AND (haptens)	45

Tabell 3. Kombinasjonen av søkeord og antallet resultater ved bruk av *free full-text-kriterium*.

Til sammen ga dette 133 resultater, med 97 unike artikler etter fjerning av dubletter. Videre ble 68 artikler ekskludert basert på språk (annet språk enn engelsk eller skandinavisk), tittel eller abstract. 29 artikler ble gjennomlest i fulltekst, 17 av disse ble inkludert. Én svært relevant artikkel som ikke allerede hadde kommet frem i litteratursøket ble funnet blant referansene til de gjenværende inkluderte artiklene. Den tas med fordi den inneholder samtlige tre relevante komponenter: atopisk dermatitt, kontaktsensitivisering og propylenglykol.



Figur 6: flytskjema. Laget av: Kristine Brunvand.

4. Resultat

De 18 artiklene som inkluderes i litteraturstudien er følgende, sortert etter utgivelsesår:

Forfatter	Tittel	Utgivelses-år	Type artikkel	Utgivelsessted
Nakayama et al.	Tolerogenic phenotype of dendritic cells is induced after hapten sensitization followed by attenuated contact hypersensitivity response in atopic dermatitis model NC/Nga mice	2023 (oktober)	Dyre-intervensjonsstudie	Biochemical and Biophysical Research Communications
Dong et al.	Analysis of Adverse Reactions of Cosmetics in Chinese Han Population in Recent Five years	2023 (september)	Retrospektiv/observasjonsstudie	Clinical, Cosmetic and Investigational Dermatology
Tetsu et al.	CTLA-4 suppresses hapten-induced contact hypersensitivity in atopic dermatitis model mice	2023 (mai)	Dyre-intervensjonsstudie	Science Reports
Pemberton MA, Kimber I.	Propylene glycol, skin sensitisation and allergic contact dermatitis: A	2023 (februar)	Oversiktsartikkel (review)	Regulatory Toxicology and Pharmacology

	scientific and regulatory conundrum			
Bizjak et al.	Patch testing with the European baseline series and 10 added allergens: Single-centre study of 748 patients	2022 (november)	Retrospektiv analyse/studie	Contact Dermatitis
Ryczaj et al.	Contact allergens in moisturizers in preventative emollient therapy – A systematic review	2022 (juni)	Oversiktsartikkel (systematic review)	Clinical Translational Allergy
Choi et al.	Approach to allergic contact dermatitis caused by topical medicaments	2021 (juni)	Retrospektiv studie med case report	Canadian Family Physician
Lee et al.	What Is New in Occupational Allergic Contact Dermatitis in the Year of the COVID Pandemic?	2021 (mars)	Review-artikkel	Current Allergy and Asthma Reports
BinJadeed et al.	A Case of Contact Allergic Dermatitis to Topical Minoxidil	2021 (januar)	Case report	Cureus (The Cureus Journal of Medical Science)
Kaur et al.	Lifte after patch testing: Allergic contact dermatitis caused by propylene glycol in Vivelle transdermal estradiol patch	2021 (januar)	Case report	JAAD Case Reports
Dumycz et al.	Cosmetics for neonates and infants: haptens in products' composition	2019 (mars)	Observasjonsstudie/tverrsnittstudie	Clinical Translational Allergy
Aleid et al.	Common Allergens Identified Based on Patch Test Results in Patients with Suspected Contact Dermatitis of the Scalp	2017 (mars)	Retrospektiv studie	Skin Appendage Disorders
Kohli et al.	Inflamed skin predisposes to sensitization to less potent allergens	2016 (august)	Retrospektiv studie	Journal of the American Academy of Dermatology

La Placa et al.	Scalp Psoriasiform Contact Dermatitis with Acute Telogen Effluvium due to Topical Minoxidil Treatment	2016 (februar)	Case report	Skin Appendage Disorders
Newell et al.	Sensitization via healthy skin programs Th2 responses in individuals with atopic dermatitis	2013 (oktober)	Kasus-kontrollstudie	Journal of Investigative Dermatology
Jasser et al.	Propylene glycol: an often unrecognized cause of allergic contact dermatitis in patients using topical corticosteroids	2011 (mai)	Review-artikkel med case report	Skin Therapy Letter
Moreno et al.	Recurring eczema during pregnancy and after delivery due to sensitization caused by an ultrasound gel	2009 (juli)	Case reports	Ultrasound in Obstetrics and Gynecology
Zirwas et al.	Moisturizer allergy: diagnosis and management	2008 (november)	Observasjonsstudie	The Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology

Tabell 4. Inkluderte artikler etter fullført litteratursøk.

4.1 AD og ACD

Tre artikler fra søket diskuterer spesifikt immunresponsen ved AD og ACD, hvorav to er studier gjort på mus, og én kasus-kontrollstudie basert på mennesker.

Tolerogenic phenotype of dendritic cells is induced after hapten sensitization followed by attenuated contact hypersensitivity response in atopic dermatitis model NC/Nga mice (34): Studien undersøker immunologien mellom AD og kontakthypersensitivitet (CHS) induisert av fluorescein isothyocyanat (FITC). Studien brukte mus for å indusere AD-liknende hudlesjoner (AD-mus), og videre sensitiviserte de både AD-mus og non-AD-mus med FITC. Det ble studert immunresponser, med særlig fokus på T-celle-proliferasjon, cytokinproduksjon og migrasjon av dendrittiske celler. Metoden involverte en kombinasjon av *in vivo*-behandling, celle-kultur og molekylære analyser for å vurdere påvirkningen av AD-induksjonen. Statistisk analyse ble utført for å trekke konklusjoner fra eksperimentell data.

Studien fant at FITC applisert på AD-mus senker CHS-responser signifikant (53% ved 48 timer, 52% ved 72 timer) sammenliknet med non-AD-mus, som indikerer undertrykt CHS-respons i AD-mus. T-celle-proliferasjon i drenerende lymfeknute (LN) etter FITC-sensitivisering var signifikant lavere (cirka 30%) i AD-mus sammenliknet med non-AD-mus. Nivåer av interferon-gamma (IFN- γ), et cytokin assosiert med immunresponser, sank signifikant i AD-mus, som indikerer innskrenket aktivering av hapten-spesifikke T-celler i AD-mus. Migrasjon av FITC-bærende DC til drenerende LN var uten nevneverdig forskjell. FITC-bærende DC i AD-mus viste seg imidlertid å være av en toleranseutviklings-fenotype, med redusert ekspresjon av ko-stimulerende molekyler (CD80 og CD86) og økt ekspresjon av PD-L1, et inhibitorisk molekyl. mRNA-nivåer av TGF-beta-1, et immunosuppressivt cytokin, var høyere i AD-mus. Studien tilsier dermed at en induksjon av en toleranseutviklings-fenotype hos hapten-bærende DC gir redusert T-cellerespons og deltar i å senke CHS-responsen som er observert i AD-mus.

CTLA-4 suppresses hapten-induced contact hypersensitivity in atopic dermatitis model mice(35): I denne dyrestudien ble den immunologiske prosessen mellom AD og kontakthypersensitivitet studert gjennom forsøk på mus. Det ble brukt NC/Nga-mus med og uten induksjon av AD (henholdsvis AD-mus og non-AD-mus). Videre ble samtlige mus sensitivisert med et sterkt hapten kalt 2,4-dinitrogluorbenzen (DNFB). Deretter ble den immunologiske responsen studert ved gjentatt applikasjon av DNFB, og kontakthypersensitivitetsreaksjon (CHS) ble målt ved å blant annet studere CTLA-4-positive T-celler. T-celler som uttrykker CTLA-4 finnes i økt forekomst hos AD-mus sammenliknet med non-AD-mus. CTLA-4 er et cytotoxisk antigen som demper immunrespons gjennom å dempe T-celle-aktivering i lokal lymfeknute. Studien fant at det var signifikant forskjell i utvikling av CHS hos AD-mus og non-AD-mus, der AD-mus fikk en redusert CHS. CTLA-4 ble så blokkert ved bruk av et antistoff, og induksjon av CHS ved applikasjon av DNFB ble gjentatt. Man fant da ingen signifikant forskjell i immunologisk reaksjon ved sammenlikning av AD-mus og non-AD-mus. Resultatet av studien er at CTLA-4 demper immunrespons, og grunnet økt CTLA-4-positive T-celler dempes CHS hos AD-mus overfor DNFB, et stoff med sterkt sensitiviseringspotensial, sammenliknet med non-AD-mus uten økt CTLA-4-positive T-celler.

Sensitization via healthy skin programs Th2 responses in individuals with atopic dermatitis(36): I denne studien ser man på immunresponsen ved bruk av det sterke

sensitiseringskjemikalet 2,4-dinitroklorbenzen (DNCB) i individer med AD sammenliknet med friske kontroller. Gruppen med AD ble igjen delt opp i individer med mutasjon i filaggrin (ADFM) og individer uten mutasjon (ADWT). Samtlige personer som deltok i studien ble sensitivisert med DNCB. Fire uker senere ble grad av sensitivisering målt gjennom epikutantest ved bruk av DNCB i ulike styrker. 48 timer senere ble de kliniske resultatene lest av. For å studere immunologiske prosesser, ble det utført ulike prosedyrer for å måle T-celler. Det ble funnet lik penetrasjon av DNCB i alle grupper. Både kontrollgruppe og AD-gruppe hadde systemisk respons, og responsen var redusert hos AD-gruppen med signifikant forskjøvet T-cellerespons mot Th2, både hos ADFM og ADWT. Man så DNCB-spesifikk Th2-respons i AD-gruppen, mens Th1-respons hos non-AD-pasientene. Endret hudrespons var uavhengig av filaggrinstatus.

Oppsummert viser to intervensjonsstudier utført på mus at immunresponsen ved ACD dempes ved samtidig tilstedeværelse av AD, ved bruk av allergener med sterke sensitiseringspotensialer. Én kasus-kontrollstudie konkluderer med at immunresponsen som skjer ved ACD og samtidig AD på human hud ved bruk av allergen med sterkt sensitiseringspotensiale er uavhengig av filaggrin-status, at det er Th2-forskyvning i immunresponsen hos AD-pasienter, og at det er en hemmet hypersensitivitetsrespons hos AD-gruppen sammenliknet med non-AD-gruppen.

4.2 PG som potensielt allergen

13 artikler fra søket omfavner PG og ACD.

Analysis of Adverse Reactions of Cosmetics in Chinese Han population in Recent Five Years(37): Studien inkluderte 1004 pasienter tilhørende Huashan Hospital of Fudan University i Shanghai, der 96,71% var diagnostisert med kontaktdermatitt. 260 pasienter ble testet med epikutantest, der 240 av dem i tillegg ble testet gjennom *European standard allergen tests*. Positive allergener ble funnet i 210 av tilfellene (87,5%). Studien fant at blant flere stoffer som ofte førte til kosmetiske bivirkninger, var PG ett av dem. PG ble funnet å være negativt assosiert med tilstedeværelse av en allergisk reaksjon 7 dager etter påførsel, og videre at PG blant flere andre faktorer er en uavhengig risikofaktor for at det kan oppstå anafylaktiske reaksjoner innen 7 dager.

Propylene glycol, skin sensitization and allergic contact dermatitis: A scientific and regulatory conundrum (30) er en review-artikkel som tar for seg PG som potensielt allergen. Hverken i dyrestudier eller *in vitro*-studier er det funnet at PG har sensitiviserings-potensiale, mens det hos mennesker er funnet å være både en irritant og et svakt allergen. Dette beskriver de videre i artikkelen at kan vanskeliggjøre avlesning av resultatet etter en epikutantest.

Patch testing with the European baseline series and 10 added allergens: Single-centre study of 748 patients (38): Det ble i denne studien utført epikutantester basert på 40 allergener, hos 748 testpersoner. Epikutantestene ble utført på øvre rygg, og fjernet av pasienten etter 48 timer. Avlesning av resultatet ble gjort av behandlende lege på dag 3 og dag 6 eller 7. En positiv reaksjon krevde minst 1+-reaksjon. En retrospektiv analyse ble så utført. Man fant at positive og tvilsomme eller irriterende reaksjoner til PG 20% aq. forekom hos henholdsvis 2,4% og 2,2% av 16 832 epikutantestede pasienter fra Europa, at NACDG (North American Contact Dermatitis Group) har rapportert om 2,6% positive reaksjoner hos 4232 testede pasienter, og at den aktuelle studien hadde liknende resultater: 2,5% positive og 2,5% tvilsomme reaksjoner til PG 30% aq. Spesifikt fant studien at av pasientene testet for PG 30% aq. hadde 19 personer, som vil si 2,5% (95% CI; 1.5-3.9) positiv reaksjon og 19 personer (2,5%) hadde tvilsom (?+) reaksjon. Blant de 19 med positiv reaksjon, hadde 16 personer (84,2%) svakt positiv reaksjon (+), 3 personer (15,8%) hadde moderat positiv reaksjon (++) og 0 personer (0%) hadde sterk positiv reaksjon. Blant alle testede hadde 1 person (0,1%) en irriterende reaksjon.

Approach to allergic contact dermatitis caused by topical medicaments (39): Studien utforsker årsaken bak ACD overfor topikale medikamenter. Blant de undersøkte medikamentene, er det fire overordnede grupper av potensielle allergener som er studert: antibiotika, anestetika, kortikosteroider og PG. Blant 821 pasienter som ble epikutantestet, hadde 113 (13,8%) positive reaksjoner til minst én av ingrediensene som finnes blant de fire overordnede gruppene. 15 av disse reagerte på PG, som tilsvarer 1,8% av den samlede gruppen på 821 personer. Studien viser også til tall fra NACDG (North American Contact Dermatitis Group). Blant 5597 personer fra NACDG-studien i 2015-2016 hadde 2,8% positiv epikutantest overfor PG. Videre beskriver de at 80% av de inkluderte pasientene med PG-allergi har sykehistorie med AD, som kan forklares av PGs tilstedeværelse i topikal behandling av eksem, inkludert fuktighetskremer, topikale kortikosteroider, og topikale non-steroider anti-inflammatoriske produkter, pimecrolimus krem og crisaborole liniment.

What is New in Occupational Allergic Contact Dermatitis in the Year of The COVID

Pandemic?(40): På bakgrunn av at helsepersonell utsettes for mange allergener gjennom deres yrke, og økningen i bruk av beskyttelsesutstyr og rengjørende og desinfiserende midler under COVID-pandemien, ble det i denne studien undersøkt om det hadde forekommet økt ACD blant helsepersonell i kjølvannet av Covid-19. Det henvises til longitudinelle data fra NACDG, der det ble funnet at blant 810 pasienter som testet positivt ved epikutantest for PG, var 4,2% relatert til yrke. Studien fant ikke spesifikt at forekomsten av ACD overfor PG hadde økt, men at det er et potensielt allergen som finnes i blant annet hånddesinfeksjonsmidler og andre håndrengjørende midler på sykehus.

Life after patch testing: Allergic contact dermatitis caused by propylene glycol in vivelle transdermal estradiol patch (41) er en *case-report* om en 39 år gammel kvinne, uten kjent dermatologisk sykehistorie, som gjennom IVF-behandling reagerer med papulovesikulære lesjoner etter bruk av Vivelle transdermal estradiol-plaster. Lesjonene var først og fremst lokalisert på plasterets applikasjonssete, i tillegg til at hun fikk en mer generalisert reaksjon utover hennes trunkus og på setet for intramuskulær progesteron-injeksjon. Plasteret inneholdt blant annet PG. Det ble utført epikutantest med NACDG *standard allergens*, en acrylat-serie, pasientens personlige produkter, progesteronløsningen, andre hjelpestoffer og Vivelle transdermal-plasteret i seg selv. Etter 120 timer hadde pasienten reaksjon på 2+ (++) overfor PG 30,0% aq. og 3+ (+++) overfor selve plasteret. Hun reagerte ikke på noe annet relevant. Pasienten ble videre behandlet med intramuskulære injeksjoner av østradiol og progesteron, uten at utslettet kom tilbake.

A Case of Contact Allergic Contact Dermatitis to Topical Minoxidil (42) er en *case-report* om en 27 år gammel kvinne med *female pattern hair loss* (FPHL), uten annen kjent sykehistorie, som ble behandlet med topikal minoxidil 5%, før hun oppsøkte legehjelp grunnet reaksjon på behandlingen. Hun ble anbefalt å bytte til minoxidil 5% skum (uten PG), noe som ikke bedret problemet, og hun oppsøkte hjelp på nytt. Det ble gjennom epikutantest påvist allergi overfor minoxidil. Hun ble også testet for PG, med negativt resultat.

Cosmetics for neonates and infants: haptens in products' composition (43): På bakgrunn av at huden til nyfødte og spedbarn er fysiologisk mer skjør, og at man tenker at hudbarrieren er ukomplett, ble det utført en studie der man undersøkte om det er økt forekomst av

sensitivisering for allergener som finnes i produkter brukt på nyfødte og spedbarn. Det ble i studien påpekt at man tidligere har tenkt at det er lav forekomst av ACD hos barn, men at denne forekomsten er økende, og om det kan påvirkes av innholdet av haptener i de aktuelle produktene. Blant 212 kosmetiske produkter ble det funnet 186 produkter som inneholdt ulike haptener. 35 produkter inneholdt PG. Det ble konkludert med at PG er en hyppig årsak til irritativ kontaktdermatitt, og at slike produkter ikke bør brukes på barn under 2 år. Det ble også beskrevet at det generelt er funnet at 60% av kosmetiske produkter som brukes innen AD inneholder haptener beskrevet av European baseline series (EBS), uten at dette ble spesifisert ytterligere.

Common Allergens Identified Based on Patch Test Results in Patients with Suspected Contact Dermatitis of the Scalp(44): Denne studien så på tall fra Dermatology Department of the University of Miami, der 1015 pasienter hadde blitt henvist for epikutantesting på grunn av mistenkt hodebunnsdermatitt. 226 pasienter fikk påvist kontaktdermatitt på hodebunnen. Man fant at de vanligste stoffene som førte til kontaktdermatitt på hodebunnen var nikkel (23,8%), kobolt (21,0%), balsam of Peru (18,2%), parfyme-blanding (14,4%), karba-blanding (11,6%) og PG (8,8%).

Scalp Psoriasiform Contact Dermatitis with Acute Telogen Effluvium due to Topical Minoxidil Treatment (45): I denne *case-report*-artikkelen presenteres det to caser. Case 1 handler om en 46 år gammel kvinne med uttalt FPHL, behandlet med 2% topikal minoxidil i flere år, ingen annen kjent sykehistorie. Pasienten utviklet symptomer på hodebunnsdermatitt, og oppsøkte helsehjelp. Det ble utført epikutantest med 2% minoxidil-løsning (som inneholder PG), 5% minoxidil-skum (uten PG) og PG 20% aq. Resultatet viste positiv reaksjon (2+) overfor hennes personlige 2% minoxidil-løsning og overfor 5% minoxidil-skum uten PG, og negativ reaksjon for PG. Hun ble videre behandlet med topikal clobetasol liniment, som bedret symptomene.

Case 2 handler om en 28 år gammel kvinne som presenterte med akutt diffust hårtap. Hun har ett års sykehistorie med FPHL som ble behandlet med 2% topikal minoxidil-løsning, ellers ingen sykehistorie. Epikutantest ble utført, der hun reagerte positivt (2+) overfor hennes 2% minoxidil-løsning og overfor PG, og med negativ reaksjon overfor 5% minoxidil-skum. Det ble konkludert med at hun var sensitivisert av PG, og ikke minoxidil i seg selv. Etter at

symptomene på psoriasiform dermatitt bedret seg, ble hun forskrevet 5% minoxidil-skum uten PG. Det beskrives ikke hvorvidt hennes symptomer bedret seg etter dette.

Propylene glycol: an often unrecognized cause of allergic contact dermatitis in patients using topical corticosteroids (46): I studien innledes det med å beskrive at en studie utført av NACDG fant at produkter brukt i personlig pleie er hovedkilden til PG-eksponering, etterfulgt av topikale steroider og andre topikale medikamenter, og videre at PG er tilstede i 64% av alle topikale steroider. Videre refererer studien til at en studie utført av NACDG fant at det generelt er lav prevalens (3,5%) av allergiske reaksjoner overfor PG. Selv fant de ved Univeristy of British Columbia Contact Dermatitis Clinic at prevalensen av positive epikutantester overfor PG over en 2-års-periode var på 1,57% (13 av 828 pasienter). Deretter kommer en *case report* av en 55 år gammel kvinne med residiverende øyelokksdermatitt som var blitt forsøkt behandlet flere ganger med systemiske steroider. Hun hadde i tillegg dermatitt på venstre bein grunnet venøs insuffisiens, og en familiehistorie med atopi, men ingen atopi selv. Gjennom en epikutantest ble pasienten funnet å være allergisk overfor flere stoffer, blant annet PG (dag 3: ++, dag 7 ++; ++ = ødem eller vesikler) og budesonide. Hun ble behandlet med tacrolimus 0,1% liniment (både PG-og kortikosteroide-fri), som kurerter øyelokksdermatitten.

Recurring eczema during pregnancy and after delivery due to sensitization caused by an ultrasound gel(47): Det beskrives her en case med en 24 år gammel kvinne, henvist grunnet residiverende episoder med eksematøse lesjoner som hadde oppstått for første gang ett år tidligere i hennes tredje trimester av graviditet. Tidligere sykehistorie oppga allergisk rhinitt i sesong. Lesjonene var eksematøse, purulente papler med eksudasjon, lokalisert til abdomen. Pasienten knyttet dette til gel brukt ved ultralyd, da hun hadde vært gjennom flere ultralyd-undersøkelser i hennes svangerskap. Etter fødsel utviklet pasienten eksematøse lesjoner på abdomen og brystvortene, som hun knyttet til bruk av en krem for strekkmerker og krem for brystvortene. En epikutantest ble utført for flere stoffer, og avlesning etter 48 og 96 timer viste blant annet positiv reaksjon for den aktuelle ultralyd-gelen (2+), kremen for brystvortene (2+), kremen for strekkmerker (2+), en annen ultralyd-gel (2+) og 2% PG (2+). Samtlige produkter bortsett fra den aktuelle ultralyd-gelen inneholdt PG. Det ble konkludert med at pasienten hadde blitt sensitivisert for PG under svangerskapet, og at dette var årsaken til hennes ACD.

Moisturizer allergy: diagnosis and management(48): Det ble i denne studien vurdert allergener som finnes i fuktighetskremer. Det problematiseres at fuktighetskremer blant annet brukes av pasienter med tilstander som gir tørr hud, og at individer med redusert (hud)barrierefunksjon, som i AD, er spesielt utsatt for uheldige reaksjoner ved bruk av fuktighetskrem. Av 276 kremer identifisert gjennom en database, fant de at 20% (56 av 276) av kremene inneholdt PG, som gjorde at stoffet er det sjette vanligste allergenet i fuktighetskremer. Videre sies det i studien at blant 1494 epikutantestede individer med spredt generalisert dermatitt, var 6% funnet å være sensitivisert for PG. PG som allergen kan gi uheldige hudreaksjoner ved konsentrasjoner ned til 10% under okklusive forhold hos normale individer, og ved konsentrasjoner ned til 2% hos individer med dermatitt. PG er en sterk irritant men et svakt sensitiviseringsstoff, som gjør avlesning av epikutantester mer utfordrende.

Oppsummert finner man at PG både er et allergen med svakt sensitiviseringspotensial, og et irritativt stoff, som kan gjøre avlesning av resultater fra en epikutantest utfordrende. PG er et hyppig forekommende stoff, og kan finnes i opptil 60-70% av alle topikale steroider, som ofte brukes av AD-pasienter. Samtidig tilstedeværelse av en annen hudtilstand finnes hos mange av individene som utredes for ACD.

4.3 PG, AD og ACD

To artikkel beskriver spesifikt forholdet mellom AD, ACD og PG. Tre artikler, som i utgangspunktet diskuterer PG som potensielt allergen, diskuterer også sammenhengen mellom ovennevnte.

Propylene glycol: an often unrecognized cause of allergic contact dermatitis in patients using topical corticosteroids (46), *Approach to allergic contact dermatitis caused by topical medicaments(39)* og *Moisturizer allergy: diagnosis and management(48)* er beskrevet over.

Contact allergens in moisturizers in preventive emollient therapy – A systematic review(49):

I denne systematiske oversikten var formålet å se på prevalensen av kontaktallergener i fuktighetskremer som brukes forebyggende i AD og ved matallergi, og å se etter sammenheng. PG var identifisert i to kremer brukt i tre kliniske studier, og PG sammen med lanolin ble brukt i fire av 12 kliniske studier (33%). Det ble henvisning til Mc Fadden et al. som beskriver at forlenget eksponering på hud av haptener kan gi forskyvning i Th-celle-fenotype

mot Th2, og fremme Th2-immunresponser til tredjeparts-antigener. Denne selektive Th2-fenotypen kan favorisere tilstedeværelsen eller eksaserbasjon av AD og utviklingen av IgE-sensitivisering til proteiner som mat og pollen. Den systematiske oversikten viser at 75% av kremer som er studert i kliniske studier inneholder minst ett kontaktsensitiviserende stoff, at kronisk hudeksponering overfor sensitiviserende haptener øker risikoen for ACD og kan fasilitere epikutan sensitivisering og fremme AD.

Inflamed skin predisposes to sensitization to less potent allergens(50): I denne studien ble 1650 pasienter inkludert for å se på sammenhengen mellom AD, yrke, ACD og allergener med ulik styrke (svakt, medium, sterkt allergen). 291 pasienter hadde AD i barndommen, og dette ble brukt som proxy for AD. Yrker ble delt inn i våtarbeid og tørrarbeid og baserer seg på arbeidsoppgaver på jobb, der blant annet helsearbeidere og blomsterhandlere ble satt i gruppen våtarbeid, og kontorjobber, studenter med mer ble satt i gruppen tørrarbeid. Studien fant at det blant tørrarbeidere var 1,4 ganger større risiko for å utvikle ACD dersom man hadde AD i barndom. Det ble ikke funnet en signifikant forskjell ved AD, ACD og gummihansker. Det var ingen signifikant forskjell mellom AD, ACD og våtarbeid, og våtarbeid i seg selv er en sterk risikofaktor for å utvikle hånddermatitt. Hverken AD eller våtarbeid ble signifikant assosiert med sensitivisering for sterke allergener. AD i barndom er en signifikant prediktor for sensitivisering for svake allergener, uavhengig av våtarbeid eller tørrarbeid, det vil si at pasienter med AD i barndom har økt sjans for å reagere på svake allergener enn andre allergener (medium eller sterke). For PG, som er et svakt allergen, ble det blant 1650 pasienter funnet at totalt 3,578% var sensitiviserte. Blant 291 pasienter med AD i barndom, var 4,698% sensitiviserte overfor PG, mens 3,302% av pasientene uten AD i barndommen (totalt 1359) var sensitiviserte overfor PG. Samtlige resultater på epikutantest ble avlest på dag 7, for å eliminere sjansen for å avlese en irritativ reaksjon.

Oppsummert viser resultatene av disse to studiene at kronisk hudeksponering overfor sensitiviserende haptener kan fremme en epikutan sensitivisering hos pasienter med AD og øker risikoen for ACD, og at svake allergener har økt risiko for sensitivisering og utvikling av ACD ved samtidig historikk på AD eller et yrke som inkluderer våtarbeid. PG kommer frem som ett av de svake allergenene som dermed kan øke risikoen for ACD blant en utsatt pasientgruppe.

5. Diskusjon

5.1 Styrker og svakheter ved egen metode

Styrker

At søket er utført i PubMed, gir sterk faglig tyngde. Det finnes over 36 millioner siteringer og sammendrag fra biomedisinsk litteratur i PubMeds database (51). Søket er svært omfattende når det gjelder bruk og valg av søkeord og formuleringer. Bruken av åtte ulike formuleringer ved hjelp av AND og OR i forbindelse med søkeordene atopic dermatitis, eczema; propylene glycol; topical treatment, emollients, medication; contact dermatitis, allergy har gjort det vanskelig å unngå relevante artikler. Videre har det å bruke søkeord som haptens i tillegg til propylene glycol utvidet søker når det gjelder sammenhengen mellom ACD og AD utover kun PG som haptens. Det å ekskludere artikler basert på tittel og abstract har eliminert tilstedeværelsen av «semi-relevante» artikler, slik at litteratursøket blir så spisset som mulig. Det finnes lite spesifikk forskning på feltet, og det har derfor vært relevant å inkludere én studie funnet i referanselisten til en allerede inkludert artikkel, selv om den ikke slapp gjennom søket i første runde, fordi det er viktig å få frem så mye relevant stoff som mulig for å kunne danne grunnlaget for en konklusjon.

Svakheter

Søket kun gjort i PubMed, som i seg selv er en svært solid database, men å kun søke ett sted kan ha ført til at relevante artikler som finnes i andre databaser er uteblitt. Bruk av søkeord kan også ha begrenset søket, da det eksempelvis kun er brukt *propylene glycol*, ikke *propylene glycols* eller andre synonymer for PG. Dette gjelder for flere av de inkluderte søkeordene, da bruk av andre termer kunne ha ført til en bredere omfavnelse av artikler. Å bruke *free full text* som inklusjonskriterium er muligens den største faktoren som kan påvirke antallet relevant litteratur. Dette vises særlig når man ser på antallet resultater ved første søk sammenliknet med andre runde der *free full text*-kriteriet ble brukt, og antallet resultater sank fra 908 til 133. Denne metoden kan ha ført til en publiserings-bias, der en rekke artikler med andre resultater enn det som er kommet frem i denne studien potensielt er uteblitt.

Ekskludering på bakgrunn av språk påvirket ikke antallet unike artikler i stor grad, men noen artikler ble ekskludert på denne måten, og det forblir usikkert hvorvidt de kunne vært relevante eller ei. Ekskludering på bakgrunn av overskrift og *abstract* er en subjektiv vurdering, og det kan godt tenkes at dette har påvirket søket slik at resultatet i denne litteraturstudien er annerledes enn dersom det hadde blitt utført av noen andre. Det er ikke tatt

hensyn til artiklenes *impact factor*, og studien inkluderer flere ulike typer artikler, som kan føre til at artiklenes ulike akademiske tyngde ikke er overførbart til den informasjonen og kunnskapen artiklene produserer og videre er blitt likestilt i tolkningen og diskusjonen av resultatene. Dessuten er én artikkel inkludert i litteraturstudien til tross for at den ikke slapp gjennom søket, siden den ble funnet i en referanseliste. For det første er dette utfordrende fordi det kan være mange artikler som ikke slapp gjennom søket som kan være minst like relevante. For det andre kan det tenkes at man ubevisst har vært påvirket av å ønske å komme frem til et spesifikt svar, og dermed har tenkt at denne artikkelen var relevant, mens det potensielt finnes artikler med motstridende svar som man subjektivt har vurdert som ikke relevante. Til slutt skal det nevnes at det å inkludere andre typer artikler enn originalartikler er utfordrende, siden man i dette tilfellet har belaget seg på at det som diskuteres i *review*-artikler og oversiktsartikler er korrekt, og at det på forhånd er utøvet kildekritikk. Det er likevel slik at *review*-og oversiktsartikler er påvirket av forfatterens tolkning av stoffet, som igjen kan påvirke de resultatene og konklusjonen man trekker.

Styrker	Svakheter
PubMed som database	Kun brukt én database
Kompleksitet og kombinasjon av søkeord	Mangel på ytterligere bruk av synonymer
Alle artiklene er tilgjengelige i sin helhet	Utelukkende <i>free full-text</i>
Spisset søk ved gjennomlesning av tittel og abstract	Subjektiv vurdering av tittel og abstract
Inklusjon av relevant artikkel fra referanseliste	Inklusjon av artikkel fra referanseliste som ikke gikk gjennom selve søket
Inkludert all svært relevant litteratur	Ikke tatt høyde for <i>impact factor</i>
Inklusjon av oversiktsartikler med høy evidens	Ikke utelukkende originalartikler

Tabell 5: Styrker og svakheter ved egen metode.

5.2 Kritisk vurdering av materialet

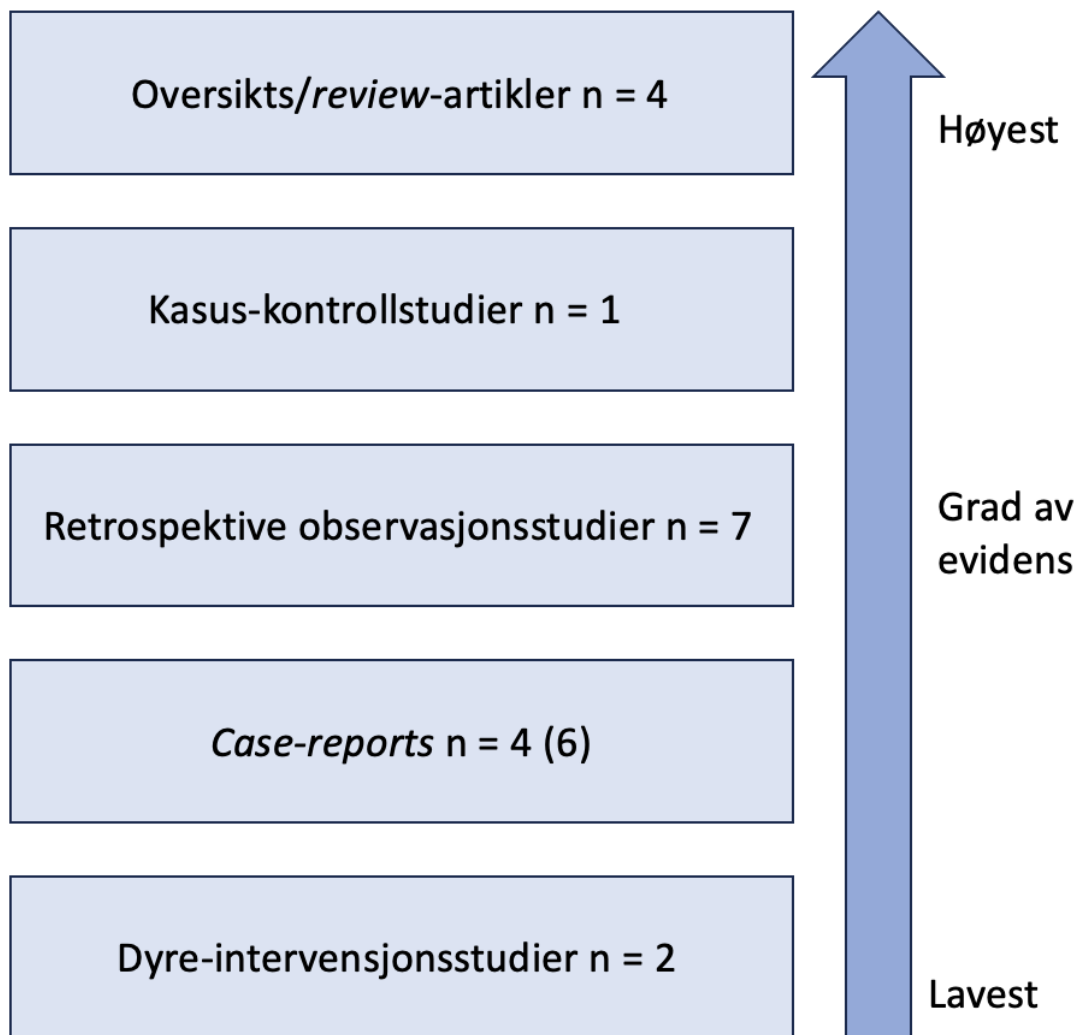
Med utgangspunkt i *evidenspyramiden* og artiklenes vitenskapelige tyngde, finner vi at flere av studiene inkludert i litteraturstudien ligger i nedre sjiktet. *In vitro*-studier og dyrestudier ligger helt nederst, på bakgrunn av at resultatene man får i slike studier ikke automatisk kan overføres til klinisk human evidens. *Case-reports* ligger rett over, og selv om resultatene her

er hentet fra mennesker, består det som regel av enkeltindivider, og det kan ikke konkluderes rundt årsakssammenheng (52). Felles for *case-reports* og kasus-kontrollstudier, som det er flere av i dette litteratursøket, er at positive funn ofte publiseres, mens negative funn ofte uteblir og utgjør dermed en viktig publiseringsbias. I øvre sjiktet av *evidenspyramiden* finner vi systematiske oversikter, som samler data fra flere ulike studier og på den måten kan understøtte ikke bare sammenheng, men også årsakssammenheng.

I alt 18 artikler er brukt i litteraturstudien. Det er flere ulike artikkel-og studietyper. I seg selv er antallet artikler og ulike metoder og studiedesign både en fordel og en ulempe. Med tanke på at flere artikler kan konkludere med samme resultat ved bruk av ulike metoder får man forhåpentlig vis «sannheten fra flere hold», samtidig som at såpass mange ulike studiedesign gir mye supplerende informasjon som subjektivt lukes ut. Det er også interessant at noen av artiklene refererer til hverandre, og man kan stille spørsmål ved hvorvidt dette gjøres fordi det er godt validerte artikler, eller fordi det er for lite forskning på området til å finne kilder med ulike konklusjoner. I alt fire oversiktsartikler/*review*-artikler er inkludert, men ikke alle oppgir deres egen metode og fremgangsmåte. I seg selv er dette utfordrende, da det vanskeliggjør forståelsen av hvor informasjonen er hentet fra, og gjør at man kan stille spørsmål ved hvorvidt det forekommer bias, hvor validerte kildene er og i hvor stor grad tolkning av artiklene er subjektiv. Imidlertid refereres det underveis, som gjør at selv om metoden i seg selv ikke fremkommer, kan man vurdere materialet selvstendig. Videre skal man alltid ha i bakhodet at oversiktsartikler og generelt artikler som gjengir informasjon fra andre kilder, kan ha en subjektiv tolkning av materialet inkorporert i artikkelen, og det er ikke alltid lett å skille hva som er forfatterens egne tolkninger og hva som er objektive funn.

Det er flere retrospektive studier, og det er interessant å se på antall inkluderte individer i studiene. Dette varierer, fra noen hundre til godt over 1000 individer. Jo flere, jo større grunnlag har forfatterne for å konkludere med noe signifikant, og jo færre deltakere, desto mer problematisk blir resultatet til å stole på. Samtidig er det en svakhet at det ikke kommer frem *noen* prospektive studier i søket. Dette kan blant annet ha bakgrunn i at det er et lavt antall artikler som i det hele tatt har studert det sammensatte bildet av AD, ACD og PG, eller ACD og PG, og dermed blir kunnskapen lav og funnene noe ulike. *Case-report*-artiklene har i seg selv ikke mange nok deltakere til å kunne konkludere med noe signifikant, men kan brukes for å understøtte, belyse temaet fra flere sider og gi et mer konkret klinisk blikk. Dyrestudier er på mange måter utfordrende, da det er vanskelig å overføre resultatene direkte

til mennesker. Det er i dette tilfellet induisert AD-hud som åpenbart ikke skjer hos mennesker, og man skal bemerke seg at de to inkluderte dyre-intervensjonsstudiene deler noen av de samme forfatterne. Dette kan by på utfordringer, med tanke på at de bekrefter hverandre og finner liknende resultater, dog er den nyeste studien fra oktober 2023 en slags fortsettelse av oppfordringen til videre studier de gjorde i mai 2023.



Figur 7: Forenklet oversikt over de ulike studietypene inkludert i litteratursøket, og deres grad av evidens i forhold til hverandre. Basert på evidenspyramiden (52). Laget av: Kristine Brunvand.

Artiklene om AD og ACD

Blant de tre studiene som diskuterer immunresponsen ved AD og ACD, finner vi to dyrestudier og én kasus-kontrollstudie. Kasus-kontrollstudien har høyere grad av evidens enn de to dyrestudiene. Det gir større grunnlag og tyngde for å overføre resultatene fra kasus-kontrollstudien sammenliknet med dyrestudier. Imidlertid har alle tre studiene én felles konklusjon, som er endring i reaksjonen ved sensitivisering med sterke haptener ved AD-hud sammenliknet med non-AD-hud. I dyrestudiene fant man at immunresponsen ved ACD

dempes i mus med AD-hud, og i kasus-kontrollstudien fant man en hemmet hypersensitivitetsrespons hos individer med AD (både med og uten filaggrin-mutasjon) sammenliknet med non-AD-gruppen. Det at de tre studiene konkluderer med det samme, gjør resultatene i større grad overførbare. Samtidig skal man ha i bakhodet at både dyrestudier og kasus-kontrollstudier gjør det utfordrende med en uttalelse om årsakssammenhenger. Det er videre en styrke i kasus-kontrollstudien at blant gruppen med AD, var tilstanden diagnostisert på bakgrunn av UK Workingspartys diagnostiske kriterier. Dette er ikke mulig å uttale seg om når det gjelder dyrestudiene, ettersom AD ble induisert ved å fremme dermatitt i form av erytem, tørre arr, ødem og eksfoliasjon ved bruk av *Biostir-AD* (34, 35). *Biostir-AD* ble brukt i begge dyrestudiene for å inducere AD, og det er en fordel at AD induseres likt når man sammenlikner resultatene.

Artiklene om PG

Blant de 13 artiklene som omfavner PG og ACD, finner man tre oversikts/*review*-artikler, seks observasjonsstudier (retrospektive) og fire *case-reports*. Størst grad av evidens finner man i oversiktsartikler. *Case-reports* har tydelig minst grad av evidens, og de retrospektive observasjonsstudiene ligger midt mellom de to ovennevnte. Når det gjelder *case-reports*, er det viktig å understreke at de her til sammen inkluderer fem pasienter, hvorav to pasienter testet negativt for PG-allergi, og tre testet positivt. Med andre ord er det ekstremt lite grunnlag for å bruke dette som noe annet enn et bilde på PG-allergi i klinikken, og som understøtte for at det forekommer. De retrospektive observasjonsstudiene gir et betydelig bedre utgangspunkt for å kunne si noe om sammenhengen (eller fravær av), dog ville prospektive studier vært å foretrekke. Det fremkommer ingen prospektive studier i litteratursøket, og man må forholde seg til seks retrospektive studier med totalt 2799 epikutantestede pasienter (37-39, 44) i tillegg til at flere av artiklene refererer til epikutantester utført av NACDG og inkluderer i så måte ytterligere noen tusen. Et såpass stort antall pasienter er viktig for å kunne gi konklusjonen tyngde. Imidlertid er det ulik praksis i hvordan epikutantester utføres og avleses blant de retrospektive studiene (se diskusjonen av PG som potensielt allergen under), og det presiseres ofte at det er ekstra utfordrende med PG som både svakt allergen og irritant, som igjen problematiserer et forsøk på å samle all data under ett. Oversiktsartikler har på sin side størst grad av evidens blant de studiene man ser på her, og veier tungt når man vurderer artiklens resultater og konklusjon. Imidlertid er det, som beskrevet ovenfor, ekstra viktig å være oppmerksom på forfatterens subjektive tolkning, da det ikke alltid fremkommer en statistisk analyse av stoffet, men heller en vurdering av det. I tillegg inneholder den ene

oversiktsartikkelen en *case-report*, som virker å styrke konklusjonen som er gjort i artikkelen. Igjen er det viktig å understreke at det ofte publiseres *case-reports* når de har positive funn – det er ikke tydelig i artikkelen hvorvidt det er unnlatt å beskrive negative funn eller om det i det hele tatt har forekommet, som igjen kan føre til publiseringsbias.

Artiklene om PG, AD og ACD

Blant de to artiklene som alene omhandler PG, AD og ACD, finner vi én retrospektiv observasjonsstudie og én oversiktsartikkel. Den retrospektive studien inkluderer data fra 1828 pasienter som ble epikutantestede på bakgrunn av mistenkt ACD (50). Pasienter med AD ble definert som de med AD i form av fleksural dermatitt i barndom, og det er ikke spesifisert hvorvidt dette skjer gjennom UK Workingspartys kriterier, i motsetning til kasus-kontrollstudien (36). Når diagnostikken eller definisjonen av AD er ulik, utfordrer det på hvilken måte man kan se resultatene under ett, og hvor overførbart det er til hverandre, til tross for at begge studier har utgangspunkt i human hud. Oversiktsartikkelen står sterkt hva gjelder evidens, og konklusjonen veier tungt, men det er ingen tydelig formening når det gjelder sammenhengen mellom haptener i fuktighetskremer og AD, og de problematiserer selv at en kvantitativ analyse ikke var mulig ettersom den data de har hentet frem i sitt søk ikke er ensformig nok til å brukes som sådan (49).

5.3 Diskusjon av resultater

AD og ACD

Hvorvidt det på generelt grunnlag er økt risiko for å utvikle ACD når man har AD, forblir ubesvart. Man har i to studier utført på mus funnet at det er redusert immunrespons og dermed redusert forekomst av utvikling av sensitivisering og videre ACD hos mus med induert AD-hud sammenliknet med non-AD-hud (34, 35). Ved undersøkelse av human hud, er det funnet en Th2-forskyvning i immunresponsen ved AD-hud sammenliknet med non-AD-hud. Dette er uavhengig av filaggrin-status (36). Det fremstår som et fellestrekk at hypotesen om redusert hudbarriere på grunn av filaggrin-mutasjon forkastes. Det skal derimot påpekes at samtlige av studiene vurderer sensitivisering og ACD ved bruk av sterke haptener (allergener), det vil si at de har sterkt sensitiviseringspotensial. Det er ved bruk av de sterke allergenene at den dempede immunresponsen og Th2-forskyvningen fremkommer på AD-hud, uavhengig av om det er mus eller human hud (34-36). I én studie ble allergenenes ulike sensitiviseringspotensiale delt i svakt, medium og sterkt. Det er kun her det er funnet at det er økt forekomst av ACD ved AD-hud sammenliknet med non-AD-hud hos mennesker, og det

gjelder kun overfor allergener med svakt sensitiviseringspotensiale(50). PG er et stoff med svakt sensitiviseringspotensiale, og man kan anta at PG vil gi økt forekomst av ACD hos pasienter med AD sammenliknet med frisk hud.

PG som potensielt allergen

PG som allergen er dog også utfordrende å vurdere. Dette på bakgrunn av at det i tillegg til å være et svakt allergen, også er et irriterende stoff, som gjør avlesning av epikutantester utfordrende (30, 38, 40, 41, 43, 44, 46-48, 50). Dette er det konsensus rundt. Blant flere av studiene fremkommer det at flere tusen testpersoner er epikutantestet for PG, og man ser at det gir allergisk reaksjon (37-42, 44-50). Det er derimot vanskelig å samle disse resultatene, ettersom avlesning av resultatene er gjort på ulike sykehus og av ulike behandlere, og den kliniske reaksjonen tolkes dermed subjektivt. I noen av artiklene fremkommer det hva som observeres og gir en positiv reaksjon, og hvordan reaksjonen graderes, mens det i andre studier ikke fremkommer. Dessuten er dag for avlesning varierende, fra 48 timer til 7 dager, og konsentrasjonen av PG brukt i epikutantesting varierer. I hovedsak varierer konsentrasjonen mellom 20 og 30% aq. men det fremkommer at ulik konsentrasjon av PG kan ha ulikt sensitiviseringspotensial (og irriterende potensial), og at sensitiviseringspotensialet kan variere mellom frisk hud og AD-hud (46, 48). Resultatet av PG som allergen skal derfor tolkes med forsiktighet, særlig når det gjelder hos pasienter med AD. I flere av studiene fremkommer det ikke tydelig om de inkluderte testpersonene hadde andre hudtilstander, som AD, og å konkludere på dette grunnlaget gjøres derfor ikke.

Det er inkludert ulike populasjoner i studiene, fra både Europa, Asia og Amerika, i flere ulike aldre. Det har totalt sett vært absolutt flest kvinner i studiene, som gjør det vanskelig å konkludere sikkert på bakgrunn av kjønn. Med tanke på de godt spredte populasjonene, og *relativt* lik forekomst av allergi overfor PG på tvers av kontinenter, ser det ikke ut til at etnisitet er en påvirkende faktor. Imidlertid ser man en spredning av kontaktsensitivisering overfor PG fra ned mot 2% (30, 37-39) opp til 8,8% (45), der studiene som viser nærmere 2% inkluderer totalt flere testpersoner enn studien som viser opp mot 8,8%, i tillegg til at sistnevnte studie kun inkluderer pasienter med mistenkt hodebunnsdermatitt.

Innledningsvis ble det beskrevet at PG ble kåret til årets allergen av American Contact Dermatitis Society (28). PG finnes i et stort volum av produkter, inkludert hudprodukter, som brukes av et stort antall mennesker (30, 37, 43, 48, 49). Dette gir et betydelig

eksponeringspotensiale overfor PG, og man kan på bakgrunn av dette konkludere med at det er et relevant allergen å ta hensyn til.

PG, AD og ACD

Når det gjelder forskning på human hud sammenliknet med mus, skal man også tolke resultatene med forsiktighet. På den ene siden virker det å gi sammenliknbare resultater når man ser på immunresponsen av sterke allergener på cellulært nivå og Th2-forskyvning (34-36). På den andre siden har man sett at PG, et svakt allergen, ikke gir utslag i dyrestudier, kun på human hud (30, 50). Skal man sette resultatene opp mot hverandre, er det definitivt human hud som er relevant i dette tilfellet, og derfor er det studier utført på mennesker – som viser at PG er et allergen – man i størst grad legger vekt på. Å trekke overførbare konklusjoner rundt den immunologiske prosessen mellom PG, AD og ACD gjøres derfor ikke. Det kan imidlertid antas at sterke allergener gir redusert immunrespons på AD-hud sammenliknet med non-AD-hud og at det her er Th2-forskyvning som beskytter og gir redusert forekomst av ACD hos atopikere, mens svake allergener ikke gir den dempede immunresponsen på lik linje, og dermed økt forekomst på populasjonsnivå. Det trekkes ikke konklusjoner hvorvidt denne forskjellen er signifikant, ettersom studienes design og metode er såpass varierende.

Om man ser på flere hudtilstander enn kun AD, fremstår det i litteratursøket som gjennomgående at allerede tilstedeværelse av en hudtilstand gir hyppigere forekomst av ACD (37, 39, 42, 44-46, 48-50). De aller fleste av individene som er epikutantestet av ulik årsak har vært i kontakt med en dermatologisk behandler, enten på grunn av ACD i seg selv eller andre hudtilstander som venøse leggsår, hodebunnsdermatitt og FPHL som kommer frem i *case-report*-ene. Behandling av en hudtilstand, uavhengig av type, er i svært mange tilfeller bruk av topikale kremer, linimenter eller medikamenter, og denne pasientgruppen er derfor utsatt for utvikling av ACD for stoffer i produktene de bruker, uavhengig av hudtilstand. Dette ser man også ved bruk av kosmetiske produkter og fuktighetskremer, der både personer med frisk hud og en hudtilstand utvikler ACD for stoffer i produktene, inkludert PG. Man har også sett økning av ACD hos nyfødte og spedbarn, og det er diskutert hvorvidt dette er på grunn av økt innhold av potensielle allergener i produkter som brukes på barn, samtidig som at de har en redusert hudbarriere som ikke ennå er fullt utviklet (43, 49). Det fremstår som at tilstedeværelsen av en hudlidelse, eller redusert hudbarriere, kan gi økt forekomst av ACD, men om dette er signifikant eller kun en økning på populasjonsbasis grunnet økt eksponering for allergener, er det ikke godt nok grunnlag for å konkludere med. I det hele tatt er

immunologien bak AD og ACD fremdeles ikke studert godt nok til at man kan si noe sikkert, fordi grad av utvikling av ACD påvirkes av både hudstatus, immunrespons med DC, T-celler og CTLA-4, og allergenet man sensitiviseres for i seg selv, der svake versus sterke allergener gir ulike resultater.

6. Konklusjon

Det konkluderes med at PG er et svakt allergen, som også har irritative egenskaper. Immunresponsen ved ACD kan bli redusert ved samtidig tilstedeværelse av AD når det brukes allergener med sterke sensitiviseringspotensialer, mens det fremstår som at svake allergener kan gi økt forekomst av ACD ved samtidig tilstedeværelse av inflammatoriske hudtilstander, mer spesifikt AD. PG som svakt allergen ser ut til å gi økt sensitivisering hos utsatte pasienter, derunder AD, men om dette er grunnet økt bruk av topikale produkter som inneholder PG i denne gruppen, hudbarrieren, eller om det er egenskaper ved PG, er ikke studert og krever videre undersøkelser. Det er ikke studert immunologisk respons på cellulært nivå når det gjelder AD og ACD overfor svake allergener, som bør studeres nærmere for at man skal kunne konkludere med noe håndfast. Likevel fremkommer det gjennom litteraturstudien at svært mange pasienter med AD eksponeres for ulike allergener gjennom sin topikale behandling, og at det ser ut til å være økt forekomst av ACD blant pasienter med AD, uten at dette kan konkluderes som signifikant. Det er påvist at topikale kremer, linimenter og medikamenter, og andre kosmetiske produkter, ofte inneholder allergener inkludert PG. Når PG som svakt allergen har økt sensitiviseringspotensiale overfor pasienter med en inflammatorisk hudtilstand eller redusert hudbarriere, bør man i den grad det er mulig unngå PG i denne pasientgruppen for å unngå utvikling av ACD.

Det er ikke nødvendig å fraråde bruken av PG i sin helhet, uavhengig av AD-hud eller ei. Det er viktig at behandlere som forskriver topikale kremer til sine AD-pasienter er bevisst over muligheten for å utvikle en ACD overfor ett eller flere stoffer, herunder PG, slik at pasienten raskt kan utredes og eventuelt endre behandling for å unngå ACD. Det finnes allerede produkter uten PG som man kan velge blant, og såfremt dette gir adekvate behandlingsresultater, er det tilstrekkelig. Videre bør PG som en del av et testpanel ved epikutantester opprettholdes, og avlesning av testfeltet må være presis, for å skille en positiv reaksjon fra en irritativ eller falsk positiv reaksjon.

7. Litteraturhenvisning

1. Seneviratne J. Pathogenesis of atopic dermatitis: Current concepts. *J Skin Sex Transm Dis.* 2021;3:113-7.
2. Galli E, Cinicola B, Carello R, Caimmi S, Brindisi G, De Castro G, et al. Atopic dermatitis. *Acta Biomed.* 2020;91(11-s):e2020011.
3. Løvik M. atopi [Artikkel]. Store medisinske leksikon: snl.no; 2022 [updated 22.12.2022; cited 2024 10.1]. Available from: <https://sml.snl.no/atopi>.
4. Nutten S. Atopic Dermatitis: Global Epidemiology and Risk Factors. *Annals of Nutrition and Metabolism.* 2015;66(Suppl. 1):8-16.
5. Howe W. Atopic dermatitis (eczema): Pathogenesis, clinical manifestations, and diagnosis. Wolters Kluwer: UpToDate; 2023.
6. Langeland T, Holm J-Ø. atopisk eksem [Artikkel]. Store medisinske leksikon: snl.no; 2023 [updated 3.11.2023; cited 2024 10.1]. Available from: https://sml.snl.no/atopisk_eksem.
7. Mohn CH, Blix HS, Halvorsen JA, Nafstad P, Valberg M, Lagerløv P. Incidence Trends of Atopic Dermatitis in Infancy and Early Childhood in a Nationwide Prescription Registry Study in Norway. *JAMA Netw Open.* 2018;1(7):e184145.
8. Furue M, Ulzii D, Vu YH, Tsuji G, Kido-Nakahara M, Nakahara T. Pathogenesis of Atopic Dermatitis: Current Paradigm. *Iran J Immunol.* 2019;16(2):97-107.
9. Berents TL, Skram MK. Atopisk eksem [Internett]. Helsebiblioteket: Generell veileder i pediatri; 2006 [updated 1.1.2018; cited 2024 11.1.2024]. Available from: <https://www.helsebiblioteket.no/innhold/retningslinjer/pediatri/generell-veileder-i-pediatri/6.atopiske-sykdommer/6.1-atopisk-eksem>.
10. WILLIAMS HC, JBURNEY PG, PEMBROKE AC, HAY RJ, Party ADDCW. The U.K. Working Party's Diagnostic Criteria for Atopic Dermatitis. III. Independent hospital validation. *British Journal of Dermatology.* 1994;131(3):406-16.
11. Atopic dermatitis [Internett]. DermNet: DermNet; 2008 [cited 2024 25.1.]. Available from: <https://dermnetnz.org/cme/dermatitis/atopic-dermatitis#>.
12. Paller AS, Butala S, Howe W. Treatment of atopic dermatitis (eczema). Wolters Kluwer: UpToDate; 2023.
13. Berents TL. Atopisk eksem [Internett]. Norsk Helseinformatikk: Norsk elektronisk legehåndbok; 2023 [cited 2024 10.1.2024]. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/skjellende-hudlidelser/atopisk-eksem>.

14. Beltrani VS, Beltrani VP. Contact Dermatitis. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology*. 1997;78(2):160-75.
15. Schalock PC. Common allergens in allergic contact dermatitis. Wolters Kluwer: UpToDate; 2024.
16. Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis*. 2019;80(2):77-85.
17. Gaspari A. Basic mechanisms and pathophysiology of allergic contact dermatitis. Wolters Kluwer: UpToDate; 2023.
18. Brites GS, Ferreira I, Sebastião AI, Silva A, Carrascal M, Neves BM, et al. Allergic contact dermatitis: From pathophysiology to development of new preventive strategies. *Pharmacological Research*. 2020;162:105282.
19. Skjønberg OH, Khan AZ, Løvik M. epikutanprøve [Artikkel]. Store medisinske leksikon: snl.no; 2021 [updated 3.1.2021; cited 2024 12.1]. Available from: <https://sml.snl.no/epikutanprøve>.
20. Coulson I. Patch tests [Internett]. DermNet: DermNet; 2021 [updated December 2021; cited 2024 18.1]. Available from: <https://dermnetnz.org/topics/patch-tests>.
21. Brod BA. Patch testing. Wolters Kluwer: UpToDate; 2022.
22. Berents TL. Kontakteksem [Internett]. Norsk Helseinformatikk: Norsk elektronisk legehåndbok; 2023 [updated 11.4.2023; cited 2024 12.1]. Available from: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/hud/tilstander-og-sykdommer/skjellende-hudlidelser/kontakteksem>.
23. Thyssen JP, Schuttelaar MLA, Alfonso JH, Andersen KE, Angelova-Fischer I, Arents BWM, et al. Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis*. 2022;86(5):357-78.
24. Bethesda. PubChem Compound Summary for CID 1030, Propylene Glycol [Internett]. National Library of Medicine (US), National Center for Biothechnology Information: PubChem; 2004 [updated 20.1.2024; cited 2024 12.1]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Propylene-Glycol>.
25. Catanzaro JM, Smith JG, Jr. Propylene glycol dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 1991;24(1):90-5.
26. Stewart K. Propylene glycol. *Encyclopedia Britannica*. 2024.
27. Lim TY, Poole RL, Pageler NM. Propylene glycol toxicity in children. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2014;19(4):277-82.

28. Militello M, Hu S, Laughter M, Dunnick CA. American Contact Dermatitis Society Allergens of the Year 2000 to 2020. *Dermatologic Clinics*. 2020;38(3):309-20.
29. Warshaw TG, Herrmann F. Studies of Skin Reactions to Propylene Glycol. *Journal of Investigative Dermatology*. 1952;19(6):423-30.
30. Pemberton MA, Kimber I. Propylene glycol, skin sensitisation and allergic contact dermatitis: A scientific and regulatory conundrum. *Regulatory Toxicology and Pharmacology*. 2023;138:105341.
31. Lessmann H, Schnuch A, Greier J, Uter W. Skin-sensitizing and irritant properties of propylene glycol. *Contact Dermatitis*. 2005;53:247-59.
32. Hamann CR, Hamann D, Egeberg A, Johansen JD, Silverberg J, Thyssen JP. Association between atopic dermatitis and contact sensitization: A systematic review and meta-analysis. *J Am Acad Dermatol*. 2017;77(1):70-8.
33. Thyssen JP, McFadden J, Kimber I. The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization. *Allergy*. 2014;69:28-36.
34. Nakayama K, Tetsu H, Nishijo T, Yuki T, Miyazawa M. Tolerogenic phenotype of dendritic cells is induced after hapten sensitization followed by attenuated contact hypersensitivity response in atopic dermatitis model NC/Nga mice. *Biochem Biophys Res Commun*. 2023;678:24-32.
35. Tetsu H, Nakayama K, Nishijo T, Yuki T, Miyazawa M. CTLA-4 suppresses hapten-induced contact hypersensitivity in atopic dermatitis model mice. *Sci Rep*. 2023;13(1):7936.
36. Newell L, Polak ME, Perera J, Owen C, Boyd P, Pickard C, et al. Sensitization via healthy skin programs Th2 responses in individuals with atopic dermatitis. *J Invest Dermatol*. 2013;133(10):2372-80.
37. Dong C, Liu F, Liao Z, Lin L, Wang R, Du J, et al. Analysis of Adverse Reactions of Cosmetics in Chinese Han Population in Recent Five Years. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023;16:2419-28.
38. Bizjak M, Adamič K, Bajrovič N, Eržen R, Jošt M, Kopač P, et al. Patch testing with the European baseline series and 10 added allergens: Single-centre study of 748 patients. *Contact Dermatitis*. 2022;87(5):439-46.
39. Choi C, Vafaei-Nodeh S, Phillips J, de Gannes G. Approach to allergic contact dermatitis caused by topical medicaments. *Can Fam Physician*. 2021;67(6):414-9.
40. Lee EB, Lobl M, Ford A, DeLeo V, Adler BL, Wysong A. What Is New in Occupational Allergic Contact Dermatitis in the Year of the COVID Pandemic? *Curr Allergy Asthma Rep*. 2021;21(4):26.

41. Kaur G, Woodruff CM, Botto N. Life after patch testing: Allergic contact dermatitis caused by propylene glycol in Vivelle transdermal estradiol patch. *JAAD Case Rep.* 2021;9:34-5.
42. BinJadeed H, Almudimeegh AM, Alomran SA, Alshathry AH. A Case of Contact Allergic Dermatitis to Topical Minoxidil. *Cureus.* 2021;13(1):e12510.
43. Dumycz K, Kunkiel K, Feleszko W. Cosmetics for neonates and infants: happens in products' composition. *Clin Transl Allergy.* 2019;9:15.
44. Aleid NM, Fertig R, Maddy A, Tosti A. Common Allergens Identified Based on Patch Test Results in Patients with Suspected Contact Dermatitis of the Scalp. *Skin Appendage Disord.* 2017;3(1):7-14.
45. La Placa M, Balestri R, Bardazzi F, Vincenzi C. Scalp Psoriasiform Contact Dermatitis with Acute Telogen Effluvium due to Topical Minoxidil Treatment. *Skin Appendage Disord.* 2016;1(3):141-3.
46. Al Jasser M, Mebuke N, de Gannes GC. Propylene glycol: an often unrecognized cause of allergic contact dermatitis in patients using topical corticosteroids. *Skin Therapy Lett.* 2011;16(5):5-7.
47. Moreno E, Macías E, Dávila I, Laffond E, Asensio T, Muñoz F, et al. Recurring eczema during pregnancy and after delivery due to sensitization caused by an ultrasound gel. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2009;34(1):120-1.
48. Zirwas MJ, Stechschulte SA. Moisturizer allergy: diagnosis and management. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2008;1(4):38-44.
49. Ryczaj K, Dumycz K, Spiewak R, Feleszko W. Contact allergens in moisturizers in preventative emollient therapy - A systematic review. *Clin Transl Allergy.* 2022;12(6):e12150.
50. Kohli N, Nedorost S. Inflamed skin predisposes to sensitization to less potent allergens. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2016;75(2):312-7.e1.
51. PubMed Overview [Nettside]. National Library of Medicine: PubMed; 2024 [updated 15.8.2023; cited 2024 24.1]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/about/>.
52. Holm LB. Statistikk: Evidenspyramiden [Film]. OsloMet - Storbyuniversitetet: FilMet Universitetsbiblioteket; 2019 [updated 2019; cited 2024 24.1.]. Available from: <https://film.oslomet.no/statistikk-evidenspyramiden>.
53. Bylund S, Kobyletzki LB, Svalstedt M, Svensson Å. Prevalence and Incidence of Atopic Dermatitis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol.* 2020;100(12):adv00160.