

Patienter med symptomer, der er relateret til dufte og kemiske stoffer, kan nu kodes specifikt med Sundhedsvæsenets Klassifikationssystem

Jesper Elberling¹, Jens Peter Ellekilde Bonde², Søren Vesterhauge³, Søren Bang⁴, Allan Linneberg⁵, Claus Zachariae⁶, Jeanne Duus Johansen⁷, Jette Blands⁸ & Sine Skovbjerg¹

Fra den 1. juli 2012 kunne patienter med symptomer, som er relateret til dufte og kemiske stoffer, kodes med diagnosekoden DR688A1 fra Sundhedsvæsenets Klassifikationssystem (SKS).

Eksposering for almindeligt forekommende dufte og andre luftbårne kemiske stoffer som parfumerede produkter, friske tryksager, nye møbler og tobaksrøg giver hos nogle mennesker anledning til en række symptomer, hvis årsager og forløb endnu i det væsentligste er ukendte. Der findes sjældent objektive tegn på overfølsomhed, inflammation eller vævsbeskadigelse med relevans for problemstillingen, og symptomerne vil kun hos et mindretal kunne tilskrives kendte sygdomme, som f.eks. astma. Problemstillingen er kompleks, fordi der efter symptomernes opståen kan forekomme en gradvis øgning i antallet af symptomudløsende dufte og kemiske stoffer med stigende påvirkning af daglig livsførelse til følge [1]. Samtidig er symptombilledet uspecifikt, da samme eksposering synes at udløse forskellige symptomer hos forskellige personer [2]. Hvorvidt symptomer, der er relateret til dufte og kemiske stoffer, kan karakteriseres som en selvstændig klinisk enhed, er endnu uafklaret [3], men symptomerne er velkendte inden for en række medicinske specialer såsom almen medicin, medicinsk allergologi, otorhinolaryngologi, arbejds- og miljømedicin og dermatologi [4]. I **Tabel 1** ses en oversigt over hyppige, selvrapporterede symptomfremkaldende eksposeringer [5]. Oversigten er ikke komplet, og der findes andre eksempler på eksposeringer, som kan give anledning til symptomer.

HISTORIE

Symptomer, der er relateret til dufte og kemiske stoffer, blev første gang beskrevet i den lægevidenskabelige litteratur i 1950'erne af den amerikanske læge *Theron Randolph*, som argumenterede for, at kemiske stoffer i det moderne samfund udgjorde en potentiel trussel mod folkesundheden. I 1987 publicerede den amerikanske arbejds- og miljømediciner *Mark R. Cullen* en, i arbejdsmedicinsk regi, ny case, som ikke syntes at passe ind i den eksisterende sygdomsforståelse

[6]. *Cullen* navngav tilstanden *multiple chemical sensitivity*. Til trods for at der siden er publiceret op mod 1.000 videnskabelige artikler, og at man i flere lande har udgivet nationale rapporter om emnet, er der i dag forsat ikke konsensus om sygdomskriterier eller forståelsen af symptomerne. Med baggrund i en national rapport [7] oprettede det danske miljøministerium i 2006 et videntcenter for duft- og kemikalieoverfølsomhed under Hud- og allergiafdelingen på Gentofte Hospital. Formålet var at indsamle den eksisterende viden om symptomer, der var relateret til dufte og kemiske stoffer, samt systematisk at tilvejebringe dokumentation om udbredelse, individuelle og samfundsmæssige konsekvenser, risikofaktorer, underliggende sygdomsmekanismer og behandlingsmuligheder.

FOREKOMST OG SYMPTOMER

Forekomsten af symptomer, som er relateret til dufte og kemiske stoffer, er undersøgt i flere lande. I en dansk spørgeskemaundersøgelse blandt 6.000 tilfældigt udvalgte borgere i alderen 18-69 år, bosat i en række vestegnskommuner i Region Hovedstaden, rapporterede 45% af respondenterne gener ved udsættelse for almindeligt forekommende dufte og kemiske stoffer [8]. 27% angav egentlige symptomer, hyppigst i form af hovedpine og symptomer fra de øvre luftveje. Hos 0,5% var symptomerne associerede med sociale og erhvervsrelaterede problemer, hvilket, når der justeres for befolkningens køns- og aldersfordeling, svarer til ca. 17.000 voksne danskere [8]. Lignende studier er foretaget i bl.a. Sverige, Tyskland, USA, Canada og Australien. Anvendelsen af forskellige casekriterier i de enkelte studier umuliggør en direkte sammenligning af prævalenceestimerne, men de danske tal afviger ikke fra resultaterne fra de øvrige lande [8]. Symptomer, som er relateret til dufte og kemiske stoffer, optræder 2-4 gange hyppigere hos kvinder end hos mænd. Almensymptomer som ekstrem udmattelse, omtågethed, svimmelhed og koncentrationsbesvær er generelt til stede ved gennemgang af patientkarakteristikker i kliniske stu-

STATUSARTIKEL

- 1) Videntcenter for Duft- og Kemikalieoverfølsomhed, Hud- og allergiafdelingen, Gentofte Hospital
- 2) Arbejds- og Miljømedicinsk Klinik, Bispebjerg Hospital,
- 3) Øre-næse-halsafdelingen, Aleris-Hamlet Hospitaler
- 4) Afdeling for Standarder og It-arkitektur, Statens Serum Institut
- 5) Forskningscenter for Forebyggelse og Sundhed, Glostrup Hospital
- 6) Hud- og allergiafdelingen, Gentofte Hospital
- 7) Videntcenter for Allergi, Hud- og allergiafdelingen, Gentofte Hospital
- 8) Sundhedsstyrelsen

Ugeskr Læger
2014;176:V10120627

TABEL 1

Oversigten stammer fra en dansk befolkningsundersøgelse fra 2006 og angiver den procentuelle hyppighed af symptomudløsende eksponeringer blandt cases i befolkningen [5].

Eksponeringer	%
Biludstødning	73,8
Parfume og parfumerede produkter	68,8
Rengøringsmidler	60,3
Friske tryksager	53,9
Røg fra brændeovn	50,4
Neglelakfjerner, lim eller sprittusser	39,7
Nyt boliginventar	28,4
Tjæreprodukter	34,8
Stege-/mados	36,2
Plast/gummi	24,8

dier [9] og hos personer med sværere symptomer i befolkningen [5]. Ud over almensymptomer rapporteres der i særlig grad om kombinationen bihule-, hals- og hudsymptomer samt hovedpine af personer, der angiver funktionsmæssige forringelser som følge af tilstanden [5].

ASSOCIEREDE TILSTANDE OG RISIKOFAKTORER

Den eksisterende viden tyder på, at symptomer, som er relateret til dufte og kemiske stoffer, ikke er associerede med immunglobin (Ig)E-medieret allergi [10, 11]. Da duftstoffer er veldefinerede små kemiske stoffer, passer symptomerne teoretisk set også dårligt med en IgE-medieret forklaringsmodel, idet IgE-sensibilisering som bekendt overvejende udvikles over for proteiner, f.eks. fra pollen, husstøvmider, pelsdyr eller fødevarer. Det er velkendt, at hudeksponering for lavmolekylære stoffer, herunder duftstoffer, indebærer en risiko for kontaktallergi og fremkaldelse af eksem [11]. I denne sammenhæng er det interessant, at tilstedeværelsen af huderytem ved aflæsning af epikutantest med den europæiske basisserie korrelerede med sværhedsgraden af symptomer, der var relateret til dufte og kemiske stoffer, i en helbredsundersøgelse af et repræsentativt udsnit af den danske befolkning [11]. Fremkaldelsen af huderytem kunne her dække over et øget uspecifikt inflammatorisk respons over for de lavmolekylære stoffer i testmaterialet. In vitro er der hos patienter med slimhinde-symptomer, som er relateret til parfume, påvist en koncentrationsafhængig histaminfrigørelse fra basofile granulocytter ved inkubering med parfume, hvilket tilsyneladende dækker over en non-IgE-medieret mekanisme [12]. I Danmark synes der dog at være konsensus om, at symptomer, som er relateret til

TABEL 2

Følgende fem kriterier skal alle være opfyldt ved anvendelse af diagnosen.

Patienten relaterer symptomerne til almindeligt forekommende dufte og kemiske stoffer (f.eks. afdampning fra parfumerede produkter, friske tryksager og nyt boliginventar)
Symptomer fra centralnervesystemet er obligatoriske, f.eks. hovedpine, svimmelhed, koncentrationsbesvær og udmattelse.
Tillige optræder der hyppigt symptomer fra andre organsystemer, f.eks. luftvejene, muskel-skelet-systemet eller mave-tarm-kanalen
Symptomerne bedres eller forsvinder, når eksponeringen fjernes
Tilstanden er kronisk (> 6 måneders varighed)
Symptomerne ledsages af signifikante livsstils- eller funktionsmæssige forringelser, f.eks. tab af erhverv og socialt netværk

dufte og kemiske stoffer, ikke kan forklares ud fra en klassisk toksikologisk mekanisme [13], mens andre forklaringsmodeller, som f.eks. at symptomerne bedst klassificeres som en funktionel lidelse, savner videnskabelig dokumentation [14]. I flere studier har man fundet associationer mellem symptomer, som er relateret til dufte og kemiske stoffer, og tilstedeværelse af astma [15], uafhængigt af IgE-medieret allergi [10, 11], samt eksem [10]. En stor andel af patienterne, som har symptomer, der er relateret til dufte og kemiske stoffer, har dog hverken eksem eller astma.

I et prospektivt kohortestudie, baseret på opfølgning af 10.485 respondenter fra den svenske befolkning, fandt man, at stress og psykosociale belastninger ved *baseline* var en risikofaktor for rapportering af symptomer, der er relateret til dufte og kemiske stoffer ved fem års follow-up [16]. Resultaterne af flere studier tyder endvidere på en sammenhæng med angst, depression og somatisering [17, 18] samt personlighedstræk med betydning for bl.a. symptomfortolkning [19]. Der mangler dog forsat en grundlæggende forståelse af den samlede betydning af disse fund for symptomernes udvikling og forløb.

MULIG BETYDNING AF DEN NEUROGENE SIGNALERING OG BEARBEJDNING I CENTRALNERVESYSTEMET

Dufte og kemiske stoffer kan ved binding til receptorer på henholdsvis første og femte kranienerve signalere information til forskellige områder af hjernen. Hvor lugtesansen er essentiel for udvælgelse af føde og sociale interaktioner, er den somatosensoriske sans især betydende for registrering af irritative stoffer. Dufte og kemiske stoffer kan selektivt eller samtidigt stimulere n. olfactorius og n. trigeminus. Generelt er koncentrationstærsklen for signalering af olfaktoriske stimuli lavere end tærsklen for signale-

ring af trigeminale stimuli, men begge signaleringsveje har betydning for evnen til at karakterisere den luft, der indåndes, og beskytte mod vævsbeskadigelse [20]. Der er ikke påvist ændringer i lugttærsklen hos patienter, som har symptomer, der er relateret til dufte og kemiske stoffer [21, 22], og det har ikke været muligt i klinisk kontrollerede studier at fremprovokere symptomerne under lugt irritationstærskel niveau [23]. Indånding af capsaicin, det lugtløse og stærkt brændende stof fra chilifrugten, fremkalder hoste, som er koncentrationsafhængig. En reduceret hostetærskel ved indånding af capsaicin er påvist hos patienter, som har symptomer, der er relateret til dufte og kemiske stoffer, men kun i de tilfælde, hvor patienten også har rapporteret symptomer fra de nedre luftveje [24], hvorfor testen ikke har kunnet anvendes i udredningen. Hvorvidt den øgede capsaicinfølsomhed i luftvejene kan tilskrives perifere eller centrale mekanismer er endnu uafklaret.

Central sensibilisering (CS) er historisk set en vedholdende hypotese som forklaring på symptomer, der er relateret til dufte og kemiske stoffer [2, 3, 25]. CS kan defineres som et øget centralt neurogent respons over for normale sensoriske stimuli [3]. Det er foreslået, at CS kan fremkaldes af neuroplastiske forandringer i centralnervesystemet (CNS) analogt med udvikling af persisterende øget smertefølsomhed i tilslutning til en specifik akut smerteepisode [26]. Gentagne fund af et højt *arousal*-niveau i form af stress [16] og negative følelsesmæssige reaktioner [16, 19, 27], et abnormt centralt respons i forhold til raske kontrolpersoner ved PET-skanninger af CNS under duftprovokation [28] samt gentagne fund af et markant øget areal af sekundær hyperalgesi efter epidermal injektion af capsaicin [29, 30] underbygger CS-hypotesen. Sammenfattende findes der således nogen evidens for, at reguleringen af centrale mekanismer har indflydelse på symptomernes udvikling og forløb.

HÅNDBERING I KLINIKKEN

Endnu eksisterer der ingen validerede målemetoder til udredning og diagnostik af patienter, som har symptomer, der er relateret til dufte og kemiske stoffer. I et forsøg på at lindre symptomerne og opretholde et rimeligt funktionsniveau er undgåelse af symptomfremkaldende eksponeringer en ofte anvendt håndteringsstrategi blandt patienterne. Denne adfærd kan variere fra mindre ændringer i livsstil, som f.eks. udskiftning af parfumerede plejeprodukter og rengøringsmidler til at omfatte forsøg på total undgåelse. Sidstnævnte håndteringsstrategi kan i sin yderste konsekvens føre til social isolation og tab af erhvervsevne.

Der foreligger enkelte kasuistiske meddelelser,

men ingen klinisk randomiserede studier, hvor man har påvist effekter af farmakologiske, psykologiske eller andre terapeutiske interventioner. Med den eksisterende viden kan klinikerne næppe gøre sig forventning om effektivt at behandle symptomerne. Anerkendelse af problemstillingen vil dog i mange tilfælde kunne lindre og støtte patienten, ligesom opmuntring til tiltag, der støtter patientens egen håndtering af tilstanden, som f.eks. *mindfulness*-baserede interventioner eller kognitiv terapi, kan afprøves. Den manglende evidens for effekten af terapeutiske tiltag lægger dog op til tilbageholdenhed med at foreslå ikkeunderbyggede behandlinger. Opmærksomhed på udredning og behandling af eventuelle komorbide tilstande, som f.eks. astma, eksem, angst eller depression, tilrådes.

DIAGNOSEKODE

Det har indtil nu ikke været muligt at klassificere sygehuspatienter, som har symptomer, der er relateret til dufte og kemiske stoffer, med en selvstændig diagnosekode i Danmark. Dette udgør et problem i den kliniske håndtering af patienten og i relation til muligheden for statistiske opgørelser over sygehuskontakter på området. Mangel på patofysiologisk forståelse giver usikkerhed vedrørende præcisionen af eksisterende benævnelser for tilstanden, som f.eks. *multiple chemical sensitivity*, *idiopathic environmental intolerance*, kemikalieintolerans, duft- og kemikalieoverfølsomhed, duftallergi eller funktionel lidelse. Termer som sensitivitet, hypersensitivitet, allergi, intolerans såvel som funktionel lidelse signalerer ikke underbyggede årsagsmæssige sammenhænge og kan potentielt fastholde patienten i en u hensigtsmæssig sygdomsforståelse og/eller lægge op til forholdsregler og behandlinger uden tilstrækkelig evidens eller relevans for forløbet. Med udgangspunkt i en patientkarakteristik baseret på en systematisk gennemgang af kliniske studier [9] kan patienter, som opfylder kriterierne i **Tabel 2**, nu klassificeres, og der kan ske indberetning til Landspatientregisteret med diagnosekoden: *DR688A1; Symptomer relateret til dufte og*



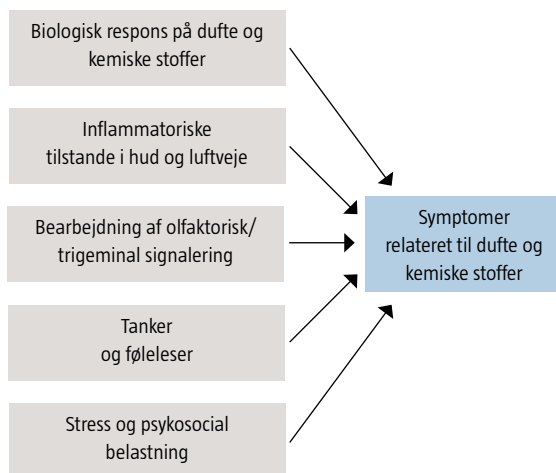
FAKTABOKS

Symptomer relateret til dufte og kemiske stoffer:

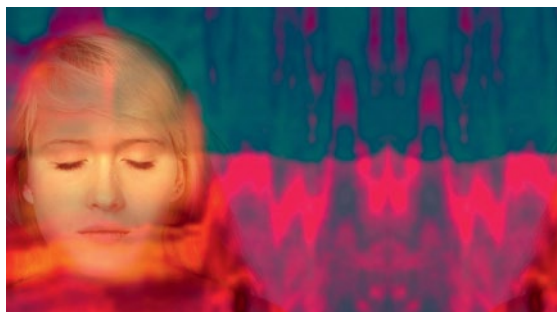
1. er et klinisk problem blandt op mod 17.000 voksne danskere
2. skyldes ikke allergi
3. optræder med stress og psykosociale belastninger som risikofaktorer
4. optræder hyppigere hos personer med eksem og astma
5. kan influeres af tanker og følelser som negativ forventning og angst
6. er associeret med en central neurogen sensibilisering
7. kan nu klassificeres og indberettes til Landspatientregisteret under diagnosekoden *DR688A1*.

FIGUR 1

Faktorer med mulig betydning for symptomer, der er relateret til dufte og kemiske stoffer.



kemiske stoffer fra SKS. Koden er deskriptiv og placeret under gruppen »Medicinsk uforklarede symptomer« med henvisning til den nuværende mangel på viden om årsager til symptomernes opståen og forløb. Sammenfattende vil den nye diagnosekode formentlig dække en række symptomer hos en heterogen patientgruppe, hvor stress og psykosocial belastning er mulige risikofaktorer, men hvor det hos den enkelte patient er uafklaret, om og i bekræftende fald i hvilken grad tilstanden influeres af forudgående inflammatoriske tilstande, biologiske effekter af dufte og kemiske stoffer, ændringer i signaleringen af olfaktoriske eller somatosensoriske stimuli, den centrale bearbejdning af disse, samt tanker og følelser som f.eks. negativ forventning og angst (**Figur 1**). Uafhængigt af årsagerne kan det konstateres, at der er patienter, som kan være svært invaliderede af symptomer, der er relateret til dufte og kemiske stoffer. Når alle kriterierne i Tabel 2 er opfyldt, vil patienten fremover kunne klassificeres, og tilstanden vil kunne indberettes til Landspatientregisteret med diagnosekoden DR688A1.



KORRESPONDANCE: Jesper Elberling, Videncenter for Duft- og Kemikalieoverfølsomhed, Hud- og allergiafdelingen, Gentofte Hospital, Niels Andersenvej 65, 2900 Hellerup. E-mail: jelberling@dadlnet.dk

ANTAGET: 22. april 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 22. juli 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Winder C. Mechanisms of multiple chemical sensitivity. *Toxicol Lett* 2002;128:85-97.
- Bell IR, Baldwin CM, Fernandez M et al. Neural sensitization model for multiple chemical sensitivity: overview of theory and empirical evidence. *Toxicol Ind Health* 1999;15:295-304.
- Yunus MB. Central sensitivity syndromes: a new paradigm and group nosology for fibromyalgia and overlapping conditions, and the related issue of disease versus illness. *Semin Arthritis Rheum* 2008;37:339-52.
- Skovbjerg S, Duus JJ, Rasmussen A et al. General practitioners' experiences with provision of healthcare to patients with self-reported multiple chemical sensitivity. *Scand J Prim Health Care* 2009;27:148-52.
- Berg ND, Linneberg A, Dirksen A et al. Phenotypes of individuals affected by airborne chemicals in the general population. *Int Arch Occup Environ Health* 2009;82:509-17.
- Cullen MR. The worker with multiple chemical sensitivities: an overview. *Occup Med* 1987;2:655-61.
- Duft- og kemikalieoverfølsomhed. Miljøprojekt nr. 741, 2002. www.mst.dk/udgiv/publikationer/2002/87-7972-382-9/html (27. okt 2012).
- Berg ND, Linneberg A, Dirksen A et al. Prevalence of self-reported symptoms and consequences related to inhalation of airborne chemicals in a Danish general population. *Int Arch Occup Environ Health* 2008;81:881-7.
- Lacour M, Zunder T, Schmidtke K et al. Multiple chemical sensitivity syndrome (MCS) – suggestions for an extension of the U.S. MCS-case definition. *Int J Hyg Environ Health* 2005;208:141-51.
- Elberling J, Linneberg A, Dirksen A et al. Mucosal symptoms elicited by fragrance products in a population-based sample in relation to atopy and bronchial hyper-reactivity. *Clin Exp Allergy* 2005;35:75-81.
- Berg ND, Linneberg A, Thyssen JP et al. Non-allergic cutaneous reactions in airborne chemical sensitivity - a population based study. *Int J Hyg Environ Health* 2011;214:239-45.
- Elberling J, Skov PS, Mosbech H et al. Increased release of histamine in patients with respiratory symptoms related to perfume. *Clin Exp Allergy* 2007;37:1676-80.
- Kolstad HA, Silberschmidt M, Nielsen JB et al. Multiple chemical sensitivity, en veldefineret lidelse?. *Ugeskr Læger* 2006;168:1116-9.
- Vesterhauge S. Multiple chemical sensitivity, en veldefineret lidelse?. *Ugeskr Læger* 2006;168:2000-1.
- Caress S, Steinemann A. Asthma and chemical hypersensitivity: prevalence, etiology, and age of onset. *Toxicol Ind Health* 2009;25:71-8.
- Eek F, Karlson B, Osterberg K et al. Factors associated with prospective development of environmental annoyance. *J Psychosom Res* 2010;69:9-15.
- Bailer J, Witthoft M, Bayerl C et al. Syndrome stability and psychological predictors of symptom severity in idiopathic environmental intolerance and somatoform disorders. *Psychol Med* 2007;37:271-81.
- Hausteiner C, Mergeay A, Bornschein S et al. New aspects of psychiatric morbidity in idiopathic environmental intolerances. *J Occup Environ Med* 2006;48:76-82.
- Skovbjerg S, Zachariae R, Rasmussen A et al. Attention to bodily sensations and symptom perception in individuals with idiopathic environmental intolerance. *Environ Health Prev Med* 2010;15:141-50.
- The neurobiology of taste and smell, 2. udg. New York: Wiley-Liss, 2000.
- Doty RL. Olfaction and multiple chemical sensitivity. *Toxicol Ind Health* 1994;10:359-68.
- Hummel T, Roscher S, Jaumann MP et al. Intranasal chemoreception in patients with multiple chemical sensitivities: a double-blind investigation. *Regul Toxicol Pharmacol* 1996;24:579-586.
- Das-Munshi J, Rubin GJ, Wessely S. Multiple chemical sensitivities: a systematic review of provocation studies. *J Allergy Clin Immunol* 2006;118:1257-64.
- Holst H, Rendt-Nielsen L, Mosbech H et al. The capsaicin cough reflex in patients with symptoms elicited by odorous chemicals. *Int J Hyg Environ Health* 2010;213:66-71.
- Ursin H, Eriksen HR. Sensitization, subjective health complaints, and sustained arousal. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:119-29.
- Rainville P, Bushnell MC, Duncan GH. Representation of acute and persistent pain in the human CNS: potential implications for chemical intolerance. *Ann N Y Acad Sci* 2001;933:130-41.
- Bailer J, Witthoft M, Rist F. Psychological predictors of short- and medium term outcome in individuals with idiopathic environmental intolerance (IEI) and individuals with somatoform disorders. *J Toxicol Environ Health A* 2008;71:766-75.
- Hillert L, Musabasic V, Berglund H et al. Odor processing in multiple chemical sensitivity. *Hum Brain Mapp* 2006;28:172-82.
- Holst H, Arendt-Nielsen L, Mosbech H et al. Increased capsaicin-induced secondary hyperalgesia in patients with multiple chemical sensitivity. *Clin J Pain* 2011;27:156-62.
- Tran MT, Arendt-Nielsen L, Kupers R et al. Multiple chemical sensitivity: on the scent of central sensitization. *Int J Hyg Environ Health* 2013;216:202-10.