

Naturläkemedel ger hög frekvens kontaktallergi

Tea tree oil toppar listan

MIKAELA AHLIN, AT-läkare,
Ängelholms sjukhus
mikaela.ahlin@skane.se
VERONIKA DINGIZIAN, underlä-
kare, akutcentrum
veronika.dingizian@skane.se

ÅKE SVENSSON, docent, över-
läkare, ställföreträdande verk-
samschef, hudkliniken;
båda Skånes universitetssjuk-
hus, Malmö
ake.svensson@skane.se

Det är en vanlig missuppfattning att naturläkemedel är ofarliga eftersom de innehåller substanser som har ett naturligt ursprung [1]. Många naturläkemedel innehåller toxiska substanser [2], och generellt sett saknas högkvalitativa data beträffande produkternas säkerhet. I Sverige har under perioden 1987–2006 11 personer avlidit till följd av användning av naturläkemedel, enligt den spontana biverkningsrapporteringen. Totalt 778 biverkningsrapporter gällande naturläkemedel inkom under denna period [1]. Naturläkemedel är inga harmlösa läkemedel, utan kan tvärtom orsaka många komplikationer såsom anafylaktiska reaktioner, Stevens–Johnsons syndrom [2] och kardiomyopati [3].

Allergiskt kontakteksem kan vara en mycket besvärlig åkomma och utgör en stor kostnad både för den drabbade individen och för samhället [4]. Användningen av naturläkemedel har ökat väsentligt i västvärlden på senare år, vilket har följts av ett ökat antal rapporter om biverkningar orsakade av naturläkemedel [5]. Bland de vanligaste rapporterade biverkningarna i Sverige är kontaktallergi orsakad av naturläkemedel [1]. Därför är det viktigt att sjukvårdspersonal har kunskap inom detta område.

Vi har valt att genom en litteraturstudie studera kontaktallergi och i vilken utsträckning naturläkemedel ger upphov till kontaktallergi i kliniska studier. I Sverige finns fyra, av Läkemedelsverket godkända, naturläkemedel för utvärtes administration: tea tree oil, Herstat, Oleum saluum och Efabene.

Tea tree oil

Tea tree oil kallas även melaleucaolja och utvinns från bladen av den australiska växten *Melaleuca alternifolia*. Den är en essentiell olja som framställs genom destillering [6] och har sedan länge använts i Australien. Där är varumärket väl etablerat och finns i många kommersiellt tillgängliga hud- och hårvårdsprodukter.

Den godkända produkten i Sverige är en kutan lösning, men tea tree oil finns även i andra beredningsformer, tex salvor, schampo, tandkrämer och badoljor [2]. Tea tree oil används i allt större utsträckning i Europa och Nordamerika [7]. Dess popularitet beror bl a på dess antiseptiska, baktericida, fungicida och sår-läkande egenskaper [2].

Tea tree oil kan orsaka kontaktallergi dels genom direkt applicering på huden, dels via luftburna partiklar [8]. Minst 13

»Naturläkemedel är inga harmlösa läkemedel, utan kan tvärtom orsaka många komplikationer ...«

komponenter i tea tree oil har identifierats som potentiellt sensibiliserande substanser [7].

Herstat

Propolis, som är den aktiva beståndsdelen i Herstat, kallas även bikitt och är en uråldrig produkt som använts inom folkmedicinen i mer än 2 000 år [9]. I Egypten användes bikitt vid bl a balsamering av de döda [10]. Propolis samlas in av bin huvudsakligen från kåda tillhörande poppelträd och används bl a för att laga hål i bikupan. Dessutom har substansen en skyddande och neutraliserande effekt mot bakterie-, svamp- och virusangrepp [11]. Propolis är ett vanligt allergen [12], som finns i farmaceutiska och kosmetiska produkter såsom ansiktskrämer, salvor, lotioner och lösningar [10] och har visat sig ha antibiotiska, antiinflammatoriska och antioxidanta egenskaper [9].

I början av 1900-talet ansåg man att sensibiliseringen förekom framför allt yrkesmässigt hos biodlare, men nu för tiden sker de flesta fall av sensibilisering genom användning av hudvårdsprodukter innehållande propolis [13].

Oleum saluum

Aktiva beståndsdelar i Oleum saluum är eukalyptus-, kajeput- och pepparmyntsolja [14], vilka samtliga är essentiella oljor. Dessa är flyktiga och väldoftande oljor, som ofta används i aromterapi och i parfym och kosmetika [15].

Den stora majoriteten av eukalyptusarter härstammar från Australien. Eukalyptusolja kan utvinnas från trädets blad, frukter, knoppar och bark [16]. Oljan kan även produceras på syntetisk väg [17].

Pepparmyntsolja, som till största delen består av mentol, utvinns från pepparmynta, *Mentha piperita* L. Pepparmyntsolja har använts i flera tusen år som smaksättare och läkemedel [18], t ex för att minska klåda och lindra irritation och inflammation i huden [19]. I dag finns pepparmynta i bl a tuggummi, godis, tandkräm och munsköljningsmedel [20].

Kajeputolja utvinns ur blad och kvistar från *Melaleuca leucadendra* [21].

METOD

Sökningar gjordes på samtliga fyra produkter i databasen

■ sammanfattat

Bland de vanligaste rapporterade biverkningarna i Sverige är kontaktallergi orsakad av naturläkemedel. Användningen av naturläkemedel har ökat i västvärlden på senare år.

Allergiskt kontakteksem kan vara en mycket besvärlig åkomma och utgör en stor kostnad både för den drabbade individen och för samhället.

I Sverige finns fyra naturläkemedel som administreras utvärtes och är godkända av Läkemedelsverket.

Prevalensen av kontaktallergi för de studerade produkterna varierar mellan 0 och 26 procent.

Det är viktigt att man som läkare tar upp en god anamnes och har naturläkemedel i åtanke.

Patienter med eksem där man inte funnit någon bakomliggande orsak till eksemet bör frikostigt remitteras till hudläkare eller för allergologisk utredning med lapp-test.

TABELL I. Sökresultat och söktermer för de fyra naturläkemedel som inkluderats. CD = contact dermatitis; TTO = tea tree oil; M a = Melaleuca alternifolia; C a = Cajeputi aetheroleum; E a = Eucalypti aetheroleum; M p a = Menthe piperitae aetheroleum.

Produktnamn [22]	Aktiva beståndsdelar, enligt Läkemedelsverket [22]	Godkänd indikation, enligt Läkemedelsverket [22]	Söktermer i PubMed	Antal sökresultat
Australian bodycare tea tree oil	Melaleuca alternifolia	Traditionellt använt vid behandling av lindrig akne, mot klåda vid lindrig fot-svamp och okomplicerade insektsbett	TTO & CD M a & CD	43 0
Efabene	Solanum dulcamara	Traditionellt använt för lindring av lättare kroniskt eksem	Efabene & CD Solanum dulcamara & CD	0 9
Herstat	Propolis	Traditionellt använt för behandling av lindriga munsår	Herstat & CD Propolis & CD	0 97
Oleum saluum	Cajeputi aetheroleum (kajeputolja) Eucalypti aetheroleum (eukalyptusolja) Menthe piperitae aetheroleum (pepparmyntsolja)	Traditionellt använt för lindring av symtom vid förkylning, tex nästäppa och hosta	Oleum saluum & CD C a & CD Cajeput & CD E a & CD Eucalyptus & CD M p a & CD Peppermint & CD	0 0 11 0 4 0 13

TABELL II. Samtliga studier där patienter har lapptestats med propolis, den aktiva beståndsdel i Herstat.

Referens, land och publikationsår	Antal lapptestade patienter	Koncentration, procent	Prevalens av kontaktallergi, procent
Jappe et al [23]			
Tyskland 2005	164	10	2,8
Simpson et al [24]			
USA 2004	140	10	6,4
Wöhr et al [25]			
Österrike 2003	2 766	10	1,3
Hausen et al [26]			
Österrike 1992	3 177	10	1,2
Machácková [27]			
Tjeckoslovakien 1988	605	10	4,2
Rajpara et al [28]			
Singapore 2009	2 828	10	1,9

PubMed: dels på produktnamnet, dels på de substanser som enligt Läkemedelsverket bedöms vara aktiva.

De artiklar som inkluderades gällde studier där minst 20 patienter hade lapptestats. Majoriteten av patienterna i studierna hade sökt hudklinik på grund av olika former av hudsjukdom; i enstaka studier hade patienterna sökt på allergologisk klinik. I en del studier testades patienterna konsekutivt, medan andra studier selekterade vissa patientgrupper, tex eksempatienter. Merparten av studierna var prospektiva. De inkluderade artiklarna var på svenska eller engelska och berörde utvärtes administrerade naturläkemedel.

För att patientens hudsjukdom i studierna skulle bedömas som kontaktallergi skulle patienten ha verifierat positivt lapptest vid epikutantest för antingen naturläkemedel eller den aktiva substansen. De artiklar som endast berörde hudmanifestationer som urtikaria, toxikodermi och Stevens-Johnsons syndrom exkluderades.

Efter avslutad sökning granskades artiklarna med avseende på inklusions- och exklusionskriterierna. Frånsett de originalarbeten som framkom vid sökningen, har vi i artiklarnas

referenslistor funnit ytterligare originalarbeten som inte framkom vid sökningen. De artiklar som uppfyllt ovanstående kriterier har inkluderats i litteraturstudien.

Av de naturläkemedel som inkluderats finns en vedertagen lapptestprodukt endast för propolis [2].

RESULTAT

Vid sökningen fann vi inga artiklar på produktnamnen, förutom för tea tree oil. Däremot fann vi artiklar vid sökning på de aktiva substanserna. I Tabell I redovisas sökresultaten i detalj och söktermerna för de fyra naturläkemedel som inkluderats i studien.

I Tabell II redovisas artiklarna avseende propolis, som är den aktiva beståndsdel i Herstat. Endast studier där testkoncentrationen varit 10 procent, som är den vedertagna testsubstanskoncentrationen för propolis, presenteras. Prevalensen av kontaktallergi avseende propolis varierade mellan 1,2 och 6,4 procent.

I Tabell III redovisas artiklarna avseende tea tree oil. Prevalensen av kontaktallergi varierade mellan 0 och 26 procent.

I Tabell IV redovisas artiklarna avseende pepparmynta, som är en av de aktiva beståndsdelarna i Oleum saluum. Prevalensen av kontaktallergi varierade mellan 0 och 5 procent.

I Tabell V redovisas artiklarna avseende eukalyptus, som är ytterligare en aktiv beståndsdel i Oleum saluum. Prevalensen

»I Sverige har under perioden 1987–2006 11 personer avlidit till följd av användning av naturläkemedel ...«

TABELL III. Samtliga studier där patienter har lapptestats med tea tree oil.

Referens, land och publikationsår	Antal lapptestade patienter	Koncentration, procent	Prevalens av kontaktallergi, procent
Rutherford et al [7] Australien 2007	2 320	10	1,8
Simpson et al [24] USA 2004	140	5	4,3
Veien et al [29] Danmark 2004	217	5 10	1,8 0,46
Veien et al [29] Danmark 2004	160	5	0
Coutts et al [30] Storbritannien 2002	550	100	2,4
Southwell et al [31] Australien 1997	28	25	11
Brenan et al [32] Australien 1996	50	5	26

av kontaktallergi varierade mellan 0,54 och 1,5 procent. Inga studier avseende kajeputolja framkom vid sökningen.

DISKUSSION

Vi har i denna litteraturstudie funnit att de patienter som i olika kliniska material lapptestats hade en påfallande hög frekvens kontaktallergi för naturläkemedel. Utifrån dessa data kan man emellertid inte dra någon säker slutsats om hur vanlig kontaktallergi är i en population, eftersom dylika studier inte finns tillgängliga. Detta till trots är vi av den uppfattningen att de redovisade siffrorna är påfallande höga i jämförelse med hur ofta kontaktallergi förekommer för tex vanliga hudvårdsmedel, där förekomsten av kontaktallergi oftast är under 1 procent [38].

Kontaktallergi bara en av många biverkningar

Det är viktigt att ha i åtanke att kontaktallergi bara är en av många hudmanifestationer. Om man även skulle inkludera

övriga hudmanifestationer som kan uppstå i samband med användning av utvärtes administrerade naturläkemedel, skulle andelen patienter som reagerade med hudbiverkningar vara betydligt högre. Naturläkemedel kan även förorsaka biverkningar i många andra organ, både vid utvärtes och invärtes administration [1]. Vi har i detta arbete inte studerat biverkningar som drabbar inre organ.

Ett annat välkänt problem är att det föreligger en betydande underrapportering av läkemedelsbiverkningar [39]. Med största sannolikhet gäller detta även naturläkemedel. Dessutom är informationen i rapporterna ofta inkomplett, vilket gör det svårt att fastställa sambandet mellan naturläkemedlen och de rapporterade biverkningarna [1].

Viktigt testa produkterna i sin helhet

Det har visats att färsk tea tree oil har en svagt sensibiliserande potential, medan den som oxiderad är ett tre gånger så starkt allergen. Oxidering sker när produkten exponeras för

TABELL IV. Samtliga studier där patienter har lapptestats med pepparmynta, en av de aktiva beståndsdelarna i Oleum saluum.

Referens, land och publikationsår	Antal lapptestade patienter	Koncentration, procent	Prevalens av kontaktallergi, procent
Simpson et al [24] USA 2004	140	2	0,71
Kanerva et al [33] Finland 2001	73	Framgår ej	0
Wöhr et al [34] Österrike 2001	747	2	0,13
Morton et al [35] Glasgow 1995	512	1	1,6
Andersen [36] Danmark 1978	40	5	5,0

TABELL V. Samtliga studier där patienter har lapptestats med eukalyptus, en av de aktiva beståndsdelarna i Oleum saluum.

Referens, land och publikationsår	Antal lapptestade patienter	Koncentration, procent	Prevalens av kontaktallergi, procent
Simpson et al [23] USA 2004	140	2	0,71
Wöhr et al [34] Österrike 2001	747	2	0,54
Rudzuki et al [37] Polen 1976	200	2	1,5

»Frånsett de patienter som reagerat med kontaktallergi vid användning av tea tree oil finns det dessutom en rad irritativa reaktioner beskrivna ...«

ljus, fukt, värme eller luft, vilket tillåter bildning av degraderingsprodukter med stark förmåga till sensibilisering [40]. Vid lapptestning med en nyöppnad förpackning innehållande tea tree oil ger testsubstansen oftast en svag eller ingen hudreaktion alls även hos den som är sensibiliserad. För att få en adekvat bedömning vid utredning med lapptestning bör oxiderad tea tree oil användas [7].

Frånsett de patienter som reagerat med kontaktallergi vid användning av tea tree oil finns det dessutom en rad irritativa reaktioner beskrivna, dvs reaktioner där allergi inte är den bakomliggande orsaken [29].

Eukalyptusolja innehåller alfa-pinen som finns i flera essentiella oljor [15]. Vid fall där man exponeras för flera olika essentiella oljor är det därför svårt att veta vilket ämne som orsakat den primära sensibiliseringen. Detta är en mer akademisk fråga, eftersom det i praktiken har mindre betydelse. Om allergi mot alfa-pinen har utvecklats, bör samtliga produkter innehållande detta ämne undvikas. Utöver alfa-pinen innehåller eukalyptusolja ett flertal andra beståndsdelar som kan orsaka sensibilisering [17].

Vi har i denna genomgång inte hittat någon studie med avseende på kontaktallergi för kajeput. Två fallrapporter finns beskrivna där två aromaterapeuter haft misstänkt allergisk kontaktallergi. De lapptestades med en standardserie, en parfymserie och essentiella oljor. De uppvisade positiv reaktion för bl a kajeput [15].

I vår sammanställning inkluderades endast studier med

positivt utfall vid lapptestning. Med undantag för tea tree oil har vi inte hittat några studier där det beskrivs att lapptestning har utförts med produkten i sin helhet. Prevalenssiffrorna som dessa studier beskriver ger oss en falskt för låg siffra för hur ofta produkten i sig ger kontaktallergi, eftersom det även finns många andra substanser i produkterna som kan utlösa kontaktallergi. Det krävs att man i studier framöver testat produkterna i sin helhet och med alla ingående komponenter för att få fram en korrekt prevalenssiffra för kontaktallergi för naturläkemedel.

Ett annat problem med lapptesten i de inkluderade studierna är att de inte är standardiserade avseende vehikel och koncentration. Detta försvårar jämförelser mellan de olika publikationerna, och det krävs på sikt ett utvecklingsarbete för att på internationell nivå fastlägga lämpliga testkoncentrationer och vehiklar. I detalj är det svårt att jämföra de olika studierna, eftersom det i många fall är en bristande redovisning av hur individer inkluderats i respektive studie.

Frågor om naturläkemedel måste med i anamnesen

Huvuddelen av de patienter som inkluderats i studierna har sökt hudklinik på grund av hudproblem, t ex eksem, och resultatet är därmed inte populationsbaserat. Det är viktigt att man som läkare, inte minst i primärvården, tar upp en god anamnes och har naturläkemedel i åtanke. Om man inte finner någon bakomliggande orsak till eksemet bör man överväga att remittera eksempatienter till hudläkare för allergiutredning med lapptest.

■ *Potentiella bindningar eller jävsförhållanden: Inga uppgivna.*

Kommentera denna artikel på Lakartidningen.se

REFERENSER

- Jacobsson I, Jönsson AK, Gerden B, Hägg S. Spontaneously reported adverse reactions in association with complementary and alternative medicine substances in Sweden. *Pharmacopidemiol Drug Saf*. 2009;18(11):1039-47.
- Aberer W. Contact allergy and medicinal herbs. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2008;6(1):15-24.
- Rutherford T, Nixon R, Tam M, Tate B. Allergy to tea tree oil: retrospective review of 41 cases with positive patch tests over 4.5 years. *Australas J Dermatol*. 2007;48(2):83-7.
- Jappe U, Schnuch A, Uter W. Rosacea and contact allergy to cosmetics and topical medicaments – retrospective analysis of multicentre surveillance data 1995–2002. *Contact Dermatitis*. 2005;52(2):96-101.
- Simpson EL, Law SV, Storrs FJ. Prevalence of botanical extract allergy in patients with contact dermatitis. *Dermatitis*. 2004;15(2):67-72.
- Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Götz M, Jarisch R. Patch testing in children, adults, and the elderly: influence of age and sex on sensitization patterns. *Pediatr Dermatol*. 2003;20(2):119-23.
- Hausen BM, Evers P, Stüwe HT, König WA, Wollenweber E. Propolis allergy (IV). Studies with further sensitizers from propolis and constituents common to propolis, poplar buds and balsam of Peru. *Contact Dermatitis*. 1992;26(1):34-44.
- Macháková J. The incidence of allergy to propolis in 605 consecutive patients patch tested in Prague. *Contact Dermatitis*. 1988;18(4):210-2.
- Rajpara S, Wilkinson MS, King CM, Gawkrödger DJ, English JS, Statham BN, et al. The importance of propolis in patch testing – a multicentre survey. *Contact Dermatitis*. 2009;61(5):287-90.
- Veien NK, Rosner K, Skovgaard GL. Is tea tree oil an important contact allergen? *Contact Dermatitis*. 2004;50(6):378-9.
- Coutts I, Shaw S, Orton D. Patch testing with pure tea tree oil – 12 months experience. *Br J Dermatol*. 2002;147(62):67-74.
- Southwell IA, Freeman S, Rubel D. Skin irritancy of tea tree oil. *J Essent Oil Res*. 1997;9(1):47-52.
- Brenan JA, Dennerstein GJ, Sfameni SF, Drinkwater P, Marin G, Scurry JP. Evaluation of patch testing in patients with chronic vulvar symptoms. *Australas J Dermatol*. 1996;37(1):40-3.
- Kanerva L, Rantanen T, Aalto-Korte K, Estlander T, Hannuksela M, Harvima RJ, et al. A multicenter study of patch test reactions with dental screening series. *Am J Contact Dermat*. 2001;12(2):83-7.
- Wöhrl S, Hemmer W, Focke M, Götz M, Jarisch R. The significance of fragrance mix, balsam of Peru, colophony and propolis as screening tools in the detection of fragrance allergy. *Br J Dermatol*. 2001;145(2):268-73.
- Morton CA, Garioch J, Todd P, Lamey PJ, Forsyth A. Contact sensitivity to menthol and peppermint in patients with intra-oral symptoms. *Contact Dermatitis*. 1995;32(5):281-4.
- Andersen KE. Contact allergy to toothpaste flavors. *Contact Dermatitis*. 1978;4(4):195-8.
- Rudski E, Grzywa Z, Bruo WS. Sensitivity to 35 essential oils. *Contact Dermatitis*. 1976;2(4):196-200.
- Uter W, Rämisch C, Aberer W, Ayala F, Balato A, Beliauskienė A, et al. The European baseline series in 10 European countries, 2005/2006 – results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA). *Contact Dermatitis*. 2009;61(1):31-8.
- Bäckström M, Mjörndal T, Dahlqvist R, Nordkvist-Olsson T. Attitudes to reporting adverse drug reactions in northern Sweden. *Eur J Clin Pharmacol*. 2000;56(9-10):729-32.