

Kort-HTA: Diagnostik och behandling vid Multiple Chemical Sensitivity (MCS)

Resurspersoner från HTA-centrum:

Susanne Bernhardsson, Ola Samuelsson, Ida Stadig, Therese Svanberg.

Ställd fråga:

Vilket vetenskapligt stöd finns för diagnosen Multiple Chemical Sensitivity (MCS)? Finns stöd för någon behandling? Vilka konsekvenser ser man om man ändå fortsätter utsätta sig för kemikalierna?

Frågeställare:

Monika Ericson Sjöström, Chefläkare, Närhälsans Chefläkaravdelning

Handläggning på HTA-centrum:

- Diskussion av den ställda frågan på HTA-centrum i maj 2017
- Definition av PICO
- Systematisk litteratursökning avseende publicerade kontrollerade studier som jämfört någon form av behandling av MCS med placebo, annan typ av behandling eller ingen behandling alls
- Beslut om kort-HTA då det endast föreligger ett fåtal relevanta publicerade studier
- Granskning av artiklar och bedömning av det vetenskapliga underlaget.

PICO (P=Patienter, I=Intervention, C=jämförelse (comparison), O=utfallsmått (outcome))

P: Patienter med diagnos MCS (Multiple Chemical Sensitivity) enligt aktuella kriterier

I: Någon form av behandling

C: Placebo, annan typ av behandling, eller ingen behandling alls

O: Livskvalitet, påverkan på dagliga livet, symtom, reaktion på kemisk exponering, sjukdomsuppfattning, oro, depression, psykisk stress

Sammanfattande utlåtande

Fem studier på behandling för MCS och en studie avseende provokationstester för MCS identifierades och ligger till grund för denna rapport.

Tillståndet MCS är beskrivet i litteraturen sedan 1996 då även diagnostiska kriterier fastställdes, men evidens för att kemikalier kan orsaka MCS-symtom har inte kunnat identifieras.

Det finns ett måttligt starkt vetenskapligt underlag för att behandling av patienter med MCS med mindfulnessbaserad kognitiv terapi troligen resulterar i liten eller ingen påverkan på det dagliga livet (GRADE⊕⊕⊕○). Det finns ett begränsat vetenskapligt underlag för att behandling med transkranieell pulserande elektromagnetiska fält kan resultera i liten eller ingen påverkan på det dagliga livet (GRADE⊕⊕○○). Det är osäkert huruvida intranasal behandling med hyaluronsyra påverkar luktförmåga, livskvalitet eller oro/ångest samt huruvida behandling med mindfulnessbaserad stressreduktion påverkar symtom (otillräckligt vetenskapligt underlag, GRADE ⊕○○○).

Bakgrund

”Multiple chemical sensitivity” (MCS) är ett tillstånd som kännetecknas av upprepade, icke-specifika symtom från varierande organsystem som hänförs till exponering för kemiska, biologiska eller fysiska ämnen i miljön i låga koncentrationer vilka normalt inte anses vara toxiska (Black & Temple, 2017). Etiologin till MCS är inte klarlagd och olika hypoteser har lagts fram. Det finns stöd för att tillståndet inte har någon immunologisk eller annan biologisk grund och att psykopatologi är centralt inblandad i de flesta fall (Black & Temple, 2017). Diagnosen är inte okontroversiell och flera medicinska organisationer, till exempel American Medical Association, tar till och med avstånd från den i avsaknad av evidens (Black & Temple, 2017). Symtomen är ofta diffusa, icke-specifika och vanliga i den allmänna populationen. Vanliga symtom som rapporterats är illamående, yrsel, huvudvärk, dålig lukt i näsan, ospecifika besvär från luftvägarna, muskelsmärta, minnessvårigheter och trötthet (Black & Temple, 2017, Das-Munshi, Rubin & Wessely, 2006).

Kvalitativa studier har visat att patienterna upplever begränsningar i sin livssituation, att deras tillstånd kraftigt påverkar olika aspekter av det dagliga livet, en brist på förståelse från omgivningen samt att de har negativa upplevelser av sjukvården och är oroliga att symtomen ska utvecklas till allvarlig sjukdom (Larsson & Martensson, 2009, Skovbjerg et al., 2009). I studien av Skovbjerg visades också att de vanligaste coping-strategierna som används är att undvika vanliga luftburna kemikalier genom att anpassa sin bostad och sitt liv så att det blir så fritt från kemikalier som möjligt och att begränsa sina sociala aktiviteter.

1996 presenterades diagnostiska kriterier (Cullens kriterier) som 2005 föreslogs att utvidgas av LaCour och medarbetare. Kriterierna är:

1. Ett kroniskt tillstånd som varat längre än sex månader och som lett till en försämring av livssituationen och kroppsfunktioner
2. Symtomen är reproducerbara och påverkar nervsystemet med särskild överkänslighet för olika dofter
3. Kontinuerligt engagemang av det centrala nervsystemet och åtminstone ett annat organsystem
4. Symtomen triggas av låga exponeringsnivåer
5. Symtomen uppkommer vid exponering av flera kemikalier som inte är relaterade till varandra
6. Förbättring av symtom eller symtomfrihet då exponeringen upphör.

Prevalens

Enligt studier i Tyskland och USA är prevalensen av MCS 0,5-6 % då tillståndet diagnosticerats av läkare, medan självrapporterad prevalens har rapporterats variera mellan 9 och 33 % (Black & Temple, 2017). ”Multiple chemical sensitivity” har endast rapporterats i industriländer i västvärlden (Black & Temple, 2017). Det är tre gånger vanligare bland kvinnor än bland män och är vanligast i åldrarna 30-45 år (Staudenmayer et al., 2013).

Diagnostik

Diagnosen ställs enligt anamnestiska kriterier (se ovan) och med provokationstest.

Provokationstesternas reliabilitet har dock ifrågasatts. En systematisk översikt av 37 provokationsstudier visade att personer med MCS överlag endast reagerade på kemisk exponering när de klart kunde urskilja skillnader mellan aktiv(a) substans(er) och placebo. Slutsatsen i denna systematiska översikt är att mekanismerna bakom MCS inte är specifikt kopplade till kemikalien utan kan vara relaterade till förväntningar och uppfattningar (Das-Munshi et al., 2006).

Omhändertagande och behandling

I en amerikansk studie rapporterades att mer än 100 olika behandlingsalternativ har använts av patienter med MCS (Gibson & Lindberg, 2003). Behandling bör fokusera på symtomlindring och att förbättra arbetsrelaterad och interpersonell funktion samt att hjälpa patienten förstå att symtomens orsak ofta inte finns att hitta i miljön utan hänger ihop med psykiska problem (Black & Temple, 2017).

Litteratursökning

Sökningar gjordes 2017-06-12 i databaserna Embase (OvidSP), PubMed, PsycInfo, Cinahl, Amed samt the Cochrane Library (Bilaga 1). Sökningarna resulterade i 1286 träffar efter att dubletter tagits bort. 1207 av dessa kunde sorteras bort som ej relevanta och ytterligare 62 efter läsning av abstrakt, 17 artiklar togs fram för läsning i fulltext. Då flera kontrollerade studier identifierades beslöts att endast inkludera studier av denna studiedesign, varför sex studier inkluderades. Studierna beskrivs i Bilaga 2. Ytterligare tre av artiklarna samt de medicinska beslutsstöden UpToDate och ClinicalKey har använts för beskrivning av MCS-tillståndets bakgrund.

En sökning i databasen clinicaltrials.gov, 2017-10-11, identifierade 7 pågående studier. Ingen av dessa var relevanta avseende behandling av MCS.

Resultat

Fyra RCT:er och en icke-randomiserad men kontrollerad studie avseende olika behandlingar samt en dubbel-blind, placebo-kontrollerad randomiserad "cross-over"studie avseende provokationstester identifierades och ligger till grund för denna rapport. Kvalitén på dessa studier har granskats enligt granskningsmall från SBU (modifierad).

Exponering/provokation

En dubbelblind, placebo-kontrollerad randomiserad "cross-over"studie (Bornschein et al., 2008) utan allvarliga begränsningar undersökte om patienter med MCS tillförlitligt kan skilja mellan lösningsmedel och placebo. Tjugo patienter med MCS och 17 friska referenspersoner utsattes för sex exponeringstillfällen av lösningsmedel (sex olika kolväten) eller av ren luft i slumpmässig ordning i en provokationskammare. Positiva reaktioner definierades som subjektiv uppfattning av att exponeras, mer än 10 % förändring i blodtryck eller hjärtfrekvens, ökning av symtomens svårighetsgrad eller förändring i serum-kortisol nivåer. Testerna visade inga skillnader mellan grupperna avseende sensitivitet och specificitet för subjektiv uppfattning av att exponeras. Specificiteten var endast 15 % hos patienterna med MCS och 14 % hos referenspersonerna. Kognitiv prestanda och kortisolnivåer förändrades inte av exponering av vare sig lösningsmedel eller av placebo.

Behandling

I en italiensk dubbel-blind RCT, med begränsningar i såväl extern som intern validitet och med låg precision, på 59 patienter med MCS studerades effekten av behandling med intranasal administrering av hyaluronsyra (0,2 % i koksaltlösning) jämfört med koksaltlösning (Alessandrini et al., 2013). Skillnader mellan grupperna redovisas inte, men studien rapporterade en signifikant förbättring efter behandling med hyaluronsyra jämfört med baseline i en av tre tester i "Sniffin' Sticks Test" som mäter luktformåga, två av fyra subskalor i Questionnaire of Olfactory Disorders som mäter livskvalitet samt av ångest/oro, mätt med Zung Self-Rating Anxiety Scale. Inga signifikanta skillnader sågs efter jämfört med före interventionen i kontrollgruppen. Effekt på somatiska symtom studerades inte.

Tre RCT:er från samma klinik i Danmark har redovisat resultaten av "mindfulness-based cognitive therapy" (MBCT) och av "transcranial pulsed electromagnetic fields" (PEMF) till centrala nervsystemet. Den första var en pilotstudie på 37 patienter med MCS (Skovbjerg et al., 2012). Interventionen bestod av ett MBCT-program och kontrollgruppen fick "sedvanlig behandling". Studien hade begränsningar i randomiseringsproceduren. Inga signifikanta skillnader observerades mellan grupperna i något av utfallsmåtten stress och sjukdomsuppfattning, och inte heller observerades någon förändring efter jämfört med före interventionen.

Den andra RCT:n, utan allvarliga begränsningar, hade samma design som pilot-studien och inkluderade 69 patienter med MCS (Hauge et al., 2015). Vare sig MBCT eller sedvanlig behandling resulterade i någon effekt på de primära utfallsmåtten ”påverkan på dagliga livet”, ”symtom” och ”reaktioner efter exponering till kemikalier”, eller på depression eller oro/ångest.

Den tredje danska RCT:n var en dubbelblind och placebokontrollerad RCT med låg precision men i övrigt utan allvarliga begränsningar. I den studerades effekten av ”transcranial pulsed electromagnetic fields” (PEMF) till centrala nervsystemet (Tran et al., 2016). Den primära utfallsvariabeln var ”påverkan på dagliga livet”. Av 39 patienter fick 20 aktiv behandling och 19 placebo-behandling två gånger/dag i 30 minuter under sex veckor. Vare sig i den aktivt eller i den placebo-behandlade gruppen observerades någon signifikant förbättring på den primära utfallsvariabeln efter 6 veckors behandling.

En kanadensisk kontrollerad studie som inte var randomiserad undersökte effekten av ett program med ”mindfulness-based stress reduction” hos 50 kvinnor med diagnoserna MCS, ME/CFS eller fibromyalgi (Sampalli et al., 2009). Studien hade allvarliga begränsningar i såväl extern som intern validitet. En signifikant förbättring i interventionsgruppen rapporterades avseende symtom (mätt med Symptoms Checklist Inventory (SCL-90R)).

Sammanfattande slutsatser

- Blindad exponering till kemikaliska lösningar har inte visats trigga symtom (GRADE⊕⊕⊕○).
- Det är osäkert huruvida behandling med intranasal hyaluronsyra påverkar luktformåga, livskvalitet och oro/ångest jämfört med placebo (GRADE⊕○○○).
- Behandling med mindfulnessbaserad kognitiv terapi resulterar troligen i liten eller ingen skillnad i påverkan på dagliga livet jämfört med sedvanlig behandling (GRADE⊕⊕⊕○).
- Det är osäkert huruvida behandling med mindfulnessbaserad stressreduktion påverkar symtom jämfört med väntelista (GRADE ⊕○○○).
- Behandling med transkraniell pulserande elektromagnetiska fält resulterar troligen i liten eller ingen skillnad i påverkan på dagliga livet (GRADE⊕⊕○○).

För HTA-centrum 2017-12-20

HTA Kvalitetssäkringsgruppen

Christina Bergh
Professor, läkare

Olle Nelzén
Docent, läkare

Petteri Sjögren
Med dr, tandläkare

Susanne Bernhardsson
Med dr, fysioterapeut

Max Petzold
Professor, statistiker

Maria Skogby
Med dr, sjuksköterska

Magnus Hakeberg
Professor, tandläkare

Christian Rylander
Docent, överläkare

Annika Strandell
Docent, läkare

Elisabeth Hansson-Olofsson
Docent, sjuksköterska

Ola Samuelsson
Docent, läkare

Therese Svanberg
HTA-bibliotekarie

Lennart Jivegård
Docent, läkare

Ninni Sernert
Professor, sjukgymnast

Josefine Persson
Med dr, hälsoekonom

Anders Larsson
Med dr, läkare

Henrik Sjövall
Professor, läkare

Kort-HTA

Inkomna förslag som bedömts enligt HTA-centrums prioriteringskriterier, men ej genomgått en regelrätt HTA-process. En systematisk litteratursökning och kvalitetsgranskning av inkluderade studier har dock utförts, och HTA-centrum har gjort en sammanfattande bedömning av det vetenskapliga underlaget. Ingen kostnadsanalys har gjorts.

Inkluderade studier

Alessandrini M, Micarelli A, Bruno E, Ottaviani F, Conetta M, Cormano A, et al. Intranasal administration of hyaluronan as a further resource in olfactory performance in multiple chemical sensitivity syndrome. *Int J Immunopathol Pharmacol*. 2013;26(4):1019-25.

Bornschein S, Hausteiner C, Rommelt H, Nowak D, Forstl H, Zilker T. Double-blind placebo-controlled provocation study in patients with subjective Multiple Chemical Sensitivity (MCS) and matched control subjects. *Clin Toxicol (Phila)*. 2008;46(5):443-9.

Hauge CR, Rasmussen A, Piet J, Bonde JP, Jensen C, Sumbundu A, et al. Mindfulness-based cognitive therapy (MBCT) for multiple chemical sensitivity (MCS): Results from a randomized controlled trial with 1 year follow-up. *J Psychosom Res*. 2015;79(6):628-34.

Sampalli T, Berlasso E, Fox R, Petter M. A controlled study of the effect of a mindfulness-based stress reduction technique in women with multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and fibromyalgia. *J Multidiscip Healthc*. 2009;2:53-9.

Skovbjerg S, Hauge CR, Rasmussen A, Winkel P, Elberling J. Mindfulness-based cognitive therapy to treat multiple chemical sensitivities: a randomized pilot trial. *Scand J Psychol*. 2012;53(3):233-8.

Tran MT, Skovbjerg S, Arendt-Nielsen L, Christensen KB, Elberling J. A randomised, placebo-controlled trial of transcranial pulsed electromagnetic fields in patients with multiple chemical sensitivity. *Acta Neuropsychiatr*. 2016 Dec 6. [Epub ahead of print]

Exkluderade studier

(Samtliga exkluderade p g a fel studiedesign)

Bornschein S, Hausteiner C, Zilker T, Forstl H. Psychiatric and somatic disorders and multiple chemical sensitivity (MCS) in 264 'environmental patients'. *Psychol Med*. 2002;32(8):1387-94.

Das-Munshi J, Rubin GJ, Wessely S. Multiple chemical sensitivities: A systematic review of provocation studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6):1257-64.

Estrada MD. Hipersensibilitat química múltiple: estat de coneixement de l'etiologia i el tractament [Internet]. Barcelona: Catalan Agency for Health Technology Assessment and Research (CAHTA); 2009. [cited 2017 Aug 30]. Available from: http://canalsalut.gencat.cat/web/.content/home_canal_salut/professionals/temes_de_salut/sensibilitat_quimica_a_multiple/documents/hipersens_quimica_aatrm_09.pdf

Forbes L. Update report: Effects of desensitisation treatments and clinical ecology for multiple chemical sensitivity and related disorders. In: Bazian Ltd, editor. STEER: succinct and timely evaluated evidence reviews 2003;3(8). London: Bazian Ltd and Wessex Institute for Health Research and Development (WIHRD); 2003.

Genuis SJ. Chemical sensitivity: pathophysiology or psychopathology? *Clin Ther*. 2013;35(5):572-7.

Gibson PR, Lindberg A. Work accommodation for people with multiple chemical sensitivity. *Disabil Soc*. 2007;22(7):717-32.

Health Council of the Netherlands. Multiple Chemical Sensitivity [Internet]. The Hague: Health Council of the Netherlands; 1999. [cited 2017 Aug 30]. Available from: <https://www.gezondheidsraad.nl/sites/default/files/9901e.pdf>

Lacour M, Zunder T, Restle A, Schwarzer G. No evidence for an impact of selenium supplementation on environment associated health disorders - A systematic review. *Int J Hyg Environ Health*. 2004;207(1):1-13.

Larsson C, Martensson L. Experiences of problems in individuals with hypersensitivity to odours and chemicals. *J Clin Nurs*. 2009;18(5):737-44.

Skovbjerg S, Brorson S, Rasmussen A, Johansen JD, Elberling J. Impact of self-reported multiple chemical sensitivity on everyday life: a qualitative study. *Scand J Public Health*. 2009;37(6):621-6.

Somerville M. Effects of desensitisation treatments and clinical ecology for multiple chemical sensitivity and related disorders. In: Bazian Ltd, editor. *STEER: succinct and timely evaluated evidence reviews 2001;1(9)*. London: Bazian Ltd and Wessex Institute for Health Research and Development (WIHRD); 2001.

Övriga referenser

Black, DW, Temple S. Overview of idiopathic environmental intolerance (multiple chemical sensitivity) [Internet]. Waltham (MA): UpToDate; 2017. [cited 2017 Dec 29]. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/idiopathic-environmental-intolerance-multiple-chemical-sensitivity>

Das-Munshi J, Rubin GJ, Wessely S. Multiple chemical sensitivities: A systematic review of provocation studies. *J Allergy Clin Immunol*. 2006;118(6):1257-64.

Gibson PR, Lindberg A. Work accommodation for people with multiple chemical sensitivity. *Disabil Soc*. 2007;22(7):717-32.

Larsson C and Martensson L. "Experiences of problems in individuals with hypersensitivity to odours and chemicals." *J Clin Nurs*. 2009; 18(5): 737-744.

Skovbjerg S, Brorson S, Rasmussen A, Johansen JD, Elberling J. Impact of self-reported multiple chemical sensitivity on everyday life: a qualitative study. *Scand J Public Health*. 2009 37(6): 621-626.

Staudenmayer H, Bornschein S, Leznoff A, Binkley K, Phillips S, Zilker T. First consult: Idiopathic environmental intolerance [Internet]. Waltham (MA): Elsevier; 2013. [cited 2017 Apr 19]. Available from: https://www.clinicalkey.com/#!/content/medical_topic/21-s2.0-2001360

Bilaga 1: Sökstrategier och sökresultat**Databas:** Embase 1974 to 2017 June 09 (OvidSP)**Datum:** 2017-06-12**Antal träffar:** 1014

#	Searches	Results
1	exp multiple chemical sensitivity/	1053
2	multiple chemical sensitivit\$.ab,ti.	795
3	idiopathic environmental intolerance\$.ab,ti.	132
4	1 or 2 or 3	1266
5	(animal not (animal and human)).sh.	1360311
6	4 not 5	1264
7	limit 6 to ((danish or english or french or german or norwegian or swedish) and (article or article in press or conference paper or note or "review"))	1014

Databas: PubMed**Datum:** 2017-06-12**Antal träffar:** 770

Search	Query	Items found
#10	Search #7 NOT #8 Filters: Danish; English; French; German; Norwegian; Swedish	770
#9	Search #7 NOT #8	813
#8	Search Editorial[ptyp] OR Letter[ptyp] OR Comment[ptyp]	1550159
#7	Search #5 NOT #6	893
#6	Search ((animals[mh]) NOT (animals[mh] AND humans[mh]))	4335877
#5	Search #2 OR #3 OR #4	917
#4	Search idiopathic environmental intolerance[tiab] OR idiopathic environmental intolerances[tiab]	117
#3	Search multiple chemical sensitivities[tiab] OR multiple chemical sensitivity[tiab]	610
#2	Search "Multiple Chemical Sensitivity"[Mesh]	693

Databas: CINAHL; AMED; PsycINFO via EBSCOhost**Datum:** 2017-06-12**Antal träffar:** 337

#	Query	Results
S1	TI ("multiple chemical sensitivities" OR "multiple chemical sensitivity" OR "idiopathic environmental intolerance" OR "idiopathic environmental intolerances") OR AB ("multiple chemical sensitivities" OR "multiple chemical sensitivity" OR "idiopathic environmental intolerance" OR "idiopathic environmental intolerances""multiple chemical sensitivities" OR "multiple chemical sensitivity" OR "idiopathic environmental intolerance" OR "idiopathic environmental intolerances")	337

Databas: The Cochrane Library**Datum:** 2017-06-12**Antal träffar:** 49*Trials 44**Technology assessments 5*

ID	Search	Hits
#1	multiple chemical sensitivities or "multiple chemical sensitivity" or "idiopathic environmental intolerance" or "idiopathic environmental intolerances":ti,ab,kw (Word variations have been searched)	49
#2	MeSH descriptor: [Multiple Chemical Sensitivity] explode all trees	36
#3	#1 or #2	49

Databas: Clinicaltrials.gov

Datum: 2017-10-11

Antal träffar: 7

("multiple chemical sensitivities" OR "multiple chemical sensitivity" OR "idiopathic environmental intolerance" OR "idiopathic environmental intolerances") [DISEASE]

Kort-HTA MCS
Bilaga 2: Inkluderade studier

Författare, År, Land	Studie-design	Studie-duration	Studiegrupper: Intervention vs kontroll	Patienter (n)	Medel- ålder (år)	Kvin- nor (%)	Utfallsvariabler
Alessandri 2013, Italien	RCT Dubbel-blind	30 dagar	I: Hyaluronsyra intranasalt K: Isoton NaCl intranasalt	I: n = 30 K: n = 29	49	54	- Lukttest (Sniffin Sticks Test) - Frågeformulär (Questionnaire of Olfactory Disorders)
Bornschein 2008, Tyskland	RCT Dubbel-blind Cross-over	6 exponeringar	I: Kemikalielösningar K: Placebo	I: n = 20 K: n = 17	45	57	- Subjektiv uppfattning av exponering till kemikalier - ≥ 10% förändring i blodtryck el hjärtfrekvens - Utslag eller kliniska tecken på hypoxi - Ökning av symtomens svårighetsgrad efter exponering
Hauge 2015, Danmark	RCT	8 veckor	I: Mindfulness-baserad kognitiv terapi K: Sedvanlig behandling	I: n = 38 K: n = 37	53	82	- Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI) - Påverkan på dagliga livet - Symtom - Reaktion efter exponering av kemikalier
Sampalli 2009, Italien	Icke-randomiserad, kontrollerad	10 veckor	I: Mindfulness-baserad stress reduktion K: Sedvanlig behandling	I: n = 50 K: n = 26	45	100	- Symtoms Checklist Inventory (SCL-90R) - Symtom
Skovbjerg 2012, Danmark	RCT	8 veckor	I: Mindfulness-baserad kognitiv terapi K: Sedvanlig behandling	I: n = 17 K: n = 20	52	95	- Symtoms Checklist Inventory (SCL-90R) - Depressiva symtom
Tran 2016, Danmark	RCT Dubbel-blind	6 veckor	I: "Pulsed electromagnetic fields (PEMF)" K: "Sham"-behandling	I: n = 20 K: n = 19	54	90	- Quick Environmental Exposure and Sensitivity Inventory (QEESI) - Påverkan på dagliga livet (primär) - Symtomens svårighetsgrad (sekundär) - Reaktion efter exponering av kemikalier (sekundär)