

Toegenomen allergische reacties op isothiazolinonen, in het bijzonder methyl(chloor)isothiazolinon

Increased allergic reactions to isothiazolinones, in particular methyl(chloro)isothiazolinone

Drs. M.M. Kleipool¹, prof. dr. T. Rustemeyer²

SAMENVATTING

Sinds 2006 wordt in Europa een stijging waargenomen in het aantal patiënten met contactallergie voor het conserveermiddel methylisothiazolinon (MI) en het mengsel van MI met methylchloroisothiazolinon. Resultaten van deze studie laten een vergelijkbare trend zien bij de patiënten van het VUmc in Amsterdam. De stijging in het aantal contactallergieën lijkt te worden verklaard door het toegenomen gebruik van MI in verschillende producten. In zowel 'rinse-off'- als 'stay-on'-cosmetica werd een concentratie van 0,01% (100 ppm) toegestaan. Per februari 2017 is het gebruik van MI in 'stay-on'-cosmetica verboden. De maximaal toegestane concentratie in 'rinse-off'-cosmetica is verminderd van 0,01% (100 ppm) naar 0,0015% (15 ppm). Voor het gebruik van MI in industriële en huishoudelijke producten gelden geen restricties en ontbreken adviezen. MI wordt in de Europese standaardreeks als apart allergeen getest in een testconcentratie van 0,2% (2.000 ppm). (NED TIJDSCHR ALLERGIE, ASTMA, KLIN IMMUNOL 2019;19:123-8)

SUMMARY

Since 2006, an increase has been observed in the amount of patients with contact allergy to the preservative methylisothiazolinone (MI) and the mixture of MI with methylchloroisothiazolinon. Results of this study show a similar trend in patients in the VU medical center in Amsterdam. The increase in contact allergies seems to be explained by the increase of the use of MI in different products. MI was previously allowed in all cosmetics, both rinse-off and stay-on, in an amount of 0.01% (100 ppm). Since 2017, the use of MI in stay-on cosmetics is forbidden. The maximum permitted concentration in rinse-off cosmetics has been reduced from 0.01% (100 ppm) to 0.0015% (15 ppm). There are no restrictions on the use of MI in industrial and domestic products and advice on this is absent. MI is tested as a separate allergen in the European standard series at a test concentration of 0.2% (2,000 ppm).

¹arts-assistent in opleiding, polikliniek Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, ²dermatoloog, afdeling Dermatologie en Allergologie, Amsterdam UMC, locatie VUmc, Amsterdam

Correspondentie graag richten aan: mw. drs. M.M. Kleipool, arts-assistent in opleiding, polikliniek Dermatologie, Amsterdam UMC, locatie AMC, Meibergdreef 9, 1105 AZ Amsterdam, tel.: 020 566 25 30, e-mailadres: m.m.kleipool@amsterdamumc.nl

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: geen gemeld.

Trefwoorden: contactallergie, Europese standaardreeks, isothiazolinonen, plakproefonderzoek.

Keywords: contact allergy, European Baseline series isothiazolinones, patch tests.

ONTVANGEN 14 OKTOBER 2018, GEACCEPTTEERD 25 JANUARI 2019.

TABEL 1. Percentage positieve plakproefuitslagen voor MCI/MI, MI, BIT en OIT in de periode mei-oktober in de jaren 2008-2015.

Jaar	MCI/MI 0,01% in water		MI 0,05% in water		BIT 0,05% in petrolatum		OIT 0,1% in petrolatum	
	Totaal getest	Positief (%)	Totaal getest	Positief (%)	Totaal getest	Positief (%)	Totaal getest	Positief (%)
2008	345	3,8	147	3,4	203	0,5	343	0,6
2009	398	7,5	398	4,8	216	0,5	398	3,3
2010	283	7,1	295	6,4	295	0	295	2,0
2011	411	10,7	408	7,8	407	0,5	407	2,2
2012	435	11,3	433	6,9	433	0	433	3,5
2013	499	10,8	493	7,1	493	0	493	2,8
2014	527	10,8	521	10,0	521	0,6	521	6,1
2015	631	11,6	622	11,7	622	0,3	622	4,8

BIT=benzisothiazolinon, MCI/MI=methylchlorisothiazolinon/methylisothiazolinon, MI=methylisothiazolinon, OIT= octylisothiazolinon.

INLEIDING

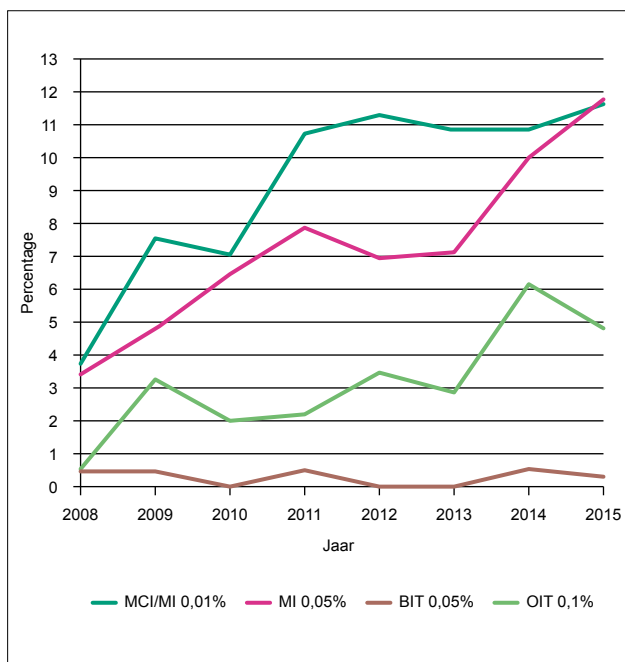
Conserveermiddelen worden toegepast in een breed scala van cosmetische, schoonmaak- en industriële producten. Het zijn belangrijke additieven die overmatige groei van micro-organismen voorkomen. Hierdoor kan de houdbaarheid van deze producten worden verlengd en blijft de kwaliteit op langere termijn gewaarborgd. Sommige conserveermiddelen zijn bekende allergenen, waarbij sensibilisatie een allergisch contacteczeem kan veroorzaken.

ISOTHIAZOLINONEN

Methylisothiazolinon (MI) en methylchlorisothiazolinon (MCI) behoren tot de meest toegepaste conserveermiddelen van de groep isothiazolinonen. In de jaren 80 van de vorige eeuw zorgde de invoering van Kathon CG (de geregistreerde merknaam voor MCI/MI, in een verhouding van 3:1) voor een wereldwijde epidemie van contactallergische reacties.¹ Hierop werd de Europese regelgeving omtrent de maximale concentratie van MCI/MI in andere cosmetische producten aangescherpt. Desondanks bleef MCI/MI een veelvoorkomend allergeen. Gedurende de jaren 80 en 90 van de vorige eeuw en het eerste decennium van deze eeuw werd een gemiddelde prevalentie van 2% positieve plakproefreacties gevonden in de geteste populatie.²

Vanaf het begin van de 21^{ste} eeuw werd MI als alleenstaand conserveermiddel gebruikt in cosmetica-, huishoudelijke en industriële producten. Het werd beschouwd als een

minder sterk sensibiliserende stof in vergelijking met het chloorhoudende MCI. Toch bleek MI als conserveermiddel minder effectief dan MCI/MI, waardoor het voor optimaal gebruik in hogere concentraties moest worden toegepast.³ Waar de maximaal toegestane hoeveelheid voor MCI/MI in 2005 slechts 0,0015% (15 ppm) bedroeg, werd voor MI 0,01% (100 ppm) toegestaan. Dit gold voor zowel 'rinse-off'- als 'stay-on'-cosmetica.⁴ Enkele jaren later nam het aantal gevallen van contactallergie snel toe. In 2014 werd het gebruik van MCI/MI verboden in 'leave on'-cosmetica, maar nog steeds toegestaan in 'rinse-off'-cosmetica met een maximale concentratie van 0,0015% (15 ppm).⁵ Per februari 2017 heeft de Europese Commissie het gebruik van MI in 'leave on'-cosmetica verboden.⁶ De maximaal toegestane concentratie MI voor 'rinse-off' cosmetica werd in april 2018 verlaagd van 0,01% (100 ppm) naar 0,0015% (15 ppm).⁷ Tot op heden gelden in Europa geen restricties voor het gebruik van MI in industriële producten.² Ondanks strengere regelgeving zijn MCI/MI en MI belangrijke veroorzakers van contactallergie. In 2013 riep de American Contact Dermatitis Society MI zelfs uit tot allergeen van het jaar.⁸ Andere isothiazolinonen, zoals benzisothiazolinon (BIT) en octylisothiazolinon (OIT), kunnen ook een allergische huidreactie geven, maar staan bekend als minder frequente allergenen. Of dit berust op een lager sensibilisatievermogen is nog onduidelijk. BIT en OIT kennen vooralsnog geen brede toepassing in consumentenproducten.



FIGUUR 1. Percentage positieve plakproefuitslagen voor MCI/MI, MI, BIT en OIT in de periode mei-oktober in de jaren 2008-2015. BIT=benzisothiazolinon, MCI/MI=methylchlorisothiazolinon/methylisothiazolinon, MCI=methylisothiazolinon, OIT= octylisothiazolinon.

Vanaf 2004 worden MI, MCI/MI, BIT en OIT in het VUmc routinematig getest in verschillende testconcentraties. MCI/MI is sinds 2009 toegevoegd aan de Europese standaardreeks. Pas jaren later (januari 2014) werd MI als apart allergeen toegevoegd aan de Europese standaardreeks.

DOELSTELLING

Het doel van de hier besproken studie is onderzoeken of in het VUmc in een tijdsbestek van 10 jaar een stijging wordt geconstateerd van het aantal contactallergieën voor isothiazolinonen, in het bijzonder MCI/MI en MI. Ook wordt de huidige regelgeving besproken omtrent het gebruik van isothiazolinonen in verschillende producten.

METHODE

Voor deze studie werd gebruikgemaakt van een database van dermato-allergologische patiënten in het VUmc die tussen 2005 en 2015 (mei-oktober) plakproeven ondergingen bij de verdenking op een contactallergie. Retrospectief werden gegevens verzameld uit het European Surveillance System on Contact Allergies. Patiënten met een positieve reactie op een isothiazolinon werden geïnccludeerd. Door middel van statusonderzoek werden de volgende data van patiënten verzameld: geslacht, leeftijd,

TABEL 2. Gradatie van alle positieve MCI/MI- en MI-plakproefuitslagen.

MCI/MI	n=367	%
+	274	74,7
++	83	22,6
+++	10	2,7
MI	n=273	%
+	184	67,4
++	83	30,4
+++	6	2,2

MCI/MI=methylchlorisothiazolinon/methylisothiazolinon, MCI=methylisothiazolinon.

en uitkomst en gradering van het plakproefonderzoek.

De gebruikte preparaten voor isothiazolinon waren MCI/MI 0,01% in water, MI 0,2% in water (tot 2008) en 0,05% in water (vanaf 2008), BIT 0,05% in petrolatum en OIT 0,1% in petrolatum. Vanwege een gewijzigde concentratie van het MI-testpreparaat vanaf dat jaar zijn voor een uiteenzetting van de sensibilisatietrend van isothiazolinon alleen plakproefuitslagen vanaf 2008 geïnccludeerd (zie Tabel 1, pagina 124).

Testresultaten werden geïnccludeerd op basis van het klinische beeld (erytheem, papels, vesikels en bullae) en kwantitatief gescoord volgens de gradering van de International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG). Aflezingen vonden ten minste 2 keer plaats op dag (D)2 en 3/4 en eventueel ook op D6-8. Een positieve uitslag (+, ++, +++) op D2, D3 of D6-8 werd geïnccludeerd als een positieve reactie.

RESULTATEN

In totaal ondergingen 6.303 patiënten van mei-oktober 2005-2015 het plakproefonderzoek, van wie 4.489 patiënten werden getest op ten minste 1 isothiazolinon (MCI/MI, MI, BIT en/of OIT). De gemiddelde leeftijd bedroeg 46 jaar (spreiding 4-92 jaar). Bij 514 patiënten (173 mannen, 341 vrouwen) werd een positieve testuitslag geregistreerd voor MCI/MI (n=367), MI (n=273), BIT (n=9) en/of OIT (n=128). Bij ongeveer een vijfde van de patiënten was het beroep niet bekend. Veruit de meeste patiënten hadden een kantoorbaan (n=101), waren gepensioneerd (n=62), student (n=40) of werkzaam in de zorg (n=36).

Plakproefresultaten tonen aan dat het percentage aange- tonde contactallergieën vanaf 2008 jaarlijks stijgt voor MCI/MI, MI en OIT in de groep patiënten die getest waren

TABEL 3. Vergelijking van positieve en negatieve resultaten van in totaal 3.305 patiënten getest op MCI/MI en MI in de periode mei-oktober in de jaren 2008-2015.

	MI 0,05% in water; positief	MI 0,05% in water; negatief	Totaal
MCI/MI 0,01% in water; positief	186	142	328
MCI/MI 0,01% in water; negatief	78	2.899	2.977
Totaal	264	3.041	3.305 (totaal getest)

MCI/MI=methylchlorisothiazolinon/methylisothiazolinon, MCI=methylisothiazolinon.

op isothiazolinonen (zie *Tabel 1*, pagina 124). In 8 jaar tijd is het aantal patiënten met positieve plakproeven verdriedvoudigd van 3,8% voor MCI/MI, 3,4% voor MI en 0,6 voor OIT in 2008 naar respectievelijk 11,6%, 11,7% en 4,8% in 2015. Positieve uitslagen voor BIT waren stabiel en varieerden tussen 0 en 0,6% (zie *Figuur 1*).

Van de patiënten die waren getest op zowel MCI/MI als MI bleken 406 van de 3.305 patiënten (12,3%) allergisch te zijn voor 1 of beide stoffen. Een enkel positieve reactie (+) werd gezien bij de meerderheid van de patiënten (MCI/MI 74,7%; MI 67,4%). Minder dan 3% had een extreem positieve reactie (+++) (zie *Tabel 2*). In *Tabel 3* staan de positieve en negatieve plakproefresultaten voor MCI/MI en MI weergegeven. Van de patiënten met een positieve uitslag voor MCI/MI en/of MI (n=406) waren 142 patiënten alleen MCI/MI-positief, 78 patiënten alleen MI-positief en 186 waren gelijktijdig voor MCI/MI en MI positief. Een positieve reactie op MI, maar niet op MCI/MI, werd gevonden bij 19,2% (78/406) van de positief geteste patiënten en bij 2,4% (78/3305) van het totaal aantal geteste patiënten.

CONCLUSIE EN BESPREKING

In Europa daalde het aantal patiënten met allergie voor MCI/MI van ruim 3% in 2001 naar 1,7% in 2006. Sindsdien wordt weer een stijgende trend waargenomen.⁹ In Duitsland, waar jaarlijks meer dan 12.000 patiënten worden getest, steeg het aantal positieve testuitslagen voor MCI/MI (0,01%) tussen 2009 en 2011 van 2,3% naar 3,9%.¹⁰ In een multicenteronderzoek van 14 dermatologische centra in het Verenigd Koninkrijk was dit percentage voor MCI/MI (0,02% en 0,01%) aanzienlijk hoger, namelijk van 4,3% in 2010 (n=3.185) naar 8,3% (n=2.033) in 2013.¹¹ Vergelijkbare cijfers zijn ook waargenomen in andere Europese landen.¹²⁻¹⁵ De VUmc-data van 2008-2015 bevestigt de toename aan contactallergieën voor zowel

MCI/MI als voor MI alleen. Gelijktijdige reacties op MI en MCI/MI werden gevonden bij bijna 46% (186/406) van de positief geteste patiënten. Of dit het gevolg is van blootstelling aan MI in MCI/MI of vanwege een kruisreactie met MI ten gevolge van een MCI-contactallergie is niet bekend.

Toename van MCI/MI-allergie is niet toe te schrijven aan een veranderde blootstelling aan MCI/MI. De maximale concentratie in cosmetica (0,0015%) staat namelijk vast sinds 1980. Het lijkt te worden verklaard door het toegenomen gebruik van MI (0,005-0,01%) in cosmetische producten sinds 2005. Hiermee worden producten bedoeld die op de huid blijven zitten ('stay-on'-cosmetica) en 'rinse-off'-producten, zoals shampoos en conditioners.² In dermatologische klinieken in verschillende landen loopt de gerapporteerde prevalentie MI-allergie uiteen van ongeveer 5% in Zweden, Denemarken, Frankrijk, Duitsland, Italië en Australië tot meer dan 10% in het Verenigd Koninkrijk, Finland en Thailand.^{11,12,14,16-18,21,22} Overwegend werd getest met MI 0,02-0,05%, behalve in Zweden met MI 0,2%. Deze getallen komen overeen met de hier gepresenteerde bevindingen.

Het testen van MI als apart allergeen is zinvol gebleken. Door alleen te testen met MCI/MI kan een MI-allergie gemist worden. Resultaten van verschillende studies tonen aan dat bij meer dan 25% van de patiënten met positieve testuitslagen voor MCI/MI en/of MI contactallergie voor MI werd gevonden, wat niet gedetecteerd zou zijn door alleen te testen met MCI/MI (0,01%). Dit betrof bijna 3% van alle geteste patiënten.^{3,13,19} In deze studie werden overeenkomstige percentages gevonden van respectievelijk 19,2% en 2,4%. De lage concentratie MI in de MCI/MI-teststof lijkt een verklaring hiervoor te zijn. In de standaardreeks werd MCI/MI voorheen getest met een concentratie van 0,01%. Dit bevat slechts 0,0025% MI en kan leiden tot fout-negatieve uitslagen.²⁰

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1 Methylchlorisothiazolinon/methylisothiazolinon (MCI/MI) en methylisothiazolinon (MI) zijn veelgebruikte conserveermiddelen en belangrijke veroorzakers van contactallergieën.**
- 2 Het is zinvol om MI als apart allergeen in de Europese standaardreeks mee te testen. Door alleen te testen met MCI/MI kan allergie voor methylisothiazolinon worden gemist.**
- 3 Voor het gebruik van MI in 'stay-on'-cosmetica geldt een restrictie. De commissie heeft geadviseerd het gebruik in 'rinse-off'-cosmetica te verminderen van 0,01% (100 ppm) naar 0,0015% (15 ppm). Voor het gebruik van MI in huishoudelijke en industriële producten geldt (nog) geen restricties.**
- 4 Het beste kan worden getest met methylisothiazolinon 0,2% zonder gevaar voor sensibilisatie door het testpreparaat.**

Het gebruik van BIT in cosmetische producten is niet toegestaan in Europa, omdat, met het oog op sensibilisatie, gegevens over de veilige concentratie hiervan ontbreken.²³ OIT is eveneens verboden in cosmetica. Over de prevalentie van contactallergieën voor BIT en OIT is nog weinig bekend. In een studie van Geier *et al.*, uitgevoerd op 55 dermatologie-afdelingen bij in totaal 64.039 patiënten tussen 2009-2013, werden 1,6% sensibilisaties voor BIT en 1% voor OIT gevonden.²⁴ Opvallend in deze studie is de stijging van het aantal contactallergieën voor OIT in de loop der jaren. OIT kan worden beschouwd als chemisch homoloog aan MI, terwijl de chemische structuur van BIT aanzienlijk verschillend is. Mogelijk is deze chemische gelijkheid verantwoordelijk voor de vaker waargenomen (gelijktijdige) reacties op MI en OIT. Aerts *et al.* concludeerden dat het gebruik van BIT en OIT als alternatief voor MI in (cosmetische) producten niet wordt geadviseerd.²⁴

Deze studie toont de rol aan van isothiazolinonen bij de ontwikkeling van contactallergische reacties in Nederland. Het toont aan dat het zinvol is om MI als apart allergeen in het standaard allergologisch onderzoek mee te nemen. De optimale concentratie van MI voor het plakproefonderzoek blijft een onderwerp van discussie. Uit een multicenteronderzoek van 8 dermatologische klinieken in Europa bleek dat het beste getest kan worden met MI 0,2%, zonder gevaar voor bijwerkingen zoals sensibilisatie door het testpreparaat.^{3,12}

De resultaten uit deze studie tonen de noodzaak om in te grijpen, zodat het toenemende aantal allergieën voor MCI/MI en MI wordt gereduceerd. Door adequaat allergologisch onderzoek en advisering dienen dermatologen patiënten te

helpen hun allergieën te herkennen en blootstelling aan aangetoonde allergenen te voorkomen.

REFERENTIES

1. De Groot AC, et al. Isothiazolinone preservative: cause of a continuing epidemic of cosmetic dermatitis. *Lancet* 1989;1:314-6.
2. Lundov MD, et al. Methylisothiazolinone contact allergy: a review. *Br J Dermatol* 2011;165:1178-82.
3. Bruze M, et al. Recommendation to include methylisothiazolinone in the European baseline patch test series-on behalf of the European Society of Contact Dermatitis and the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermatitis* 2013;69:263-70.
4. Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on Methylisothiazolinone (P94) Submission III, SCCS/1557/15, Adopted on 25 June 2015. European Commission 2015. Beschikbaar via: ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_178.pdf.
5. Commission Regulation (EU) No 1003/2014 of 18 September 2014 amending Annex V to: Council on cosmetic products. Opinion on methylisothiazolinone (EC No 1223/2009). Beschikbaar via: eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32014R1003&rid=1.
6. Council on cosmetic products. Opinion on methylisothiazolinone (EC No 1223/2009), adopted 22 July 2016. European Commission. 2016. Beschikbaar via: eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32016R1198&from=FR.
7. Council on cosmetic products. Opinion on methylisothiazolinone (EC No 1223/2009), adopted on 6 July 2017. European Commission. 2017. Beschikbaar via: eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/PDF/?uri=CELEX:32017R1224&from=EN.
8. Castaneda-Tardana MP, et al. Methylisothiazolinone. *Dermatitis* 2013;24:2-6.
9. Svedman C, et al. Follow-up of the monitored levels of preservative sensitivity in Europe. Overview of the years 2001-2008. *Contact Dermatitis* 2012;67:312-4.

10. Geier J, et al. No cross-sensitization between MCI/MI, benzisothiazolinone and octylisothiazolinone. *Contact Dermatitis* 1996;34:148-9.
11. Johnston GA, contributing members of the British Society for Cutaneous Allergy (BSCA). The rise in prevalence of contact allergy to methylisothiazolinone in the British Isles. *Contact Dermatitis* 2014;70:238-40.
12. Isaksson M, et al. Methylisothiazolinone contact allergy is rising to alarming heights also in southern Sweden. *Acta Derm Venereol* 2015;95:31-4.
13. Pónyai G, et al. Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and methylisothiazolinone sensitivity in Hungary. *Dermatol Res Pract* 2016;4579071.
14. Gallo R, et al. Prevalence of sensitization to methylisothiazolinone in an Italian skin allergy unit. *G Ital Dermatol Venereol* 2017 Aug;152:338-41.
15. Gonçalves M, et al. Whilst Rome burns: the epidemic of contact allergy to methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis* 2013;68:257-8.
16. Madsen JT, et al. Further evidence of the methylisothiazolinone epidemic. *Contact Dermatitis* 2014;70:246-7.
17. Hosteing S, et al. Outbreak of contact sensitization to methylisothiazolinone: an analysis of French data from the REVIDAL-GERDA network. *Contact Dermatitis* 2014;70:262-9.
18. Boyapati A, et al. Allergic contact dermatitis to methylisothiazolinone: exposure from baby wipes causing hand dermatitis. *Australas J Dermatol* 2013;54:264-7.
19. Urwin R, et al. Methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: a new 'epidemic'. *Contact Dermatitis* 2013;68:253-5.
20. Garcia-Gavin J, et al. Methylisothiazolinone, an emerging allergen in cosmetics? *Contact Dermatitis* 2010;63:96-10.
21. Lammintausta K, et al. An epidemic of contact allergy to methylisothiazolinone in Finland. *Contact Dermatitis* 2014;70:184-5.
22. Puangpet P, et al. Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone and methylisothiazolinone allergy. *Dermatitis* 2015;26:99-102.
23. Geier J, et al. Concomitant reactivity to methylisothiazolinone, benzisothiazolinone, and octylisothiazolinone. International Network of Departments of Dermatology data, 2009-2013. *Contact Dermatitis* 2015;72:337-9.
24. Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on Benzisothiazolinone (P96), Adopted on 27 June 2012. European Commission 2015. Beschikbaar via: ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_099.pdf.
25. Aerts O, et al. Structures chimiques et allergies croisées entre isothiazolinones. *Revue Française d'Allergologie* 2017;57:178-80.