

ARTIKELN

Methylisothiazolinon

Oorzaak van een ‘epidemie’ van contactallergie en allergisch contactzeem

A.C. de Groot

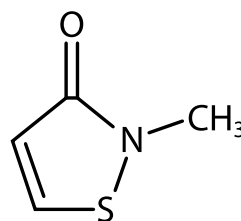
Correspondentieadres:
 Schipslootweg 5
 8351 HV Waperveen
 Tel.: 052 1320332
 E-mail: antondegroot@planet.nl

De meeste cosmetica zijn gevoelig voor bederf door microbiële contaminatie. Dit kan resulteren in verkleuring van het product, veranderingen in de consistentie ervan of een onaangename geur. Om bederf te voorkomen worden aan waterhoudende cosmetische producten conserveermiddelen toegevoegd (en antioxidantia om het ranzig worden van vetten tegen te gaan). Producenten van cosmetica blijken niet altijd een gelukkige hand te hebben in de keuze van deze conserveermiddelen. In de jaren 1980 en 1990 zorgde een conserveermiddel dat destijds algemeen bekend stond als Kathon® CG (CG = Cosmetic Grade), voor een ‘epidemie’ van allergisch contacteczeem door dit conserveermiddel in cosmetica.^{1,2} De vervanger ervan was ook al geen gelukkige keuze: Euxyl® K400, een mengsel van methyl-dibroomglutaronitril (MDBGN) en fenoxylethanol. MDBGN in cosmetica bleek zoveel gevallen van contactallergie te veroorzaken, dat het gebruik ervan in deze producten werd verboden, in 2003 in *stay-on*-producten en in 2007 zelfs in *rinse-off*-cosmetica.³ De derde – en grootste – ‘epidemie’ van contactallergie diende zich rond 2010 aan, en wel door het conserveermiddel methylisothiazolinon (MI). Trage besluitvorming van de Europese Commissie heeft hier aan bijgedragen.

WAT IS METHYLISOTHIAZOLINON?

MI is een heterocyclische organische verbinding met molecuulformule C₄H₅NOS; de structuurformule is afgebeeld in figuur 1. De IUPAC-naam (*International Union of Pure and Applied Chemistry*) is 2-methyl-1,2-thiazol-3-on; een synoniem is 2-methyl-4-isothiazolin-3-on. Voorbeelden van merknamen zijn Euxyl K220, Neolone 950, Microcare MT en Kordek MLX. Het CAS (*Chemical Abstract Service*)-nummer van MI is 2682-20-4, het EC

(*European Community*)-nummer 220-239-6. MI is een zeer effectief conserveermiddel, dat in lage concentraties actief is tegen een breed spectrum aan grampositieve en gramnegatieve bacteriën.



Figuur 1. Structuurformule van methylisothiazolinon.

IN WELKE PRODUCTEN WORDT METHYLISOTHIAZOLINON GEBRUIKT?

MI wordt op grote schaal toegepast in cosmetische producten, zowel *stay-on*- als *rinse-off*-producten. Ook in vochtige toiletdoekjes (voor baby's en volwassenen), die vanwege hun hoge watergehalte makkelijk kunnen bederven, komt MI vaak voor. Daarnaast kan een groot aantal consumenten- en industriële producten met dit middel zijn geconserveerd (tabel 1).

HOE VAAK KOMT CONTACTALLERGIE VOOR METHYLISOTHIAZOLINON VOOR?

Er is geen onderzoek gedaan naar de frequentie van contactallergie voor MI in de algemene bevolking. Er is daarentegen veel gepubliceerd over de resultaten van testen met MI bij patiënten die verdacht werden van contacteczeem (routinematige plakproeven). In een nog niet gepubliceerd overzicht werden 25 van dergelijke studies gepresenteerd.⁴ Verreweg de meeste daarvan zijn afkomstig van Europese landen, waaronder Nederland (n = 21), drie komen uit de Verenigde Staten en Canada en één uit Australië. Terwijl de prevalenties van contactallergie vóór 2010 nog relatief laag waren (< 1,7%), begonnen in de jaren daarna in alle landen de gemeten prevalenties explosief te stijgen. In Zweden bijvoorbeeld, varieerden de prevalenties van contactallergie in de jaren

Tabel 1. Producten waarin methylisothiazolinon kan worden gebruikt.⁴

Absorberende en adsorberende producten	Mineraalbrij
Afwasmiddelen	Oplosmiddelen
Antiroestmiddelen	Oppervlakteactieve stoffen
Bindmiddelen	Polijstmiddelen
Biociden (geconcentreerde oplossingen)	Schoonmaakdoekjes
Constructiematerialen	Schoonmaak- en reinigingsmiddelen (voor allerlei toepassingen en producten)
Contactgel voor ultrageluidonderzoek	Smeerolie
Cosmetica	Snijolie
Drukinkt	Spoelvloeistoffen
Grondstoffen en halffabricaten	Toiletartikelen
Handenreinigers (ook doekjes)	Topicale geneesmiddelen
Impregneermiddelen	Verf
Kleefstoffen	Verharders
Kleurstoffen	Viscositeitaanpassende middelen
Lak	Vloeibare zeep
Latexemulsies	Vochtige toiletdoekjes (voor baby's en volwassenen)
Leerverzorgingsproducten	Vulmiddelen
Lijm	Wasmiddelen
Luchtreinigers en antigeurproducten	Wasverzachters
Metaalbewerkingsvloeistoffen	

2003 tot 2009 nog tussen de 0,5% en 1,9%. Daarna was er een plotselinge stijging te zien tot 2,9% in 2010 en 6,5% in 2012.⁵ In Spanje was in 2011 slechts 1% van de met MI geteste patiënten positief, maar werd een stijging tot 3,6% in 2012 en tot 7,7% in 2013 waargenomen.⁶ In het Verenigd Koninkrijk ging het nog harder: 1,7% in 2010, 2,9% in 2011, 7,1% in 2012 en zelfs 11,1% in 2013.⁷ Ook in andere landen werden extreem hoge prevalenties van > 10% gevonden, bijvoorbeeld 11,3% in 2012-2013 in Finland⁸ en 10,9% in 2013-2014 in de Verenigde Staten en Canada door de NACDG (North American Contact Dermatitis Group).⁹ In de meeste studies lagen de prevalenties na 2010 boven de 5%. In de meest recente studie, uitgevoerd in acht Europese landen in 2015, werd een gemiddelde prevalentie van 6,1% gevonden; de spreiding onder de deelnemende centra was 2,6 tot 13,0%.¹⁰

In ongeveer de helft tot 100% van de gevallen waren de reacties relevant, dat wil zeggen dat de allergie voor MI het eczeem van de patiënten had veroorzaakt of daaraan had bijgedragen. Cosmetica waren in het merendeel van de gevallen verantwoordelijk voor het allergisch contacteczeem, zowel *stay-on-* als *rinse-off-*producten (vooral shampoos) en vochtige toiletdoekjes. Andere oorzaken waren huishoudelijke producten zoals afwasmiddelen en – vooral in enkele landen zoals Denemarken – industriële producten, met name verven.

HOE ZIET ALLERGISCH CONTACTECZEEM DOOR METHYLISOTHIAZOLION ER UIT?

Patiënten met allergisch contacteczeem door MI zijn in meerderheid (ongeveer 2/3) vrouwen. Het

klassieke beeld is eczeem op het gezicht. De oogleden zijn vaak ook aangedaan met forse jeukende en branderige zwelling. Hiervoor zijn meestal cosmetische producten verantwoordelijk. In Nederland en Italië hadden veel mannen eczeem van de baardstreek door een goedkope, zeer populaire, aftershave die geconserveerd was met MI.¹² Ook de handen vertonen vaak eczeem bij patiënten met allergie voor MI, bij consumenten bijvoorbeeld door het gebruik van cosmetica (handcrèmes), schoonmaakmiddelen, afwasmiddelen en – bij moeders en andere verzorgers van baby's – vochtige toiletdoekjes. Beroepsmatig contacteczeem van de handen en onderarmen wordt veroorzaakt door contact met verf, vloeibare handzeep, metaalbewerkingsvloeistoffen en industriële schoonmaakmiddelen. Beroepscontacteczeem kan ook het gevolg zijn van contact met cosmetische producten, zoals bij kappers (shampoos) en bij schoonheidsspecialisten. Incidenteel wordt gegeneraliseerd eczeem gezien. Veel vaker komt anogenitaal allergisch contacteczeem voor bij volwassenen, baby's en jonge kinderen, veroorzaakt door het gebruik van vochtige toiletdoekjes.

Daarnaast zijn veel gevallen gepubliceerd van aërogeen allergisch contacteczeem door MI in muurverven.¹³ Deze patiënten, zowel kinderen als volwassenen, waren veelal eerder gesensibiliseerd voor MI door het gebruik van cosmetica of vochtige toiletdoekjes. Het beeld is dat van eczeem op plaatsen die niet door kleding bedekt zijn, zoals het gezicht en de hals. Sommige patiënten hebben daarnaast luchtwegklachten zoals dyspnoe, piepende ademhaling of rinitis, of klagen over duizeligheid, conjunctivitis, hoofdpijn of algehele malaise. Inademen



van MI-damp kan aanleiding geven tot *systemic contact dermatitis* met eczeem in de grote plooiën en (opvlamming) van eczeem op plaatsen, die eerder aangedaan waren, maar inmiddels genezen. Deze patiënten kunnen vaak langere tijd niet in de geverfde huizen, appartementen of kamers verblijven zonder exacerbatie van eczeem, omdat MI gedurende wel zes weken uit muurverf kan vrijkomen. Ten slotte kan allergisch contacteczeem door MI lijken op andere vormen van eczeem, zoals seborroïsch eczeem (hoofd, shampoo), uitdrogingseczeem of – vooral bij een uitgebreide eruptie – constitutioneel eczeem.

HOE WORDT DE DIAGNOSE GESTELD?

In een aantal gevallen (bijvoorbeeld eczeem van het gezicht, oogleden, anogenitaal eczeem, vermoeden van aërogeen contacteczeem) kan op grond van de anamnese en lichamelijk onderzoek het bestaan van contactallergie voor MI vermoed worden. Sinds november 2013 is MI 0,2% in water onderdeel geworden van de Europese basisserie. De dermatologen die MI nog niet in hun routineserie hebben, wordt geadviseerd het toe te voegen: testen met het mengsel methylchloroisothiazolinon en MI, dat al bijna dertig jaar in de basisserie wordt getest, is voor het antonen van allergie voor MI onbetrouwbaar vanwege een te lage hoeveelheid MI daarin.¹⁴ Plakproeven met de oorzakelijke producten kunnen positief zijn, maar vallen vaak negatief uit, zeker in het geval van *rinse-off*-producten, die tot 1-2% verdund moeten worden om fout-positieve reacties te voorkomen.

WAAR GING HET MIS?

MI wordt al sinds bijna veertig jaar gebruikt als conserveermiddel in een mengsel met methylchloroisothiazolinon in cosmetica (meest bekende merknaam: Kathon® CG), dat in de jaren 1980 en 1990 een ‘epidemie’ van cosmeticumallergie heeft veroorzaakt.^{1,2} Nadat vervanging daarvan door het mengsel methyl dibroomglutaronitril / fenoxylethanol (bekendste merknaam: Euxyl® K400) op een allergologisch debacle was uitgelopen, had de industrie behoefte aan een nieuw effectief conserveermiddel. De keuze viel op MI, omdat eerder onderzoek had uitgewezen dat het allergeen in Kathon® CG nagenoeg altijd methylchloroisothiazolinon was, en niet MI. Vanaf het begin van deze eeuw werd MI gebruikt in industriële toepassingen, zonder wettelijke limieten; de eerste gevallen van contactallergie werden gepubliceerd in 2004 en 2006. Al snel werd het middel ook in cosmetica gebruikt. In 2004 bracht de Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food Products Intended for Consumers (SCCNFP), een adviesorgaan van de Europese Commissie, een Opinion over MI uit. Daarin werd geconcludeerd dat “the proposed use of methylisothiazolinon as a preservative at a maximum concentration of 0.01% (100 ppm) in the finished cosmetic products does not pose a risk to the health of

the consumer”.¹⁵ Daarop werd MI in 2005 in de EU toegestaan voor gebruik in cosmetica, zowel in *stay-on*- als *rinse-off*-producten, in een maximale hoeveelheid van 0,01% (100 ppm, parts per million). Op dat moment was echter al bekend, dat MI wel degelijk matig tot sterk sensibiliserende eigenschappen heeft.⁴ Omdat de maximaal toegestane concentratie Kathon® CG op dat moment 15 ppm was, waarin 3,75 ppm MI aanwezig is, werd de hoeveelheid MI die gebruikt mocht gaan worden (100 ppm) in één klap vergroot met meer dan een factor 25. Het was dan ook onvermijdelijk dat enkele jaren later een snel oplopend aantal gevallen van contactallergie werd gezien.

Al vroeg werd door Deense dermatologen en later door de European Society of Contact Dermatitis (ESCD) gewaarschuwd, dat de toegestane hoeveelheid drastisch beperkt moest worden om een nieuwe golf van allergieën te voorkomen. In 2013 adviseerde de adviescommissie van de Europese Commissie om MI in *stay-on*-producten te verbieden en de toegestane hoeveelheid in *rinse-off*-producten te verminderen van 100 tot 15 ppm. De Europese Commissie gaf hieraan echter geen gehoor. Gelijktijdig gaf Cosmetics Europe, de overkoepelende organisatie van cosmeticaproducten in Europa, na overleg met de ESCD, haar leden het advies MI niet meer in *stay-on*-cosmetica te gebruiken. Pas in juni 2016 besloot de Europese Commissie, dat MI per februari 2017 niet meer in *stay-on*-cosmetica mag worden toegepast. Het besluit de hoeveelheid in de *rinse-off*-producten te verlagen tot 15 ppm werd op dat moment nog niet genomen.⁴ Deze trage besluitvorming, waarbij het advies van een belangrijk wetenschappelijk adviesorgaan werd genegeerd, heeft zeker bijgedragen aan een groter aantal gesensibiliseerde patiënten.

LITERATUUR

1. Groot AC de, Herxheimer A. Isothiazolinone preservative: cause of a continuing epidemic of cosmetic dermatitis. *The Lancet* 1989;1:314-6.
2. Groot AC de. Methylisothiazolinone/methylchloroisothiazolinone (Kathon CG) allergy: an updated review. *Amer J Contact Dermatitis* 1990;1:151-6.
3. Groot AC de, Ginkel CJW van, Weijland JW. Methyl dibromoglutaronitrile (Euxyl K 400): An important “new” allergen in cosmetics. *J Am Acad Dermatol* 1996;35:743-7.
4. Groot AC de. Isothiazolinone. In: *Monographs in contact allergy. I. Non-fragrance allergens in cosmetics*. Boca Raton, Florida, USA: CRC Press, Taylor and Francis Group (verschijnt naar verwachting najaar 2017)
5. Isaksson M, Hauksson I, Hindsén M, Pontén A, Svedman C, Bruze M. Methylisothiazolinone contact allergy is rising to alarming heights also in southern Sweden. *Acta Derm Venereol* 2015;95:31-4.
6. Leiva-Salinas M, Frances L, Marin-Cabanás I, María Bouret A, Silvestre JF. Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and methylisothiazolinone allergies can be detected by 200 ppm of methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone patch test concentration. *Dermatitis*

- 2014;25:130-4.
7. 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.
 8. Lammintausta K, Aalto-Korte K, Ackerman L, Alanko K, Berry P, Hasan T, et al. An epidemic of contact allergy to methylisothiazolinone in Finland. *Contact Dermatitis* 2014;70:184-5.
 9. DeKoven JG, Warshaw EM, Belsito DV, Sasseville D, Maibach HI, Taylor JS, et al. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2013-2014. *Dermatitis* 2016 Oct 21. [Epub ahead of print]
 10. Schwensen JF, Uter W, Bruze M, Svedman C, Goossens A, Wilkinson M, et al. The methylisothiazolinone epidemic: a pan-European prospective study. *Contact Dermatitis* 2016;75(Suppl.1):68-9.
 11. Aerts O, Baeck M, Constandt L, Dezfoulian B, Jacobs MC, Kerre S, et al. The dramatic increase in the rate of methylisothiazolinone contact allergy in Belgium: a multicentre study. *Contact Dermatitis* 2014;71:41-8.
 12. Gallo R, Signori A, Gervasio S, Parodi A. Methylisothiazolinone contact allergy – are rinse-off cosmetics and household products relevant sources of exposure? *Contact Dermatitis* 2016;75:319-21.
 13. Horst N, Lambert J, Aerts O. Aërogeen contacteczeem door methylisothiazolinone. *Ned Tijdschr Dermatol Venereol* 2013;23:329-31.
 14. Groot AC de. Belangrijke veranderingen in de Europese basisserie voor epicutane allergietesten. *Ned Tijdschr Derm Venereol* 2016;26:383-87.
 15. Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-food Products Intended for Consumers (SCCNFP), Opinion on Methylisothiazolinone (P94) – Submission, 23 April 2004, SCCNFP/0805/04, 2004. Beschikbaar op: http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out270_en.pdf

SAMENVATTING

Methylisothiazolinon (MI), een conserveermiddel dat in cosmetica en industriële producten wordt toegepast, heeft in de afgelopen zeven jaar een 'epidemie' van contactallergie en allergisch contacteczeem veroorzaakt. In dit artikel wordt beschreven wat MI is, in welke producten het wordt gebruikt, hoe vaak allergie voorkomt, wat het klinisch beeld is van allergisch contacteczeem door MI, hoe de diagnose gesteld wordt en hoe het tot deze epidemie zonder precedent heeft kunnen komen.

TREFWOORDEN

methylisothiazolinon – methylchlorisothiazolinon – Kathon® CG – allergisch contacteczeem – contactallergie – cosmetica – verf – aërogeen contacteczeem

SUMMARY

Methylisothiazolinone (MI), a preservative used in cosmetics and industrial products, has been responsible for an 'epidemic' of contact allergy and allergic contact dermatitis in the past 7 years. In this article we discuss what MI is, in which products it can be found, the frequency of contact allergy to MI, what allergic contact dermatitis to MI looks like, how the diagnosis is made and what lead to this unprecedented epidemic.

KEYWORDS

methylisothiazolinone – methylchlorisothiazolinone – Kathon® CG – allergic contact dermatitis – contact allergy – cosmetics – paint – airborne contact dermatitis

GEMELDE (FINANCIËLE) BELANGENVERSTRENGELING

Geen