

Dorota Chomiczewska-Skóra

Beata Kręcisz

Marta Kieć-Świerczyńska

IZOTIAZOLINONY JAKO PRZYCZYNA EPIDEMII ALERGII KONTAKTOWEJ XX I XXI WIEKU

ISOTHIAZOLINONES AS CAUSAL FACTORS OF CONTACT ALLERGY EPIDEMICS IN THE 20th AND 21st CENTURIES

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera / Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland
Klinika Alergologii i Zdrowia Środowiskowego, Pracownia Dermatologii / Department of Allergy and Environmental Health,
Dermatology Unit

STRESZCZENIE

Chlorometyloizotiazolinon (chloromethylisothiazolinone – MCI) i metyloizotiazolinon (methylisothiazolinone – MI) od końca lat 70. XX w. do 2014 r. stanowiły konserwanty powszechnie stosowane w kosmetykach, artykułach chemii gospodarczej i produktach przemysłowych. Pierwsze przypadki alergii kontaktowej na mieszaninę MCI/MI odnotowano w latach 1980–1982 w Szwecji, a następnie w wielu ośrodkach europejskich obserwowano istotny wzrost częstości uczuleń na te związki. Został on zahamowany dzięki wprowadzeniu w Europie i niektórych krajach pozaeuropejskich regulacji prawnych dotyczących dopuszczalnego stężenia MCI i MI w produktach konsumenckich i przemysłowych. Zezwolenie od 2000 r. na stosowanie bez limitu samego MI w produktach przemysłowych i od 2005 w kosmetykach w stężeniu do 100 ppm spowodowało w ostatnich latach znaczący wzrost liczby uczulonych na ten związek. Alergiczne kontaktowe zapalenie skóry związane z MI występuje zarówno u dorosłych, jak i dzieci, charakteryzuje się często ciężkim przebiegiem, a do wywołania objawów nierzadko dochodzi na drodze powietrzno pochodnej. Do najistotniejszych źródeł uczulenia na MI należą kosmetyki i farby. W odpowiedzi na narastający problem epidemii alergii kontaktowej na izotiazolinony opracowano rekomendacje sugerujące zakaz stosowania MI w kosmetykach typu „leave-on” oraz uznanie za dopuszczalne stężenia 15 ppm w produktach kosmetycznych „rinse-off”. Zalecenia te prawdopodobnie zostaną wprowadzone w życie w 2014 r. Med. Pr. 2014;65(4):543–554

Słowa kluczowe: izotiazolinony, chlorometyloizotiazolinon, metyloizotiazolinon, alergii kontaktowa, epidemia

ABSTRACT

Chloromethylisothiazolinone (MCI) and methylisothiazolinone (MI) have been widely used as preservatives in cosmetics, household products and industrial products since the late 1970s. First cases of contact allergy to the MCI/MI combination were noted in 1980–1982 in Sweden. Then, a significant increase in the frequency of sensitization to these compounds was observed in many European centers. The increase has been stopped by the introduction of legislation on their maximum concentrations in consumer and industrial products in Europe and in some non-European countries. But approval of the use of MI alone without limits in industrial products (from 2000) and at a maximum concentration of 100 ppm in cosmetics (from 2005) resulted in an unprecedented increase in the number of individuals sensitized to this compound. Allergic contact dermatitis due to MI occurs in both adults and children. It is often manifested by severe symptoms, which may be also induced by airborne exposure. The most important sources of sensitization include cosmetic products and paints. To counteract the increasing problem of contact allergy epidemic to MI, the recommendations have been developed, suggesting the ban on the use of MI in “leave-on” cosmetics and maximum concentration of 15 ppm in “rinse-off” products. These recommendations are likely to be implemented in 2014. Med Pr 2014;65(4):543–554

Key words: isothiazolinones, chloromethylisothiazolinone, methylisothiazolinone, contact allergy, epidemic

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Dorota Chomiczewska-Skóra, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Klinika Alergologii i Zdrowia Środowiskowego, Pracownia Dermatologii, ul. św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: chomicz@imp.lodz.pl
Nadesłano: 16 lipca 2014, zatwierdzono: 18 lipca 2014

WSTĘP

Związki o właściwościach konserwujących wchodzi w skład wielu powszechnie stosowanych produktów użytku codziennego, takich jak kosmetyki i wyroby

chemii gospodarczej, są również niezbędne w licznych produktach przemysłowych i procesach technologicznych. Ich dodatek ma na celu hamowanie rozwoju drobnoustrojów (bakterii, grzybów) potencjalnie szkodliwych dla ludzkiego zdrowia lub powodujących

szybkie niszczenie (psucie) produktu. Niektóre związki stosowane jako konserwanty wskutek bezpośredniego lub powietrzno-pochodnego kontaktu ze skórą mogą jednak wywoływać uczulenie w mechanizmie nadwrażliwości typu IV, stając się przyczyną alergicznego kontaktowego zapalenia skóry (AKZS).

W ostatnich dekadach co najmniej kilka razy obserwowano gwałtowny lub stopniowy wzrost liczby przypadków AKZS spowodowanych konserwantami nowo wprowadzanymi do obrotu (1). Zjawisko określane mianem epidemii alergii kontaktowej dotyczyło np. formaldehydu w latach 50. i 60. XX w., mieszaniny chlorometyloizotiazolinonu i metyloizotiazolinonu w latach 80. oraz dibromoglutarylonitrylu będącego składnikiem biocydu Eukstyl K 400 w latach 90. (2,3).

Badania częstości uczuleń na różne alergeny kontaktowe od kilku lat jednoznacznie wskazują na wzrost znaczenia nadwrażliwości na metyloizotiazolinon, wywołujący AKZS w różnych grupach wiekowych, w tym u małych dzieci, często o ciężkim przebiegu i etiologii zawodowej (1,3).

Celem niniejszej pracy jest przedstawienie skali problemu uczulenia na chlorometyloizotiazolinon i metyloizotiazolinon w przeszłości i obecnie, szczególnie epidemicznego wzrostu częstości uczulenia na te związki w latach 80. XX w. i ponownie w ostatnich latach, wskazanie źródeł uczulenia oraz charakterystyka AKZS spowodowanego izotiazolinonami. Ze względu na znaczenie praktyczne poruszono również kwestie dotyczące diagnostyki alergii kontaktowej na 5-chloro-2-metylo-4-izotiazolin-3-on (MCI) i 2-metylo-4-izotiazolin-3-on (MI) oraz interpretacji dodatnich testów płatkowych z tymi substancjami.

METODY PRZEGLĄDU

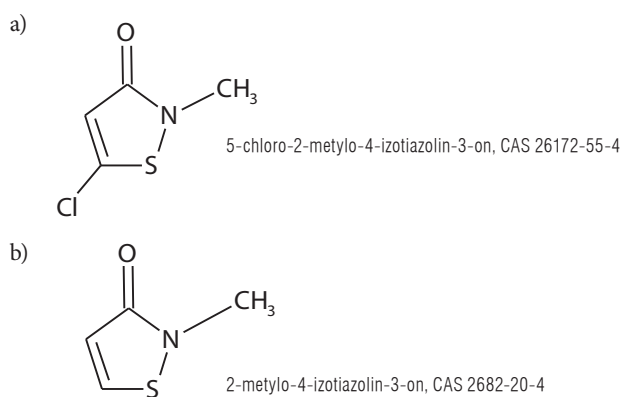
Do opracowania wykorzystano piśmiennictwo uzyskane z baz danych EBSCO (Medline, Medline Complete, Academic Search Complete) do maja 2014 r. W celu selekcji materiału źródłowego zastosowano następujące słowa kluczowe: methylisothiazolinone, chloromethylisothiazolinone, Kathon, contact allergy oraz allergic contact dermatitis.

WYNIKI PRZEGLĄDU

MCI I MI jako środki konserwujące

Do pochodnych izotiazolinonu wykorzystywanych jako biocydy i środki konserwujące należą chlorometyloizotiazolinon (chloromethylisothiazolinone – CMIT;

CMI; MCI), metyloizotiazolinon (methylisothiazolinone – MIT; MI), benzotiazolinon (benzisothiazolinone – BIT), oktylizotiazolinon (octylisothiazolinone – OIT; OI) i metylotrimetylenoizotiazolinon (methyltrimethylene isothiazolinone – MTI) (4). Spośród wymienionych najszersze zastosowanie dotyczy MCI (CAS 26172-55-4) i MI (CAS 2682-20-4), stosowanych łącznie, również pojedynczo w przypadku MI lub w połączeniu z innymi związkami (3). Są to związki heterocykliczne, zbudowane z aromatycznego pierścienia izotiazolinon-3-owego, zawierającego siarkę i azot (4). Ze względu na silne właściwości elektrofilowe i niską gęstość elektronów w obrębie pierścienia MCI i MI wykazują wysoką reaktywność z grupami nukleofilowymi białek mikroorganizmów. Skutkiem tych reakcji jest nieodwracalna modyfikacja, denaturacja i inaktywacja białek drobnoustrojów, a działanie to jest częścią mechanizmu aktywności biobójczej izotiazolinonów (5).



Ryc. 1. Wzór strukturalny a) chlorometyloizotiazolinonu (MCI) i b) metyloizotiazolinonu (MI)

Fig. 1. Chemical structure of a) chloromethylisothiazolinone (MCI) and b) methylisothiazolinone (MI)

Oba wymienione związki posiadają aktywność przeciwdrobnoustrojową o szerokim spektrum, obejmującą bakterie Gram-dodatnie, Gram-ujemne i grzyby, w tym grzyby drożdżopodobne (6). Skutecznie działają już w niskich stężeniach (efektywność mieszaniny MCI/MI na poziomie 3–15 ppm), jednak sam MI ma słabsze właściwości konserwujące niż MCI i żeby osiągnąć skuteczny efekt biobójczy, musi być stosowany w wyższym stężeniu (6–8). Ze względu na rozpuszczalność w wodzie MCI i MI znajdują zastosowanie jako konserwanty w produktach opartych na roztworach wodnych (5,6).

W Europie biocydy zawierające mieszaninę tych związków (MCI/MI) były używane od późnych lat 70. XX w., a w USA od początku lat 80. Wchodziły w skład produktów przemysłowych i produktów użytku

domowego, w tym kosmetyków i wyrobów toaletowych (2,8,9). Występowały w obrocie pod różnymi nazwami handlowymi, których przykłady zamieszczono w tabeli 1 (8). Najpopularniejsza nazwa zastrzeżona – Kathon CG – odnosi się do rodziny mikrobiocydów i konserwantów zawierających jako aktywne składniki MCI i MI w przybliżonym stosunku 3:1, z dodatkiem soli magnezu ($MgCl_2$, $Mg(NO_3)_2$) jako stabilizatorów (10). Po roku 2000 w Europie wprowadzono pozwolenie na stosowanie samego MI w wyrobach przemysłowych, a w 2005 r. został on także dopuszczony jako składnik kosmetyków (Annex V/57 of the Cosmetic Regulation 1223/2009/ECC; Cosmetic Directive 2005/42/EC) (3,8).

z analizowanych środków czystości i płynów do mycia naczyń (16), a w Danii 10,4% przebadanych kosmetyków zawierało MCI/MI i 1,5% – MI (14).

Właściwości uczulające MCI i MI

Już w badaniach eksperymentalnych wykazano, że MCI/MI jako mieszanina oraz sam MI mogą wywoływać alergię kontaktową u zwierząt i ludzi (3,9). Potencjał uczulający mieszaniny MCI/MI (3:1) potwierdzono w licznych badaniach u świnek morskich, z zastosowaniem metod Magnussona-Kligmana i Buehlera (9). Wykazano, że Kathon CG ma zależną od dawki zdolność do indukcji i wywołania AKZS u tych zwierząt (17).

Tabela 1. Przykłady biocydów zawierających chlorometyloizotiazolinon (MCI/MI) lub metyloizotiazolinon (MI) (10)*

Table 1. Examples of biocides containing chloromethylisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI) or methylisothiazolinone (MI) (10)*

Konserwant Preservative	Nazwa handlowa Trade name
MCI/MI	Acticide MV14, Acticide SPX, Aqucar CM 14, Aqucar CM1P5, Euxyl K100, Euxyl K510, Euxyl K727, Fennosan IT21, Grotan TK2, Kathon 886 MW, Kathon 7 TL, Kathon CF 1400, Kathon CF 400, Kathon CG, Kathon WT 1.5%, Koralone C-204, Mergal, Nipacide CFX4, Nipacide IB, Nipaguard CMB, Parmetol A28, Parmetol A26, Parmetol DF35, Parmetol K20, Parmetol K40, Parmetol K60, Parmetol SL60, Rocima 520S, Rocima 523, Rocima 560, Rocima 586, Rocima 622, Rocima 680, Rocima GT, Rokonosol KS-4, Rokonosol S-1
MI	Acticide M10S, Bioban 425, Euxyl K220, Kordek LX5000, Kordek MLX Biocide, Microcare MEM, Microcare MT, Microcare MTB, Microcare MTB/MTB7, Microcare MTC/MTC2, Microcare MTD1/MTD2, Microcare MTI/MTO, Microcare MTP, Microcare PDM, Microcare SI, Neolone CapG, Neolone PE, Neolone PH 100, Neolone M-10, Neolone MxP, Neolone Ds, Neolone 950, Nipacide BSM, Optiphen MIT, Optiphen MIT Ultra, Optiphen MIT plus, Parmetol MBX, Rocima 550, Rocima 552, Rocima MBX

* Część biocydów zawiera dodatek także innych związków konserwujących / Some preparations with addition of other preservatives.

Obecnie MCI/MI i MI mogą znajdować się w wielu produktach. Należą do nich kosmetyki przeznaczone do zmywania (typu „wash-off” i „rinse-off” – mydła, szampony, odżywki do włosów, żele do mycia ciała, płyny do kąpieli), do pozostawienia na skórze (typu „leave-on” – kremy i mlecza do twarzy i ciała), a także nawilżane chusteczki do higieny i pielęgnacji oraz środki czystości (11,12). Izotiazolinony również były i są wykorzystywane w licznych produktach przemysłowych, takich jak farby (emulsje lateksowe), farby drukarskie, tonery, lakiery, chłodziwa i płyny do obróbki metali, paliwa odrzutowe, kleje, pestycydy, w procesie produkcji papieru, kontroli jakości mleka, w radiografii i do dezynfekcji wody w basenach (11–13). Istnieją pojedyncze dane o rozpowszechnieniu użycia izotiazolinonów na rynku europejskim (12,14–16). Na przykład w 1994 r. obecność MCI/MI stwierdzono w 550 różnych wyrobach zarejestrowanych w Danii (12). W 2009 r. we Włoszech MI znajdowało się w składzie 10,3% produktów chemii gospodarczej (15), w Szwecji w 2010 r. – w 16,5%

Na podstawie odrębnej oceny MCI i MI, jako związek o silnych właściwościach uczulających został sklasyfikowany MCI i to jemu przypisano odpowiedzialność za reakcje alergiczne na MCI/MI (18). W badaniach metodą LLNA (local lymph node assay – badanie lokalnych węzłów chłonnych) u myszy na podstawie oceny wartości EC3 (stężenie związku wywołujące 3-krotny wzrost aktywności proliferacyjnej komórek węzłów) potwierdzono wysoki potencjał uczulający MCI/MI (9,19) oraz wykazano jego zależność od podłoża (20). Wartości EC3 uzyskane dla MCI/MI mieściły się w zakresie 0,0049–0,063% (19,20).

Na podstawie badań świnek morskich z zastosowaniem metody Magnussona-Kligmana MI uznano za związek o słabym potencjale alergizującym (18). Według innych badań u zwierząt i ludzi (z udziałem zdrowych ochotników), u których MI wielokrotnie aplikowano pod okluzją (human repeated insult patch test – HRIPT), związek wykazywał właściwości uczulające tylko w bardzo wysokim stężeniu (> 600–1000 ppm) (3,21).

Na tej podstawie uznano, że wywołanie uczulenia przez MI w dopuszczalnej ilości poniżej 100 ppm jest mało prawdopodobne (3,9,18,21). Okazało się jednak, że wyniki oceny metodą LLNA sugerują raczej zaliczenie MI do związków o umiarkowanych, a nawet silnych właściwościach uczulających (19,22). Przykładowe uzyskane wartości EC3 wynosiły bowiem dla MI 0,4%, 1,9% i 2,2%, co odpowiada umiarkowanemu (1,9%, 2,2%) lub nawet silnemu (0,4%) potencjałowi uczulającemu, chociaż znacząco słabszemu w porównaniu z MCI (19,23).

Ponadto wykazano na modelu zwierzęcym, że nierozcieńczone MCI/MI oraz sam MI działają żrąco na skórę i błony śluzowe (3).

Epidemia alergii kontaktowej na MCI/MI i MI oraz próby jej przeciwdziałania

„Pierwsza epidemia”

Pierwsze przypadki AKZS spowodowanego narażeniem na MCI/MI pojawiły się w Szwecji w latach 1980–1982 (2,24). Dotyczyły one zatrudnionych przy obróbce metali pracowników mających kontakt z chłodziwami zawierającymi Kathon® 886 oraz konsumentów używających mydeł w płynie i szamponów z Kathonem CG w składzie. W związku z tym w Szwecji już w 1982 r. Kathon CG został włączony do podstawowego przesiewowego zestawu testów płatkowych, a Kathon® 886 – do substancji testowych związanych z chłodziwami (24). O kolejnych uczulonych na MCI/MI donoszono w 1984 r. z Francji (25) i 1985 z Holandii (26) – były to przypadki pozazawodowej alergii związanej z używaniem kosmetyków. W następnych latach pojawiały się opisy zachorowań zarówno związanych ze środowiskiem pracy, jak i pozazawodowych (10,27–30).

W wielu ośrodkach europejskich po wprowadzeniu Kationu CG do zestawów testów płatkowych obserwowano w latach 80. XX w. stosunkowo szybki wzrost częstości alergii kontaktowej na MCI/MI (24,28,31). W Finlandii jeszcze w 1983 r. nie odnotowywano dodatnich reakcji z Kathonem CG, a w okresie od września 1985 do marca 1986 dotyczyły one już 4,6% testowanych z wypryskiem (31). W Szwecji w latach 1982–1985 dodatkowo wyniki 300 ppm w grupie testowanej Kathonem CG stwierdzono u 4,4% pacjentów, a w grupie badanej Kathonem CG – 250 ppm u 5,9% (24). U pacjentów holenderskich z podejrzeniem alergii na kosmetyki już przed 1985 r. Kathon CG okazał się najczęściej uczulającym konserwantem, z dodatnimi reakcjami u 3,4% testowanych (32). W Niemczech 3,43% testowanych było uczulonych na Kathon CG (33), we wcześniejszych (przed 1986) badaniach włoskich – 6,1% (34),

natomiast dodatkowo reakcje z Kathonem CG u pacjentów z kontaktowym zapaleniem skóry, badanych w Bolonii w latach 1985–1987, dotyczyły aż 8,3% osób (28).

Nie zawsze jednak odnotowywano aż tak spektakularny wzrost liczby uczulonych na izotiazolinony. W wieloośrodkowym badaniu przeprowadzonym w latach 1984–1986, z zaangażowaniem 5 centrów europejskich (Bari, Londyn, Leuven, Nijmegen, fińskie Oulu) oraz San Francisco, częstość uczulenia na Kathon CG u kobiet wynosiła 0,6–3,3%, a u mężczyzn – 0–1,4%, z najwyższymi wskaźnikami w Finlandii (10). Równocześnie w Danii w latach 1983–1984 uczulenie na Kathon CG obserwowano tylko u 0,8% badanych z podejrzeniem kontaktowego zapalenia skóry (35), a w latach 1985–1988 u 1,3% (29). Podobnie we Francji w latach 1986–1988 tylko 1,1% testowanych reagowało na Kathon CG (36).

W wielu badaniach jako główne źródło ekspozycji i udowodnione bądź przypuszczalne źródło uczulenia na izotiazolinony wskazywano kosmetyki (kremy nawilżające, kremy do twarzy, do rąk, szampony, dezodoranty, mleczka i płyny do demakijażu) (10,28,29,31–33,36). W niektórych badaniach zwracano uwagę na trudności z ustaleniem istotności klinicznej alergii (29,35). Źródłem zawodowego uczulenia były np. chłodziwa (10,27), roztwory stosowane podczas obróbki błon radiograficznych, metalowe pojemniki z biocydem u operatora wózka widłowego (34), szampony u fryzjerów (28,34), kosmetyki u sprzedawcy kosmetyków (29) czy biocyd dodawany do systemu chłodzącego u chemika (30).

Ze względu na znaczną dynamikę i tempo narastania zjawiska uczulenia pojawiło się określenie: epidemia alergii kontaktowej na MCI/MI (2). Odpowiedzią na problem było wprowadzenie przepisów określających maksymalną dopuszczalną zawartość tych związków w produktach przemysłowych i konsumenckich, uznaną za bezpieczną z punktu widzenia możliwości wywołania pierwotnego uczulenia i wywołania objawów choroby skóry u osób już uczulonych. W krajach Unii Europejskiej od lat 90. XX w. dopuszczalne stężenie MCI/MI w produktach przemysłowych wynosiło 15–55 ppm, a w wyrobach kosmetycznych w 1989 r. zostało ograniczone z 30 do 15 ppm (89/174/EEC) (9). Z kolei w USA MCI/MI jest stosowane w kosmetykach typu „rinse-off” w stężeniu do 15 ppm, a w produktach typu „leave-on” – do 7,5 ppm (9).

Jak potwierdziły wyniki wieloośrodkowych obserwacji, dzięki ww. regulacjom częstość uczulenia na MCI/MI w Europie w latach 1991–2000 ustabilizo-

wała się na poziomie 2–2,5% (37). Wśród pacjentów z różnych ośrodków europejskich należących do sieci ESSCA (European Surveillance System on Contact Allergies – Europejski System Monitoringu Alergii Kontaktowej) uczulenie kontaktowe na MCI/MI występowało średnio z częstością 2,2% w latach 2002–2003 (38) i 2,27% w 2004 r. (choć w ośrodku w Padwie wynosiła ona aż 6,4%) (39). Analiza wyników ESSCA w latach 2005–2006 wskazywała na wyższą częstość uczulenia na MCI/MI w krajach na południu Europy (4,1%) w porównaniu z pozostałymi regionami (2,1% w północnej i zachodniej Europie, 2,7% w środkowej) (40). Według danych – gromadzonych w ramach niemieckiego projektu (Informationverbund Dermatologischer Kliniken – IVDK) służącego rejestracji i analizie przypadków alergii kontaktowej, z udziałem 55 klinik i oddziałów dermatologicznych – w latach 1992–2010 dodatnie reakcje z MCI/MI występowały średnio u 2,33% badanych (41). Także analiza nadwrażliwości na konserwanty w Europie w latach 2001–2008 wskazywała na spadek częstości uczulenia na MCI/MI w latach 2001–2005 (42).

W latach 90. XX w. i po roku 2000 donoszono jednak wciąż o dalszych przypadkach AKZS spowodowanych MCI/MI, wskazując kolejne istotne źródła uczulenia. Jednym z nich okazały się farby lub ich substraty, a zachorowania dotyczyły zarówno zatrudnionych przy ich produkcji (43), jak i osób przebywających w świeżo malowanych pomieszczeniach (44,45). W tym drugim przypadku do wywołania objawów dochodziło wskutek ekspozycji powietrzno pochodnej u osób uprzednio uczulonych na izotiazolinony (44–46). Zidentyfikowano przypadki AKZS spowodowane używaniem nawilżanych chusteczek dla dzieci, dotyczące dorosłych (47) lub dzieci (48), bądź stosowaniem podobnych produktów przeznaczonych do higieny okolicy analno-genitalnej (49). Opisano też przypadki indukcji alergii i rozwój zapalenia skóry jako następstwo oparzenia biocydem zawierającym MCI/MI w wysokim stężeniu (30,50).

„Druga epidemia”

Jak wspomniano wyżej, we wczesnych latach XXI w. (po 2000 r.) zezwolono w Europie na stosowanie samego MI w wyrobach przemysłowych bez limitu zawartości, a w 2005 r. został on też dopuszczony jako składnik kosmetyków w stężeniu do 100 ppm (8). Oznaczało to ponad 25-krotny wzrost możliwej maksymalnej ekspozycji na MI w porównaniu z dopuszczalnym stężeniem MCI/MI (3,75 ppm MI w 15 ppm MCI/MI) (13).

Od tego czasu użycie MI – samego lub w połączeniu z innymi biocydami – stopniowo rosło (14).

Wkrótce pojawiły się opisy przypadków AKZS przypisywanych pierwotnemu uczuleniu na MI, związane z produktami zawierającymi ten konserwant (51,52). Początkowo były to przypadki pochodzenia zawodowego. W Szwecji w 2004 r. odnotowano AKZS spowodowane ekspozycją na klej do tapet zawierający MI oraz uczulenie w następstwie oparzenia chemicznego biocydem Acticide MBS, zawierającym w składzie m.in. MI w stężeniu 2,5% (51). W Danii w 2006 r. opisano zachorowania u 4 spośród 14 pracowników fabryki farb (52). Z kolei pierwsze doniesienia o alergii kontaktowej spowodowanej MI w kosmetykach pochodziły z 2010 r., a uczulenie u pierwszych opisanych pacjentów było wywołane stosowaniem nawilżanych chusteczek do higieny i pielęgnacji (w tym chusteczek dla niemowląt lub do higieny intymnej) oraz kosmetyków do demakijażu (53).

W kolejnych latach opisano wiele zachorowań na AKZS, szczególnie często związanych z kosmetykami i farbami, w przypadku farb zarówno o podłożu zawodowym, jak i pozazawodowym (54–56). Podobnie jak w AKZS związanych z uczuleniem na MCI/MI wiele z nich miało charakter powietrzno pochodny i dotyczyło osób eksponowanych na farby schnące na ścianach (55,57). Część dotyczyła osób uprzednio uczulonych, zwykle wskutek używania produktów kosmetycznych i chusteczek (57), w niektórych sugerowano pierwotną alergizację po ekspozycji powietrzno pochodnej (58).

Wśród produktów kosmetycznych odpowiedzialnych za indukcję uczulenia na MI lub wywołanie objawów skórnych wskazywano kosmetyki do włosów (szampony i odżywki), mydła w płynie (13,59), kremy, mleczka i inne kosmetyki do skóry twarzy, mleczko do opalania (13), dezodorant (60), kosmetyki z filtrem UV i nawilżane chusteczki (57). Źródłem ekspozycji były także wyroby chemii gospodarczej, np. płyny do mycia naczyń (59) i środek czyszczący do toalet (61). Opisano przypadek AKZS wywołany MI w żelu stosowanym pod pas wyszczuplający (62).

Zawodowe przypadki uczulenia na MI dotyczyły przedstawicieli różnych zawodów, mających kontakt w miejscu pracy z produktami zawierającymi MI, takimi jak mydła, środki czyszczące, kosmetyki, farby i inne produkty przemysłowe (59). Był to personel medyczny (pielęgniarki), malarze, tokarze, mechanicy, pracownicy gastronomii i personel sprzątający, fryzjerzy i kosmetyczki (56,59).

Wiele przypadków AKZS charakteryzowało się ciężkim przebiegiem, np. reakcje będące następstwem powietrzno pochodnej ekspozycji na MI z farb schnących na ścianach (57,63,64). Odnotowano pojedyncze przypadki z towarzyszącymi objawami zaburzeń oddechowych (64). Pojawiły się również opisy AKZS u dzieci i niemowląt, uczulonych na MI w wyniku stosowania chusteczek – u chorych występowały nawroty zmian wypryskowych skóry o różnej lokalizacji, związane np. z przebywaniem w świeżo malowanych pomieszczeniach (57,65). Obecnie za najistotniejsze źródło zawodowej alergii kontaktowej na MI uważa się farby, a uczulenie pozazawodowe jest spowodowane MI zawartym w kosmetykach i innych produktach chemii gospodarczej (8).

Analizy trendów alergii kontaktowej na konserwanty już w latach 2006–2008 wskazywały na wzrost częstości uczulenia na MCI/MI (42), natomiast dopiero stopniowe wprowadzanie MI jako osobnego haptenu do podstawowych serii testowych w różnych ośrodkach europejskich pozwoliło na rzeczywistą ocenę nasilenia problemu alergii na ten związek (3,8).

Od lat 2009–2010 do dzisiaj w całej Europie obserwuje się wzrost liczby uczulonych na MI, uznawany zwłaszcza od 2013 r. przez autorytety w dziedzinie dermatologii i alergologii za dramatyczny i bezprecedensowy (1,3) oraz określony mianem „drugiej epidemii alergii kontaktowej” na izotiazolinony (56,66). Równocześnie ze wzrostem częstości uczulenia na MI w wielu ośrodkach odnotowywano też zwiększenie liczby reakcji na MCI/MI. Tych ostatnich nie można jednak tłumaczyć wzrostem ekspozycji i pierwotnym uczuleniem na MCI/MI, ponieważ stosowanie tego biocydu pozostaje niezmiennie od lat (59,67).

Obecnie dostępne są dane z wielu ośrodków europejskich, które dokumentują znaczący wzrost liczby uczulonych na izotiazolinony wśród testowanych pacjentów. W Hiszpanii w 2005 r. alergia na te związki dotyczyła mniej niż 1% badanych, w 2008 – 3,24%, po wprowadzeniu dodatkowo testów z samym MI odsetek uczulonych wynosił 5,15% w 2012, a w pierwszej połowie 2013 uległ podwojeniu do 10,9% (66).

W Wielkiej Brytanii, w Leeds, dodatnie reakcje z samym MI odnotowywano w 2011 r. u 3,8% badanych, od stycznia do czerwca 2012 u 4,6%, a odsetek pacjentów z uczuleniem na MCI/MI wzrósł z 0,9% w roku 2008 do 4,9% w 2011 i pierwszej połowie 2012 (68). Łącznie w ciągu 18 miesięcy 2011 i 2012 r. na izotiazolinony reagowało 6,2% testowanych. W Londynie wśród pacjentów z wypryskiem w drugiej połowie 2010 r. obserwowano 0,5% uczulonych na MI, w 2011 – 3,5%,

a w ciągu 9 miesięcy 2012 – już 5,7% (69). W Amer-sham nastąpił wzrost częstości alergii na MCI/MI z poniżej 3% do powyżej 8% (3), a w ośrodkach Manchester i Bath 9,4% badanych w okresie od sierpnia 2011 do czerwca 2013 było uczulonych na MCI/MI (70). Według danych British Society for Cutaneous Allergy w 2013 r. odsetek uczulonych na MI wśród testowanych pacjentów na Wyspach Brytyjskich znacząco przekroczył 10%, a reagujących na MCI/MI – 8% (3).

Połączone dane z wielu ośrodków w Finlandii pokazują, że w latach 2006–2008 na MI w stężeniu 1000 ppm reagowało 1,4% testowanych, a 0,4% na stężenie 300 ppm (7). Z kolei w okresie od stycznia 2012 do maja 2013 odsetek uczulonych wynosił 13,2% dla MI i 11,5–14,9% dla MCI/MI (71). Wśród 7874 francuskich pacjentów z 16 ośrodków dermatologicznych częstość alergii na MI wynosiła 1,5% w roku 2010, 3,3% w 2011 oraz 5,6% w 2012 (59).

W niektórych krajach wzrost częstości uczulenia na izotiazolinony nie osiągnął na razie aż tak niepokojących rozmiarów. Wśród pacjentów z zapaleniem skóry badanych w Danii w latach 2006–2010 uczuleni na MI stanowili średnio 1,5% (13), w samym roku 2010 – 2%, w 2011 – 3%, a w 2012 – 3,7% (72). W Portugalii, w Coimbra, częstość reakcji na MCI/MI zwiększyła się z 1,5% w latach 2006–2007 do 2,9% w roku 2011 i 3,6% w 2012 (1). W Niemczech, Szwajcarii i Austrii u pacjentów sieci IVDK częstość dodatnich reakcji na MI wzrosła z 1,9% w 2009 r. do 4,4% w 2011, natomiast na MCI/MI – z 2,3% do 3,9% (67) (41). Przy tym według danych IVDK z wcześniejszego okresu (1992–2010) reakcje na MCI/MI dotyczyły średnio 2,33% (41).

W związku z obserwowanym epidemicznym wzrostem przypadków uczulenia na MI w dniu 12 grudnia 2013 r. Komisja Europejska przyjęła opinię Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS, Komitet Naukowy ds. Bezpieczeństwa Konsumentów) zawierającą nowe wytyczne dotyczące stosowania MI jako środka konserwującego w produktach kosmetycznych. Dotychczas dozwolone stężenie 100 ppm zostało uznane za niebezpieczne dla konsumentów. Dla kosmetyków typu „leave-on” i chusteczek nie wykazano bezpiecznego stężenia MI i w tego typu produktach nie powinien być on stosowany. Dla kosmetyków typu „rinse-off” dopuszczalne stężenie 15 ppm (0,0015%). Zostało ono uznane za bezpieczne z punktu widzenia możliwości indukcji alergii kontaktowej, choć nie wiadomo, czy osoby z alergią mogą reagować na taką ekspozycję. Poza tym MI nie powinien być używany jako dodatek do kosmetyków zawierających MCI/MI (3).

W 2014 r. rekomendacje wycofania MI z produktów kosmetycznych typu „leave-on” i ograniczenia ich stosowania do 15 ppm w innych kosmetykach prawdopodobnie zostaną wprowadzone w życie, jednak stwarzają one poważny problem dla przemysłu kosmetycznego. Prawdopodobnie bowiem aktywność biobójcza MI w dozwolonym stężeniu jest niewystarczająca.

Diagnostyka alergii kontaktowej na MCI/MI oraz MI

Aktualnie MCI/MI w stężeniu 0,01% (100 ppm) oraz MI w stężeniu 0,2% (2000 ppm) w roztworach wodnych jako substancje testowe wchodzi w skład komercyjnie dostępnych serii podstawowych do diagnostyki alergii kontaktowej.

W przypadku MCI/MI w badaniach eksperymentalnych pojawiały się rozcieńczenia od 10 ppm do 1000 ppm (18,24,31), jednak w większości ośrodków europejskich od lat 80. XX w. stosowane były roztwory zawierające 100 ppm tej mieszaniny (10,28,35). W niektórych krajach, takich jak Szwecja, Hiszpania i od niedawna Wielka Brytania i Irlandia, standardowo używano stężenia 200 ppm (73).

Ostatnio na podstawie analizy piśmiennictwa i wieloośrodkowych badań porównawczych ustalono, że stężenie 200 ppm pozwala na identyfikację znacząco większej liczby przypadków alergii kontaktowej i AKZS niż 100 ppm, bez wzrostu ryzyka aktywnego uczulenia i reakcji z podrażnienia (wykrycie alergii u 1,2% testowanych MCI/MI 100 ppm, u 2,1% przy 200 ppm) (73,74). W związku z tym w kwietniu 2014 r. European Society of Contact Dermatitis (Europejskie Towarzystwo Wyprysku Kontaktowego) oraz European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (Europejska Grupa Badająca Środowiskowy Wyprysk Kontaktowy) zarekomendowały podniesienie stężenia MCI/MI w europejskiej serii podstawowej do 200 ppm (73). Należy się spodziewać, że wkrótce zalecenia te zostaną zrealizowane przez producentów substancji testowych.

W przypadku MI do 2013 r. testy płatkowe wykonywane były z co najmniej 7 różnymi stężeniami tego związku – od 200 ppm do 2000 ppm. W 2013 r. ww. towarzystwa wydały rekomendację dotyczącą włączenia MI w roztworze wodnym w stężeniu 2000 ppm do podstawowej serii testów płatkowych w Europie (8). Opracowana została ona w oparciu o wieloośrodkowe badania, które wykazały, że zalecane stężenie pozwala na wykrycie znacząco wyższej liczby uczulonych w porównaniu z innymi rozcieńczeniami (dodatnie

reakcje na 1000 ppm u 0,5% testowanych, na 1500 ppm u 0,7%, na 2000 ppm u 1,3%), bez wywołania aktywnego uczulenia, z niskim prawdopodobieństwem reakcji z podrażnienia (75). Zalecenia te pozwoliły na ujednolicenie metodyki testów z MI w różnych ośrodkach i w przyszłości ułatwią one porównywanie ich wyników, a tym samym umożliwią uzyskanie wiarygodnego obrazu problemu alergii na MI w Europie (8).

Współistnienie reakcji na MCI/MI i M

U osób, u których wykonywane są testy płatkowe obejmujące równocześnie MCI/MI oraz MI, obserwuje się różny wzór reakcji – dodatnie odczyny wyłącznie na MCI/MI, wyłącznie na MI lub równocześnie na MCI/MI i MI. Uważa się, że w przypadku uczulonych na MI współistniejące reakcje na MCI/MI nie wynikają wprost z obecności MI w MCI/MI, ponieważ jego zawartość w standardowej substancji testowej MCI/MI jest często zbyt niska do wywołania odczynu alergicznego w teście płatkowym. Współistnienie odczynów na obie substancje testowe przypisuje się zazwyczaj reakcjom krzyżowym między MCI a MI, jednak reakcje te nie pojawiają się zawsze i u wszystkich (59). Ponadto ich wzorzec różni się w zależności od tego, który z konserwantów jest pierwotnym czynnikiem uczulającym (76).

Osoby z dodatnimi reakcjami na omawiane izotiazolinony można podzielić na 2 grupy – pierwotnie uczulonych na MCI/MI oraz pierwotnie uczulonych na MI (76). Przed rokiem 2000 – w przypadku zawsze równoczesnego narażenia na MCI i MI (w kompozycjach typu Kathon) – bardziej prawdopodobne było uczulenie na MCI, który jest silniejszym alergenem. Uczuleni pierwotnie na MCI/MI w testach reagują zdecydowanie i przede wszystkim na MCI, a reakcje na MI u wielu z nich nie występują (18,77) lub ewentualnie są mniej nasilone w porównaniu z MCI (77).

Z kolei po roku 2000 – w związku z ekspozycją na znacznie wyższe stężenie MI, niekiedy bez współistniejącego kontaktu z MCI – pojawiły się liczne przypadki pierwotnego uczulenia na MI (67). Przy tym u znaczącego odsetka uczulonych na MI stwierdza się również reakcje na MCI/MI (14). Uważa się więc, że wzrost narażenia konsumentów lub pracowników na MI spowodował wzrost częstości pierwotnego uczulenia na MI z równoczesnym zwiększeniem liczby reakcji na MCI/MI jako reakcji krzyżowych (67).

Według autorów szwedzkich w przypadku pacjentów reagujących równocześnie na MCI/MI i MI większe nasilenie reakcji na MCI/MI wskazuje na MCI jako pierwotny alergen, z reakcją krzyżową na MI.

Z kolei większe nasilenie reakcji na MI przemawia za pierwotnym uczuleniem na MI, z reakcją krzyżową na MCI (76,77). W badaniach duńskich dodatnie wyniki testów z MCI/MI występowały u 41% lub 51% uczulonych na MI (17,72), a w badaniach niemieckich dotyczyły one 64,5% testowanych (67). Z kolei według danych francuskich nie reagowała na MCI/MI około 1/3 uczulonych na MI (29,2%, 32,6%, 33,5% w kolejnych latach) (59), a w badaniach fińskich sprzed 2010 r. – 34% i 8,1% (71).

WNIOSKI

Mimo licznych regulacji prawnych dotyczących wprowadzania do obrotu związków chemicznych i ich badań pod kątem zagrożenia dla zdrowia ludzkiego niekiedy dopiero szerokie stosowanie danej substancji pozwala na rzeczywistą ocenę jej niepożądanych skutków zdrowotnych. Problem ten dotyczy m.in. związków o właściwościach uczulających, ponieważ w rozwoju alergii kontaktowej istotne znaczenie odgrywa nie tylko potencjał alergizujący związku (oceniany na podstawie badań eksperymentalnych), ale również nasilenie i rozpowszechnienie ekspozycji.

Nawet związki nieposiadające silnych właściwości uczulających mogą się stać istotnymi z punktu widzenia populacji czynnikami alergizującymi, jeśli narażenie na nie ma charakter powszechny i dotyczy wysokich stężeń. Szybka identyfikacja substancji o rosnącym znaczeniu jako alergenów jest ważna z punktu widzenia zdrowia publicznego, ponieważ pozwala na wprowadzenie działań, które mają na celu przeciwdziałanie dalszemu wzrostowi liczby uczulonych i ograniczenie następstw uczulenia. Kluczowym narzędziem do tej identyfikacji są testy płatkowe, które powinny być przeprowadzone w każdym przypadku podejrzenia kontaktowej etiologii zmian skórnych, a wyniki testów płatkowych z poszczególnych ośrodków diagnostyki alergii kontaktowej powinny być systematycznie analizowane.

W latach 80. XX w. w Europie obserwowano epidemię alergii kontaktowej na biocyd MCI/MI. Ostatnie lata przyniosły znaczący wzrost częstości nadwrażliwości na MI, z odsetkiem uczulonych przekraczającym w niektórych krajach 10% testowanych populacji. Za jego najważniejszą przyczynę zdecydowanie uznano zwiększenie ekspozycji konsumentów na MI zawarty w produktach kosmetycznych, a mniejszą rolę przypisano kontaktowi z produktami chemii gospodarczej i farbami zawierającymi MI oraz narażeniu

zawodowemu na ten związek (4). W celu przeciwdziałania negatywnym skutkom zdrowotnym ekspozycji na MI, w oparciu o opinie eksperckie, wkrótce prawdopodobnie wprowadzone zostaną w Unii Europejskiej regulacje prawne ograniczające stosowanie MI w produktach konsumenckich. Dopuszczalne będzie jedynie 15 ppm w kosmetykach do spłukiwania, natomiast całkowitym zakazem zostanie objęte wykorzystywanie MI w kosmetykach do pozostawienia na skórze.

PIŚMIENNICTWO

1. Gonçalo M., Goossens A.: Whilst Rome burns: The epidemic of contact allergy to methylisothiazolinone. *Contact Dermat.* 2013;68(5):257–258, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12098>
2. Thyssen J.P., Duus Johansen J., Menné T.: Contact allergy epidemics and their controls. *Contact Dermat.* 2007;56(4):185–195, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2006.01058.x>
3. Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on methylisothiazolinone (P94). Submission II. (Sensitisation only). SCCS 12 grudnia 2013 [cytowany 15 kwietnia 2014]. Adres: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_145.pdf
4. Alexander B.R.: An assessment of the comparative sensitization potential of some common isothiazolinones. *Contact Dermat.* 2002;46(4):191–196, <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0536.2002.460402.x>
5. Reaction of isothiazolinones with glutathione. *Basic Module in Bioorganic Chemistry 2007/2008* [cytowany 12 stycznia 2014]. Adres: http://chem.uft.uni-bremen.de/pdf/isothiazolone_GSH_bmb.pdf
6. Arct J., Pytkowska K., Barska K., Kifert K., Pauwels A.: *Leksykon surowców kosmetycznych*. Wydawnictwo Wyższej Szkoły Zawodowej Kosmetyki i Pielęgnacji Zdrowia, Warszawa 2010
7. Nielsen H.: Occupational exposure to isothiazolinones. A study based on a product register. *Contact Dermat.* 1994;31(1):18–21, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1994.tb01898.x>
8. Ackermann L., Aalto-Korte K., Alanko K., Hasan T., Jolanki R., Lammintausta K. i wsp.: Contact sensitization to methylisothiazolinone in Finland: A multicentre study. *Contact Dermat.* 2011;64(1):49–53, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2010.01811.x>
9. Bruze M., Engfeldt M., Gonçalo M., Goossens A.: 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 Dermat.* 2013;69(5):63–70
10. Scientific Committee on Consumer Safety. Opinion on the the mixture of 5-chloro-2-methylisothiazolin-3(2H)-one and 2-methylisothiazolin-3(2H)-one. SCCS 8 December 2009 [cytowany 12 marca 2014]. Adres: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_009.pdf
11. Cronin E., Hannuksela M., Lachapelle J.M., Maibach H.I., Malten K., Meneghini C.L.: Frequency of sensitisation to the preservative Kathon® CG. *Contact Dermat.* 1988;18(5):274–279, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1988.tb02832.x>
12. Patch test product & reference manual 2014. Chemotechnique Diagnostics [cytowany 15 kwietnia 2014]. Adres: <http://www.chemotechnique.pl>
13. Lundov M.D., Thyssen J.P., Zachariae C., Johansen J.D.: Prevalence and cause of methylisothiazolinone contact allergy. *Contact Dermat.* 2010;63(3):164–167, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2010.01774.x>
14. Lundov M.D., Krongaard T., Menné T.L., Johansen J.D.: Methylisothiazolinone contact allergy: A review. *Br. J. Dermatol.* 2011;165(6):1178–1182, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10523.x>
15. Magnano M., Silvani S., Vincenzi C., Nino M., Tosti A.: Contact allergens and irritants in household washing and cleaning products. *Contact Dermat.* 2009;61(6):337–341, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01647.x>
16. Yazar K., Johnsson S., Lind M.L., Boman A., Lidén C.: Preservatives and fragrances in selected consumer-available cosmetics and detergents. *Contact Dermat.* 2011;64(5):265–272, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2010.01828.x>
17. Chan P.K., Baldwin R.C., Parsons R.D., Moss J.N., Stiratelli R., Smith J.M. i wsp.: Kathon biocide: Manifestation of delayed contact dermatitis in guinea pigs is dependent on the concentration for induction and challenge. *J. Invest. Dermatol.* 1983;81(5):409–411, <http://dx.doi.org/10.1111/1523-1747.ep12522544>
18. Bruze M., Fregert S., Gruvberger B., Persson K.: Contact allergy to the active ingredients of Kathon® CG in the guinea pig. *Acta Derm. Venereol.* 1987;67(4):315–320
19. Basketter D.A., Gilmour N.J., Wright Z.M., Walters T., Boman A., Lidén C.: Biocides: characterization of the allergenic hazard of methylisothiazolinone. *J. Toxicol. Cutaneous Ocul. Toxicol.* 2003;22(4):187–199, <http://dx.doi.org/10.1081/CUS-120026299>
20. Warbrick E.V., Dearman R.J., Basketter D.A., Kimber I.: Influence of application vehicle on skin sensitization to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: An analysis using the local lymph node assay. *Contact Dermat.* 1999;41(6):325–329, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1999.tb06181.x>
21. Burnett C.L., Bergfeld W.F., Belsito D.V., Klaassen C.D., Marks Jr J.D., Shank R.C.: Final report of the safety assessment of methylisothiazolinone. *Int. J. Toxicol.* 2010;29(S4):187S–213S, <http://dx.doi.org/10.1177/1091581810374651>
22. Roberts D.W.: Methylisothiazolinone is categorized as a strong sensitizer in the murine local lymph node assay. *Contact Dermat.* 2013;69(5):261–262
23. Roberts D.W., Patlewicz G., Kern P.S., Gerberick F., Kimber I., Dearman R.J. i wsp.: Mechanistic applicability domain classification of a local lymph node assay dataset for skin sensitization. *Chem. Res. Toxicol.* 2007;20(7):1019–1030, <http://dx.doi.org/10.1021/tx700024w>
24. Björkner B., Bruze M., Dahlquist I., Fregert S., Gruvberger B., Persson K.: Contact allergy to the preservative Kathon® CG. *Contact Dermat.* 1986;14(2):85–90, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1986.tb01166.x>
25. Fousseureau J., Brändle I., Boujnah-Khouadja A.: [Allergic contact eczema caused by isothiazolin-3-one derivatives]. *Derm. Beruf. Umwelt.* 1984;32(6):208–211. Po niemiecku
26. de Groot A.C., Liem D.H., Weyland J.W.: Kathon® CG: Cosmetic allergy and patch test sensitization. *Contact Dermat.* 1985;12(2):76–80, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1985.tb01057.x>
27. Pilger C., Nethercott J.R., Weksberg F.: Allergic contact dermatitis due to a biocide containing 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolon-3-one. *Contact Dermat.* 1986;14(4):201–204, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1986.tb01224.x>
28. Tosti A.: Prevalence and sources of Kathon CG sensitization in Italy. *Contact Dermat.* 1988;18(3):173–174, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1988.tb04509.x>
29. Menné T., Hjorth N.: Kathon® CG reactivity in 1396 consecutively patch tested patients in the Copenhagen area. *Contact Dermat.* 1988;19(4):260–262, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1988.tb02923.x>
30. O’Driscoll J.B., Beck M.H.: Occupational allergic contact dermatitis from Kathon® WT. *Contact Dermat.* 1988;19(1):63, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1988.tb02872.x>
31. Hannuksela M.: Rapid increase in contact allergy to Kathon® CG in Finland. *Contact Dermat.* 1986;15(4):211–214, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1986.tb01338.x>
32. de Groot A.C., Liem D.H., Nater J.P., van Ketel W.G.: Patch tests with fragrance materials and preservatives. *Contact Dermat.* 1985;12(2):87–92, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1985.tb01059.x>

33. Frosch P.J., Schulze-Dirks A.: [Contact allergy to Kathon CG]. *Hautarzt* 1987;38(7):422–425. Po niemiecku
34. Tosti A., Manuzzi P., de Padova M.P.: Contact dermatitis to Kathon CG. *Contact Dermat.* 1986;14(5):326–327, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1986.tb05298.x>
35. Hjorth N., Roed-Petersen J.: Patch test sensitivity to Kathon® CG. *Contact Dermat.* 1986;14(3):155–157, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1986.tb01195.x>
36. Foussereau J.: An epidemiological study of contact allergy to 5-chloro-3-methyl isothiazolone/3-methyl isothiazolone in Strasbourg. *Contact Dermat.* 1990;22(2):68–70, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1990.tb01519.x>
37. Wilkinson J.D., Shaw S., Andersen K.E., Brandao F.M., Bruynzeel D.P., Bruze M. i wsp.: Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991–2000). *Contact Dermat.* 2002;46(4):207–210, <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0536.2002.460404.x>
38. Uter W., Hegewald J., Aberer W., Ayala F., Bircher A.J., Brasch J. i wsp.: The European standard series in 9 European countries, 2002/2003 – first results of the European Surveillance System on Contact Allergies. *Contact Dermat.* 2005;53(3):136–145, <http://dx.doi.org/10.1111/j.0105-1873.2005.00673.x>
39. Hegewald J., Uter W., Aberer W., Ayala F., Beliauskienė A., Belloni Fortina A. i wsp.: The European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA): Results of patch testing the standard series, 2004. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2008;22:174–181
40. Uter W., Räämsch Ch., Aberer W., Ayala F., Balato A., Beliauskienė A. i wsp.: The European baseline series on 10 European Countries, 2005/2006 – results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA). *Contact Dermat.* 2009;61(1):31–38, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01572.x>
41. Uter W., Gefeller O., Geier J., Schnuch A.: Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone contact sensitization: Diverging trends in subgroups of IVDK patients in a period of 19 years. *Contact Dermat.* 2012;67(3):125–129, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02075.x>
42. Svedman C., Andersen K.E., Brandão F.M., Bruynzeel D.P., Diepgen T.L., Frosch P.J.: Follow-up of the monitored levels of preservative sensitivity in Europe. Overview of the years 2001–2008. *Contact Dermat.* 2012;67(5):306–320, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02140.x>
43. Gruvberger B., Bruze M., Almgren G.: Occupational dermatoses in a plant producing binders for paints and glues. *Contact Dermat.* 1998;38(2):71–77, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1998.tb05656.x>
44. Schubert H.: Airborne contact dermatitis due to methylchloro- and methylisothiazolinone (MCI/MI). *Contact Dermat.* 1997;36(5):274, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1997.tb00225.x>
45. Finkbeiner H., Kleinhans D.: Airborne allergic contact dermatitis caused by preservatives in home-decorating paints. *Contact Dermat.* 1994;31(4):275–276, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1994.tb02015.x>
46. Bohn S., Niederer M., Brehm K., Bircher A.J.: Airborne contact dermatitis from methylchloroisothiazolinone in wall paint. Abolition of symptoms by chemical allergen inactivation. *Contact Dermat.* 2000;42(4):196–201, <http://dx.doi.org/10.1034/j.1600-0536.2000.042004196.x>
47. Timmermans A., De Hertog S., Gladys K., Vanacker H., Goossens A.: Dermatologically tested' baby toilet tissues: A cause of allergic contact dermatitis in adults. *Contact Dermat.* 2007;57(2):97–99, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2007.01161.x>
48. Tosti A., Voudouris S., Pazzaglia M.: Contact sensitization to 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one and 2-methyl-4-isothiazolin-3-one in children. *Contact Dermat.* 2003;49(4):215–216, <http://dx.doi.org/10.1111/j.0105-1873.2003.0206d.x>
49. Minet A., Eggers S., Willocx D., Bourlond A., Lachapelle J.M.: Allergic contact dermatitis from Kathon CG™ in moist toilet paper. *Contact Dermat.* 1989;21(2):107–108, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1989.tb04707.x>
50. Kanerva L., Tarvainen K., Pinola A., Leino T., Granlund H., Estlander T. i wsp.: A single accidental exposure may result in a chemical burn, primary sensitization and allergic contact dermatitis. *Contact Dermat.* 1994;31(4):229–235
51. Isaksson M., Gruvberger B., Bruze M.: Occupational contact allergy and dermatitis from methylisothiazolinone after contact with wallcovering glue and after a chemical burn from biocide. *Dermatitis* 2004;15(4):201–205, <http://dx.doi.org/10.1097/01206501-200412000-00007>
52. Thyssen J.P., Sederberg-Olsen N., Thomsen J.F., Menné T.: Contact dermatitis from methylisothiazolinone in a paint factory. *Contact Dermat.* 2006;54(6):322–324, <http://dx.doi.org/10.1111/j.0105-1873.2006.00850.x>
53. García-Gavín J., Vansina S., Kerre S., Naert A., Goossens A.: Methylisothiazolinone, an emerging allergen in cosmetics? *Contact Dermat.* 2010;63(2):96–101, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2010.01754.x>
54. Mose A.P., Lundov M.D., Zachariae C., Menné T., Veien N.K., Laurberg G. i wsp.: Occupational contact dermatitis in painters: An analysis of patch test data from the Danish Contact Dermatitis Group. *Contact Dermat.* 2012;67(5):293–297, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02074.x>

55. Lundov M.D., Mosbech H., Thyssen J.P., Menné T., Zachariae C.: Two cases of airborne allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in paint. *Contact Dermat.* 2011;65(3):176–179, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01924.x>
56. Maio P., Carvalho R., Amaro C., Santos R., Cardoso J.: Contact allergy to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI): Findings from a contact dermatitis unit. *Cutan. Ocul. Toxicol.* 2012;31(2):151–153, <http://dx.doi.org/10.3109/15569527.2011.627522>
57. Aerts O., Cattaert N., Lambert J., Goossens A.: Airborne and systemic dermatitis, mimicking atopic dermatitis, caused by methylisothiazolinone in a young child. *Contact Dermat.* 2013;68(4):250–251, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12050>
58. Kaae J., Menné T., Thyssen J.P.: Presumed primary contact sensitization to methylisothiazolinone from paint: A chemical that became airborne. *Contact Dermat.* 2012;66(6):341–342, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02012.x>
59. Hosteing S., Meyer N., Waton J., Barbaud A., Bourrain J.L., Raison-Peyron N. i wsp.: Outbreak of contact sensitization to methylisothiazolinone: An analysis of French data from the REVIDAL-GERDA network. *Contact Dermat.* 2014;70(5):262–269, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12207>
60. Amaro C., Santos R., Cardoso J.: Contact allergy to methylisothiazolinone in a deodorant. *Contact Dermat.* 2011;64(5):298–299, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01885.x>
61. Lundov M.D., Menné T.: Airborne exposure to methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone from a toilet cleaner. *Contact Dermat.* 2013;68(4):252–253, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12054>
62. Uter W., Uter M., Steen-Schuberth B., Schnuch A.: Allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone from a „waist reduction belt”. *Contact Dermat.* 2012;66(6):340–355, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02016.x>
63. Lundov M.D., Zachariae C., Menné T., Johansen J.D.: Airborne exposure to preservative methylisothiazolinone causes severe allergic reactions. *BMJ* 2012;345:e8221, <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.e8221>
64. Alwan W., White I.R., Banerjee P.: Presumed airborne contact allergy to methylisothiazolinone causing severe facial dermatitis and respiratory difficulty. *Contact Dermat.* 2014;70(5):320–321, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12219>
65. Madsen J.T., Andersen K.E.: Airborne allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in a child sensitized from wet wipes. *Contact Dermat.* 2014;70(3):183–184, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12191>
66. Gameiro A., Coutinho I., Ramos L., Gonçalves M.: Methylisothiazolinone: Second „epidemic” of isothiazolinone sensitization. *Contact Dermat.* 2014;70(4):242–243, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12200>
67. Geier J., Lessmann H., Schnuch A., Uter W.: Recent increase in allergic reactions to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: Is methylisothiazolinone the culprit? *Contact Dermat.* 2012;67(6):334–341, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02157.x>
68. Urwin R., Wilkinson M.: Methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone contact allergy: A new „epidemic”. *Contact Dermat.* 2013;68(4):253–255, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12064>
69. McFadden J.P., Mann J., White J.M., Banerjee P., White I.R.: Outbreak of methylisothiazolinone allergy targeting those aged ≥ 40 years. *Contact Dermat.* 2013;69(1):53–55, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12093>
70. Ali F.R., Shepherd E.L., Yell L.C., Buckley D.A., Williams J.D.: Escalating methylisothiazolinone/methylchloroisothiazolinone allergy probably attributable to methylisothiazolinone in leave-on body cosmetics. *Contact Dermat.* 2014;70(5):316–317, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12236>
71. Lammintausta K., Aalto-Korte K., Ackerman L., Alanen K., Berry P., Hasan T. i wsp.: An epidemic of contact allergy to methylisothiazolinone in Finland. *Contact Dermat.* 2014;70(3):184–185, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12186>
72. Lundov M.D., Opstrup M.S., Johansen J.D.: Methylisothiazolinone contact allergy – growing epidemic. *Contact Dermat.* 2013;69(5):271–275
73. Bruze M., Goossens A., Isaksson M.: Recommendation to increase the test concentration of methylchloroisothiazolinone/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 Dermat.* 2014;71(1):35–40, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12240>
74. Bruze M., Isaksson M., Gruvberger B., Andersen K.E., Gonçalves M., Goossens A. i wsp.: Patch testing with methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone 200 ppm aq. detects significantly more contact allergy than 100 ppm. A multicentre study within the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermat.* 2014;71(1):31–34, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12241>
75. Isaksson M., Andersen K.E., Gonçalves M., Goossens A., Gruvberger B., Johansen J.D. i wsp.: Multicentre patch

- testing with methylisothiazolinone by the European Environmental and Contact Dermatitis Research Group. *Contact Dermat.* 2014;70(5):317–320, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12220>
76. Isaksson M., Gruvberger B., Bruze M.: Patch testing with serial dilutions of various isothiazolinones in patients hypersensitive to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone. *Contact Dermat.* 2014;70(5):270–275, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12184>
77. Isaksson M., Bruze M., Gruvberger B.: Cross-reactivity between methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone, methylisothiazolinone, and other isothiazolinones in workers at a plant producing binders for paints and glues. *Contact Dermat.* 2008;58(1):60–62, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2007.01168.x>