

Allergien durch Methylisothiazolinon (MI) in Kosmetika möglich

Stellungnahme Nr. 020/2013 des BfR vom 22. Januar 2013

In der BfR-Kommission für kosmetische Mittel wurde über eine Zunahme des Allergiegeschehens im Zusammenhang mit Methylisothiazolinon (MI) berichtet. Ursache dafür ist die steigende Verwendung der Substanz als Inhaltsstoff von Kosmetika oder wässrigen Verbraucherprodukten wie Dispersionsfarben, in denen sie als Konservierungsstoff eingesetzt wird.

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) hat aufgrund dieser Entwicklung die Substanz hinsichtlich ihres allergieauslösenden Potenzials bewertet. Aus Sicht des Instituts kommen Verbraucher gegenwärtig häufiger mit Produkten, die MI enthalten, in Kontakt als in der Vergangenheit. Das Risiko einer Sensibilisierung gegenüber der Substanz ist daher höher und eine gesundheitliche Gefährdung der Verbraucher möglich.

Gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 über kosmetische Mittel ist der Einsatz von Konservierungsstoffen in kosmetischen Mitteln auf europäischer Ebene reguliert. Im Anhang V sind die Konservierungsstoffe gelistet, die als Inhaltsstoffe für kosmetische Mittel zugelassen sind. MI ist unter der laufenden Nummer 57 aufgeführt und darf bis zu einer Höchstkonzentration von 0,01 % in der gebrauchsfertigen Zubereitung enthalten sein.

In einer Stellungnahme aus dem Jahre 2004 bewertet der frühere wissenschaftliche Ausschuss für kosmetische Produkte und Verbraucherprodukte, die nicht der Ernährung dienen (Scientific Committee for Cosmetic Products and Non-Food Consumer Products SCCNFP) der Europäischen Kommission Methylisothiazolinon (MI) als sicher bis zu einer Konzentration von 0,01 % (SCCNFP/0805/04). Diese Bewertung wurde durch das Expertengremium des Amerikanischen Review Kosmetischer Inhaltsstoffe (Cosmetic Ingredients Review, CIR) im Jahr 2010 bestätigt (Burnett et al. 2010).

MI wird oft in einer Mischung mit 5-Chlor-2-methylisothiazolin-3(2H)-on (MCI) eingesetzt. Im Jahr 2009 hat der SCCS in seiner "Opinion on the mixture of 5-chloro-2-methylisothiazolin-3(2H)-one and 2-methylisothiazolin-3(2H)-one" (MCI/MI im Verhältnis 3:1; SCCS/1238/09) diese Mischung bewertet. Nach damaliger Datenlage wurde die Mischung MCI/MI als extrem hautsensibilisierend bewertet. Der SCCS stellt fest, dass nach Daten von Bruze et al. (1987) MCI im Vergleich zu MI eine signifikant höhere Responsivität im Meerschweinchen Maximierungs-Test (guinea pig maximization test, GPMT) aufwies. Auch Potter und Hazelton (1995) beobachteten im lokalen Lymphknoten-Assay (local lymph node assay, LLNA), dass MCI ein potenteres Allergen als MI ist. Eine Evaluation des LLNA ergab, dass für eine Reihe von Allergenen, darunter auch MCI/MI, die EC3-Werte¹ gut mit Humandaten, z.B. aus dem human repeated insult patch test (HRIPT), korrelierten (Basketter et al. 2001). Die Bewertung klinischer Daten zur Kontaktallergie ausgelöst durch MCI/MI ergab, dass die Zahl an Kontaktallergien gegenüber MCI/MI in Europa bis 2009 auf einem gleichbleibend hohen Niveau verharrten (Geier et al. 2012).

Der SCCS empfahl daher, die Höchstkonzentration für das Gemisch aus MCI/MI in kosmetischen Produkten auf 0,0015 % zu begrenzen. Dies wurde in der Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 über kosmetische Mittel umgesetzt (Lfd. Nr. 39, Anhang V).

¹ EC3-Wert: Sensibilisierende Potenz; Effektive Konzentration einer Chemikalie, die im Vergleich zu nicht-exponierten Kontrollen eine dreifache Zunahme der Zellzahl in arikulären Lymphknoten (LLNA) induziert.

 BfR-Risikoprofil: Allergien durch Methylisothiazolinon (MI) in Kosmetika möglich (Stellungnahme Nr. [20/2013]) 	
Betroffen sind	Allgemeinbevölkerung 
Wahrscheinlichkeit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung bei MI-haltigen kosmetischen Mitteln	Praktisch ausgeschlossen Unwahrscheinlich Möglich Wahrscheinlich Gesichert
Schwere der gesundheitlichen Beeinträchtigung bei MI-haltigen kosmetischen Mitteln	Keine Beeinträchtigung Leichte Beeinträchtigung [reversibel /irreversibel] Mittelschwere Beeinträchtigung bei Allergie gegen MI irreversibel Schwere Beeinträchtigung [reversibel /irreversibel]
Aussagekraft der vorliegenden Daten	Hoch: Die wichtigsten Daten liegen vor und sind widerspruchsfrei Mittel: Einige wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich Gering: Zahlreiche wichtige Daten fehlen oder sind widersprüchlich
E Kontrollierbarkeit durch Verbraucher [1]	Verzicht von Kosmetika, die die Substanz enthalten

Dunkelblau hinterlegte Felder kennzeichnen die Eigenschaften des in dieser Stellungnahme bewerteten Risikos (nähere Angaben dazu im Text der Stellungnahme Nr. [20/2013] des BfR vom [22. Januar 2013]).

Erläuterungen

Das Risikoprofil soll das in der BfR-Stellungnahme beschriebene Risiko visualisieren. Es ist nicht dazu gedacht, Risikovergleiche anzustellen. Das Risikoprofil sollte nur im Zusammenhang mit der Stellungnahme gelesen werden.

Zeile E - Kontrollierbarkeit durch Verbraucher

[1] – Die Angaben in der Zeile „Kontrollierbarkeit durch Verbraucher“ sollen keine Empfehlung des BfR sein, sondern haben beschreibenden Charakter. Das BfR hat in seiner Stellungnahme Handlungsempfehlungen abgegeben. Das BfR rät, auf europäischer Ebene Methylisothiazolinon (MI) unter Einbeziehung aktueller Studien neu zu bewerten.

Seit dem Jahr 2005 wird MI sowohl in wässrigen Verbraucherprodukten als auch in Kosmetika in zunehmendem Maße allein (ohne MCI) oder in Kombination mit anderen Konservierungsstoffen eingesetzt (Lundov et al. 2011). Die biozide Wirkung von MI ist geringer als die von MCI, deshalb ist die eingesetzte Konzentration meist höher (Garcia-Gavin und Goossens 2010). Die Sensibilisierung auf MI wird größtenteils einer Kreuzreaktion nach Sensibilisierung gegenüber MCI zugeschrieben. MI ist aber auch selbst ein Sensibilisierer, wie verschiedene Fälle berufsbedingter Kontaktdermatitis zeigen (Isaksson et al. 2004; Thyssen et al. 2006). Im Kosmetikbereich wurde über Fälle von allergischer Kontaktdermatitis auf MI als Folge der Benutzung von feuchtem Toilettenpapier berichtet (Garcia-Gavin et al. 2010).

Bisher wurden drei Studien zum Vorkommen von MI-Kontaktallergien veröffentlicht. In einer finnischen Studie wurden 10 821 Patienten über einen Zeitraum von drei Jahren (2006-2008) Patch-Tests mit MI unterzogen. Dabei rief MI allergische Reaktionen hervor, die Tendenz war steigend (von 0,9 % im Jahr 2006 auf 1,8 % im Jahr 2008; Ackermann et al. 2010). In einer dänischen Studie wurden 2 536 Patienten mit Dermatitis auf MI getestet (2006-2010; Lundov et al. 2010). 1,5 % dieses Patientenkollektivs zeigte eine Kontaktallergie gegenüber

MI. Eine Exposition gegenüber Kosmetika wurde für 32 % der Fälle als Grund festgestellt. Eine deutsche Studie des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) stellte fest, dass die Frequenz allergischer Reaktionen auf MI, das im Rahmen der Konservierungsmittel-Serie getestet wurde, von 1,9 % im Jahr 2009 auf 4,4 % im Jahr 2011 anstieg (Geier et al. 2012).

Einhergehend mit steigenden Zahlen von Sensibilisierungen auf MI wurde vom IVDK auch ein Anstieg der Sensibilisierungen auf MCI/MI beobachtet. Daten zeigen, dass der Anteil MI-positiver Patienten in der Gruppe der Patienten, die auf MCI/MI reagierten, zunahm, insbesondere bei Patienten, bei denen eine Unverträglichkeit auf Kosmetika zugrunde lag (Geier et al. 2012).

Die Autoren aller drei zitierten Studien fordern, MI in die Europäische Basislinien-Serie² einzuschließen, und die Prävalenz von Kontaktallergien auf MI in Europa engmaschig zu überwachen (Ackermann et al. 2010; Lundov et al. 2011; Geier et al. 2012). Gleichzeitig wird empfohlen, die Gesetzgebung in Bezug auf die Zulassung und Höchstmengen von MI in Kosmetika und Verbraucherprodukten zu überprüfen.

Auf Basis der vorhandenen Daten zum Anstieg von Kontaktallergien gegenüber MI ist eine gesundheitliche Gefährdung des Verbrauchers möglich. Daher empfiehlt das BfR, den SCCS zu beauftragen, seine Stellungnahme zu MI in kosmetischen Mitteln unter Einbeziehung der neuen epidemiologischen Daten zu reevaluieren.

Referenzen

Ackermann L, Aalto-Korte K, Alanko K, Hasan T, Jolanki Rm, Lammintausta K, Lauerma A, Laikkanen A, Liippo J, Riekkö R, Vuorela A-M, Rantanen T (2010) Contact sensitization to methylisothiazolinone in Finland – a multicentre study. *Contact Dermatitis* 64, 49-53.

Basketter DA, Gerberick GF, Kimber I (2001) Measurement of allergenic potency using the local lymph node assay. *Trends in Pharmacological Sciences* 22, 264-265

Bruze M, Fregert S, Gruvberger B, and Persson K (1987) Contact allergy to the active ingredients of Kathon® CG in the guinea pig. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 67: 315-320

Burnett CL, Bergfeld WF, Belsito DV, Klaassen CD, Marks JG Jr, Shank RC, Slaga TJ, Snyder PW, Alan Andersen F (2010) Final report of the safety assessment of methylisothiazolinone. *Int J Toxicol*. 29, 187S-213S.

Garcia-Gavin J, Vansina S, Kerre S, Naert A, Goossens A (2010) Methylisothiazolinone, an emerging allergen in cosmetics? *Contact Dermatitis* 63, 96-101.

Garcia-Gavin J, Goossens A (2010) Moist toilet paper: allergy to the nonhalogenated derivative methylisothiazolinone preservative alone. *Arch Dermatol* 146, 1187.

² Die Patch-Test-Basislinien-Serie ist das Minimal-Set von Kontaktallergenen, die in die Patch-Test-Diagnostik aller Patienten mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis eingeschlossen werden sollte. Sie detektiert die Mehrzahl der relevanten Kontaktallergene. [Bruze et al. (2005) *Contact Dermatitis* 52:24-28; Bruze et al. (2008), *Contact Dermatitis* 58:129-133].

Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W (2012) Recent increase in allergic reactions to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: is methylisothiazolinone the culprit? Contact Dermatitis 67, 334-341.

Isaksson M, Gruvberger B, Bruze M (2004) Occupational contact allergy and dermatitis from methylisothiazolinone after contact with wallcovering glue and after a chemical burn from a biocide. Dermatitis 15, 201-205

Lundov MD, Thyssen JP, Zachariae C, Johansen JD (2010) Prevalence and cause of methylisothiazolinone contact allergy. Contact Dermatitis 63, 164-167.

Lundov MD, Krongaard T, Menne TL, Johansen JD (2011) Methylisothiazolinone contact allergy: a review. Br J Dermatol 165, 1178-1182

Potter DW, Hazelton GA (1995) Evaluation of auricular lymph node cell proliferation in isothiazolone-treated mice. Fundamental and Applied Toxicology 24, 165-172

SCCNFP (2004) Opinion concerning methylisothiazolinone. SCCNFP/0805/04.
http://ec.europa.eu/health/archive/ph_risk/committees/sccp/documents/out270_en.pdf

SCCS (2009) Opinion on the mixture of 5-chloro-2-methylisothiazolin-3(2H)-one and 2-methylisothiazolin-3(2H)-one. SCCS/1238/09
http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_009.pdf

Thyssen J P, Sederberg-Olsen N, Thomsen J F, Menne T (2006) Contact dermatitis from methylisothiazolinone in a paint factory. Contact Dermatitis 54, 322-324.