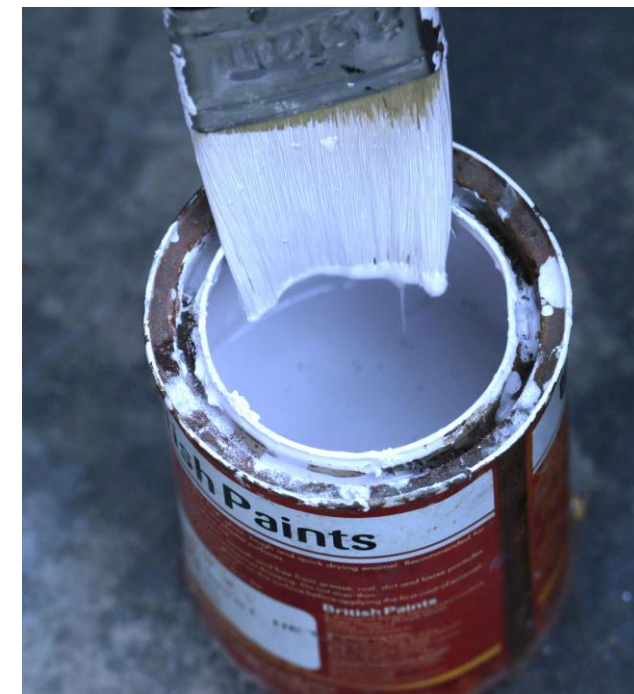


# Isothiazolinoner – en vanlig orsak till kontaktallergi hos målare

Maria Brendler-Lindqvist, ST-läkare,  
Arbets- och miljömedicin



Projektarbete inom yrkesdermatologi, november 2024

Handledare: Anna Winther, specialistläkare, Enheten för arbets- och miljödermatologi,  
Centrum för arbets- och miljömedicin, Stockholm

# Upplägg

- Kort om kontakteksem
- Isothiazolinoner (historik, förekomst, regelverk)
- Kontaktallergi mot isothiazolinoner generellt och bland målare
- Diagnostik, behandling, prevention (målare)

# Kontakteksem

- Ytlig inflammation i huden – primärt orsakad av en utifrån kommande påverkan
- Irritativt (2/3) och allergiskt kontakteksem (1/3)
- Händerna vanligaste lokaliseringen  
-årsprevalensen i befolkningen ca 10%
- Främsta riskfaktorer för handeksem är atopiskt eksem och **yrkesexponering**



Attribution: James Heilman, MD. Via Wikimedia Commons

# Kontakteksem bland målare



- Målare ett riskyrke för kontakteksem
- Utsatta för irritativa faktorer (rengöringsmedel, lösningsmedel, våtarbete) och allergiframkallande ämnen i produkter som färger, tapetlim, spackel, klister.
- Vanligaste allergener: konserveringsmedel (formaldehyder och formaldehydfrisättare, MDBGN, isothiazolinoner), epoxi, gummi (handskar)
- Under 2000-talet kraftig ökning av isothiazolinoner i kemiska produkter – idag vanligaste orsaken till arbetsrelaterat allergiskt kontakteksem bland målare.

# Vad är isothiazolinoner?

- Organiska föreningar med bakteriedödande egenskaper
- Används som konserveringsmedel i vattenbaserade produkter såsom färger, lim, skärvätskor, rengöringsprodukter och kosmetika.
- Första isothiazolinonerna upptäcktes på 60-talet, men MCI/MI funnits på marknaden sedan 1980-talet (Kathon<sup>®</sup>), först i kemiska produkter och från 1986 i kosmetika
- Hudsensibiliserande egenskaper
- Gradvis stärkt regelverk kring haltgränser och märkning



# Aktuellt regelverk

## Kosmetika

- MCI/MI och MI endast i rinse-off (2014, 2017), max 15 ppm
- Förekomst måste anges med INCI-namn



## Kemiska produkter (CLP-förordningen)

- Tillåtet utan haltbegränsning
- Ska märkas med H317 ("Kan orsaka allergisk hudreaktion") - haltgränser
- Tilläggsmärkning EUH208: "Innehåller [namn på allergiframkallande ämne] om 1/10 av haltgränsen

## Rengöringsprodukter

- Tillåtet utan haltbegränsning
- Förekomst måste anges oavsett koncentration (INCI namn)



# Haltgränser för märkning enligt CLP-förordningen

| Kemisk produkt, namn och förkortning                           | Haltgräns för märkning med H317 |
|----------------------------------------------------------------|---------------------------------|
| Benzisothiazolinone (BIT)                                      | 0.05 % (1998)                   |
| Methylchloroisothiazolinone (MCI)                              | Under utarbetande               |
| Methylisothiazolinone (MI)                                     | 15 ppm (2018)                   |
| Methylchloroisothiazolinone och Methylisothiazolinone (MCI/MI) | 15 ppm (2004)                   |
| Octylisothiazolinone (OIT)                                     | 15 ppm (2020)                   |
| Dichlorooctylisothiazolinone (DCOIT)                           | 15 ppm (2020)                   |
| Methylbenzisothiazolinone (MBIT)                               | 15 ppm (2020)                   |
| Butyl-benzisothiazolinone (BBIT)                               | 1% (2008)                       |
| Methyl trimethylene isothiazolinone (MTMIT)                    | 1% (2008)                       |

Lidén, C. et. al. Preservatives in non-cosmetic products: Increasing human exposure requires action for protection of health. Contact Dermatitis 2022; 87 (5): 389-405 and Lidén, C and White, IR: "Increasing non-cosmetic exposure and sensitization to isothiazolinones require action for prevention: Review. Contact Dermatitis. 2024; 90 (5): 445-57

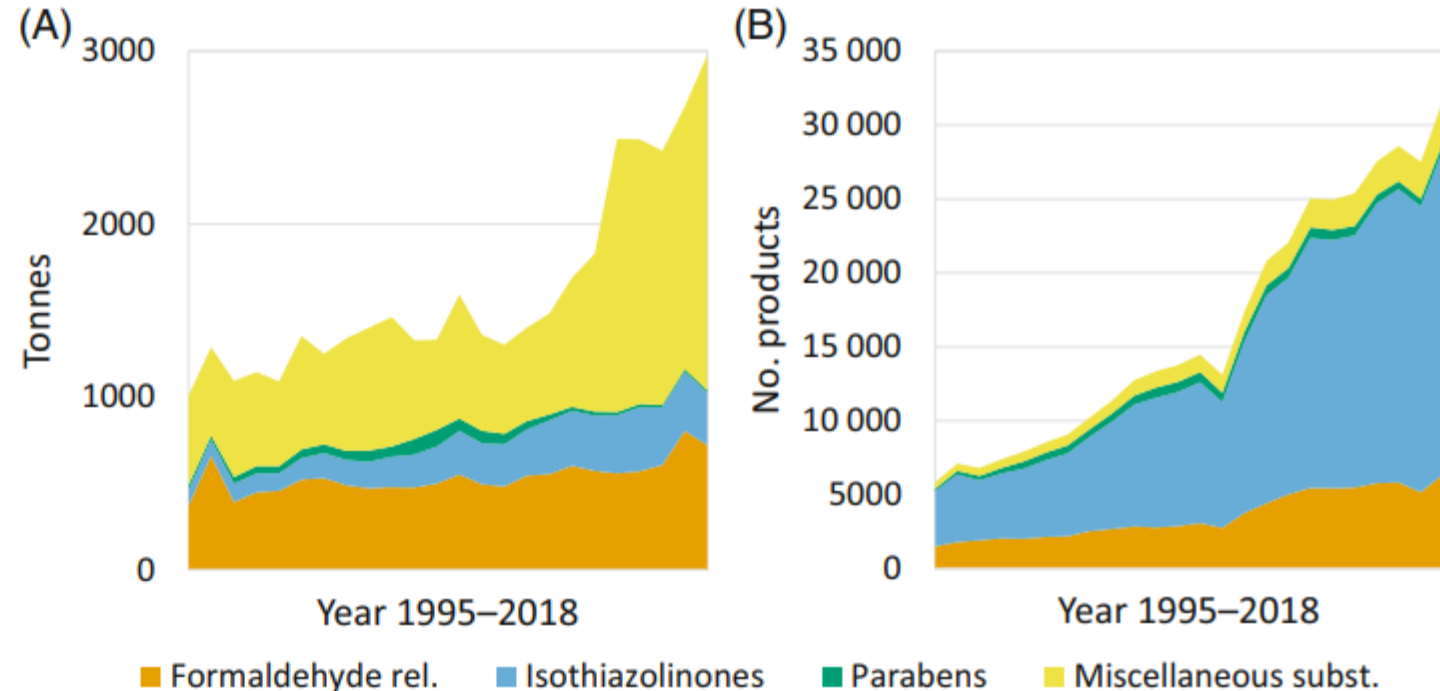
# Förekomst i målarfärg och andra kemiska produkter

| Ämne  | Andel av utvalda isothiazolinoner i 60 målarfärger inköpta i Danmark, Frankrike, Tyskland, Sverige och Storbritannien år 2016 (Thomsen et al, 2017 ) |              |
|-------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
|       | Andel av undersökta färger som innehåller ämnet (%)                                                                                                  | Range (ppm)  |
| BIT   | 88                                                                                                                                                   | 0.4 – 331    |
| MCI   | 20                                                                                                                                                   | 0.5 – 3.5    |
| MI    | 92                                                                                                                                                   | 1.1 – 142.7  |
| OIT   | 27                                                                                                                                                   | 0.03 – 16    |
| DCOIT | 50                                                                                                                                                   | 0.01 – 156.2 |

Thomsen, AV. et. al; "Isothiazolinones are still widely used in paints purchased in five European countries: a follow-up study. Contact Dermatitis. 2018; 78 (4): 246-53

# Konserveringsmedel i icke-kosmetiska produkter i Sverige

**FIGURE 1** Use of selected skin sensitizing preservatives in non-cosmetic products during 1995–2018. Stacked areas displayed by substance groups as (A) tonnes and (B) number of products. Based on annual reports by companies to the Swedish Products Register on import and manufacture. The groups include formaldehyde (<1%) and 5 formaldehyde releasers; 6 isothiazolinones; 5 parabens; and 4 miscellaneous substances (glutaral, IPBC, MDBGN (DBDCB) and phenoxyethanol). The substances are, on regular basis, internationally used for diagnostic patch testing



- Målarfärg största produktkategorin som innehöll de studerade konserveringsmedlen, följt av klister, kitt, fogmassa och rengöringsprodukter. Vanligaste konserveringsmedlen i målarfärg BIT, MI och MCI/MI

# Prevalens av kontaktallergi mot isothiazolinoner

- Sensibilisering för MCI/MI och MI i den generella befolkningen har för MI/MCI uppskattats till 0.5% (icke-klinisk population<sup>1</sup>) och för MI 6% (range 2.6-13%, klinisk population<sup>2</sup>)
- Betydligt högre prevalens av kontaktallergi mot isothiazolinoner bland målare jmf med allmän befolkningen.
  - Mose et al (2012)<sup>3</sup>: MCI/MI 10% vs 1% bland icke-målare. MI 27%, OIT 25%, BIT 19%. Klinisk population, hudallergimottagningar i Danmark 2001-2010.
  - Schubert et al (2021)<sup>4</sup>: MI 22% (vs ca 5% och 4.5%), MCI/MI 12% (vs ca 4% och 3.3%), BIT 6,8%, OIT 6,3%. Klinisk population, hudkliniker i Tyskland, Schweiz och Österrike, 2000-2019. Jmf med dels övriga manliga patienter, dels friska, manliga målare

1) Diepgen, TL. Et. Al. "Prevalence of contact allergy in the general population in different European regions. Br J Dermatol. 2016; 174(2): 319-29

2) Schwensen, Jf. EtI. Al. "The epidemic of methylisothiazolinone: a European prospective study. Contact Dermatitis. 2017; 76(5):272-9

3) Mose AP, et. Al. "Occupational contact dermatitis in painters: an analysis of patch test data from the Danish Contact Dermatitis Group. Contact Dermatitis. 2012;67(5):293-7

4) Schubert, S. et. Al. "Occupational contact dermatitis in painters and varnishers: Data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK), 2000 to 2019. Contact Dermatitis. 2021;85(5):494-502

## Svensk studie från 2024 av yrkesaktiva målare (enkät + lapptest):

- Högre andel med eksem som debuterat i vuxen ålder jmf med elektriker.
- Högre andel med med positiva lapptest mot undersökta isothiazolinoner jmf med lapptestade kontroller

**TABLE 2** Adult-onset eczema: painters versus electricians (control group).

| Adult-onset eczema—location | Painters (%) | Electricians (%) | OR (95% CI)   |
|-----------------------------|--------------|------------------|---------------|
| Face                        | 14           | 10               | 1.3 (0.8–2.1) |
| Extremities                 | 15           | 9                | 1.6 (0.9–2.6) |
| Hand                        | 9            | 4                | 1.9 (0.9–3.8) |
| Face/extremities/hand       | 26           | 18               | 1.4 (1.0–2.1) |

Abbreviations: CI, confidence interval; OR, odds ratio.

**TABLE 4** Patch testing results: painters versus registry patients.<sup>a</sup>

| Tested IT | Painters with positive test reaction, % | Registry patients with positive test reaction, % | OR (95% CI)   |
|-----------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------|---------------|
| MCI/MI    | 1.4                                     | 1.3                                              | 1.1 (0.02–10) |
| MI        | 4.3                                     | 1.0                                              | 4.3 (0.6–26)  |
| BIT       | 8.7                                     | 4.4                                              | 2.1 (0.6–5.7) |
| OIT       | 2.9                                     | 0.8                                              | 3.8 (0.3–34)  |
| Any IT    | 13                                      | 6.0                                              | 2.3 (0.9–5.6) |

Note: Painters, *n* = 69; registry patients, *n* = 385.

Abbreviations: BIT, benzisothiazolinone; CI, confidence interval; IT, isothiazolinone; MCI, methylchloroisothiazolinone; MI, methylisothiazolinone; OIT, octylisothiazolinone; OR, odds ratio.

<sup>a</sup>Department of Occupational and Environmental Dermatology.

# Kontaktallergi mot isothiazolinoner – klinisk presentation

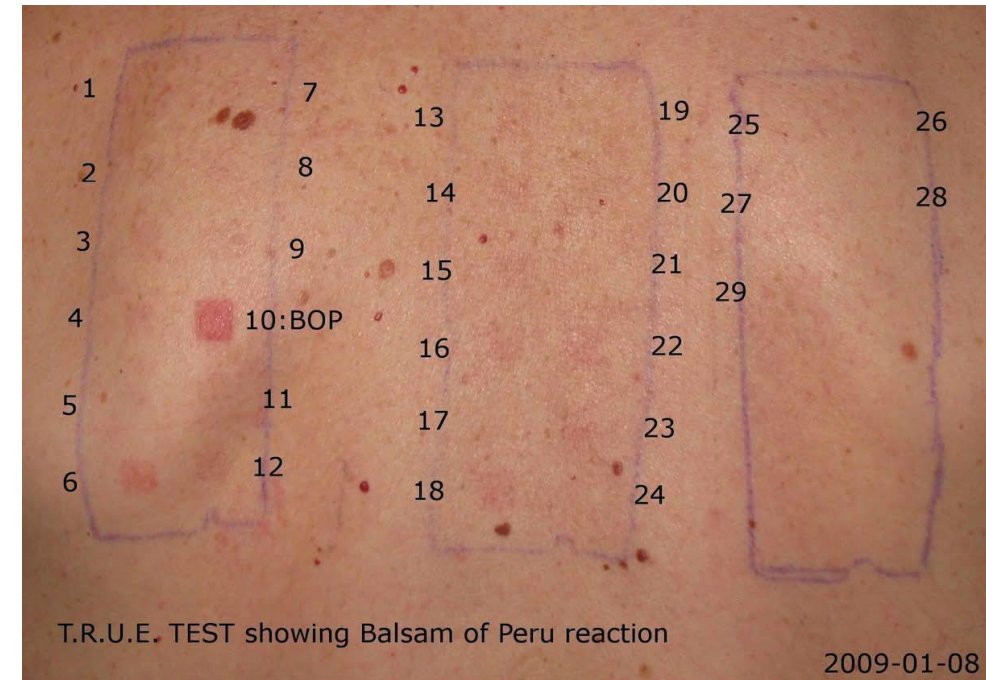
- Händerna vanligaste lokaliseringen för allergiskt kontakteksem mot MI i befolkningen, följt av ansiktet – liknande bland målare
- Eksem efter luftburen exponering möjlig
  - Flera fallrapporter om eksem i ansikte, nacke, överkropp och extremiteter efter luftburen exponering för målarfärg (MI och/eller MCI) <sup>1</sup>
  - Experimentell studie påvisat mätbara nivåer i luften av MI, MCI och BIT upp till 42 dagar efter applicering av målarfärg<sup>2</sup>
  - Majoriteten redan sensibiliserade individer – primär sensibilisering oklart
  - Endast ett fåtal rör yrkesmässig exponering
- Rapporter om luftvägssymptom (hosta, mucosa besvär) - ej påvisat att kunna orsaka astma! <sup>1</sup>

1) För referenser, se slide i slutet av presentationen

2) Lundov MD, Kolarik B, Bossi R, Gunnarsen L, Johansen JD. Emission of isothiazolinones from water-based paints. Environ Sci Technol. 2014;48(12):6989-94.

# Utredning

- Misstänkt kontaktallergi utreds med epikutantest – remiss till dermatolog eller yrkesdermatolog
- Utredning för kontaktallergi ska övervägas vid eksem som inte läkare på > 3 månader trots behandling
- MCI/MI ingår i svensk basserie som testas för vid alla hudkliniker. BIT ingår i tilläggsserien (inkluderad i europeisk basserie från 2023). OIT i målarserien.



# Behandling - rådgivning

- Vid påvisad kontaktallergi är rådet att undvika hudkontakt med ämnet
- För målare kan byte av yrke bli nödvändigt
- Yrkeseksem dålig prognos<sup>1</sup>
- Anmäl arbetsskada

I internationella uppskattningar utgör kontakteksem 10-30% av yrkessjukdomar  
Sverige 2020: 28 fall godkända av AFA (7e vanligaste)  
Danmark 2021: 2671 anmälda fall (11% av alla anmälda), 63% godkända

- 1) Lindberg, M. et. Al. Handeksem en folksjukdom som påverkar livskvalitet och arbetsförmåga". Läkartidningen 04/2013
- 2) AFA "Vad är det som ger utslag? Arbetssjukdomar orsakade av eksem. September 2022

# Förebyggande åtgärder

- Minskad användning - försök pågår att hitta alternativa metoder för konservering (ex strikt hygien, ökat pH-värde, kemisk deaktivering?) – men kan också innebära risker!
- Strängare krav på märkning – påverkar förekomst och ökar möjligheten att undvika sensibilisering

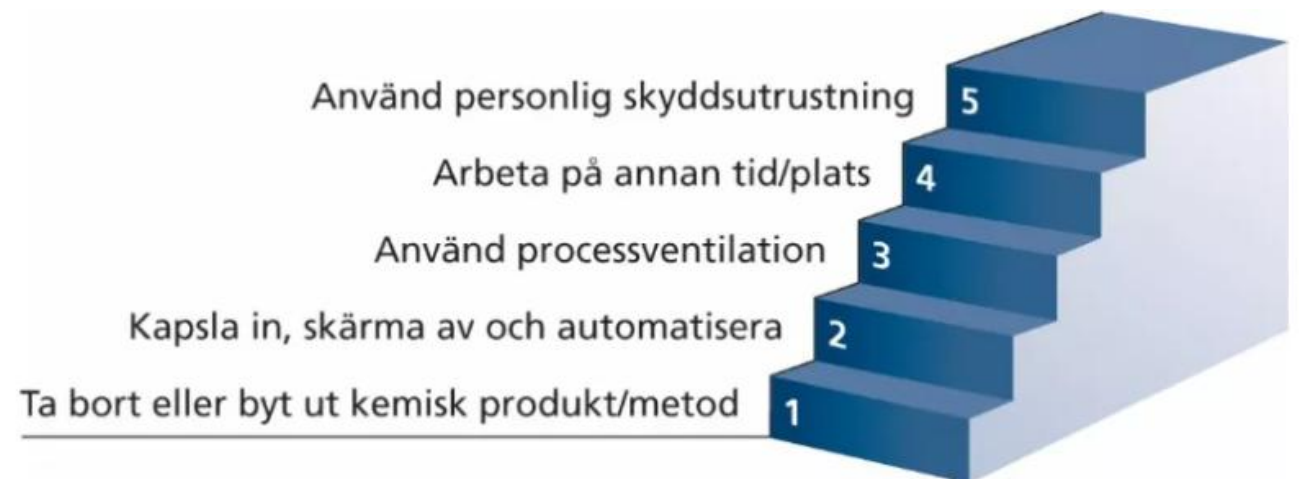


Bild från hr-webben.lu.se. Lunds universitet.

# Förebyggande åtgärder, forts.



- Öka kunskapen
- Skyddsutrustning med täckande kläder och handskar (handskrådgivning)
- Ta hand om huden på jobbet och privat!
  - Undvik fukt, kyla, värme, kemikalier
  - Återfukta

# Företagshälsovården – Att tänka på!

- Information till riskgrupper, info om åtgärder för att minimera risker på arbete och fritid (skyddsutrustning, handskrådgivning)
- Fråga om hudsymptom vid hälsokontroller/medicinska kontroller. Utred vid behov
- Allergiutredning vid långvariga eksem (> 3 mån), eller tidigare om misstanke, eliminera exponering vid konstaterad allergi

# Tips på användbara länkar:

<https://www.camm.regionstockholm.se/var-verksamhet/amnesomraden/personlig-skyddsutrustning/handskradgivning/>

<https://astmaoallergiforbundet.se/astma-och-allergivanliga-produkter/>

<https://ssdv.se/kunskap-samling/dermatologisk-kirurgi-och-onkologi/radlappar/>

(Svenska sällskapet för arbets- och miljödermatologi (SSAMD) – rådappar riktade till patienter som fått påvisad kontaktallergi)

# Referenser - Eksem efter luftburen exponering för isothiazolinoner:

Amsler E, Aerts O, Raison-Peyron N, Debons M, Milpied B, Giordano-Labadie F, et al. Airborne allergic contact dermatitis caused by isothiazolinones in water-based paints: a retrospective study of 44 cases. *Contact Dermatitis*. 2017;77(3):163-70.

Breuer K, Uter W, Geier J. Epidemiological data on airborne contact dermatitis - results of the IVDK. *Contact Dermatitis*. 2015;73(4):239-47.

Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2019;33(2):267-76.

Kaae J, Menne T, Thyssen JP. Presumed primary contact sensitization to methylisothiazolinone from paint: a chemical that became airborne. *Contact Dermatitis*. 2012;66(6):341-2.

Kerre S, Aerts O. Disfiguring angioedema-like airborne dermatitis from methylisothiazolinone in paints: About time to regulate? *Contact Dermatitis*. 2021;85(5):578-9.

Tokunaga M, Fujii H, Okada K, Kagemoto Y, Nomura T, Tanioka M, et al. Occupational airborne contact dermatitis by isothiazolinones contained in wall paint products. *Allergol Int*. 2013;62(3):395-7.

Aerts O, Cattaert N, Lambert J, Goossens A. Airborne and systemic dermatitis, mimicking atopic dermatitis, caused by methylisothiazolinone in a young child. *Contact Dermatitis*. 2013;68(4):250-1.

# Referenser - Luftvägssymptom efter exponering för isothiazolinoner:

Amsler E, Aerts O, Raison-Peyron N, Debons M, Milpied B, Giordano-Labadie F, et al. Airborne allergic contact dermatitis caused by isothiazolinones in water-based paints: a retrospective study of 44 cases. Contact Dermatitis. 2017;77(3):163-70.

Bohn S, Niederer M, Brehm K, Bircher AJ. Airborne contact dermatitis from methylchloroisothiazolinone in wall paint. Abolition of symptoms by chemical allergen inactivation. Contact Dermatitis. 2000;42(4):196-201.

Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and update. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2019;33(2):267-76.

Lundov MD, Friis UF, Menne T, Johansen JD. Methylisothiazolinone in paint forces a patient out of the apartment. Contact Dermatitis. 2013;69(4):252-3.

Lundov MD, Mosbech H, Thyssen JP, Menne T, Zachariae C. Two cases of airborne allergic contact dermatitis caused by methylisothiazolinone in paint. Contact Dermatitis. 2011;65(3):176-9.

## **Case angående misstänkt debut av astma efter exponering för isothiazolinoner i fabrik**

Bourke SJ, Convery RP, Stenton SC, Malcolm RM, Hendrick DJ. Occupational asthma in an isothiazolinone manufacturing plant. Thorax. 1997;52(8):746-8.

# Slutsatser

- Isothiazolioner vanligt förekommande i målarfärg och andra produkter som målare exponeras för
- Målare har en ökad risk för kontaktallergi mot isothiazolinoner
- Krav på märkning har skärpts men medvetenhet om risken för kontaktallergi behöver öka