

Beata Kręcisz

Dorota Chomiczewska-Skóra

Marta Kieć-Świerczyńska

KONSERWANTY JAKO ISTOTNE CZYNNIKI ETIOLOGICZNE ALERGICZNEGO KONTAKTOWEGO ZAPALENIA SKÓRY

PRESERVATIVES AS IMPORTANT ETIOLOGIC FACTORS OF ALLERGIC CONTACT DERMATITIS

Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera / Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, Poland
Pracownia Dermatologii / Dermatology Unit

STRESZCZENIE

Wstęp: Konserwanty zawarte w kosmetykach i wielu innych produktach przemysłowych mogą być przyczyną alergicznego kontaktowego zapalenia skóry. Celem pracy było określenie częstości uczulenia na wybrane konserwanty u kolejnych pacjentów Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi diagnozowanych z powodu kontaktowego zapalenia skóry oraz ustalenie, czy osoby uczulone na formaldehyd reagują jednocześnie na donory formaldehydu. **Materiał i metody:** U 405 osób (308 kobiet, 97 mężczyzn), diagnozowanych w latach 2011–2013, przeprowadzono serię testów płatkowych z 13 środkami konserwującymi (mieszanina parabenów, formaldehyd, Quaternium 15, mieszanina chlorometyloizotiazolinon/metyloizotiazolinon, metyloizotiazolinon, metylo-dibromo-glutaronitryl, diazolidynylococznik, imidazolidynylococznik, DMDM hydantoina, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol, butylokarbaminian jodopropynyli, chlorek benzalkonium, pirosiarczan sodowy – prod. Chemotechnique Diagnostics, Szwecja). **Wyniki:** U 405 pacjentów stwierdzono 74 dodatnie wyniki testów płatkowych, w tym 52 u kobiet. Uczulenie na przynajmniej jeden z badanych konserwantów zaobserwowano u 47 osób (11,6%), w tym 34 kobiet (11%) i 13 mężczyzn (13,4%). Najczęściej uczulał metyloizotiazolinon (4,7%, w tym 5,2% kobiet, 3,1% mężczyzn), a najrzadziej parabeny, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol i imidazolidynylococznik (0,2%). Czternaście osób (3,4%), w tym 10 kobiet (3,2%) i 4 mężczyzn (4,1%), było uczulonych na formaldehyd lub/i donory formaldehydu. Aż u 11 z nich (78,6%) uczulenie miało charakter jednoważny. U 13 osób (3,2% ogółu badanych) uczulenie na konserwanty mogło mieć charakter zawodowy. **Wnioski:** Środki konserwujące, szczególnie pochodne izotiazolinonu, są istotnymi czynnikami przyczynowymi alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, w tym o pochodzeniu zawodowym. Osoby uczulone na formaldehyd mogą reagować jednocześnie na niektóre donory formaldehydu, ale reakcja ta zachodzi stosunkowo rzadko. Med. Pr. 2015;66(3):327–332

Słowa kluczowe: metyloizotiazolinon, alergiczne kontaktowe zapalenie skóry, konserwanty, testy płatkowe, zawodowe zapalenie skóry

ABSTRACT

Background: Preservatives present in cosmetics and other industrial products can cause allergic contact dermatitis. The aim of the study was to assess the frequency of allergy to selected preservatives in consecutive patients examined due to contact dermatitis in the Nofer Institute of Occupational Medicine, Łódź, and to establish whether individuals sensitized to formaldehyde react simultaneously to formaldehyde releasers. **Material and Methods:** A group of 405 patients (308 females and 97 males) was examined in 2011–2013. In all participants patch tests with a series of 13 preservatives (paraben mix, formaldehyde, Quaternium 15, chloromethylisothiazolinone/methylisothiazolinone mix, methyl-dibromoglutaronitrile, diazolidinyl urea, imidazolidinyl urea, DMDM hydantoin, 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol, iodopropinyl butylcarbamate, benzalkonium chloride, sodium metabisulfite, produced by Chemotechnique Diagnostics, Sweden) were performed. **Results:** Of the 405 patients 74 (including 52 females) showed positive results of patch tests. Contact allergy to at least 1 preservative was noted in 47 (11.6%) patients, including 34 (11%) females and 13 (13.4%) males. Methylisothiazolinone proved to be the most frequent sensitizer – 4.7% (5.2% females, 3.1% males) while parabens, 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol and imidazolidinyl urea (0.2%) were found to be the least frequent. Fourteen (3.4%) participants, 10 women and 4 men, were allergic to formaldehyde and/or formaldehyde releasers. In 11 (78.6%) of them monovalent hypersensitivity was observed. In 13 (3.2% of the examined group) patients allergy to preservatives might have been of occupational origin. **Conclusions:** Preservatives, particularly isothiazolinones, are significant causal factors of allergic contact dermatitis, including occupational cases. Individuals sensitized to formaldehyde may react simultaneously to formaldehyde releasers, however, such reactions are relatively rare. Med Pr 2015;66(3):327–332

Key words: methylisothiazolinone, allergic contact dermatitis, preservatives, patch tests, occupational dermatitis

Autorka do korespondencji / Corresponding author: Beata Kręcisz, Instytut Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera, Pracownia Dermatologii, ul. św. Teresy 8, 91-348 Łódź, e-mail: beata.kręcisz@gmail.com
Nadesłano: 11 grudnia 2014, zatwierdzono: 9 kwietnia 2015

WSTĘP

Konserwantami są substancje chemiczne dodawane do kosmetyków, chłodziw, środków czystości, materiałów budowlanych i innych w celu zahamowania rozwoju drobnoustrojów. Najczęściej wykorzystywane są estry kwasu paraaminobenzoowego (parabeny, nipaginy, aspetyny), formaldehyd i donory formaldehydu (Quaternium 15, imidazolidynylomocznik – Germall 115, diazolidynylomocznik – Germall II, DMDM hydantoina, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol) oraz izotiazolinony (chlorometyloizotiazolinon/metyloizotiazolinon – MCI/MI, metyloizotiazolinon – MI). Donory formaldehydu to związki chemiczne rozpuszczalne w wodzie, które w wyniku hydrolizy uwalniają formaldehyd i mogą być źródłem tzw. utajonego formaldehydu. Z doniesień literaturowych wynika, że konserwanty mogą odgrywać istotną rolę jako czynniki etiologiczne alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, w tym pochodzenia zawodowego [1,2].

Celem niniejszej pracy było określenie u pacjentów Instytutu Medycyny Pracy im. prof. J. Nofera w Łodzi (IMP) diagnozowanych z powodu kontaktowego zapalenia skóry częstości uczulenia na najczęściej stosowa-

ne konserwanty oraz ustalenie, czy osoby uczulone na formaldehyd wykazują jednocześnie reakcje alergiczne na donory formaldehydu.

MATERIAŁ I METODY

W latach 2011–2013 w IMP zostało diagnozowanych 405 osób z podejrzeniem kontaktowego zapalenia skóry (308 kobiet, 97 mężczyzn) w wieku 18–66 lat (średnia wieku dla kobiet: 45 lat, dla mężczyzn: 51 lat). U wszystkich przeprowadzono serię testów płatkowych ze środkami konserwującymi (prod. Chemotechnique Diagnostics, Szwecja) (tab. 1), z zastosowaniem komór typu IQ Chambers (prod. Chemotechnique Diagnostics, Szwecja). Należy podkreślić, że w czasie rozpoczynania badań z 13 użytych konserwantów tylko 5 występowało w składzie Europejskiej Serii Podstawowej tego producenta, używanej jako przesiewowy zestaw do diagnostyki alergii kontaktowej. Badania wykonano zgodnie z zasadami The International Contact Dermatitis Research Group (Międzynarodowej Grupy Badającej Wyprysk Kontaktowy). Odczytów dokonywano po 48 i 96 godzinach od aplikacji testów na skórę pleców.

Tabela 1. Środki konserwujące zastosowane w badaniu
Table 1. Preservatives used in the study

Konserwant Preservative	Stężenie Concentration [%]	Podłoże Vehicle
Mieszanina parabenów / Paraben mix (ESP)	16,00	wazelina / petrolatum
Formaldehyd / Formaldehyde (ESP)	1,00	woda / water
Quaternium 15 (ESP)	1,00	wazelina / petrolatum
Chlorometyloizotiazolinon/metyloizotiazolinon / / Chloromethylisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI) (ESP)	0,01	woda / water
Metyloizotiazolinon / Methylisothiazolinone (MI)	0,02	woda / water
Metylodibromoglutaronitryl / Metyldibromoglutaronitrile (ESP)	0,50	wazelina / petrolatum
Diazolidynylomocznik / Diazolidinyl urea (Germall II)	2,00	wazelina / petrolatum
Imidazolidynylomocznik / Imidazolidinyl urea (Germall 115)	2,00	wazelina / petrolatum
DMDM hydantoina / DMDM hydantoin	2,00	woda / water
2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol / 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol (Bronopol)	0,25	wazelina / petrolatum
Butylokarbaminian jodopropynyli / Iodopropynyl butylcarbamate	0,20	wazelina / petrolatum
Chlorek benzalkonium / Benzalkonium chloride	0,10	woda / water
Pirosiarczan sodowy / Sodium metabisulfite	1,00	wazelina / petrolatum

WYNIKI

U 405 pacjentów stwierdzono 74 dodatnie wyniki testów płatkowych, w tym 52 u kobiet. Aż 40 (54%) dodatnich wyników odnotowano w przypadku konserwantów niewchodzących w skład Europejskiej Serii Podstawowej. Uczulenie na przynajmniej jeden z badanych konserwantów zaobserwowano u 47 osób (11,6%), w tym u 34 kobiet (11%) i 13 mężczyzn (13,4%). Wyniki dodatnich testów przedstawiono w tabeli 2. Najczęściej uczuwały konserwanty z grupy izotiazolinonów.

Czternaście osób (3,4%), w tym 10 kobiet (3,2%) i 4 mężczyzn (4,1%), było uczulonych na formaldehyd i/lub donory formaldehydu. Aż u 11 z nich (78,6%) uczulenie miało charakter jednoważny. Tylko 1 kobieta uczulona na formaldehyd reagowała również na 2 uwalniacze formaldehydu (Quaternium 15 i DMDM hydantoinon). Pozostałe 2 kobiety, u których nie stwierdzono uczulenia na formaldehyd, reagowały na 2 donory formaldehydu jednocześnie (Germall II – DMDM hydantoina, Germall II – Germall 115).

U 13 osób (3,2% ogółu badanych) uczulenie na konserwanty mogło mieć charakter zawodowy. Stwierdzo-

no je u kosmetyczek, fryzjerek, pielęgniarek, malarza budowlanego, murarza-tynkacza, artysty plastyka, mechanika samochodowego, ślusarza i rolniczki.

OMÓWIENIE

Uzyskane wyniki badań wskazują, że środki konserwujące stosowane do produkcji kosmetyków, środków czystości, materiałów budowlanych, chłodziw i innych są istotnymi czynnikami przyczynowymi alergicznego kontaktowego zapalenia skóry. Wśród ogółu badanych 11,6% było uczulonych na przynajmniej jeden konserwant. Najmniej odczynów dodatnich stwierdzono z mieszaniną parabenów, 2-bromo-2-nitropropano-1,3-diolem i Germallem 115 (0,2%), a najwięcej z MI (4,7%) i mieszaniną MCI/MI (3,5%). Uczulenie na pozostałe konserwanty dotyczyło 0,5–2,2% badanych i wyniki te były zgodne z danymi uzyskanymi w innych ośrodkach europejskich [3]. Analiza wyników niniejszego badania wykazała, że zastosowanie do diagnostyki kontaktowego zapalenia skóry wyłącznie Europejskiej Serii Podstawowej jest niewystarczające, ponieważ aż 54% dodatnich

Tabela 2. Dodatnie wyniki testów płatkowych z zestawem konserwantów po 96 godzinach od aplikacji
Table 2. Positive results of patch tests with conservatives series 96 h after application

Konserwant Preservative	Badani Respondents [n (%)]		
	kobiety females (N = 308)	mężczyźni males (N = 97)	ogółem total (N = 405)
Mieszanina parabenów / Paraben mix	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
Formaldehyd / Formaldehyde	6 (1,9)	1 (0,8)	7 (1,7)
Quaternium 15	4 (1,3)	1 (1,0)	5 (1,2)
Chlorometyloizotiazolinon/metyloizotiazolinon / / Chloromethylisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI)	11 (3,6)	3 (3,1)	14 (3,5)
Metylodibromoglutaronitryl / Methylidibromoglutaronitrile	4 (1,3)	3 (3,1)	7 (1,7)
Diazolinydylomocznik / Diazolidinyl urea (Germall II)	2 (0,6)	0 (0,0)	2 (0,5)
2-bromo-2-nitropropano-1,3-diol / 2-bromo-2-nitropropane-1,3-diol (Bronopol)	0 (0,0)	1 (1,0)	1 (0,2)
Imidazolidynylo-mocznik / Imidazolidinyl urea (Germall 115)	1 (0,3)	0 (0,0)	1 (0,2)
DMDM hydantoinon / DMDM hydantoin	2 (0,6)	1 (1,0)	3 (0,7)
Butylokarbaminian jodopropynyli / Iodopropynyl butylcarbamate	1 (0,3)	1 (1,0)	3 (0,7)
Metyloizotiazolinon / Methylisothiazolinone (MI)	16 (5,2)	3 (3,1)	19 (4,7)
Chlorek benzalkonium / Benzalkonium chloride	1 (0,3)	1 (1,0)	2 (0,5)
Pirosiarczan sodowy / Sodium metabisulfite	3 (1,0)	6 (6,2)	9 (2,2)

odczynów odnotowano z konserwantami niewchodzącymi w jej skład.

Schnuch i wsp. [4] podkreślają, że w celu określenia ryzyka uczuleń wywołanego przez dany związek chemiczny należy wziąć pod uwagę nie tylko częstość uczuleń w populacji, ale również wielkość ekspozycji. Uwzględniając powyższe, ww. autorzy przeprowadzili analizę składu jakościowego 3541 produktów kosmetycznych z grupy pozostających na skórze, określili w tej grupie kosmetyków liczbę produktów zawierających poszczególne konserwanty oraz uzyskali dodatkowe wyniki testów płatkowych z konserwantami u prawie 18 000 badanych. Na tej podstawie wykazali, że parabeny należą do środków konserwujących o niskim ryzyku wywołania alergii kontaktowej, metyloizotiazolinon do konserwantów o średnim ryzyku, a chlorometyloizotiazolinon obarczony jest wysokim stopniem ryzyka.

Mimo to wyniki zarówno niniejszego badania, jak i badań innych autorów [5,6] wykazały, że to MI – który występuje w produktach przemysłowych i kosmetykach samodzielnie lub w mieszaninie z chlorometyloizotiazolinonem (MCI/MI) – jest środkiem konserwującym, który w ostatnim czasie najczęściej powoduje uczulenia. W niektórych krajach mówi się wręcz o wybuchu „epidemii” alergii kontaktowej [5,6]. Największy wzrost częstości uczuleń obserwowano m.in. w Hiszpanii i Finlandii [6,7]. W badaniach brytyjskich częstość uczulenia na MI w latach 2010–2013 wzrosła kilkakrotnie [8]. W 2010 r. uczulenie to występowało u 1,7% badanych, a w 2013 już u 11,1%.

Wyniki niniejszego badania dotyczące częstości uczuleń na MI są bardziej zbliżone do danych pochodzących z German Contact Dermatitis Research Group (Niemieckiej Sieci Badającej Wyprysk Kontaktowy) i z Danii, gdzie częstość uczulenia wynosiła odpowiednio: 4,4% i 3,7% [9,10]. Przyczyny gwałtownego wzrostu uczuleń na MI wiążą się z początkiem XXI w., kiedy ten konserwant został na szeroką skalę i bez limitu stężenia wprowadzony do wyrobów przemysłowych, m.in. farb budowlanych, klejów do tapet, lakierów, chłodziw, smarów, środków czystości i detergentów. Zwiększona ekspozycja spowodowała pojawienie się uczuleń o pochodzeniu zawodowym [11,12]. Obserwowano je m.in. u pielęgniarek, malarzy, tokarzy, mechaników, pracowników gastronomii, personelu sprzątającego, fryzjerów i kosmetyczek.

Mimo obecności MI w wielu produktach za najistotniejsze źródło zawodowego narażenia uważane są farby budowlane [13]. Wśród pacjentów IMP zawodowy charakter alergicznego kontaktowego zapalenia

skóry stwierdzono u fryzjerki, kosmetyczki i malarza budowlanego. Rozważając zawodową etiologię uczulenia, warto podkreślić, że MI według badań Espasandín-Arias i wsp. [14] może przenikać przez rękawiczki lateksowe, które w związku z tym nie zabezpieczają w pełni przed kontaktem z tym konserwantem. Stosowanie tego typu rękawic podczas pracy związanej z ekspozycją na MI nie może więc wykluczać możliwości rozpoznania zawodowej etiologii tego uczulenia.

Kolejną przyczyną wzrostu częstości uczuleń było wprowadzenie MI w 2005 r. do kosmetyków zmywalnych i pozostających na skórze w dopuszczalnym stężeniu 0,01% (100 ppm) [15]. Oznaczało to ponad 25-krotny wzrost stężenia MI w produkcie w stosunku do wcześniej używanej mieszaniny MCI/MI, w której stężenie MI wynosiło 3,75 ppm [16]. Obecnie kosmetyki z uwagi na powszechność stosowania są uważane za główne źródło pozazawodowej ekspozycji na ten konserwant [8].

Po wprowadzeniu z końcem lat 80. XX w. przepisów określających maksymalne stężenie MCI/MI – w produktach przemysłowych do 55 ppm, a w wyrobach kosmetycznych do 15 ppm [17] – częstość uczuleń na ten konserwant w krajach europejskich ustabilizowała się i wynosiła średnio 2,2% [18]. W ostatnich latach [1], co potwierdzają wyniki niniejszego badania, następuje wzrost częstości uczuleń na tę mieszaninę. U 3,5% pacjentów stwierdziliśmy dodatkowe testy. Być może obserwowany wzrost wynika z narastającej liczby uczuleń na sam MI wchodzący w skład tego produktu [3].

Częstość uczulenia na formaldehyd u badanych osób wynosiła 1,7% i była znacznie niższa w odniesieniu do wyników uzyskanych w IMP w latach 1996–2009 [19]. Wówczas w grupie 4433 osób uczulenie stwierdzono u 5,6%. Z kolei analiza trendu częstości uczuleń w latach 1996–2009 wykazała statystycznie istotny spadek.

W krajach europejskich częstość uczulenia na formaldehyd kształtuje się w przedziale 2–3% [2]. Monitorowanie częstości uczulenia jest ważne, ponieważ u osób z nadwrażliwością na ten związek chemiczny często obserwuje się przewlekły przebieg schorzenia, który tłumaczy się m.in. trudnym do zrealizowania całkowitym unikaniem ekspozycji. Formaldehyd występuje w kosmetykach, środkach czystości i materiałach przemysłowych (takich jak kleje, farby, lakiery, chłodziwa). Część z tych produktów może być konserwowana nie formaldehydem bezpośrednio, ale związkami chemicznymi uwalniającymi formaldehyd.

Wśród badaczy występują różnice zdań dotyczące konieczności unikania przez osoby uczulone na

formaldehyd kontaktu z donorami formaldehydu, ponieważ reakcje alergiczne mogą być wywoływane uwalnianym formaldehydem i/lub samymi donorami. Jedni autorzy sugerują, że dla uczulonych na formaldehyd wystarczające jest unikanie kontaktu tylko z tymi donorami, w przypadku których uzyskano dodatnie wyniki testów [20], natomiast inni uważają, że osoby te nie powinny mieć kontaktu z żadnymi donorami formaldehydu [21–23].

W niniejszym badaniu 78,6% pacjentów miało uczulenie jednoważne w grupie formaldehydu i jego donorów. Tylko 1 osoba uczulona na formaldehyd reagowała również na 2 donory formaldehydu, a pozostałe 2 osoby były uczulone na donory formaldehydu bez reakcji na sam formaldehyd. Stwierdzenie, że osoby uczulone na formaldehyd powinny unikać kontaktu z wszystkimi donorami formaldehydu, wydaje się więc nadmierną ostrożnością, która może powodować problemy w życiu zawodowym i pozazawodowym. Rozsądnym rozwiązaniem jest przeprowadzenie u osób uczulonych na formaldehyd testów płatkowych z zestawem donorów formaldehydu i określenie ograniczeń na podstawie uzyskanych wyników.

WNIOSKI

1. Środki konserwujące, szczególnie metyloizotiazolinon oraz mieszanina chlorometyloizotiazolinonu i metyloizotiazolinonu, są istotnymi czynnikami przyczynowymi alergicznego kontaktowego zapalenia skóry, w tym o pochodzeniu zawodowym.
2. Osoby uczulone na formaldehyd mogą reagować jednocześnie na niektóre donory formaldehydu, ale reakcja ta zachodzi stosunkowo rzadko.
3. U osób uczulonych na formaldehyd powinno się przeprowadzić testy płatkowe z zestawem donorów formaldehydu i dopiero na podstawie uzyskanych wyników określić przeciwwskazania do kontaktu z uczulającymi związkami.
4. W przypadku pełnej diagnostyki alergii na konserwanty zastosowanie Europejskiej Serii Podstawowej jest niewystarczające.
2. De Groot A.C., Flyvholm M.A., Lensen G., Menné T., Coenraads P.-J.: Formaldehyde-releasers: Relationship to formaldehyde contact allergy. *Contact allergy to formaldehyde and inventory of formaldehyde-releasers. Contact Dermat.* 2009;61(2):63–85, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01582.x>
3. Svedman C., Andersen K.E., Brandao F.M., Bruynzeel D.P., Diepgen T.L., Frosch P.J. i wsp.: 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>
4. Schnuch A., Mildau G., Kratz E.M., Uter W.: Risk of sensitization to preservatives estimated on the basis of patch test data and exposure, according to a sample of 3541 leave-on products. *Contact Dermat.* 2011;65(3):167–174, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01939.x>
5. 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>
6. 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>
7. 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>
8. Johnston G.A.: On behalf of the contributing members of the British Society for Cutaneous Allergy (BSCA). The rise in prevalence of contact allergy to methylisothiazolinone in the British Isles. *Contact Dermat.* 2014;70(4):238–240, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12185>
9. 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>
10. Lundov M.D., Opstrup M.S., Johansen J.D.: Methylisothiazolinone contact allergy-growing epidemic. *Contact Dermat.* 2013;69(5):271–275
11. 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>

PIŚMIENICTWO

1. 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):334–41, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02157.x>

12. 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>
13. 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
14. Espasandín-Arias M., Goossens A.: Natural rubber gloves might not protect against skin penetration of methylisothiazolinone. *Contact Dermat.* 2014;70(4):249–251, <http://dx.doi.org/10.1111/cod.12221>
15. Annex VI/1,57 of the Cosmetic Regulation 1223/2009/ECC; Cosmetic Directive 2005/42/EC. Adres: <http://ec.europa.eu/consumers/cosmetics/cosing/index.cfm?fuseaction=search.details&id=31073>
16. Lundov M.D., Thyssen J.P., Zachariae C., Johansen J.D.: Prevalence and cause of methylisothiazolinone contact allergy. *Contact Dermatitis* 2010;63(3):164–167, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.2010.01774.x>
17. European Commission, Directorate-General for Health & Consumers: Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). Opinion on the mixture of 5-chloro-2-methylisothiazolin-3(2H)-one and 2-methylisothiazolin-3(2H)-one. European Commission, Health & Consumers, Bruksela 2009 [cytowany 7 listopada 2014]. Adres: http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_009.pdf
18. 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>
19. Kieć-Świerczyńska M., Kręcisiz B., Chomiczewska D., Sobala W.: Trends in allergy to the 10 most frequent contact allergens in patients examined at the Nofer Institute, Lodz, Poland in 1996–2009. *Postępy Dermatol. Alergol.* 2012;XXIX(1):19–24
20. Herbert C., Rietschel R.L.: Formaldehyde and formaldehyde releasers: How much avoidance of cross-reacting agents is required? *Contact Dermat.* 2004;50(6):371–373, <http://dx.doi.org/10.1111/j.0105-1873.2004.00381.x>
21. Scheman A., Jacob S., Zirwas M., Warshaw E., Nedorost S., Katta R. i wsp.: Contact allergy: Alternatives for the 2007 North American Dermatitis Group (NACDG) standard screening tray. *Dis. Mon.* 2008;54(1–2):7–156, <http://dx.doi.org/10.1016/j.disamonth.2007.10.002>
22. Flyvholm M.-A.: Formaldehyde exposure at the workplace and in the environment. *Allergologie* 1997;5:225–231
23. Flyvholm M.-A., Menné T.: Allergic contact dermatitis from formaldehyde. A case study focussing on sources of formaldehyde exposure. *Contact Dermat.* 1992;27(1):27–36, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0536.1992.tb05194.x>