

YTTRANDE

2014-06-04

Läkemedelsverket
Att. Monica Tammela
Enheten för kosmetika och hygienprodukter
Box 26
751 03 Uppsala

Förnyad säkerhetsvärdering av UV-filtret octocrylene (INCI, CAS 6197-30-4)**Sammanfattning**

Svenska Kontaktdermatitgruppen anser att användning av octocrylene i kosmetika ska begränsas, både vad gäller koncentration och användning. De halter som används i kosmetika, särskilt solskyddsmedel, är inte säkra för konsumenterna. Det finns en uttalad risk att vi i annat fall kommer att se en markant ökning av (foto)kontaktallergi mot octocrylene, även om användningen av ketoprofen begränsas. Speciellt utsatta är barn. Det är därför mycket angeläget att ny riskbedömning av octocrylene görs. Svenska Kontaktdermatitgruppens svar baseras på det av LMV lämnade underlaget, Isabella Karlssons doktorsarbete (1), ytterligare publikationer (2-12) samt testreaktioner från universitetssjukhusen i Umeå, Stockholm, Göteborg och Malmö. Vi har även haft diskussioner med Isabella Karlsson.

Bakgrund

Sverige och Nederländerna har inom EU väckt frågan om det behövs en förnyad säkerhetsvärdering av UV-filtret octocrylene. Den Europeiska Kommissionen anser inte att man har tillräckligt med underlag för att begära en ny granskning av den vetenskapliga kommittén för konsumentssäkerhet (SCCS).

Octocrylene är tillåtet i koncentrationer upp till 10% i kosmetika. Under de senaste 10 åren har man sett en ökad användning av octocrylene som UV-filter. Ämnet kan orsaka såväl kontaktallergiska som fotokontaktallergiska reaktioner av vilka de sistnämnda är vanligast.

Ketoprofen tillhör gruppen icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAIDs). Det är mycket använt för topikal applikation vid muskelvärk och har visats orsaka frekvent fotosensibilisering och även i mindre utsträckning kontaktallergi.

I en vetenskaplig sammanställning av de Groot och Roberts (2) över kontaktallergiska och fotokontaktallergiska reaktioner mot octocrylene och ketoprofen framkommer att många som reagerar mot octocrylene har använt ketoprofen tidigare. Enligt de Groot och Roberts förekommer octocrylene i mer än 80% av använda solkrämer och en ökning har setts under de senaste 10 åren (2). Av det underlag som finns i artikeln finner man att majoriteten av individerna med fotokontaktallergi mot octocrylene först har blivit sensibiliserade mot ketoprofen i läkemedel för utvärtes bruk. Man föreslår därför åtgärder mot användning av ketoprofen främst ska övervägas eftersom användningen av ketoprofen verkar orsaka en ökad känslighet mot octocrylene.

Även i en undersökning av kosmetiska produkter på den tyska marknaden 2006-2009 fann man att octocrylene var mycket frekvent förekommande (3). Octocrylene förekom i 58% av solkrämer, 16% av hudkrämer och 1,8% av make-upprodukter. Det var då det vanligaste UV-filtret efter butyl methoxydibenzoylmethane. En prospektiv fotolappteststudie av sammanlagt 1031 patienter har

Svenska Kontaktdermatitgruppen

genomförts inom 30 center i tolv länder i Europa (4). Avsikten var att kartlägga frekvensen fotokontaktallergier mot 19 organiska UV filter och fem topikala NSAIDs. Bland UV-filtren orsakades flest reaktioner av octocrylene, benzophenone-3 och butyl methoxydibenzoylmethane. Man fann också att många individer reagerade både för octocrylene och ketoprofen (4).

Resultat från egna studier

I materialet från de svenska klinikerna ser vi att (21/22) *vuxna* individer med positiva fotokontaktallergiska reaktioner mot octocrylene också reagerar mot ketoprofen. Materialet tillåter dock inte att avgöra om sensibilisering mot ketoprofen har skett innan individen blivit sensibiliserad mot octocrylene. I det svenska materialet finns det även individer som reagerat mot ketoprofen men som inte testats med octocrylene. Mycket fler fotokontaktallergiska reaktioner än kontaktallergiska reaktioner sågs för octocrylene. Eftersom materialet sammantaget är litet går det inte att dra några långtgående slutsatser.

I sammanhanget är det viktigt att diskutera risken för att *barn* är speciellt exponerade för octocrylene och därmed har en ökad risk att utveckla (foto)kontaktallergi. I litteraturen finns rapporter om barn med (foto)kontaktallergi mot octocrylene (5-11). Detta är barn där det inte finns någon anamnes på användning av ketoprofen utan som verkar ha blivit sensibiliserade av sin solkräm. I sammanställningen från de svenska klinikerna kan man inte helt bekräfta den här bilden. Vid SUS i Malmö testades 6 barn med misstänkt fotoallergi mot octocrylene men i inget fall fick man positiv reaktion. Två av barnen testades också med ketoprofen med negativt resultat. I Stockholm hittades ett barn med fotokontaktallergi mot octocrylene. Man ska dock komma ihåg att lapptestning på barn inte är vanligt i Sverige och att risken för allergiska eksemreaktioner mot octocrylene inte är så väl känd. Därför kan det finnas ett avsevärt mörkertal. Eftersom i princip alla solkrämer på marknaden innehåller octocrylene och det under många år har förts en intensiv propaganda om vikten av att använda solskyddsmedel på barn finns det anledning att vara mycket uppmärksam.

Av Isabella Karlssons arbete framgår att EC3 värdet i local lymph node assay (LLNA) för octocrylene är 0,21 M eller 7,7% (9). Den tillåtna mängden av octocrylene i solkrämer och andra kosmetiska produkter är 10% i både EU och USA och det är vanligt att så höga halter förekommer i många produkter, framför allt i solskyddskrämer med hög SPF som riktar sig till barn. LLNA är ett test för att förutsäga en eventuell kontaktallergisk effekt dvs en effekt utan fotoaktivering. Det finns all anledning att förmoda att en lägre koncentration behövs för att ge fotoallergi. Av Karlsson arbete framgår vidare att octocrylene reagerar med lysin och/eller en lysinanalogue såväl utan UV-ljus (9) som i närvaro av UV-ljus (12).

Octocrylene är i sig inte ett särskilt effektivt UV-filter, däremot är det extremt fotostabilt och verkar fungera mycket bra som fotostabilisator för andra mindre fotostabila UV-filter. När octocrylene används för att stabilisera andra UV-filter, tycks det räcka med mindre än 1%. Vi bedömer att risken för sensibilisering sannolikt är mindre vid koncentrationer under 1% än vid den nu tillåtna halten 10%.

Detta ärende har handlagts av professor Ann-Therese Karlberg, ledamot i Svenska Kontaktdermatitgruppen.

Mihaly Matura

Ordförande i Svenska Kontaktdermatitgruppen

Referenser

1. Karlsson, I. Chemical and Dermatological Aspects of UV-absorbing Compounds – Studies of Photoallergens and Synthesis of a Natural UV-filter *Ph.D. thesis, University of Gothenburg*, (2011). <https://gupea.ub.gu.se/handle/2077/26665>
2. de Groot, A. C. and Roberts, D. W. Contact and photocontact allergy to octocrylene: a review. *Contact Dermatitis* 2014; **70**: 193-204, doi:10.1111/cod.12205.
3. Uter W, Gonçalo M, Yazar K, Kratz EM, Mildau G, Lidén C. Coupled exposure to ingredients of cosmetic products: III. Ultraviolet filters. *Contact Dermatitis*. 2014: Epub ahead of print, early view <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cod.12245/abstract>
4. European Multicentre Photopatch Test Study (EMCPPTS) Taskforce. A European multicentre photopatch test study. *Br J Dermatol*. 2012 May; **166**(5):1002-9.
5. Carrotte-Lefebvre, I., Bonnevalle, A., Segard, M., Delaporte, E. and Thomas, P. Contact allergy to octocrylene. *Contact Dermatitis* 2003; **48**: 46-47.
6. Madan, V. and Beck, M. H. Contact allergy to octocrylene in sunscreen with recurrence from passive transfer of a cosmetic. *Contact Dermatitis* 2005; **53**: 241-242, doi:10.1111/j.0105-1873.2005.0670j.x (2005).
7. Delplace, D. and Blondeel, A. Octocrylene: really non-allergenic? *Contact Dermatitis* 2006; **54**: 295, doi:10.1111/j.0105-1873.2006.0698a.x.
8. Avenel-Audran, M. *et al.* Octocrylene, an emerging photoallergen. *Archives of Dermatology* 2010; **146**: 753-757, doi:10.1001/archdermatol.2010.132.
9. Karlsson, I., Vanden Broecke, K., Mårtensson, J., Goossens, A. and Börje, A. Clinical and experimental studies of octocrylene's allergenic potency. *Contact Dermatitis* 2011; **64**: 343-352, doi:10.1111/j.1600-0536.2011.01899.x.
10. Dumon, D., Dekeuleneer, V., Tennstedt, D., Goossens, A. & Baeck, M. Allergic contact dermatitis caused by octocrylene in a young child. *Contact Dermatitis* 2012; **67**: 240-242, doi:10.1111/j.1600-0536.2012.02096.x.
11. Agusti-Mejias, A., Messeguer, F., de la Cuadra, J. & Martorell-Aragones, A. Contact allergy to octocrylene in children: a report of 2 cases. *Actas Dermo-Sifiliograficas* 2014; **105**: 92-93, doi:10.1016/j.ad.2012.11.014 (2014).
12. Karlsson, I., Persson, E., Mårtensson, J. and Börje, A. Investigation of the sunscreen octocrylene's interaction with amino acid analogs in the presence of UV radiation. *Photochem Photobiol* 2012; **88**: 904-912, doi:DOI 10.1111/j.1751-1097.2012.01142.x.