

Übersicht

Review

# Auswirkung einer arbeitsbedingten Kontaktallergie gegen Isothiazolinone bei der BK 5101

©2024 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle  
ISSN 1438-776X

J. Geier<sup>1</sup>, A. Bauer<sup>2</sup>, D. Becker<sup>3</sup>, R. Brans<sup>4,5</sup>, H. Dickel<sup>6</sup>, M. Gina<sup>7</sup>, A. Heratizadeh<sup>8</sup>, S. Krohn<sup>9</sup>, S. Nestoris<sup>10</sup>, C. Skudlik<sup>4,5</sup>, E. Weisshaar<sup>11</sup> und V. Mahler<sup>12</sup> für die Arbeitsgruppe „Bewertung der Allergene bei BK 5101“ der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie und der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

## Schlüsselwörter

Allergisches Kontaktekzem – Berufsdermatologie – BK 5101 – Minderung der Erwerbsfähigkeit – (Chlor)Methylisothiazolinon – Methylisothiazolinon – Benzisothiazolinon – Octylisothiazolinon – Farbenproduktion – Maler und Lackierer – Drucker – Kühlschmierstoffe – Reinigungsmittel

## Key words

allergic contact dermatitis – occupational dermatology – reduction of earning capacity – methylchloroisothiazolinone – methylisothiazolinone – benzisothiazolinone – octylisothiazolinone – paint production – painters – printers – metalworking fluids – cleaning agents

<sup>1</sup>Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), Institut an der Universitätsmedizin Göttingen, <sup>2</sup>Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitäts AllergieCentrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, TU Dresden, <sup>3</sup>Hautklinik der Universitätsmedizin Mainz, <sup>4</sup>Abteilung Dermatologie, Umweltmedizin und Gesundheitstheorie, Universität Osnabrück, <sup>5</sup>Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an der Universität Osnabrück, <sup>6</sup>Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, St. Josef-Hospital, Universitätsklinikum der Ruhr-Universität Bochum (UK RUB), Bochum, <sup>7</sup>Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA), Bereich klinische und experimentelle Berufsdermatologie, Ruhr-Universität Bochum, <sup>8</sup>Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Medizinische Hochschule Hannover, <sup>9</sup>Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV), Berlin, <sup>10</sup>Dermatologische Klinik, Klinikum Lippe-Detmold, <sup>11</sup>Sektion Berufsdermatologie, Hautklinik, Universitätsklinikum Heidelberg, <sup>12</sup>Paul-Ehrlich-Institut, Langen (Hessen)

## Auswirkung einer arbeitsbedingten Kontaktallergie gegen Isothiazolinone bei der BK 5101

Diese Empfehlung dient zur Beurteilung der Auswirkung einer arbeitsbedingt erworbenen Kontaktallergie gegen Methylchloroisothiazolinon/Methylisothiazolinon ((Chlor) Methylisothiazolinon; MCI/MI), Methylisothiazolinon (MI), Benzisothiazolinon (BIT) und/oder Octylisothiazolinon (OIT) im Hinblick auf die dadurch verschlossenen Arbeitsmöglichkeiten, wie sie für die Einschätzung der Minderung der Erwerbsfähigkeit bei der BK 5101 notwendig ist. Es handelt sich um eine Aktualisierung der 2011 bzw. 2012 veröffentlichten Empfehlungen der Arbeitsgruppe „Bewertung der Allergene bei BK 5101“. MCI/MI, MI und BIT sind in beruflichen Kontaktstoffen relativ

weit verbreitet; die Verbreitung von OIT ist etwas geringer. Relevante Expositionen können vor allem der Kontakt mit Farben, Lacken, wassergemischten Kühlschmierstoffen und Reinigungsmitteln sein. MCI/MI dient auch als Biozid in der Papierherstellung, und OIT wird in der Lederverarbeitung eingesetzt. Bei Vorliegen einer Isothiazolinon-Allergie sind nicht automatisch alle Tätigkeitsbereiche verschlossen, in denen das Allergen verwendet wird, denn meistens kann die Exposition gegenüber dem Allergen in seiner krankheitsauslösenden Form durch Präventionsmaßnahmen (Produktsubstitution, technische Maßnahmen oder persönliche Schutzausrüstung) vermieden werden. Daher ist die Auswirkung einer Kontaktallergie gegen MCI/MI, MI, BIT und/oder OIT in der Regel geringgradig.

\* V. Mahler gibt an, dass die in dieser Stellungnahme geäußerten Inhalte und Positionen die persönliche Experten-Meinung der Autorin wiedergeben und diese nicht so ausgelegt oder zitiert werden dürfen, als wären sie im Auftrag der zuständigen nationalen Bundesoberbehörde, der Europäischen Arzneimittel-Agentur oder eines ihrer Ausschüsse oder Arbeitsgruppen abgegeben worden oder gebe deren Position wieder.

Geier J, Bauer A, Becker D, Brans R, Dickel H, Gina M, Heratizadeh A, Krohn S, Nestoris S, Skudlik C, Weisshaar E, Mahler V.  
Auswirkung einer arbeitsbedingten Kontaktallergie gegen Isothiazolinone bei der BK 5101.  
Dermatologie in Beruf und Umwelt. 2024; 72: 164-182.  
DOI 10.5414/DBX00476

citation

Manuskripteingang: 6.11.2024; akzeptiert in überarbeiteter Form: 18.11.2024

**Korrespondenzadresse:** Prof. Dr. med. Johannes Geier, c/o Dermatologie am Groner Tor, Groner-Tor-Straße 25, 37073 Göttingen, [jgeier@gwdg.de](mailto:jgeier@gwdg.de)

**In der ersten Hälfte der 2010er Jahre häuften sich Fälle von Kontaktallergie gegen Methylisothiazolinon durch Kosmetika**

### **Impact of occupational contact allergy to isothiazolinones in cases of occupational skin disease according to No. 5101 of the German list of occupational diseases**

This recommendation serves to assess the impact of an occupationally acquired contact allergy to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI), methylisothiazolinone (MI), benzisothiazolinone (BIT) and/or octylisothiazolinone (OIT) with regard to the reduction of the earning capacity in cases of occupational skin disease according to No. 5101 of the German list of occupational diseases. It is an update of the corresponding recommendations published in 2011 and 2012. MCI/MI, MI and BIT are relatively widespread in occupational products; the occurrence of OIT in the working environment is a little bit lower. Relevant isothiazolinone exposures can primarily be contact with paints, varnishes, water-based metalworking fluids, and cleaning agents. MCI/MI also serves as a biocide in paper production, and OIT is used in leather processing. Contact allergy to an isothiazolinone does not automatically exclude all occupational areas in which the allergen is used, as exposure to the allergen in its disease-causing form can usually be avoided by preventive measures (product substitution, technical measures or personal protective equipment). Therefore, the impact of a contact allergy to MCI/MI, MI, BIT and/or OIT is usually "low grade".

## **Einleitung**

Diese Empfehlung dient zur Beurteilung der Auswirkung einer arbeitsbedingt erworbenen Kontaktallergie gegen Methylchloroisothiazolinon/Methylisothiazolinon (MCI/MI; (Chlor)Methylisothiazolinon), Methylisothiazolinon (MI), Benzisothiazolinon (BIT) und/oder Octylisothiazolinon (OIT) im Hinblick auf die dadurch verschlossenen Arbeitsmöglichkeiten, wie sie für die Einschätzung der Minderung der Erwerbsfähigkeit bei arbeitsbedingten Hauterkrankungen nach der BK Nr. 5101 der Anlage zur Berufskrankheitenverordnung notwendig ist. Es handelt sich um eine Aktualisierung der 2011 bzw. 2012 veröffentlichten Publikationen der Arbeitsgruppe „Bewertung der Allergene bei BK 5101“ zu diesem Thema [1, 2], die damit ihre Gültigkeit verlieren.

Seither gab es in Bezug auf diese Isothiazolinone zwei wesentliche Veränderungen:

In den Jahren 2009 bis 2013 nahmen Sensibilisierungen gegen MI kontinuierlich zu, und parallel dazu stiegen auch die Quoten allergischer Epikutantestreaktionen auf MCI/MI. Die wesentliche Ursache für den Anstieg der Sensibilisierungen gegen MI war die vermehrte Konservierung von kosmetischen Mitteln mit bis zu 100 ppm MI. Durch die Verordnung 2017/1224 der Europäischen Kommission wurde ab dem 27.04.2018 der Einsatz von MI – und damit auch von MCI/MI – in leave-on-Kosmetika und -Hautmitteln, die derselben Verordnung unterliegen, verboten und die MI-Konzentration in rinse-off-Kosmetika auf 15 ppm beschränkt [3, 4, 5, 6, 7, 8]. Man geht davon aus, dass damit Neu-Sensibilisierungen durch Kosmetika und berufliche Hautmittel weitgehend verhindert werden. Bei einem großen Teil der noch immer festzustellenden Kontaktsensibilisierungen gegen MI (und damit auch gegen MCI/MI) dürfte es sich um Alt-Sensibilisierungen aus der Zeit der „Epidemie“ der MI-Kontaktallergie durch Kosmetika aus der ersten Hälfte der 2010er Jahre handeln.

Etwa ab 2018 wurde in verschiedenen europäischen Ländern, auch in Deutschland, eine Zunahme von Kontaktsensibilisierungen gegen BIT beobachtet. Nicht immer war die Relevanz der positiven Epikutantestreaktionen eindeutig zu klären; es bestand jedoch eine Assoziation mit dem Einsatz von BIT in Farben und in Kühlschmierstoffen [9, 10, 11].

### *Methylchloroisothiazolinon/ Methylisothiazolinon (MCI/MI); (Chlor)Methylisothiazolinon)*

MCI/MI ist ein bakterizid und fungizid wirksames Konservierungsmittel-Gemisch aus 5-Chlor-2-methyl-4-isothiazolin-3-on (syn. 5-Chlor-2-methyl-2H-isothiazol-3-on; MCI) und 2-Methyl-4-isothiazolin-3-on (syn. 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on; MI) im Verhältnis 3 : 1. Das Gemisch wird auch als (Chlor)Methylisothiazolinon bezeichnet. Die CAS Nr. des Gemisches MCI/MI ist 55965-84-9, die CAS Nr. von MCI ist 26172-55-4, und die CAS Nr. von MI ist 2682-20-4.

MCI/MI ist seit 1990 Bestandteil der Epikutantest-Standardreihe der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG). Die DKG

**Relevante Isothiazolinon-Expositionen können insbesondere durch den Kontakt mit Farben, Lacken, wassergemischten Kühlschmierstoffen und Reinigungsmitteln gegeben sein**

empfiehlt die in Deutschland zugelassene Testzubereitung MCI/MI 0,01% Aqu. Die European Society of Contact Dermatitis (ESCD), in deren Standardreihe (baseline series) MCI/MI ebenfalls enthalten ist, empfiehlt eine doppelt so hohe Testkonzentration [12], weil einer Studie der International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) [13] und anderen Berichten zufolge mit 0,01% Aqu. relevante Sensibilisierungen übersehen werden [14, 15, 16]. Bereits 1997 wurde jedoch davor gewarnt, dass höhere Epikutantestkonzentrationen als 0,01% Aqu. zu Hautirritationen und zu aktiven Sensibilisierungen führen können [17]. Es gibt keine Testzubereitung, die MCI ohne MI enthält.

### *Methylisothiazolinon*

Das mikrobizid wirkende Konservierungsmittel Methylisothiazolinon (2-Methyl-4-isothiazolin-3-on; 2-Methyl-2H-isothiazol-3-on; MI; CAS Nr. 2682-20-4) ist nicht nur in Verbindung mit MCI, sondern auch unabhängig davon als eigenständiges Allergen bekannt. Für den Epikutantest ist in Deutschland eine Testzubereitung mit MI 0,05% Aqu. kommerziell erhältlich, die seit 2014 Bestandteil der DKG-Standardreihe ist. Die ESCD empfiehlt für MI die vierfache Testkonzentration, also 0,2% Aqu. [12].

### *Benzisothiazolinon*

Benzisothiazolinon (1,2-Benzisothiazolin-3-on; 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on; BIT; CAS Nr. 2634-33-5) wirkt mikrobizid und fungizid. BIT wird häufig in Kombination mit MI als Konservierungsmittel eingesetzt. In Deutschland wird für die Epikutantestung das BIT-Natriumsalz (CAS Nr. 58249-25-5) 0,1% Vas. verwendet, das seit 2022 Bestandteil der DKG-Standardreihe ist [18]. Die ESCD empfiehlt, in der baseline series BIT 0,1% Vas. epikutan zu testen [12].

### *Octylisothiazolinon*

Octylisothiazolinon (2-n-Octyl-4-isothiazolin-3-on; Octhilinon; OIT; CAS Nr. 26530-20-1) hat vorwiegend eine fungizide Wirkung. Für die Epikutantestung steht in Deutschland die von der DKG empfohlene

Testzubereitung OIT 0,025% Vas. zur Verfügung, die in folgenden Testreihen der DKG enthalten ist: Leder und Schuhe, Industrielle Biozide, Kühlschmierstoffe und Tätowiermittel. Die ESCD empfiehlt, als Ergänzung zur baseline series OIT 0,1% Vas. epikutan zu testen [12].

Alle diese Isothiazolinone sind mit „H317“ gekennzeichnet („Kann allergische Hautreaktionen verursachen“). MCI, MI und OIT sind darüber hinaus als ätzend mit „H314“, und BIT als hautreizend mit „H315“ markiert.

### *Weitere Isothiazolinone*

2-Butyl-1,2-benzisothiazolin-3-on (BBIT; CAS-Nr. 4299-07-4) wird als Biozid in Kühlschmierstoffen, Tapetenkleister, Reinigungsmitteln, Leder, Gummi, Epoxidharzen und Siliconprodukten verwendet. Es wurden mehrere Einzelfälle von Kontaktallergie gegen BBIT durch den beruflichen Umgang mit Kühlschmierstoffen publiziert [19, 20, 21, 22, 23].

Aus Japan kommen Berichte über Fälle von Kontaktallergie gegen 4,5-Dichloro-2-n-octyl-4-isothiazolin-3-on (DCOIT; CAS-Nr. 64359-81-5), und zwar sowohl durch den beruflichen Umgang mit einem Textilfinish als auch durch das Tragen entsprechend behandelte Textilien [24, 25]. DCOIT wurde auch in Wandfarben vom Europäischen Markt nachgewiesen [26, 27].

Weder für BBIT noch für DCOIT ist eine Epikutantestsubstanz kommerziell erhältlich. Da BBIT und DCOIT nicht routinemäßig getestet werden, gibt es keine zuverlässigen Angaben zur Sensibilisierungshäufigkeit und zu möglichen Kreuzreaktionen.

Diese beiden Isothiazolinone werden im Folgenden nicht weiter berücksichtigt.

## **Vorkommen/Verwendung**

*Methylchloroisothiazolinon/  
Methylisothiazolinon ((Chlor)  
Methylisothiazolinon; MCI/MI)*

MCI/MI wird sowohl im industriellen Bereich als auch in Verbraucherprodukten verwendet. Einsatzbereiche sind vor allem

**MCI/MI und MI  
in Wandfarben  
können zu einem  
aerogenen  
allergischen  
Kontaktexzem  
führen**

wässrige Systeme wie Farben, Wandfarben, Lacke, Kühlschmierstoffe, in der Papierherstellung verwendete Flüssigkeiten, Klebstoffe, Polituren, Reinigungsmittel, Waschmittel, Flüssigseifen, Shampoos, Duschgels usw. [27, 28, 29, 30, 31, 32, 33]. Aufgrund der früheren großen Verbreitung von MCI/MI in weiteren Kosmetika und Körperpflegeprodukten ist es im Einzelfall oft schwierig, eine private von einer beruflich erworbenen Sensibilisierung gegen MCI/MI zu unterscheiden.

Im dänischen Produktregister PROBAS waren 2012 insgesamt 611 MCI/MI-haltige Produkte erfasst, vor allem Farben und Lacke (n = 363), Reinigungs- und Waschmittel (n = 34) und Biozide (n = 25) [34]. Eine Analyse von Daten des schwedischen Produktregisters der Jahre 1995 bis 2018 zum Einsatz von Bioziden zeigte eine erhebliche Zunahme sowohl der jährlich hergestellten oder importierten Menge an MCI/MI als auch der Zahl der Produkte, in denen MCI/MI eingesetzt wurde [35]. Im Jahr 2018 war MCI/MI in 5.497 Produkten enthalten, davon waren 45% Farben [35].

Die Einsatzkonzentration in den Endprodukten liegt in der Regel unter 55 ppm (0,0055%). Es wurden jedoch auch weit höhere Konzentrationen in Farben, Klebstoffen und Reinigungsmitteln nachgewiesen [17, 36]. Für rinse-off-Kosmetika gilt EU-weit seit dem 27.04.2018 eine zulässige Höchstkonzentration von 15 ppm (0,0015%); die Verwendung von MCI/MI in leave-on-Kosmetika ist verboten [8]. Der Konzentrationsgrenzwert der verpflichtenden Deklaration mit H317 („Kann allergische Hautreaktionen verursachen“) für MCI/MI liegt bei 15 ppm; das Sicherheitsdatenblatt muss entsprechende Hinweise enthalten [38]. Die konzentrierten Biozid-Lösungen, die in der industriellen Produktion eingesetzt werden, enthalten 1,5 – 13,5% MCI/MI. Zum Teil enthalten diese Produkte zusätzlich noch weitere Biozide. Roßkamp et al. [39] untersuchten die Raumluft in Räumen, die mit MCI/MI-haltigen Wandfarben gestrichen worden waren. Nach einem Tag fanden sie 15 – 85 µg MCI je m<sup>3</sup> Raumluft, und nach 7 Tagen < 0,05 – 16 µg/m<sup>3</sup>. Zubereitungen, die ausschließlich MCI ohne MI enthalten, sind uns nicht bekannt.

### *Methylisothiazolinon*

MI wird als Biozid bzw. Konservierungsmittel in Farben und Lacken, Drucktinten, Baustoffen, Fußbodenbeschichtungen, Imprägnierungen, Klebstoffen, Härtern, Füllstoffen, Kühlschmierstoffen sowie in Reinigungs- und Waschmitteln, Geschirrspülmitteln und Polituren verwendet [27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 40, 41]. MI ist seit 2005 in der EU bis zu einer Höchstgrenze von 100 ppm (0,01%) zur Konservierung von Haushaltsprodukten zugelassen [37, 42]. Seit dem 27.04.2018 ist in der EU der Einsatz von MI in leave-on-Kosmetika verboten, und die MI-Konzentration in rinse-off-Kosmetika wurde auf 15 ppm beschränkt [8]. Der Konzentrationsgrenzwert der verpflichtenden Deklaration mit H317 („Kann allergische Hautreaktionen verursachen“) für MI in nicht kosmetischen Produkten liegt bei 15 ppm; das Sicherheitsdatenblatt muss entsprechende Hinweise enthalten [38].

Im dänischen Produktregister PROBAS waren 2012 insgesamt 884 MI-haltige Produkte erfasst, vor allem Farben und Lacke (n = 471), Reinigungs- und Waschmittel (n = 87) und Polituren (n = 60) [34]. Kürzlich wurde eine Analyse von Daten der Jahre 1995 bis 2018 des schwedischen Produktregisters zum Einsatz von Bioziden veröffentlicht [35]. Dabei zeigte sich bis etwa 2014 eine erhebliche Zunahme der jährlich hergestellten oder importierten Menge an MI, der ein dramatischer Rückgang folgte. Die Zahl der Produkte, in denen MI eingesetzt wurde, stieg jedoch kontinuierlich an [35]. Im Jahr 2018 war MI in 6.107 Produkten enthalten, davon waren 48% Farben [35]. Dies wird auch darauf zurückgeführt, dass MI häufig in Kombination mit anderen Bioziden (zum Beispiel BIT) eingesetzt wird, sodass zwar die verbrauchte Menge an MI insgesamt, nicht aber die Zahl der MI-haltigen Produkte zurückgeht.

In einer experimentellen Untersuchung konnten Emissionen von MI noch 42 Tage nach der Applikation einer Wandfarbe nachgewiesen werden [43, 44]. MI-Rückstände von Waschmitteln sind nach einer Maschinenwäsche derartig gering konzentriert, dass von ihnen kein Allergierisiko ausgeht [45].

**Von allen hier genannten Isothiazolinonen wird OIT offenbar am seltensten eingesetzt**

### *Benzisothiazolinon*

BIT wird in erster Linie als Biozid und Fungizid in Farben und Lacken verwendet [11, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33]. Die Einsatzkonzentrationen liegen dabei bei maximal 360 ppm [29, 30]. Weitere Einsatzbereiche sind Drucktinten, Polituren, Reinigungsmittel, Geschirrspülmittel und Imprägnierungen [11, 28, 29, 40, 46]. Seltener wurde die Verwendung von BIT bei der Papierherstellung sowie in Klebstoffen, Kühlschmierstoffen, Füllstoffen, Fußbodenbeschichtungen, Härtern, Waschmitteln, Weichspülern, Treibstoffen, Holzschutzmitteln, Antifouling-Produkten (Produkte, die die unerwünschte Anlagerung von Muscheln, Seepocken usw. an Schiffsrümpfen verhindern sollen), und in Kreide (offenbar zur Konservierung der darin enthaltenen Carboxymethylcellulose) beschrieben [11, 28, 40, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53].

Im dänischen Produktregister PROBAS waren 2012 insgesamt 985 BIT-haltige Produkte erfasst, vor allem Farben und Lacke (n = 544), Reinigungs- und Waschmittel (n = 108) und Polituren (n = 65) [34]. Laut den Daten des schwedischen Produktregisters der Jahre 1995 bis 2018 hat sowohl die jährlich hergestellte oder importierte Menge an BIT als auch der Zahl der Produkte, in denen BIT eingesetzt wurde, zugenommen [35]. Im Jahr 2018 war BIT in 7.362 Produkten enthalten, davon waren 47% Farben [35]. Der Konzentrationsgrenzwert der verpflichtenden Deklaration mit H317 („Kann allergische Hautreaktionen verursachen“) für BIT liegt bei 0,05%; das Sicherheitsdatenblatt muss entsprechende Hinweise enthalten [38].

Bemerkenswerterweise wurde in einer finnischen Untersuchung BIT auch in Vinyl-Handschuhen (PVC-Handschuhen) gefunden, wenngleich nur in niedrigen Konzentrationen (3 – 26 ppm). Offenbar reichte dies aber aus, um bei Patient/-innen (Pat.) mit vorbestehender Hautschädigung eine Sensibilisierung gegen BIT zu induzieren und ein allergisches Kontaktekzem zu unterhalten [47, 54]. Auch in einer US-amerikanischen Studie wurde in 20 verschiedenen PVC-Handschuhen BIT nachgewiesen, allerdings in noch niedrigeren Konzentrationen (0,001 – 1,48 ppm) [55]. BIT-Rückstände von Waschmitteln sind nach einer Maschinenwäsche derartig gering konzentriert,

dass von ihnen kein Allergierisiko ausgeht [45]. Aus Italien wurde über einen Fall von beruflich bedingtem allergischen Kontaktekzem bei einem gegen BIT sensibilisierten Metallarbeiter berichtet, bei dem nicht deklariertes BIT in einem Emulgator-Öl ein Ekzemrezidiv auslöste [56]. Eine italienische Arbeitsgruppe untersuchte 138 Tätowierfarben, die 2020 und 2021 auf dem Markt waren, in Bezug auf den Gehalt an Konservierungsmitteln; 24% der Farben enthielten BIT in Konzentrationen oberhalb der durch REACH vorgegebene Grenzen [57].

Der Einsatz von BIT in Kosmetika ist in der EU nicht erlaubt [11].

### *Octylisothiazolinon*

OIT wird hauptsächlich als Fungizid in Farben und Lederprodukten (Sofas, Sessel, Schuhe, Gürtel usw.) eingesetzt. Außerdem kommt OIT auch in Antifouling-Produkten, Holzschutzmitteln, Klebstoffen, Kühlschmierstoffen, Druckertinten und Textilien zum Einsatz [33, 49, 50, 51, 52, 58, 59, 60, 61, 62, 63, 64].

Von allen hier genannten Isothiazolinonen wird OIT offenbar am seltensten eingesetzt. Im dänischen Produktregister PROBAS waren 2012 insgesamt 111 OIT-haltige Produkte erfasst, vor allem Farben und Lacke (n = 60) und Biozide (n = 16) [34]. Einer kürzlich publizierten Analyse von Daten des schwedischen Produktregisters der Jahre 1995 bis 2018 zufolge zeigte sich bis etwa 2014 eine erhebliche Zunahme sowohl der jährlich hergestellten oder importierten Menge an OIT, der ein deutlicher Rückgang folgte. Die Zahl der Produkte, in denen OIT eingesetzt wurde, stieg weiter an, blieb aber deutlich unter dem Niveau der anderen hier besprochene Isothiazolinone [35]. Im Jahr 2018 war OIT in 1.079 Produkten enthalten, davon waren 52% Farben [35]. Eine italienische Arbeitsgruppe fand 2020/2021 in 1,5% von 138 untersuchten Tätowierfarben OIT in Konzentrationen oberhalb der durch REACH vorgegebene Grenzen [57].

Die Einsatzbereiche der Isothiazolinone überlappen sich also. MCI/MI, MI, BIT und OIT werden häufig in Farben und Lacken sowie in Drucktinten und Kühlschmierstoffen verwendet. MI und BIT werden auch zur Konservierung von Reinigungs- und

**Wahrscheinlich gibt es keine immunologischen Kreuzreaktionen zwischen MCI/MI und OIT, MI und BIT, sowie BIT und OIT**

Waschmitteln eingesetzt. BIT und OIT dienen auch zur Konservierung von Klebstoffen und können auch in Holzschutzmitteln und Antifouling-Produkten vorkommen. Die Aufzählung der hier genannten Einsatzbereiche ist allerdings eher summarisch zu verstehen und sagt nichts Genaues über die aktuelle Häufigkeit des Einsatzes aus. Der Einsatz von OIT in Lederprodukten scheint für dieses Isothiazolinon speziell zu sein. MCI/MI und MI sind die einzigen der hier genannten Isothiazolinone, die in der EU in kosmetischen Produkten eingesetzt werden dürfen.

Es wird ein Spot-Test zum Nachweis von Isothiazolinonen in wässrigen Systemen angeboten. Im Jahr 2020 publizierte klinische Versuche, den Test zum Erkennen versteckter Expositionen bei Allergie-Pat. anzuwenden, ergaben zwar ermutigende Ergebnisse; insbesondere bei mutmaßlich geringen Isothiazolinon-Konzentrationen wurde jedoch eine gründlichere chemische Analyse empfohlen [65]. Ein Jahr später wurde bei der Anwendung des Tests an Flüssigseifen festgestellt, dass Cocamidopropylbetain (CAPB), Cocamidopropylaminoxid (CPAO) und Dinatrium-Cocoamphodiacetat (DSCADA) zu falsch-positiven Testergebnissen führten [66].

## Sensibilisierungspotenzial

### *Methylchloroisothiazolinon/ Methylisothiazolinon ((Chlor) Methylisothiazolinon; MCI/MI)*

MCI ist ein starkes Allergen [17, 42, 67]. Die Induktionsschwelle für eine Sensibilisierung im „human repeat insult patch test“ (HRIPT) mit MCI/MI liegt zwischen 10 und 20 ppm [68]. Die Elizitationsschwelle bei bereits gegen MCI/MI Sensibilisierten liegt im Bereich von 0,025 µg/cm<sup>2</sup> [69]. In einer finnischen Untersuchung aus den 1980er Jahren reagierten einzelne Pat. im ROAT noch auf Cremes, die weniger als 15 ppm MCI/MI enthielten [70].

### *Methylisothiazolinon*

MI wurde zunächst aufgrund tierexperimenteller Untersuchungen nur als modera-

tes Allergen angesehen, das nicht so stark sensibilisiert wie MCI [67, 71, 72]. Aufgrund späterer Re-Evaluierungen der durchgeführten Tests wurde MI jedoch ebenfalls als starkes Allergen identifiziert [62].

### *Benzisothiazolinon*

BIT erwies sich im Meerschweinchen-Maximierungstest (guinea pig maximization test; GMPT), im local lymph node assay (LLNA) und im HRIPT als schwacher Sensibilisator [73, 74, 75].

### *Octylisothiazolinon*

Im Meerschweinchen-Maximierungstest und im cumulative insult patch test am Menschen erwies sich OIT als moderater Sensibilisator [76, 77].

## *Immunologische Kreuzreaktionen*

Immunologische Kreuzreaktionen zwischen MCI und MI wurden im Meerschweinchen-Maximierungstest nachgewiesen, allerdings nicht generell, sondern nur bei einem Teil der Tiere [67]. Eine dänische Arbeitsgruppe publizierte 2016 Untersuchungen zur Kreuzreaktivität zwischen MI, OIT und BIT in einem modifizierten LLNA [78]. Dabei wurden gegen MI sensibilisierte Mäuse mit 0,4% MI, 0,7% OIT und 1,9% BIT epikutan exponiert. Die Testkonzentrationen wurden gemäß den EC3-Werten der Isothiazolinone gewählt. In Bezug auf die Proliferation von CD4+ und CD8 + T-Zellen ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den mit MI und den mit BIT bzw. OIT elizitierten Mäusen. Daraus wurde auf ein immunologische Kreuzreaktivität zwischen diesen drei Isothiazolinonen geschlossen [78].

Beim Menschen werden gleichzeitige allergische Reaktionen auf MCI und MI sicher auch durch Ko-Exposition verursacht. Aufgrund der vorliegenden epidemiologischen Daten ist davon auszugehen, dass es keine immunologischen Kreuzreaktionen zwischen MCI/MI und OIT, MI und BIT oder zwischen BIT und OIT gibt [11, 79, 80, 81]. Dagegen erscheinen immunologische Kreuzreaktionen zwischen MI und OIT möglich

**Maler/-innen und Lackierer/-innen haben im Vergleich zu anderen Berufen ein signifikant erhöhtes Risiko einer Sensibilisierung gegen MCI/MI**

[81, 82], insbesondere bei Pat. mit sehr stark ausgeprägter (primärer) Sensibilisierung gegen MI [83]. Etwa gleichzeitig zu beobachtende Sensibilisierungen gegen MI und BIT dürften am ehesten auf eine Co-Exposition zurückzuführen sein, da beide häufig in Kombination verwendet werden.

## Sensibilisierungshäufigkeit

### *Methylchloroisothiazolinon/ Methylisothiazolinon ((Chlor) Methylisothiazolinon; MCI/MI)*

Als Folge der zunehmenden Verwendung von MCI/MI als Konservierungsmittel in Kosmetika in den 1980er Jahren kam es zu zahlreichen Sensibilisierungen, wahrscheinlich insbesondere durch leave-on-Produkte [62, 70]. Aber auch berufliche Sensibilisierungen, insbesondere nach akzidentellen Kontakten mit MCI/MI-Konzentraten, und iatrogene Sensibilisierungen durch die Epikutantesung mit hohen MCI/MI-Konzentrationen wurden bereits in diesen Jahren beobachtet [17, 62].

Im Rahmen der bevölkerungsbasierten Glostrup Allergy Study fand man 1990 in Dänemark eine Sensibilisierungsquote gegen MCI/MI von 0,7% [84]. Bei einer methodisch nahezu identischen Nachfolge-Untersuchung fand man im Jahr 2006 nur 0,2% positive Reaktionen auf MCI/MI [85]. Aus den IVDK-Daten der Jahre 1996 bis 2007 wurde eine Sensibilisierungsquote von etwa 0,3% in der Allgemeinbevölkerung extrapoliert [86]. Als ein möglicher Grund für die über Jahre hinweg stabile Sensibilisierungsrate wurden, auch im privaten Bereich, Hautkontakte mit Farben und Lacken, von denen ein hoher Anteil mit MCI/MI konserviert ist, diskutiert [28, 87].

In den 1980er Jahren ermittelten Kliniken der DKG noch eine Sensibilisierungsquote von 5,2%; 1990/1991 lag die Quote in den dem IVDK angeschlossenen dermatologischen Abteilungen bei 3,4% [88, 89]. Danach zeichnete sich ein leichter Rückgang ab; von Mitte der 1990er Jahre bis 2009 fand man Sensibilisierungen gegen MCI/MI im IVDK konstant im Bereich von 2,0% bis 2,5% [3, 86, 90, 91]. Ähnliche Zahlen ergaben sich bei einer europäischen Multi-

centerstudie aus den Jahren 1991 bis 2000 [92]. Das European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA) ermittelte 2004 eine Quote von 2,3% positiven Reaktionen auf MCI/MI, mit einer Streubreite von 0,0% bis 6,4% in den einzelnen Kliniken [93]. Eine weitere ESSCA-Datenauswertung der Jahre 2005/2006 ergab in Südeuropa höhere Reaktionsquoten (4,1%) als in den anderen Regionen (2,1 – 2,7%) [94].

Die Quoten positiver Reaktionen auf MCI/MI 0,01% Aqu. nahmen parallel zur Entwicklung der Häufigkeit der Reaktionen auf MI ab 2009 zu und nach 2013 wieder ab [3, 7]. Diese Entwicklung, die im Abschnitt zu MI genauer dargestellt ist, war durch den vermehrten Einsatz von MI 100 ppm in Kosmetika in den Jahren 2009 bis 2013 bedingt. Bei Testung in der DKG-Standardreihe lag die Reaktionshäufigkeit auf MCI/MI 0,01% Aqu. im IVDK 2013 bei 5,5%, danach ging sie auf 1,9% im Jahr 2022 zurück [129].

Eine Analyse des Sensibilisierungsspektrums von 557 Maler/-innen und Lackierer/-innen mit Berufsdermatose (BD), die in den dem IVDK angeschlossenen Hautkliniken in den Jahren 2000 bis 2019 epikutan getestet wurden, ergab im Vergleich zu zwei verschiedenen Kontrollgruppen signifikant erhöhte Reaktionsquoten auf MCI/MI (12,0%) und MI (21,8%) [95]. Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Untersuchung der Dänischen Kontaktallergie-Gruppe zu Kontaktallergien bei 219 Maler/-innen mit BD, die in den Jahren 2001 bis 2010 untersucht wurden [96]. Im Finnischen Berufskrankheitenregister wurden in den Jahren 2005 bis 2016 insgesamt 38 im Baugewerbe tätige Maler/-innen mit allergischem Kontaktekzem registriert, von denen 15 gegen Isothiazolinone sensibilisiert waren (9 gegen MCI/MI, 4 gegen OIT, und jeweils 2 gegen MI bzw. BIT) [97]. Eine dänische multizentrische Untersuchung an konsekutiv getesteten Pat. (2009 – 2012) ergab für Maler/-innen ein im Vergleich zu anderen Berufen signifikant erhöhtes Risiko einer Sensibilisierung gegen MCI/MI (OR 3,5) [98]. Es ist eine Reihe gut dokumentierter, zum Teil schwerer Fälle von aerogenem allergischen Kontaktekzem durch MCI/MI-haltige Wandfarben publiziert [43, 99, 100, 101, 102, 103, 104].

IVDK-Daten über Kontaktsensibilisierungen bei Friseurinnen mit BD und (weiblichen) Ekzempatientinnen, die nie als Friseurinnen gearbeitet haben, und bei denen

**Allergische Epikutantestreaktionen auf MCI/MI können auch erst spät, zum Beispiel an Tag 6 oder 7, auftreten**

Haarkosmetika als Ursache des Ekzems vermutet wurden, wurden für zwei verschiedene Zeiträume ausgewertet, nämlich 2007 bis 2012 [105] und 2013 bis 2020 [106]. In beiden Auswertungen ergaben sich bei den Friseurinnen signifikant höhere Reaktionsquoten auf MCI/MI als in der genannten Vergleichsgruppe (6,7 vs. 2,1% [105] bzw. 8,6 vs. 2,6% [106]).

In einer retrospektiven Analyse von IVDK-Daten der Jahre 2003 bis 2012 wurden Sensibilisierungshäufigkeiten bei Krankenschwestern und -pflegern mit BD ( $n = 2.248$ ) und ohne BD ( $n = 2.138$ ) verglichen [107]. Diejenigen mit BD waren signifikant häufiger gegen MCI/MI sensibilisiert (4,4 vs. 1,8%).

Eine ähnliche Analyse wurde für (weibliche) Altenpflegerinnen vorgenommen [108]. Hier wurden die Daten von 743 Altenpflegerinnen mit BD mit denen von 695 Altenpflegerinnen ohne BD verglichen, die in den Jahren 2005 bis 2014 im IVDK epikutan getestet wurden. Die Altenpflegerinnen mit BD waren häufiger gegen MCI/MI sensibilisiert als die Kontrollgruppe ohne BD (7,2 vs. 4,0%); der Unterschied war jedoch nicht statistisch signifikant [108].

Im Rahmen der FaSt-Studie zur beruflich bedingten Kontaktallergie wurde im IVDK 1999 bis 2001 bei Metallbearbeitenden mit Exposition gegenüber wassergemischten Kühlschmierstoffen eine Sensibilisierungsquote gegen MCI/MI von 4,1% festgestellt. Das Risiko war gegenüber Männern ohne Metall-Beruf deutlich, aber nicht signifikant, erhöht [109]. Eine Analyse von Daten des IVDK der Jahre 2010 bis 2018 zu Kontaktsensibilisierungen bei Metallbearbeitenden ergab bei Kühlschmierstoff-Exponierten und bei Mechaniker/-innen etwa gleich hohe Quoten an Sensibilisierungen gegenüber MCI/MI (5,8 bzw. 6,3%) und MI (7,7 bzw. 7,3%). Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aus Pat., die nie in der Metallindustrie tätig waren (3,6 bzw. 4,3%), waren die Quoten bei den beiden Gruppen von Metallbearbeitenden signifikant erhöht [110, 111]. Bemerkenswert ist aber, dass die Kühlschmierstoff-Exponierten im Vergleich zu den nicht gegenüber KSS exponierten Metallbearbeitenden keine erhöhten Sensibilisierungsquoten aufwiesen. Diese Konstellation wurde dahingehend interpretiert, dass möglicherweise in dieser Berufsgruppe die Sensibilisierungen gegen MCI/MI und/oder MI häufiger durch die in beiden Gruppen

verwendeten Hautmittel erworben worden waren als durch Kühlschmierstoffe, zumal die Epidemie der Kontaktallergie gegen MI im Untersuchungszeitraum ihren Höhepunkt erreichte [110, 111]. Im Metallbereich ist auch zu berücksichtigen, dass MCI/MI nicht nur im originären Kühlschmierstoff enthalten sein kann, sondern auch im laufenden Betrieb zur Nachkonservierung von Kühlschmierstoffen verwendet wird, vor allem in Kleinbetrieben [50, 112]. Sensibilisierungen von Beschäftigten nach akzidentiellem Hautkontakt zu konzentrierten MCI/MI-Stammlösungen sind publiziert [113, 114].

Eine aktuelle IVDK-Datenauswertung zu Kontaktsensibilisierungen bei 128 Masseur/-innen mit BD, die in den Jahren 2008 bis 2020 untersucht wurden, ergab im Vergleich zu anderen Pat. mit BD keine signifikante Häufung von Kontaktallergien gegen MCI/MI [115].

In einer 2018 publizierten, monozentrischen retrospektiven Untersuchung aus Spanien wurden anhand der Daten von 1.179 Pat. der Jahre 2005 bis 2015 Risikofaktoren für eine Sensibilisierung gegen MCI/MI untersucht [116]. Dabei erwiesen sich eine Kosmetika-Intoleranz mit einer Odds Ratio (OR) von 1,2 und die berufliche Tätigkeit als Reinigungskraft (OR 2,2) als unabhängige signifikante Risikofaktoren [116].

Die in den publizierten Untersuchungen berichteten Reaktionsquoten basieren in der Regel auf den Testreaktionen an Tag 3 und/oder 4; positive (allergische) Epikutantestreaktionen auf MCI/MI können sich aber auch erst später, zum Beispiel an Tag 6 oder 7, manifestieren [117, 118].

### *Methylisothiazolinon*

Sensibilisierungen gegen MI wurden vor 2009 häufig durch die Ko-Exposition gegenüber MCI und MI in Form von MCI/MI erworben [91]. Damals reagierten etwa 40 – 50% der Pat. mit positiver Epikutantestreaktion auf MCI/MI auch allergisch auf MI allein [3, 91, 119, 120]. Ab 2009 nahmen Sensibilisierungen gegen MI weltweit zu; parallel stiegen auch die Reaktionsquoten auf MCI/MI [5, 98, 121]. Diese „Epidemie“ der Kontaktallergie gegen MI wurde dadurch ausgelöst, dass Kosmetika vermehrt mit bis zu 100 ppm MI konserviert wurden [6, 62, 122, 123, 124, 125]. Das Scientific Committee on

**Sensibilisierungen gegen MI durch Kosmetika gehen seit 2014 zurück; dagegen nehmen MI-Sensibilisierungen durch Farben und Lacke weiter zu**

Consumer Safety (SCCS) forderte 2013 das Verbot von MI in leave-on-Kosmetika und die Begrenzung der Einsatzkonzentration von MI in rinse-off-Produkten auf 15 ppm [123]. Der Dachverband der europäischen Kosmetikindustrie, Cosmetics Europe, empfahl seinen Mitgliedern 2013, MI in leave-on-Kosmetika nicht mehr einzusetzen [126]. Diese Empfehlung wurde umgesetzt, und die Quote an Neu-Sensibilisierungen gegen MI ging in den folgenden Jahren zurück [6, 127, 128]. Seit Anfang 2018 ist die EU Commission Regulation (EU) 2017/1224, die auf der SCCS-Opinion von 2013 basiert, in Kraft [8]. Die Häufigkeit der Sensibilisierungen gegen MI erreichte 2013 ihren Höhepunkt. Im IVDK lag die Quote positiver Reaktionen auf MI 0,05% Aqu. bei Testung im Rahmen der DKG-Konservierungsmittelreihe 2013 bei 7,2%, danach ging sie auf 2,0% im Jahr 2022 zurück [7, 129].

In einer zusammenfassenden Auswertung von IVDK-Daten lag die Quote positiver Reaktionen auf MI 0,05% Aqu. bei allen 2005 bis 2009 durchgeführten Testungen, darunter sowohl Testungen in speziellen Testreihen als auch Testungen parallel zur Standardreihe, bei 1,6% (Männer 2,0%, Frauen 1,4%). Insbesondere Pat. mit Handekzem und/oder BD waren von einer Sensibilisierung gegen MI betroffen [91]. Die Prävalenz der Sensibilisierung gegen MI bei Testung in der DKG-Konservierungsmittelreihe stieg in den IVDK-Kliniken in den Jahren 2009 bis 2012 von 1,9% auf 6,0% an [4]. Frauen über 40 Jahre, Pat. mit Gesichtsekzem, und unter dem Verdacht auf eine Kosmetika-Unverträglichkeit Getestete waren besonders betroffen. Eine adjustierte multifaktorielle Datenanalyse ergab darüber hinaus, dass Maler/-innen (Odds Ratio (OR) 4,9) und Kosmetiker/-innen (OR 3,2) ein signifikant erhöhtes Risiko für eine Sensibilisierung gegen MI hatten [4]. Ein Vergleich der im IVDK erfassten, gegen MI sensibilisierten Pat. aus den Jahren 2013/2014 und 2017/2018 ergab deutliche Unterschiede [127]: Der Anteil von Pat. mit BD (26%; 39%) und Handekzem (46%; 55%) war signifikant gestiegen, der von Pat. mit Gesichtsekzem (28%; 16%) dagegen signifikant gesunken. Während die Sensibilisierungsquote bei Friseurinnen analog zur allgemeinen Entwicklung rückläufig war (11%; 6%), stieg die Häufigkeit der Sensibilisierung gegen MI bei Maler/-innen und Lackieren (12%; 16%) sowie bei Pat.,

bei denen eine Auslösung des Ekzems durch den Umgang mit Farben oder Lacken (9%; 13%) vermutet wurde, von 2013/2014 bis 2017/2018 weiter an [127].

Eine Analyse des Sensibilisierungsspektrums von 557 Maler/-innen und Lackierer/-innen mit BD, die in den dem IVDK angeschlossenen Hautkliniken in den Jahren 2000 bis 2019 epikutan getestet wurden, ergab im Vergleich zu zwei verschiedenen Kontrollgruppen signifikant erhöhte Reaktionsquoten auf MI (21,8%) und MCI/MI (12,0%) [95]. Eine Untersuchung der Dänischen Kontaktallergie-Gruppe zu Kontaktallergien bei 219 Maler/-innen mit BD, die in den Jahren 2001 bis 2010 untersucht wurden, ergab bei 11 von 41 Getesteten (27%) Sensibilisierungen gegen MI [96]. Im Finnischen Berufskrankheitenregister wurden in den Jahren 2005 bis 2016 insgesamt 38 im Baugewerbe tätige Maler/-innen mit allergischem Kontaktekzem registriert, von denen 15 gegen Isothiazolinone sensibilisiert waren (9 gegen MCI/MI, 4 gegen OIT, und jeweils 2 gegen MI bzw. BIT) [97]. Eine dänische multizentrische Untersuchung an konsekutiv getesteten Pat. (2009 – 2012) ergab für Maler/-innen ein im Vergleich zu anderen Berufen signifikant erhöhtes Risiko einer Sensibilisierung gegen MI (OR 5,8) [98]. In der Literatur wurden Fälle von aerogenem allergischen Kontaktekzem durch MI in Wandfarben berichtet [43, 104, 130, 131].

IVDK-Daten über Kontaktsensibilisierungen bei Friseurinnen mit BD und weiblichen Ekzempatientinnen, die nie als Friseurinnen gearbeitet haben, und bei denen Haarkosmetika als Ursache des Ekzems vermutet wurden, wurden für zwei verschiedene Zeiträume ausgewertet, nämlich 2007 bis 2012 [105] und 2013 bis 2020 [106]. In beiden Auswertungen ergaben sich bei den Friseurinnen signifikant höhere Reaktionsquoten auf MI (8,2 vs. 2,3% [105] bzw. 10,5 vs. 3,1% [106]).

### *Benzisothiazolinon*

Bevor BIT-Natriumsalz (BIT-Na.) 0,1% Vas. Anfang 2022 in die DKG-Standardreihe aufgenommen wurde, war es Bestandteil folgender DKG-Testreihen: Baugewerbe, industrielle Biozide, Leder und Schuhe, sowie Kühlschmierstoffe [11]. Die mit diesen Testreihen im IVDK in den Jahren 2002 bis 2021

**Von 2011 bis 2020 haben Sensibilisierungen gegen BIT in vielen Ländern zugenommen**

gewonnenen Testergebnisse von 26.739 Pat. wurden ausführlich analysiert [11]. Insgesamt ergaben sich 2,9% positive Reaktionen, wobei ab 2011 ein mehr oder weniger kontinuierlicher, signifikanter Anstieg festzustellen war. Das Maximum war 2020 mit 6,5% positiven Reaktionen erreicht [11]. Unter den BIT-Positiven waren Pat. mit BD im Vergleich zu den BIT-Negativen signifikant häufiger vertreten (35,5 vs. 26,4%). Maler/-innen und Lackierer/-innen (OR 2,5; 95%-Konfidenzintervall (95%-KI) 1,7 – 3,5) sowie Metallbearbeitende, die mit Kühlschmierstoffen arbeiten (OR 2,1; 95%-KI 1,7 – 2,6), nicht aber Reinigungskräfte, hatten ein signifikant erhöhtes Risiko einer Sensibilisierung gegen BIT [11]. Der Verdacht auf eine Allergie gegen Handschuhinhaltsstoffe war nicht mit einem erhöhten Risiko für eine BIT-Sensibilisierung assoziiert [11]. Auch in anderen europäischen Ländern wurde in den letzten Jahren eine Zunahme der Sensibilisierungen gegen BIT beobachtet [9,10]. In den USA liegen die Sensibilisierungsquoten höher als in Europa, was wahrscheinlich darauf zurückzuführen ist, dass BIT dort auch in Kosmetika eingesetzt werden darf, in der EU jedoch nicht [11]. Die North American Contact Dermatitis Group verzeichnete 2019/2020 bei Testung in der Standardreihe 10,4% positive Reaktionen auf BIT 0,1% Vas. [132].

Bei einer Auswertung von IVDK-Daten der Jahre 2000 bis 2019 fanden sich Sensibilisierungen gegen BIT bei 6,8% der getesteten Maler/-innen und Lackierer/-innen mit BD [95]. Im Finnish Institute of Occupational Health (FIOH) wurden 1991 – 2005 insgesamt 2.264 Pat. mit BIT in verschiedenen Konzentrationen epikutan getestet, von denen nur 17 (0,75%) positiv reagierten [47]. Sensibilisierungsquellen waren hauptsächlich PVC-Handschuhe und Biozide in der Farben-Produktion sowie seltener der Umgang mit Kühlschmierstoffen. In der Hälfte der Fälle konnte keine berufliche Exposition gegenüber BIT festgestellt werden [47]. Im Finnischen Berufskrankheitenregister (FROD) wurden in den Jahren 2005 bis 2016 insgesamt 38 im Baugewerbe tätige Maler/-innen mit allergischem Kontaktekzem registriert, von denen 15 gegen Isothiazolinone sensibilisiert waren (9 gegen MCI/MI, 4 gegen OIT, und jeweils 2 gegen MI bzw. BIT) [97]. In einer dänischen multizentrischen Untersuchung an konsekutiv getesteten Pat. (2009 – 2012) waren Maler/-innen und

Lackierer/-innen mit 15,4% die mit Abstand häufigste Berufsgruppe unter den gegen BIT Sensibilisierten [98]. Eine Untersuchung der Dänischen Kontaktallergie-Gruppe zu Kontaktallergien bei 219 Maler/-innen mit BD, die in den Jahren 2001 bis 2010 untersucht wurden, ergab bei 7 von 37 Getesteten (19%) Sensibilisierungen gegen BIT [96].

Eine Analyse von IVDK-Daten der Jahre 2010 bis 2018 zu Kontaktsensibilisierungen bei Metallbearbeitenden mit BD ergab bei Kühlschmierstoff-Exponierten im Vergleich zu Mechaniker/-innen eine leicht, aber nicht signifikant erhöhte Quote an Sensibilisierungen gegenüber BIT (3,7 vs. 2,4%) bei Testung mit der DKG-Kühlschmierstoffreihe [110, 111]. Im Vergleich zu früheren IVDK-Daten ist hier keine signifikante Zunahme der BIT-Sensibilisierungen festzustellen: Bei Metallbearbeitenden, bei denen wegen des Verdachtes auf eine Unverträglichkeit gegenüber Kühlschmierstoffen im IVDK in den Jahren 1999 – 2001 bzw. 2002 – 2003 die DKG-Kühlschmierstoff-Testreihen epikutan getestet wurden, wurden Sensibilisierungen gegen BIT in 3% bzw. 2% der Fälle festgestellt [51, 109].

Publizierte Kasuistiken oder Fallserien berichten von beruflichen Sensibilisierungen gegen BIT durch den Umgang mit konzentrierten Lösungen, bei der Herstellung von Farben und Lacken [60, 61, 133, 134, 135, 136], Polyacrylat-Emulsionen [137], Papier [138], Gummi [139], Luft-Erfrischern [140], Teppichen [141], und Wasserenthärtern [142, 143], sowie bei Labortätigkeiten [60, 144, 145]. Weitere Berichte betrafen Sensibilisierungen gegen BIT durch den Umgang mit Farben [146, 147, 148], Druckfarben [46], Kühlschmierstoffen [48, 149, 150, 151], Kitt, Tapetenkleister [48, 146], Holzleim [152], Schuhleim [153], ein Trennöl in der Keramikindustrie [154] und eine Gummirolle im Lithografie-Druck [155], sowie durch das Tragen von PVC-Handschuhen [47, 54]. Eine Ärztin (Autorin einer der genannten Publikationen) sensibilisierte sich aktiv gegen BIT, als sie bei sich selbst zu Kontrollzwecken BIT 1% in Ethanol epikutan testete [155].

### *Octylisothiazolinon*

In den Jahren 2003 bis 2022 wurde OIT 0,025% Vas. in den dem IVDK angeschlossenen Hautkliniken bei 22.164 Pat. epikutan

**OIT wird als Fungizid in Lederprodukten eingesetzt, wo es zu Kontaktallergien führen kann**

getestet. Insgesamt reagierten 183 (0,8%) positiv, wobei die Reaktionsquote unter den Pat. mit BD höher lag (1,3%). Im Vergleich zu den OIT-Negativen waren unter den OIT-Positiven signifikant mehr Maler/-innen und Lackierer/-innen (14 vs. 2%) und Metallarbeitende mit Kühlschmierstoff-Exposition (13 vs. 7%). Ein Trend zur Zu- oder Abnahme der Reaktionen auf OIT in den Jahren 2003 bis 2022 konnte bei einer orientierenden Datenanalyse nicht festgestellt werden [129].

Im Finnish Institute of Occupational Health wurden 1991 – 2005 insgesamt 2.222 berufsdermatologische Pat. mit OIT in verschiedenen Konzentrationen epikutan getestet, und nur 8 Pat. (0,36%) reagierten positiv [58]. Zwei dieser Pat. waren bei der Herstellung von Farben gegenüber OIT exponiert, zwei weitere möglicherweise durch Kühlschmierstoffe. Bei einer polysensibilisierten Patientin (Näherin) bestand eine Exposition gegenüber OIT in den zu nähernden Matratzen. Bei den übrigen konnte keine OIT-Exposition nachgewiesen werden [58]. Bei der Auswertung der Testergebnisse der dänischen Allergen Bank der Jahre 1992 bis 2012 fanden sich 648 gezielte Epikutantesungen mit OIT 0,1% Vas. [156]. Zwanzig der getesteten Pat. (3,1%) reagierten positiv; bei 10 dieser Pat. wurde eine relevante berufliche Exposition gefunden, nämlich Farben (n = 6), Kühlflüssigkeiten (n = 2) sowie Schuhe (n = 1) und Textilien (n = 1) [156].

Bei einer Auswertung von IVDK-Daten der Jahre 2000 bis 2019 fanden sich Sensibilisierungen gegen OIT bei 6,3% der getesteten Maler/-innen und Lackierer/-innen mit BD [95]. Im Finnischen Berufskrankheitenregister wurden in den Jahren 2005 bis 2016 insgesamt 38 im Baugewerbe tätige Maler/-innen mit allergischem Kontaktekzem registriert, von denen 15 gegen Isothiazolinone sensibilisiert waren (9 gegen MCI/MI, 4 gegen OIT, und jeweils 2 gegen MI bzw. BIT) [97]. Eine Untersuchung der Dänischen Kontaktallergie-Gruppe zu Kontaktallergien bei 219 Maler/-innen mit BD, die in den Jahren 2001 bis 2010 epikutan getestet wurden, ergab bei 5 von 21 Pat. (25%) Sensibilisierungen gegen OIT [96].

Sensibilisierungen gegen OIT wurden bei 2 bzw. 1% (3/131 bzw. 2/199) der Metallarbeitenden festgestellt, bei denen im IVDK in den Jahren 1999 – 2001 bzw. 2002 – 2003 unter dem Verdacht auf eine BD durch Kühlschmierstoffe die DKG-Kühlschmier-

stoff-Testreihen epikutan getestet wurden (Testkonzentration 0,025% Vas.) [51, 109]. Eine Analyse von Daten des IVDK der Jahre 2010 bis 2018 zu Kontaktsensibilisierungen bei Metallarbeitenden ergab bei Kühlschmierstoff-Exponierten im Vergleich zu Mechaniker/-innen leicht, aber nicht signifikant erhöhte Quoten an Sensibilisierungen gegenüber OIT (2,1 vs. 0,9%) bei Testung der DKG-Kühlschmierstoff-Testreihe [110, 111].

Die in der Literatur vorhandenen Fallberichte von allergischem Kontaktekzem durch OIT betreffen Sensibilisierungen bei der Herstellung von Farben und beim Umgang mit OIT im Labor [61, 77, 134, 157, 158, 159], durch den Kontakt mit Kühlschmierstoffen [134], das Tragen fungizid ausgerüsteter Schuhe [173] sowie die Lederverarbeitung [64]. In den letzten Jahren wurde über mehrere Fälle von allergischem Kontaktekzem durch OIT in Leder-Sofas oder -Sesseln, sowie ledernen Autositzen, Schuhen oder Gürteln berichtet [63, 161, 162, 163, 164, 165] berichtet. Eine Labortechnikerin entwickelte immer dann ein Periorbitalekzem, wenn der Fußboden ihres Labors mit einem OIT-haltigen Reinigungsmittel geputzt worden war. Im Epikutantest konnte eine Sensibilisierung gegen OIT nachgewiesen werden; nachdem das Reinigungsmittel auf ein OIT-freies Produkt umgestellt worden war, heilte das Periorbitalekzem rückfallfrei ab [166].

## Weitere biologische Wirkungen

### *Methylchlorisothiazolinon/ Methylisothiazolinon ((Chlor) Methylisothiazolinon; MCI/MI)*

Konzentrierte MCI/MI-Lösungen wirken ätzend. Eine Inaktivierung, die Hautschäden verhindert, ist zum Beispiel durch Natriumbisulfit möglich [167]. Ein einmaliger Kontakt kann neben einer Verätzung zusätzlich eine Sensibilisierung gegen MCI/MI induzieren [113, 114, 167].

Aus England kommt ein Fallbericht über einen Chemie-Arbeiter mit allergischem Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis durch berufliche Exposition gegenüber MCI/MI [168].

**Trotz der weiten Verbreitung von Isothiazolinonen im Arbeitsleben sind die Auswirkungen in der Regel nur geringgradig, weil der krankheitsauslösende Kontakt oft meidbar ist**

### *Methylisothiazolinon*

Obwohl es in vitro Hinweise dafür gab, dass MI neurotoxisch wirkt, wurde dies im Tierversuch nicht bestätigt [42].

### *Benzisothiazolinon*

BIT wirkt beim Menschen in Konzentration über 0,05% hautreizend [169]. Aus Italien kommt ein Fallbericht über einen Chemie-Arbeiter mit allergischem Asthma bronchiale und allergischer Rhinitis durch berufliche Exposition gegenüber BIT [160].

### *Octylisothiazolinon*

Es wurden keine Hinweise auf weitere relevante biologische Wirkungen von OIT gefunden.

## **Präventionsmaßnahmen**

In Bezug auf die berufliche Exposition gegenüber MCI/MI sind die beiden wichtigsten primär präventiven Maßnahmen die Vermeidung des akzidentellen Kontaktes mit konzentrierten MCI/MI-Lösungen und die Absenkung der Einsatzkonzentration, vor allem in Wandfarben [87]. 1999 und 2000 wurde darüber berichtet, dass es durch das Auftragen einer Natriumbisulfit-Lösung möglich ist, MCI in Wandfarben zu inaktivieren, und auf diese Weise Pat. mit aerogenem allergischen Kontaktekzem vor Rezidiven zu schützen [101, 170]. Weitere Publikationen, die ein solches Vorgehen als erfolgreich oder erfolversprechend beschreiben, konnten wir jedoch nicht finden. In einem Fallbericht aus dem Jahr 2020 führte das Übermalen mit einer isothiazolinonfreien Wandfarbe dazu, dass eine gegen MCI/MI sensibilisierte Patientin, die unter einem aerogenen allergischen Kontaktekzem litt, das durch eine isothiazolinonhaltige Wandfarbe ausgelöst worden war, wieder symptomfrei in ihrem Appartement wohnen konnte [171]. Im Fall eines durch einen zuvor erlittenen Unfall gegen MCI/MI sensibilisierten schwedischen Chemiearbeiters, der gelegentlich beruflich gegenüber MCI/MI-haltigen Dämpfen exponiert war und dann ein aerogenes aller-

gisches Kontaktekzem entwickelte, gelang es, durch vorheriges Auftragen einer Creme mit 2% Glutathion das Ekzem zu verhindern [172].

In Bezug auf MI, BIT und OIT werden keine spezifischen Präventionsmaßnahmen empfohlen; zur Vermeidung einer Sensibilisierung ist der Kontakt mit MI, BIT und OIT, insbesondere mit konzentrierten Lösungen, zu meiden.

Grundsätzlich kann die Exposition gegenüber Isothiazolinonen in etlichen Berufsfeldern bzw. bei vielen beruflichen Tätigkeiten durch persönliche Schutzausrüstung oder technische Maßnahmen sowie ggf. durch Produktsubstitution vermieden werden.

## **Auswirkungen der Allergie**

*Auswirkung einer arbeitsbedingten Kontaktallergie gegen MCI/MI, MI, BIT und/oder OIT: in der Regel geringgradig, in begründeten Ausnahmefällen mittel- oder hochgradig.*

MCI/MI, MI und BIT sind in Konzentrationen, die bei einer sensibilisierten Person ein allergisches Kontaktekzem auslösen können, in beruflichen Kontaktstoffen relativ weit verbreitet. Die Verbreitung von OIT ist den vorliegenden Informationen nach etwas geringer. Für die Bewertung der Auswirkung bei einer BK 5101 ist jedoch zusätzlich zu berücksichtigen, ob der Kontakt mit dem Allergen in seiner krankheitsauslösenden Form meidbar ist oder nicht. In den in Tabelle 1 genannten Berufsfeldern ist ein Vorkommen von Isothiazolinonen zunächst grundsätzlich zu erwarten.

Tabelle 1 verdeutlicht die Überlappung der Einsatzbereiche der hier zur Diskussion stehenden Isothiazolinone. Es sei betont, dass bei Vorliegen einer Isothiazolinon-Allergie oder einer Kombination von Allergien gegenüber mehreren Isothiazolinonen nicht automatisch und grundsätzlich alle entsprechenden, in Tabelle 1 aufgeführten Berufsfelder verschlossen sind. In vielen Berufsfeldern können Expositionen gegenüber diesen Isothiazolinonen durch Produktsubstitution, technische Maßnahmen oder persönliche Schutzausrüstung vermieden werden. Daher ist die Auswirkung einer Kontaktallergie gegen MCI/MI, MI, BIT und/oder OIT gerin-

Tab. 1. Berufsfelder, in denen ein nicht meidbarer Kontakt mit Isothiazolinonen gegeben sein kann.

Isothiazolinon	Berufsfeld
MCI/MI, MI, BIT, OIT	Maler- und Lackiererhandwerk, besonders durch den Kontakt mit entsprechend konservierten Farben
MCI/MI, MI, BIT, OIT	Herstellung von Farben, Lacken und Drucktinten
MCI/MI, MI, BIT	Druckindustrie, sofern Kontakt mit Druckfarben besteht
MCI/MI, MI, BIT, OIT	Metallbearbeitung, insbesondere bei Kontakt mit wassergemischten Kühlschmierstoffen
MCI/MI, MI	Friseurhandwerk, durch den Umgang mit rinse-off-Produkten wie zum Beispiel Shampoos
MCI/MI, MI	Altenpflegeberufe, durch den Umgang mit rinse-off-Produkten wie zum Beispiel Duschgels, Shampoos usw.
MCI/MI	Papierherstellung
MCI/MI, MI, BIT	Reinigungskräfte
MCI/MI, MI, BIT	Baugewerbe
BIT, OIT	Lederverarbeitung

ger, als die Auflistung der Berufsfelder in Tabelle 1 zunächst vermuten lässt.

Ein hoher Sensibilisierungsgrad kann zu weiteren Einschränkungen auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt führen und eine mittelgradige oder sogar hochgradige Auswirkung begründen. Allerdings gibt es kein konkretes Maß zur Messung des Sensibilisierungsgrades. Eine stark positive Epikutantestreaktion bedeutet nicht automatisch, dass ein hoher Sensibilisierungsgrad vorliegt; sie kann allenfalls darauf hinweisen. Auch ein aeroogenes allergisches Kontaktekzem kann auf einen höheren Sensibilisierungsgrad hinweisen, ist aber ebenfalls nicht automatisch ein Beweis. Entscheidend ist, ob bereits eine geringfügige arbeitsbedingte Exposition zu einem (aeroogenen) allergischen Kontaktekzem führt. In solchen Einzelfällen muss man davon ausgehen, dass mehr Erwerbsmöglichkeiten auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt verschlossen sind.

## Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass sie in Bezug auf das Thema dieser Arbeit keinen Interessenkonflikt haben.

## Literatur

- [1] Geier J, Werfel T, Becker D, Dickel H, Fartasch M, Häberle M, Hillen U, John SM, Mahler V, Skudlik C, Weisshaar E, Zagrodnik F, Diepgen TL für die Arbeitsgruppe „Bewertung der Allergene bei BK 5101“ der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie und der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Auswirkung einer berufsbedingten Sensibilisierung gegen Methylchloroisothiazolinon/Methylisothiazolinon (MCI/MI; (Chlor)Methylisothiazolon) bei der BK 5101. *Dermatol Beruf Umw.* 2011; 59: 171-177. [CrossRef](#)
- [2] Geier J, Werfel T, Becker D, Dickel H, Fartasch M, Häberle M, Hillen U, John SM, Mahler V, Skudlik C, Weisshaar E, Zagrodnik F, Diepgen TL für die Arbeitsgruppe „Bewertung der Allergene bei BK 5101“ der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie und der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft. Auswirkungen berufsbedingter Kontaktallergien gegen Methylisothiazolinon (MI), Benzisothiazolinon (BIT) und/oder Octylisothiazolinon (OIT) bei der BK 5101. *Dermatol Beruf Umw.* 2012; 60: 10-17. [CrossRef](#)
- [3] Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Recent increase in allergic reactions to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: is methylisothiazolinone the culprit? *Contact Dermatitis.* 2012; 67: 334-341. [CrossRef PubMed](#)
- [4] Uter W, Geier J, Bauer A, Schnuch A. Risk factors associated with methylisothiazolinone contact sensitization. *Contact Dermatitis.* 2013; 69: 231-238. [CrossRef PubMed](#)
- [5] Giménez-Arnau AM, Deza G, Bauer A, Johnston GA, Mahler V, Schuttelaar ML, Sanchez-Perez J, Silvestre JF, Wilkinson M, Uter W. Contact allergy to preservatives: ESSCA\* results with the baseline series, 2009-2012. *J Eur Acad Dermatol Venerol.* 2017; 31: 664-671. [CrossRef PubMed](#)
- [6] Schwensen JF, Uter W, Bruze M, Svedman C, Goossens A, Wilkinson M, Giménez Arnau A, Gonçalo M, Andersen KE, Paulsen E, Agner T, Foti C, Aalto-Korte K, McFadden J, White I, Johansen JD; European Environmental Contact Dermatitis Research Group. The epidemic of methylisothiazolinone: a European prospective study. *Contact Dermatitis.* 2017; 76: 272-279. [CrossRef PubMed](#)
- [7] Kreft B, Geier J. [Preservative allergy: An enduring issue]. *Hautarzt.* 2020; 71: 190-196. [CrossRef PubMed](#)
- [8] COMMISSION REGULATION (EU) 2017/1224 of 6 July 2017 amending Annex V to Regulation (EC) No 1223/2009 of the European Parliament and of the Council on cosmetic products. [https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?toc=OJ%3AL%3A2017%3A174%3ATOC&uri=uriserv%3AOJ.L\\_.2017.174.01.0016.01.ENG](https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?toc=OJ%3AL%3A2017%3A174%3ATOC&uri=uriserv%3AOJ.L_.2017.174.01.0016.01.ENG).
- [9] King N, Latheef F, Wilkinson M. Trends in preservative allergy: Benzisothiazolinone emerges from the pack. *Contact Dermatitis.* 2021; 85: 637-642. [CrossRef PubMed](#)
- [10] Uter W, Wilkinson SM, Aerts O, Bauer A, Borrego L, Buhl T, Cooper SM, Dickel H, Gallo R, Giménez-Arnau AM, John SM, Navarini AA, Pesonen M, Pónyai G, Rustemeyer T, Schliemann S, Schubert S, Schuttelaar MA, Valiukevičienė S, Wagner N,

- Weisshaar E, Gonçalo M; ESSCA and EBS ESCD working groups, and the GEIDAC. European patch test results with audit allergens as candidates for inclusion in the European Baseline Series, 2019/20: Joint results of the ESSCA and the EBS working groups of the ESCD, and the GEIDAC. *Contact Dermatitis*. 2022; 86: 379-389. [CrossRef PubMed](#)
- [11] Geier J, Brans R, Weisshaar E, Wagner N, Szliska C, Heratizadeh A, Schubert S; IVDK. Contact sensitization to benzisothiazolinone: IVDK-data of the years 2002 to 2021. *Contact Dermatitis*. 2023; 88: 446-455. [CrossRef PubMed](#)
- [12] Wilkinson SM, Gonçalo M, Aerts O, Badulici S, Dickel H, Gallo R, Garcia-Abujeta JL, Giménez-Arnau AM, Hamman C, Hervella M, Isaksson M, Johansen JD, Mahler V, Niklasson B, Pigatto P, Ponyai G, Rustemeyer T, Schuttelaar MLA, Spiewak R, Stingeni L, et al. The European baseline series and recommended additions: 2023. *Contact Dermatitis*. 2023; 88: 87-92. [CrossRef PubMed](#)
- [13] Isaksson M, Ale I, Andersen KE, Elsner P, Goh CL, Goossens A, Jerajani H, Matsunaga K, McFadden J, Bruze M. Multicenter Patch Testing With Methylisothiazolinone and Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone Within the International Contact Dermatitis Research Group. *Dermatitis*. 2017; 28: 210-214. [CrossRef PubMed](#)
- [14] Cuesta L, Silvestre JF, Toledo F, Ballester I, Betloch I. Delayed hypersensitivity to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone not detected by the baseline series of the Spanish group. *Contact Dermatitis*. 2010; 62: 250-251. [CrossRef PubMed](#)
- [15] Davies E, Orton D. Identifying the optimal patch test concentration for methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. 2009; 60: 288-289. [CrossRef PubMed](#)
- [16] Leiva-Salinas M, Frances L, Marin-Cabanas I, Bouret AM, Silvestre JF. Methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone and methylisothiazolinone allergies can be detected by 200 ppm of methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone patch test concentration. *Dermatitis*. 2014; 25: 130-134. [CrossRef PubMed](#)
- [17] Gruvberger B. Methylisothiazolinones. Diagnosis and prevention of allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)*. 1997; 200: 1-42. [PubMed](#)
- [18] Geier J, Schubert S, Kreft B, Dickel H. Aktuelles zu den Epikutantestreihen der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe – Update Januar 2022. *Dermatol Beruf Umw*. 2022; 70: 29-34. [CrossRef](#)
- [19] Obermeyer L, Dicke K, Skudlik C, Brans R. Occupational allergic contact dermatitis from 2-butyl-1,2-benzisothiazol-3-one in cutting fluids: A case series. *Contact Dermatitis*. 2024; 90: 520-522. [CrossRef PubMed](#)
- [20] Dahlin J, Isaksson M. Occupational contact dermatitis caused by N-butyl-1,2-benzisothiazolin-3-one in a cutting fluid. *Contact Dermatitis*. 2015; 73: 60-62. [CrossRef PubMed](#)
- [21] Jacobs MC, Herman A. Contact dermatitis from 2-butyl-1,2-benzisothiazolin-3-one in a cutting fluid. *Contact Dermatitis*. 2020; 83: 414-415. [CrossRef PubMed](#)
- [22] Foti C, Romita P, Stufano A, Lovreglio P, Vimercati L, Mazzoccoli S, Antelmi A, Svedman C. Occupational allergic contact dermatitis caused by 2-butyl-1,2-benzisothiazol-3(2H)-one in a metalworker. *Contact Dermatitis*. 2019; 81: 463-465. [CrossRef PubMed](#)
- [23] Obermeyer L, Dicke K, Skudlik C, Brans R. Allergisches Kontaktekzem durch Butylbenzisothiazolinon (2-Butyl-1,2-benzisothiazolin-3-on (BBIT) in Kühlschmierstoffen – eine Fallserie. *Dermatol Beruf Umw*. 2024; 72: 74-78. [CrossRef](#)
- [24] Umekoji A, Fukai K, Sowa-Osako J, Manabe M, Kikugawa M, Ishii K, Sasaki K, Tsuruta D. Allergic contact dermatitis caused by the preservative 4,5-dichloro-2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one in black trousers. *Contact Dermatitis*. 2016; 75: 326-328. [CrossRef PubMed](#)
- [25] Kawai K, Nakagawa M, Sasaki Y, Kawai K. Occupational contact dermatitis from Kathon 930. *Contact Dermatitis*. 1993; 28: 117-118. [CrossRef PubMed](#)
- [26] Lidén C, White IR. Increasing non-cosmetic exposure and sensitization to isothiazolinones require action for prevention: Review. *Contact Dermatitis*. 2024; 90: 445-457. [CrossRef PubMed](#)
- [27] Thomsen AV, Schwensen JF, Bossi R, Banerjee P, Giménez-Arnau E, Lepoittevin JP, Lidén C, Uter W, White IR, Johansen JD. Isothiazolinones are still widely used in paints purchased in five European countries: a follow-up study. *Contact Dermatitis*. 2018; 78: 246-253. [CrossRef PubMed](#)
- [28] Flyvholm MA. Preservatives in registered chemical products. *Contact Dermatitis*. 2005; 53: 27-32. [CrossRef PubMed](#)
- [29] Silva V, Silva C, Soares P, Garrido EM, Borges F, Garrido J. Isothiazolinone Biocides: Chemistry, Biological, and Toxicity Profiles. *Molecules*. 2020; 25: 991. [CrossRef PubMed](#)
- [30] Aerts O, Goossens A, Lambert J, Lepoittevin JP. Contact allergy caused by isothiazolinone derivatives: an overview of non-cosmetic and unusual cosmetic sources. *Eur J Dermatol*. 2017; 27: 115-122. [CrossRef PubMed](#)
- [31] Garcia-Hidalgo E, Sottas V, von Goetz N, Hauri U, Bogdal C, Hungerbühler K. Occurrence and concentrations of isothiazolinones in detergents and cosmetics in Switzerland. *Contact Dermatitis*. 2017; 76: 96-106. [PubMed](#)
- [32] Schwensen JF, Lundov MD, Bossi R, Banerjee P, Giménez-Arnau E, Lepoittevin JP, Lidén C, Uter W, Yazar K, White IR, Johansen JD. Methylisothiazolinone and benzisothiazolinone are widely used in paint: a multicentre study of paints from five European countries. *Contact Dermatitis*. 2015; 72: 127-138. [CrossRef PubMed](#)
- [33] Edlund M, Holm M, Inerot A, Långsved L, Dahlman-Höglund A, Hagvall L. Contact sensitization and self-reported eczema in Swedish painters with occupational exposure to isothiazolinones. *Contact Dermatitis*. 2024; 91: 126-132. [CrossRef PubMed](#)
- [34] Friis UF, Menné T, Flyvholm MA, Bonde JP, Lepoittevin JP, Le Coz CJ, Johansen JD. Isothiazolinones in commercial products at Danish workplaces. *Contact Dermatitis*. 2014; 71: 65-74. [CrossRef PubMed](#)
- [35] Lidén C, Andersson N, White IR. Preservatives in non-cosmetic products: Increasing human exposure requires action for protection of health. *Contact Dermatitis*. 2022; 87: 389-405. [CrossRef PubMed](#)

- [36] Reinhard E, Waeber R, Niederer M, Maurer T, Maly P, Scherer S. Preservation of products with MCI/MI in Switzerland. *Contact Dermatitis*. 2001; 45: 257-264. [CrossRef PubMed](#)
- [37] Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. November 2009 über kosmetische Mittel. *Amtsblatt der Europäischen Union*, 22.12.2009, L342/59-L342/209.
- [38] Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006. *Amtsblatt der Europäischen Union*, 31.12.2008, L353/1-L353/1355.
- [39] Roßkamp E, Horn W, Ullrich D, Seifert B. Biozid-emissionen aus Dispersionsfarben. Teil 1: Emission von Isothiazolinonen. *Gefahrst Reinhalt Luft*. 2001; 61: 41-47.
- [40] Marrero-Alemán G, Borrego L, Antuña AG, Macías Montes A, Pérez Luzardo O. Isothiazolinones in cleaning products: Analysis with liquid chromatography tandem mass spectrometry of samples from sensitized patients and market. *Contact Dermatitis*. 2020; 82: 94-100. [CrossRef PubMed](#)
- [41] Reeder M, Atwater AR. Methylisothiazolinone and isothiazolinone allergy. *Cutis*. 2019; 104: 94-96. [PubMed](#)
- [42] Burnett CL, Bergfeld WF, Belsito DV, Klaassen CD, Marks JG Jr, Shank RC, Slaga TJ, Snyder PW, Alan Andersen F. Final report of the safety assessment of methylisothiazolinone. *Int J Toxicol*. 2010; 29 (Suppl): 187S-213S. [CrossRef PubMed](#)
- [43] Amsler E, Aerts O, Raison-Peyron N, Debons M, Milpied B, Giordano-Labadie F, Waton J, Ferrier-Le Bouëdec MC, Lartigau I, Pecquet C, Assier H, Avenel-Audran M, Bernier C, Castelain F, Collet E, Crépy MN, Genillier N, Girardin P, Pralong P, Tetart F, et al; *Dermatology Allergy Group (DAG) of the French Society of Dermatology*. Airborne allergic contact dermatitis caused by isothiazolinones in water-based paints: a retrospective study of 44 cases. *Contact Dermatitis*. 2017; 77: 163-170. [CrossRef PubMed](#)
- [44] Lundov MD, Kolarik B, Bossi R, Gunnarsen L, Johansen JD. Emission of isothiazolinones from water-based paints. *Environ Sci Technol*. 2014; 48: 6989-6994. [CrossRef PubMed](#)
- [45] Marrero-Alemán G, Borrego L, González Antuña A, Macías Montes A, Pérez Luzardo O. Persistence of Isothiazolinones in clothes after machine washing. *Dermatitis*. 2021; 32: 298-300. [CrossRef PubMed](#)
- [46] Meysman T, Goossens A. Occupational allergic contact dermatitis caused by benzisothiazolinone in printing ink and soap. *Contact Dermatitis*. 2017; 76: 51-53. [CrossRef PubMed](#)
- [47] Aalto-Korte K, Alanko K, Henriks-Eckerman ML, Jolanki R. Antimicrobial allergy from polyvinyl chloride gloves. *Arch Dermatol*. 2006; 142: 1326-1330. [CrossRef PubMed](#)
- [48] Damstra RJ, van Vloten WA, van Ginkel CJ. Allergic contact dermatitis from the preservative 1,2-benzisothiazolin-3-one (1,2-BIT; Proxel): a case report, its prevalence in those occupationally at risk and in the general dermatological population, and its relationship to allergy to its analogue Kathon CG. *Contact Dermatitis*. 1992; 27: 105-109. [CrossRef PubMed](#)
- [49] Geier J, Kleinhans D, Peters K-P. Kontaktallergien durch industriell verwendete Biozide. *Dermatol Beruf Umw*. 1996; 44: 154-159.
- [50] Geier J, Lessmann H, Schumacher Th, Eckert Ch, et al. Vorschlag für die Epikutantestung bei Verdacht auf Kontaktallergie durch Kühlschmierstoffe. 1. Kommerziell erhältliche Testsubstanzen. *Dermatol Beruf Umw*. 2000; 48: 232-236.
- [51] Geier J, Lessmann H, Dickel H, Frosch PJ, Koch P, Becker D, Jappe U, Aberer W, Schnuch A, Uter W. Patch test results with the metalworking fluid series of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis*. 2004; 51: 118-130. [CrossRef PubMed](#)
- [52] Henriks-Eckerman ML, Suuronen K, Jolanki R. Analysis of allergens in metalworking fluids. *Contact Dermatitis*. 2008; 59: 261-267. [CrossRef PubMed](#)
- [53] Moreau L, Alomer G, Dubé N, Sasseville D. Contact urticaria from carboxymethylcellulose in white chalk. *Dermatitis*. 2006; 17: 29-31. [Cross-Ref PubMed](#)
- [54] Aalto-Korte K, Ackermann L, Henriks-Eckerman ML, Välimaa J, Reinikka-Railo H, Leppänen E, Jolanki R. 1,2-benzisothiazolin-3-one in disposable polyvinyl chloride gloves for medical use. *Contact Dermatitis*. 2007; 57: 365-370. [CrossRef PubMed](#)
- [55] Norman T, Guenther J, Asante I, Adler BL. Analysis of Contact Allergens in Polyvinyl Chloride Examination Gloves in the United States. *Dermatitis*. 2024; 35: 160-166. [CrossRef PubMed](#)
- [56] Corazza M, Forconi R, Bernardi T, Bianchi A, Scuderi V, Monti A, Borghi A. Occupational allergic contact dermatitis due to undeclared benzisothiazolinone in an emulsifying oil. *Contact Dermatitis*. 2020; 83: 408-409. [CrossRef PubMed](#)
- [57] Famele M, Lavalle R, Leoni C, Majorani C, Ferranti C, Palleschi L, Fava L, Draisci R, D'Illo S. Quantification of preservatives in tattoo and permanent make-up inks in the frame of the new requirements under the REACH Regulation. *Contact Dermatitis*. 2022; 87: 233-240. [CrossRef PubMed](#)
- [58] Aalto-Korte K, Alanko K, Henriks-Eckerman M-L, Kuuliala O, Jolanki R. Occupational allergic contact dermatitis from 2-N-octyl-4-isothiazolin-3-one. *Contact Dermatitis*. 2007; 56: 160-163. [CrossRef PubMed](#)
- [59] Ghazavi MK, Johnston GA. An outbreak of occupational allergic contact dermatitis caused by 2-N-octyl-4-isothiazolin-3-one among workers in an adhesive factory. *Contact Dermatitis*. 2011; 64: 114-115. [CrossRef PubMed](#)
- [60] Hardcastle NJ, Gawkrödger DJ. Occupational contact dermatitis to 1,2-benzisothiazolin-3-one and 5-chloro-2-methylisothiazolin-3-one/2-methylisothiazolin-3-one in paint manufacturers. *Contact Dermatitis*. 2005; 53: 115-116. [CrossRef PubMed](#)
- [61] Thyssen JP, Sederberg-Olsen N, Thomsen JF, Menné T. Contact dermatitis from methylisothiazolinone in a paint factory. *Contact Dermatitis*. 2006; 54: 322-324. [CrossRef PubMed](#)
- [62] Herman A, Aerts O, de Montjoye L, Tromme I, Goossens A, Baeck M. Isothiazolinone derivatives and allergic contact dermatitis: a review and up-

- date. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2019; 33: 267-276. [CrossRef PubMed](#)
- [63] *Alipour Tehrani Y, André R, Bugey A, Santimaria D, Edder P, Piletta P.* Allergic contact dermatitis caused by octylisothiazolinone in a leather car seat: Case report and emergence of octylisothiazolinones in leather goods in Switzerland. *Contact Dermatitis.* 2022; 87: 455-457. [CrossRef PubMed](#)
- [64] *Geier J, Reinecke S.* Kontaktallergie in der Lederverarbeitung: ein ungewöhnlicher Fall. *Dermatol Beruf Umw.* 2022; 70: 13-17. [CrossRef](#)
- [65] *Tautvydaitė L, Friis UF, Thyssen JP, Johansen JD.* Usability of a spot test for isothiazolinones. *Contact Dermatitis.* 2020; 82: 165-167. [CrossRef PubMed](#)
- [66] *Haulrig MB, Dahlin J, Svedman C, Johansen JD.* Cocamidopropyl betaine, cocamidopropylamine oxide, and disodium cocoamphodiacetate cause false-positive reactions with an isothiazolinone spot test. *Contact Dermatitis.* 2021; 85: 249-251. [CrossRef PubMed](#)
- [67] *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: 315-320. [CrossRef PubMed](#)
- [68] *Cardin CW, Weaver JE, Bailey PT.* Dose-response assessments of Kathon biocide. (II). Threshold prophetic patch testing. *Contact Dermatitis.* 1986; 15: 10-16. [CrossRef PubMed](#)
- [69] *Zachariae C, Lerbaek A, McNamee PM, Gray JE, Wooder M, Menné T.* An evaluation of dose/unit area and time as key factors influencing the elicitation capacity of methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI) in MCI/MI-allergic patients. *Contact Dermatitis.* 2006; 55: 160-166. [CrossRef PubMed](#)
- [70] *Hannuksela M.* Rapid increase in contact allergy to Kathon CG in Finland. *Contact Dermatitis.* 1986; 15: 211-214. [CrossRef PubMed](#)
- [71] *Basketter DA, Gilmour NJ, Wright Z, Walters T, Boman A, Lidén C.* Biocides: characterization of the allergenic hazard of methylisothiazolinone. *J Toxicol Cutaneous Ocul Toxicol.* 2003; 22: 187-199. [CrossRef](#)
- [72] *Kimber I, Basketter DA, Butler M, Gamer A, Garrigue JL, Gerberick GF, Newsome C, Steiling W, Vohr HW.* Classification of contact allergens according to potency: proposals. *Food Chem Toxicol.* 2003; 41: 1799-1809. [CrossRef PubMed](#)
- [73] *Andersen KE, Hamann K.* The sensitizing potential of metalworking fluid biocides (phenolic and thiazole compounds) in the guinea-pig maximization test in relation to patch-test reactivity in eczema patients. *Food Chem Toxicol.* 1984; 22: 655-660. [CrossRef PubMed](#)
- [74] *Basketter DA, Rodford R, Kimber I, Smith I, Wahlberg JE.* Skin sensitization risk assessment: a comparative evaluation of 3 isothiazolinone biocides. *Contact Dermatitis.* 1999; 40: 150-154. [CrossRef PubMed](#)
- [75] *Botham PA, Hilton J, Evans CD, Lees D, Hall TJ.* Assessment of the relative skin sensitizing potency of 3 biocides using the murine local lymph node assay. *Contact Dermatitis.* 1991; 25: 172-177. [CrossRef PubMed](#)
- [76] *Emmett EA, Ng SK, Levy MA, Moss JN, Morici JJ.* The irritancy and allergenicity of 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one (Skane M-8), with recommendations for patch test concentration. *Contact Dermatitis.* 1989; 20: 21-26. [CrossRef PubMed](#)
- [77] *Mathias CG, Andersen KE, Hamann K.* Allergic contact dermatitis from 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one, a paint mildewcide. *Contact Dermatitis.* 1983; 9: 507-509. [CrossRef PubMed](#)
- [78] *Schwensen JF, Menné Bonefeld C, Zachariae C, Agerbeck C, Petersen TH, Geisler C, Bollmann UE, Bester K, Johansen JD.* Cross-reactivity between methylisothiazolinone, octylisothiazolinone and benzisothiazolinone using a modified local lymph node assay. *Br J Dermatol.* 2017; 176: 176-183. [CrossRef PubMed](#)
- [79] *Geier J, Schnuch A.* No cross-sensitization between MCI/MI, benzisothiazolinone and octylisothiazolinone. *Contact Dermatitis.* 1996; 34: 148-149. [CrossRef PubMed](#)
- [80] *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 Dermatitis.* 2008; 58: 60-62. [CrossRef PubMed](#)
- [81] *Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W.* Concomitant reactivity to methylisothiazolinone, benzisothiazolinone, and octylisothiazolinone. International Network of Departments of Dermatology data, 2009-2013. *Contact Dermatitis.* 2015; 72: 337-339. [CrossRef PubMed](#)
- [82] *Aalto-Korte K, Suuronen K.* Patterns of concomitant allergic reactions in patients suggest cross-sensitization between octylisothiazolinone and methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis.* 2017; 77: 385-389. [CrossRef PubMed](#)
- [83] *Russo JP, Aerts O.* In vivo demonstration of immunologic cross-reactivity to octylisothiazolinone in patients primarily and strongly sensitized to methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis.* 2020; 83: 391-397. [CrossRef PubMed](#)
- [84] *Nielsen NH, Menné T.* Allergic contact sensitization in an unselected Danish population. The Glostrup Allergy Study, Denmark. *Acta Derm Venereol.* 1992; 72: 456-460. [CrossRef PubMed](#)
- [85] *Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Nielsen NH, Johansen JD.* Contact allergy to allergens of the TRUE-test (panels 1 and 2) has decreased modestly in the general population. *Br J Dermatol.* 2009; 161: 1124-1129. [CrossRef PubMed](#)
- [86] *Schnuch A, Uter W, Lessmann H, Geier J.* Kontaktallergien gegen Konservierungsmittel. Ergebnisse des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) 1996 bis 2007. *Allergo J.* 2008; 17: 631-638. [CrossRef](#)
- [87] *Schnuch A, Uter W, Geier J, Lessmann H, Hillen U.* Kontaktallergien gegen Dispersionsfarben. Epidemiologische Überwachung durch den IVDK, Intervention des Umweltbundesamtes und erfolgreiche Primärprävention. *Allergo J.* 2002; 11: 39-47. [CrossRef](#)
- [88] *Frosch PJ.* Aktuelle Kontaktallergene. *Hautarzt.* 1990; 41 (Suppl. 10): 129-133.
- [89] *Schnuch A, Uter W, Lehmacher W, Fuchs Th, et al.* Epikutantestung mit der Standardserie. Erste Ergebnisse des Projektes "Informationsverbund Dermatologischer Kliniken" (IVDK). *Derm Beruf Umwelt.* 1993; 41: 60-70.
- [90] *Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ.* Patch testing with preservatives, antimicrobials and industrial biocides. Results from a multicentre study. *Br*

- J Dermatol. 1998; 138: 467-476. [CrossRef PubMed](#)
- [91] Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Uter W. Contact allergy to preservatives. Analysis of IVDK data 1996-2009. *Br J Dermatol*. 2011; 164: 1316-1325. [CrossRef PubMed](#)
- [92] Wilkinson JD, Shaw S, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Camarasa JM, Diepgen TL, Ducombs G, Frosch PJ, Goossens A, Lachappelle JM, Lahti A, Menné T, Seidenari S, Tosti A, Wahlberg JE. Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991-2000). *Contact Dermatitis*. 2002; 46: 207-210. [CrossRef PubMed](#)
- [93] ESSCA Writing Group. 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. [CrossRef PubMed](#)
- [94] Uter W, Rämisch C, Aberer W, Ayala F, Balato A, Beliauskienė A, Fortina AB, Bircher A, Brasch J, Chowdhury MM, Coenraads PJ, Schuttelaar ML, Cooper S, Corradin MT, Elsner P, English JS, Fartasch M, Mahler V, Frosch PJ, Fuchs T, et al. The European baseline series in 10 European Countries, 2005/2006 – results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA). *Contact Dermatitis*. 2009; 61: 31-38. [CrossRef PubMed](#)
- [95] Schubert S, Bauer A, Hillen U, Werfel T, Geier J, Brans R; IVDK. Occupational contact dermatitis in painters and varnishers: Data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK), 2000 to 2019. *Contact Dermatitis*. 2021; 85: 494-502. [CrossRef PubMed](#)
- [96] Mose AP, Lundov MD, Zachariae C, Menné T, Veien NK, Laurberg G, Kaaber K, Avnstorp C, Andersen KE, Paulsen E, Mørtz CG, Sommerlund M, Danielsen A, Thormann J, Kristensen O, Kristensen B, Andersen BL, Vissing S, Nielsen NH, Johansen JD. Occupational contact dermatitis in painters: an analysis of patch test data from the Danish Contact Dermatitis Group. *Contact Dermatitis*. 2012; 67: 293-297. [CrossRef PubMed](#)
- [97] Aalto-Korte K, Koskela K, Pesonen M. Allergic contact dermatitis and other occupational skin diseases in health care workers in the Finnish Register of Occupational Diseases in 2005-2016. *Contact Dermatitis*. 2021; 84: 217-223. [CrossRef PubMed](#)
- [98] Schwensen JF, Menné T, Andersen KE, Sommerlund M, Johansen JD. Occupations at risk of developing contact allergy to isothiazolinones in Danish contact dermatitis patients: results from a Danish multicentre study (2009-2012). *Contact Dermatitis*. 2014; 71: 295-302. [CrossRef PubMed](#)
- [99] Fernández de Corrés L, Navarro JA, Gastaminza G, Del Pozo MD. An unusual case of sensitization to methylchloro- and methyl-isothiazolinone (MCI/MI). *Contact Dermatitis*. 1995; 33: 215-216. [CrossRef PubMed](#)
- [100] Finkbeiner H, Kleinhans D. Airborne allergic contact dermatitis caused by preservatives in home-decorating paints. *Contact Dermatitis*. 1994; 31: 275-276. [CrossRef PubMed](#)
- [101] Hausen BM. Aerogene Kontaktdermatitis durch (Chlor)Methylisothiazolinon (Kathon® CG) in Wandfarben. *Aktuelle Derm*. 1999; 25: 9-14.
- [102] Schubert H. Airborne contact dermatitis due to methylchloro- and methylisothiazolinone (MCI/MI). *Contact Dermatitis*. 1997; 36: 274. [CrossRef PubMed](#)
- [103] Sechi A, Vincenzi C, Tengattini V, Piraccini BM, Neri I, La Placa M. Airborne dermatitis in a child caused by isothiazolinones in a water-based paint in Italy: Call for better regulations. *Contact Dermatitis*. 2018; 79: 45-46. [CrossRef PubMed](#)
- [104] Andersson AM, Opstrup MS, Zachariae C, Friis UF, Thyssen JP, Johansen JD. The importance of a complete declaration of isothiazolinones in products beyond cosmetics. *Contact Dermatitis*. 2017; 77: 171-172. [CrossRef PubMed](#)
- [105] Uter W, Gefeller O, John SM, Schnuch A, Geier J. Contact allergy to ingredients of hair cosmetics - a comparison of female hairdressers and clients based on IVDK 2007-2012 data. *Contact Dermatitis*. 2014; 71: 13-20. [CrossRef PubMed](#)
- [106] Uter W, Hallmann S, Gefeller O, Brans R, Symanzik C, Opiel E, Lang C, Kränke B, Treudler R, Geier J. Contact allergy to ingredients of hair cosmetics in female hairdressers and female consumers – An update based on IVDK data 2013-2020. *Contact Dermatitis*. 2023; 89: 161-170. [CrossRef PubMed](#)
- [107] Molin S, Bauer A, Schnuch A, Geier J. Occupational contact allergy in nurses: results from the Information Network of Departments of Dermatology 2003-2012. *Contact Dermatitis*. 2015; 72: 164-171. [CrossRef PubMed](#)
- [108] Schubert S, Bauer A, Molin S, Skudlik C, Geier J. Occupational contact sensitization in female geriatric nurses: Data of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) 2005-2014. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2017; 31: 469-476. [CrossRef PubMed](#)
- [109] Geier J, Lessmann H, Schnuch A, Uter W. Contact sensitizations in metalworkers with occupational dermatitis exposed to water-based metalworking fluids: results of the research project "FaSt". *Int Arch Occup Environ Health*. 2004; 77: 543-551. [CrossRef PubMed](#)
- [110] Schubert S, Geier J. Kontaktallergien bei Metallarbeitern mit und ohne Kühlschmierstoffexposition. *Allergologie*. 2021; 44: 848-855. [CrossRef](#)
- [111] Schubert S, Brans R, Reich A, Buhl T, Skudlik C, Schröder-Kraft C, Gina M, Weisshaar E, Mahler V, Dickel H, Schön MP, John SM, Geier J; IVDK. Contact sensitization in metalworkers: Data from the information network of departments of dermatology (IVDK), 2010-2018. *Contact Dermatitis*. 2020; 83: 487-496. [CrossRef PubMed](#)
- [112] Häberle M. Stoßkonservierung in der Zerspanungstechnik – eine Kasuistik. *Dermatol Beruf Umw*. 2005; 53: 143.
- [113] Kanerva L, Tarvainen K, Pinola A, Leino T, Granlund H, Estlander T, Jolanki R, Förström L. A single accidental exposure may result in a chemical burn, primary sensitization and allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis*. 1994; 31: 229-235. [CrossRef PubMed](#)
- [114] Primka EJ III, Taylor JS. Three cases of contact allergy after chemical burns from methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: one with concomitant allergy to methylidibromoglutaronitrile/phenoxyethanol. *Am J Contact Dermat*. 1997; 8: 43-46. [PubMed](#)
- [115] Brans R, Schröder-Kraft C, Bauer A, Weisshaar E, Skudlik C, Geier J; IVDK. Contact sensitizations in massage therapists with occupational contact dermatitis: Patch test data of the Information

- Network of Departments of Dermatology, 2008-2020. *Contact Dermatitis*. 2023; 88: 43-53. [CrossRef PubMed](#)
- [116] Marrero-Alemán G, Saavedra Santana P, Liuti F, Hernández N, López-Jiménez E, Borrego L. The Role of Cleaning Products in Epidemic Allergic Contact Dermatitis to Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone. *Dermatitis*. 2018; 29: 77-80. [CrossRef PubMed](#)
- [117] Geier J, Gefeller O, Wiechmann K, Fuchs T. Patch test reactions at D4, D5 and D6. *Contact Dermatitis*. 1999; 40: 119-126. [CrossRef PubMed](#)
- [118] Forkel S, Schubert S, Dickel H, Gina M, Schröder-Kraft C, Vieluf D, Brans R, Kreft B, Wurpts G, Geier J, Buhl T. The benefit of late readings in patch testing depends both on allergen and patient characteristics. *Allergy*. 2022; 77: 1477-1485. [CrossRef PubMed](#)
- [119] Ackermann L, Aalto-Korte K, Alanko K, Hasan T, Jolanki R, Lammintausta K, Lauerma A, Laukkanen A, Liippo J, Riekkari R, Vuorela A-M, Rantanen T. Contact sensitization to methylisothiazolinone in Finland – a multicentre study. *Contact Dermatitis*. 2011; 64: 49-53. [CrossRef PubMed](#)
- [120] Lundov MD, Thyssen JP, Zachariae C, Johansen JD. Prevalence and cause of methylisothiazolinone contact allergy. *Contact Dermatitis*. 2010; 63: 164-167. [CrossRef PubMed](#)
- [121] Magdaleno-Tapiál J, Valenzuela-Oñate C, Ortiz-Salvador JM, García-Legaz-Martínez M, Martínez-Domenech Á, Alonso-Carpio M, Sierra Talamantes C, Zaragoza-Ninet MG, Zaragoza-Ninet V. Contact allergy to isothiazolinones epidemic: Current situation. *Contact Dermatitis*. 2020; 82: 83-86. [CrossRef PubMed](#)
- [122] Reeder MJ, Warsaw E, Aravamuthan S, Belsito DV, Geier J, Wilkinson M, Atwater AR, White IR, Silverberg JI, Taylor JS, Fowler JF Jr, Maibach HI, DeKoven JG, Buhl T, Botto N, Giménez-Arnau AM, Gallo R, Mowad C, Lang CCV, DeLeo VA, et al. Trends in the Prevalence of Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone Contact Allergy in North America and Europe. *JAMA Dermatol*. 2023; 159: 267-274. [CrossRef PubMed](#)
- [123] Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS). OPINION ON Methylisothiazolinone (P94) Submission II (Sensitisation only), 2013. Available at: [http://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_o\\_145.pdf](http://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_o_145.pdf).
- [124] Aerts O, Baeck M, Constandt L, Dezfoulian B, Jacobs MC, Kerre S, Lapeere H, Pierret L, Wouters K, Goossens A. The dramatic increase in the rate of methylisothiazolinone contact allergy in Belgium: a multicentre study. *Contact Dermatitis*. 2014; 71: 41-48. [CrossRef PubMed](#)
- [125] Puangpet P, Chawarung A, McFadden JP. Methylchloroisothiazolinone/Methylisothiazolinone and methylisothiazolinone allergy. *Dermatitis*. 2015; 26: 99-102. [PubMed](#)
- [126] *Cosmetics Europe*. Recommendation on MIT, 2013. Available at: <https://www.cosmeticseurope.eu/news-a-events/news/647-cosmetics-europe-recommendation-on-mit.html>.
- [127] Schnuch A, Schubert S, Lessmann H, Geier J; IVDK. The methylisothiazolinone epidemic goes along with changing patients' characteristics – After cosmetics, industrial applications are the focus. *Contact Dermatitis*. 2020; 82: 87-93. [CrossRef PubMed](#)
- [128] Urwin R, Craig S, Latheef F, Wilkinson M. Methylisothiazolinone: the epidemic is declining – but not gone. *Contact Dermatitis*. 2017; 76: 301-302. [CrossRef PubMed](#)
- [129] IVDK, unveröffentlichte Daten.
- [130] Kerre S, Aerts O. Disfiguring angioedema-like airborne dermatitis from methylisothiazolinone in paints: About time to regulate? *Contact Dermatitis*. 2021; 85: 578-579. [CrossRef PubMed](#)
- [131] Goodier MC, Ljungberg L, Persson C, Engfeldt M, Bruze M, Warsaw EM. Allergic Contact Dermatitis From Methylisothiazolinone in Residential Wall Paint. *Dermatitis*. 2017; 28: 284-287. [CrossRef PubMed](#)
- [132] DeKoven JG, Warsaw EM, Reeder MJ, Atwater AR, Silverberg JI, Belsito DV, Sasseville D, Zug KA, Taylor JS, Pratt MD, Maibach HI, Fowler JF Jr, Adler BL, Houle MC, Mowad CM, Botto N, Yu J, Dunnick CA. North American Contact Dermatitis Group Patch Test Results: 2019-2020. *Dermatitis*. 2023; 34: 90-104. [CrossRef PubMed](#)
- [133] Muhn C, Sasseville D. Occupational allergic contact dermatitis from 1,2-benzisothiazolin-3-one without cross-sensitization to other isothiazolinones. *Contact Dermatitis*. 2003; 48: 230-231. [CrossRef PubMed](#)
- [134] Reyes Balaguer J, Martín Herrera A, De la Cuadra Oyanguren J, Hernández Fernández de Rojas D. Occupational allergic contact dermatitis to 2-N-octyl-4-isothiazolin-3-one. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2008; 18: 76-77. [PubMed](#)
- [135] Sanz-Gallén P, Planas J, Martínez P, Giménez-Arnau JM. Allergic contact dermatitis due to 1,2-benzisothiazolin-3-one in paint manufacture. *Contact Dermatitis*. 1992; 27: 271-272. [CrossRef PubMed](#)
- [136] Walker SL, Yell JA, Beck MH. Occupational allergic contact dermatitis caused by 1,2-benzisothiazolin-3-one in a varnish maker, followed by sensitization to benzalkonium chloride in Oilatum Plus bath additive. *Contact Dermatitis*. 2004; 50: 104-105. [CrossRef PubMed](#)
- [137] Pedersen NB. Occupational allergy from 1,2-benzisothiazolin-3-one and other preservatives in plastic emulsions. *Contact Dermatitis*. 1976; 2: 340-342. [CrossRef PubMed](#)
- [138] Cronin E. *Contact Dermatitis*. Edinburgh, Scotland: Churchill Livingstone; 1980, p. 851-853.
- [139] Foussereau J, Brändle I, Boujnah-Khouadja A. Allergisches Kontaktekzem durch Isothiazolin-3-on-Derivate. *Derm Beruf Umwelt*. 1984; 32: 208-211. [PubMed](#)
- [140] Dias M, Lamarão P, Vale T. Occupational contact allergy to 1,2-benzisothiazolin-3-one in the manufacture of air fresheners. *Contact Dermatitis*. 1992; 27: 205-207. [CrossRef PubMed](#)
- [141] Taran JM, Delaney TA. Allergic contact dermatitis to 1,2-benzisothiazolin-3-one in the carpet industry. *Australas J Dermatol*. 1997; 38: 42-43. [CrossRef PubMed](#)
- [142] Cooper SM, Shaw S. Occupational hand dermatitis due to 1,2-benzisothiazolin-3-one in the water-softener manufacturing industry. *Contact Dermatitis*. 1999; 40: 221 [CrossRef PubMed](#)
- [143] Reddy H, Ng S, Cooper SM. Allergic contact dermatitis to 1,2-benzisothiazolin-3-one in the water softener manufacturing industry. *Contact Dermatitis*. 2009; 61: 184-185. [CrossRef PubMed](#)

- [144] Burden AD, O'Driscoll JB, Page FC, Beck MH. Contact hypersensitivity to a new isothiazolinone. *Contact Dermatitis*. 1994; 30: 179-180. [CrossRef PubMed](#)
- [145] Slovak AJ. Contact dermatitis due to benzisothiazolone in a works analytical team. *Contact Dermatitis*. 1980; 6: 187-190. [CrossRef PubMed](#)
- [146] Ezzelarab M, Hansson C, Wallengren J. Occupational allergy caused by 1,2-benzisothiazolin-3-one in water-based paints and glues. *Am J Contact Dermat*. 1994; 5: 165-167. [CrossRef](#)
- [147] Fischer T, Bohlin S, Edling C, Rystedt I, Wieslander G. Skin disease and contact sensitivity in house painters using water-based paints, glues and putties. *Contact Dermatitis*. 1995; 32: 39-45. [Cross-Ref PubMed](#)
- [148] Greig DE. Another isothiazolinone source. *Contact Dermatitis*. 1991; 25: 201-202. [CrossRef PubMed](#)
- [149] Alomar A. Contact dermatitis from benzisothiazolone in cutting oils. *Contact Dermatitis*. 1981; 7: 155-156. [CrossRef PubMed](#)
- [150] Alomar A, Conde-Salazar L, Romaguera C. Occupational dermatoses from cutting oils. *Contact Dermatitis*. 1985; 12: 129-138. [CrossRef PubMed](#)
- [151] Brown R. Concomitant sensitisation to additives in a coolant fluid. *Contact Dermatitis*. 1979; 5: 340-341. [CrossRef PubMed](#)
- [152] Meding B, Ahman M, Karlberg AT. Skin symptoms and contact allergy in woodwork teachers. *Contact Dermatitis*. 1996; 34: 185-190. [CrossRef PubMed](#)
- [153] Ayadi M, Martin P. Pulpitis of the fingers from a shoe glue containing 1,2-benzisothiazolin-3-one (BIT). *Contact Dermatitis*. 1999; 40: 115-116. [CrossRef PubMed](#)
- [154] Roberts DL, Messenger AG, Summerly R. Occupational dermatitis due to 1,2-benzisothiazolin-3-one in the pottery industry. *Contact Dermatitis*. 1981; 7: 145-147. [CrossRef PubMed](#)
- [155] Freeman S. Allergic contact dermatitis due to 1,2-benzisothiazolin-3-one in gum arabic. *Contact Dermatitis*. 1984; 11: 146-149. [CrossRef PubMed](#)
- [156] Mose AP, Frost S, Ohlund U, Andersen KE. Allergic contact dermatitis from octylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. 2013; 69: 49-52. [CrossRef PubMed](#)
- [157] Jee SH, Chao KY, Sun CC, Wang JD. Outbreak of contact dermatitis related to Acticide EP paste in a paint manufacturing factory. *J Formos Med Assoc*. 1996; 95: 628-631. [PubMed](#)
- [158] Thormann J. Contact dermatitis to a new fungicide, 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one. *Contact Dermatitis*. 1982; 8: 204. [CrossRef PubMed](#)
- [159] Young HS, Ferguson JE, Beck MH. Contact dermatitis from 2-n-octyl-4-isothiazolin-3-one in a PhD student. *Contact Dermatitis*. 2004; 50: 47-48. [CrossRef PubMed](#)
- [160] Moscato G, Omodeo P, Dellabianca A, Colli MC, Pugliese F, Locatelli C, Scibilia J. Occupational asthma and rhinitis caused by 1,2-benzisothiazolin-3-one in a chemical worker. *Occup Med (Lond)*. 1997; 47: 249-251. [CrossRef PubMed](#)
- [161] Raison-Peyron N, Amsler E, Pecquet C, Du-Thanh A, Naessens T, Apers S, Aerts O. Severe allergic contact dermatitis caused by octylisothiazolinone in a leather sofa: two new cases. *Contact Dermatitis*. 2017; 77: 176-178. [CrossRef PubMed](#)
- [162] Soriano LF, Buckley DA. Unrecognized leather sofa dermatitis complicating chronic plaque psoriasis. *Contact Dermatitis*. 2021; 85: 115-117. [CrossRef PubMed](#)
- [163] Hunt WTN, Dunnill MG, Sansom JE. Sofa dermatitis again? A case report of allergic contact dermatitis to octylisothiazolinone from a leather reclining chair. *Contact Dermatitis*. 2020; 82: 161-162. [CrossRef PubMed](#)
- [164] Alipour Tehrani Y, Quenan S, Bugey A, Piletta P. Allergic contact dermatitis caused by octylisothiazolinone in a leather sofa. *Contact Dermatitis*. 2018; 79: 188-189. [CrossRef PubMed](#)
- [165] Aerts O, Meert H, Romaen E, Leysen J, Matthieu L, Apers S, Lambert J, Goossens A. Octylisothiazolinone, an additional cause of allergic contact dermatitis caused by leather: case series and potential implications for the study of cross-reactivity with methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis*. 2016; 75: 276-284. [CrossRef PubMed](#)
- [166] Recke A, Recke AL, Jappe U. Periorbital contact dermatitis caused by octylisothiazolinone in a floor-cleaning agent. *Contact Dermatitis*. 2015; 72: 339-341. [CrossRef PubMed](#)
- [167] Grubberger B, Bruze M. Can chemical burns and allergic contact dermatitis from higher concentrations of methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone be prevented? *Am J Contact Dermat*. 1998; 9: 11-14. [PubMed](#)
- [168] Bourke SJ, Convery RP, Stenton SC, Malcolm RM, Hendrick DJ. Occupational asthma in an isothiazolinone manufacturing plant. *Thorax*. 1997; 52: 746-748. [CrossRef PubMed](#)
- [169] Anonymous. 1,2-Benzisothiazol-3(2H)-on. In: Hentschler D (Hrsg) *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten und Einstufungen*, Wiley-VCH, Weinheim, 10. Lieferung 1990.
- [170] 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: 196-201. [CrossRef PubMed](#)
- [171] Gruye LE, Yanovsky RL, Goldminz AM. Preventing relapses of airborne allergic contact dermatitis to isothiazolinones in wall paint by painting over with an isothiazolinone-free paint. *Contact Dermatitis*. 2020; 82: 130-131. [CrossRef PubMed](#)
- [172] Isaksson M. Successful inhibition of allergic contact dermatitis caused by methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone with topical glutathione. *Contact Dermatitis*. 2015; 73: 126-128. [CrossRef PubMed](#)
- [173] Oleaga JM, Aguirre A, Landa N, Gonzalez M, Diaz-Perez JL. Allergic contact dermatitis from Kathon 893. *Contact Dermatitis*. 1992; 27: 345-346. [PubMed](#)