

Auswirkung einer berufsbedingten Sensibilisierung gegen Methylchloroiso-thiazolinon/Methylisothiazolinon (MCI/MI; (Chlor)Methylisothiazolon) bei der BK 5101

J. Geier¹, T. Werfel², D. Becker³, H. Dickel⁴, M. Fartasch⁵, M. Häberle⁶, U. Hillen⁷, S.M. John⁸, V. Mahler⁹, C. Skudlik⁸, E. Weisshaar¹⁰, F. Zagrodnik¹¹ und T.L. Diepgen¹⁰ 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

¹Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK), Universitäts-Hautklinik Göttingen, ²Hautklinik der Medizinischen Hochschule Hannover, ³Universitäts-Hautklinik Mainz, ⁴Universitäts-Hautklinik Bochum, ⁵Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (IPA), Ruhr-Universität Bochum, ⁶Hautarztpraxis, Künzelsau, ⁷Universitäts-Hautklinik Essen, ⁸Institut für interdisziplinäre dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm), Universität Osnabrück, ⁹Universitäts-Hautklinik Erlangen, ¹⁰Abteilung Klinische Sozialmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, ¹¹Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, Berlin

Schlüsselwörter

allergisches Kontaktekzem – Berufsdermatologie – BK 5101 – (Chlor)Methylisothiazolon – Drucker – Kühlschmierstoffe – Maler und Lackierer – Methylchloroisothiazolinon/Methylisothiazolinon – MCI/MI – Minderung der Erwerbsfähigkeit

Key words

allergic contact dermatitis – metalworking fluids – methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone – MCI/MI – occupational dermatology – painters – printers – reduction of earning capacity

Auswirkung einer berufsbedingten Sensibilisierung gegen Methylchloroisothiazolinon/Methylisothiazolinon (MCI/MI; (Chlor)Methylisothiazolon) bei der BK 5101

Diese Empfehlungen dienen zur Beurteilung der Auswirkung einer beruflich erworbenen Kontaktallergie gegen Methylchloroisothiazolinon/Methylisothiazolinon (MCI/MI; (Chlor)Methylisothiazolon) im Hinblick auf die dadurch verschlossenen Arbeitsmöglichkeiten, wie sie für die Einschätzung der Minderung der Erwerbsfähigkeit bei berufsbedingten Hauterkrankungen nach BK Nr. 5101 der Berufskrankheitenverordnung notwendig ist. MCI/MI wird im beruflichen Bereich relativ breit verwendet, zum Beispiel in Farben, Lacken, Kühlschmierstoffen, Klebstoffen und Polituren, aber auch in Haushaltsprodukten und Körperpflegeprodukten. Betroffene Berufe sind vor allem Maler und Lackierer, Drucker sowie Schlosser und Metall verarbeitende Berufe, sofern Kontakt zu MCI/MI besteht.

Impact of an occupational contact allergy to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI) in cases of occupational skin disease

These recommendations help to assess the impact of an occupationally acquired contact

allergy to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI) on the reduction of the earning capacity in cases of occupational skin disease according to No. 5101 of the German list of occupational diseases. MCI/MI is being relatively widely used in occupational settings, e.g. in paints, lacquers, metalworking fluids, adhesives, and polishes, but also in household products and body care products. Occupations concerned are painters, printers, locksmiths and metalworkers having contact with MCI/MI.

Einleitung

Bei MCI/MI handelt es sich um ein bakterizid und fungizid wirksames Konservierungsmittelgemisch 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 (Abb. 1). Das Gemisch wird auch häufig als (Chlor)Methylisothiazolon 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.

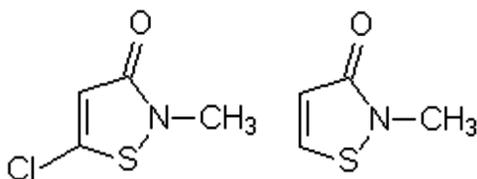


Abb. 1. Strukturformel von Chlor-Methylisothiazolon (links) und Methylisothiazolon (rechts). Quelle: GESTIS-Stoffdatenbank, <http://www.dguv.de/ifa/de/gestis/stoffdb/index.jsp>, mit freundlicher Genehmigung des Institutes für Arbeitsschutz (IFA) der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (DGUV).

Sowohl berufliche wie außerberufliche Sensibilisierungen gegen MCI und MI sind seit den 1980er Jahren bekannt. MCI ist ein wesentlich potenteres Allergen als MI [2, 17]. Wahrscheinlich aufgrund der Koexposition kommen häufig gleichzeitige Sensibilisierungen gegen MCI und MI vor. Es werden jedoch auch isolierte Sensibilisierungen sowohl gegen MCI als auch gegen MI beobachtet [3, 25]. Für die Epikutantestung stehen Testzubereitungen mit dem Gemisch MCI/MI 0,01% Aqu. und mit MI 0,05% Aqu. zur Verfügung; es gibt jedoch keine Testzubereitung, die allein MCI enthält.

In diesem Text sollen die Auswirkungen einer Kontaktallergie gegen MCI allein oder MCI und MI beschrieben und bewertet werden. Die Auswirkung einer isolierten Allergie gegen MI wird in einem eigenen Text zu MI und anderen Isothiazolinonen besprochen.

Vorkommen

MCI/MI wird sowohl im industriellen Bereich als auch in Verbraucherprodukten verwendet. Einsatzbereiche sind vor allem wässrige Systeme, zum Beispiel in der Papierherstellung, Farben, einschließlich Wandfarben, Lacke, Kühlschmierstoffe, Klebstoffe, Polituren, Haushaltsprodukte wie zum Beispiel Reinigungsmittel, Kosmetika, Körperpflegeprodukte, feuchtes Toilettenpapier, Flüssigseifen, Shampoos, Duschgels usw. [11]. Aufgrund der weiten Verbreitung von MCI/MI in Kosmetika und Körperpflegeprodukten ist es im Einzelfall oft schwierig, eine private von einer beruflich erworbenen Sensibilisierung gegen MCI/MI zu unterscheiden.

Eine Recherche des Schweizer Bundesamtes für Gesundheit ergab, dass die Zahl der dort registrierten chemischen Produkte, die mit MCI/MI konserviert waren, von 3.644 im Juli 1999 auf 4.843 im April 2001 angestiegen war. Farben und Lacken stellten mit Abstand die größte Gruppe unter den MCI/MI-haltigen Produkten dar. Es wurde geschätzt, dass weitere 1.200–1.500 chemische Produkte in der Schweiz MCI/MI enthalten, die aus methodischen Gründen nicht erfasst werden konnten [30]. Im dänischen Produktregister PROBAS hat die Zahl der mit MCI/MI konservierten Produkte von 2002–2005 um mehr als 75% zugenommen, vor allem im Bereich Farben und Lacke [11]. In einer 2007 publizierten Untersuchung aus Nordrhein-Westfalen zur Verwendung und Deklaration von Bioziden in Farben und Lacken wurde jedoch ein Rückgang des Einsatzes von MCI festgestellt. MCI und MI wurden häufiger in einem Mischungsverhältnis von 1 : 10 und nicht mehr wie zuvor von 3 : 1 eingesetzt. Deklariert wurden oft nur "Isothiazolinonderivate", sodass nicht unmittelbar ersichtlich war, welches Isothiazolon in dem Produkt enthalten war [27]. Zwar liegen für Deutschland keine weiteren aktuellen Daten zur Einsatzhäufigkeit vom MCI/MI vor; man muss aber nach wie vor von einer relativ weiten Verbreitung von MCI/MI ausgehen.

Die Einsatzkonzentration liegt zwischen 1 ppm (0,0001%) und 55 ppm (0,0055%). Es wurden jedoch auch weit höhere Konzentrationen in Farben, Klebstoffen und Reinigungsmitteln nachgewiesen [17, 30]. Für Kosmetika gilt EU-weit eine zulässige Höchstkonzentration von 0,0015% (15 ppm) [42]. Nach der EU-Verpackungsverordnung müssen MCI/MI-haltige Produkte ab einer Konzentration von 15 ppm MCI/MI mit R 43 ("Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich") gekennzeichnet sein; das Sicherheitsdatenblatt muss entsprechende Hinweise enthalten [43].

MCI/MI wird zum Beispiel unter folgenden Handelsnamen vertrieben: Acticide 14, CMG, FB, FI(N), FS(N), HF, MV, MV 14 und SPX; Euxyl K 100, K 120, K 145 und K 510; Grotan 14 und TK 2; Kathon CF 1400, CG, CG II, 886 MW und WT; Parmetol A 26, A 28, A 31, A 33, A 35, DF 12, DF 18, DF 35, DF 70 N, K 20, K 40, K 60 und SL 60. In diesen Produkten liegt die Konzentration von MCI/MI bei 1,5–13,5%. Zum Teil enthalten

diese Produkte zusätzlich noch weitere Biozide. Zubereitungen, die ausschließlich MCI ohne MI enthalten, sind uns nicht bekannt.

MI alleine ist in der EU zur Konservierung von Kosmetika in einer Konzentration von 0,01% zugelassen [3, 42] und wird auch im gewerblichen Kontext vermehrt ohne MCI eingesetzt. Wir verweisen hierzu auf das separate Papier zu MI, OIT und BIT.

Sensibilisierungspotenzial

Die Induktionsschwelle für eine Sensibilisierung im sogenannten "human repeat insult patch test" mit MCI/MI liegt zwischen 10 ppm und 20 ppm [4]. MCI hat ein deutlich höheres Sensibilisierungspotenzial als MI [2, 3, 17]. Eine Elizitationsschwelle bei bereits gegen MCI/MI Sensibilisierten konnte bisher nicht definitiv bestimmt werden; sie wird aber im Bereich von 0,025 g/cm² vermutet [45]. In einer finnischen Untersuchung aus den 1980er Jahren reagierten einzelne Patienten im ROAT noch auf Cremes, die 7 – 15 ppm MCI/MI enthielten [20].

Ein großer Teil der Patienten mit allergischer Reaktion auf MCI/MI reagiert auch auf MI. Es sind aber auch isolierte Sensibilisierungen gegen MI beschrieben worden [3, 25]. Dagegen wurden Kreuzreaktionen zwischen MCI/MI und Octylisothiazolinon nicht [16, 22] und zwischen MCI/MI und Benzisothiazolinon [6, 16] nur selten beobachtet.

Sensibilisierungshäufigkeit

In den 1980er Jahren nahm die Verwendungshäufigkeit von MCI/MI als Konservierungsmittel in Kosmetika rapide zu. In der Folge kam es zu zahlreichen Sensibilisierungen, wahrscheinlich insbesondere durch "leave on"-Produkte [20]. Aber auch berufliche Sensibilisierungen, insbesondere nach akzidentellen Kontakten mit MCI/MI-Konzentrationen, und iatrogene Sensibilisierungen durch Epikutantestung mit sehr hohen MCI/MI-Konzentrationen wurden bereits in diesen Jahren beobachtet [17].

In einer 1988/1989 durchgeführten multizentrischen Studie unter Beteiligung von 22

europäischen Hautkliniken lagen die Quoten positiver Reaktionen auf MCI/MI zwischen 0,4% und 11,1% [26]. 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% [12, 34]. Danach zeichnete sich ein leichter Rückgang ab; seit Mitte der 1990er Jahre findet man Sensibilisierungen gegen MCI/MI im IVDK konstant im Bereich von 2,0 – 2,5% [32, 35]. Ähnliche Zahlen ergaben sich bei einer europäischen Multizenterstudie aus den Jahren 1991 – 2000 [44]. In einer britischen Multizenterstudie mit neun beteiligten dermatologischen Abteilungen aus den Jahren 2004/2005 lag die Sensibilisierungsquote bei 1,2% (Männer) bzw. 1,9% (Frauen) [23]. Der europäische Verbund dermatologischer Abteilungen ESSCA ermittelte 2004 eine Quote von 2,3% positiven Reaktionen auf MCI/MI, mit einer Streubreite von 0,0 – 6,4% in den einzelnen Kliniken [37]. Eine weitere ESSCA-Datenauswertung der Jahre 2005/2006 ergab höhere Reaktionsquoten in Südeuropa (4,1%) als in den anderen Regionen (2,1 – 2,7%) [41]. Die in diesen Untersuchungen berichteten Reaktionsquoten basieren in der Regel auf den Testreaktionen an Tag 3 und/oder 4; es sei darauf hingewiesen, dass sich positive (allergische) Reaktionen auf MCI/MI aber auch erst später, zum Beispiel an Tag 6, manifestieren können [13].

Im Rahmen der bevölkerungsbasierten Glostrup Allergy Study fand man 1990 in Dänemark eine Sensibilisierungsquote gegen MCI/MI von 0,7% [28]. Bei einer methodisch nahezu identischen Nachfolgeuntersuchung fand man im Jahr 2006 nur 0,2% positive Reaktionen auf MCI/MI [38]. Aus den IVDK-Daten der Jahre 1996 – 2007 wurde eine Sensibilisierungsquote von etwa 0,3% in der Allgemeinbevölkerung extrapoliert [35]. Als ein möglicher Grund für die seit Jahren stabile Sensibilisierungsrate werden, auch im privaten Bereich, Hautkontakte mit Farben und Lacken, von denen ein sehr hoher Anteil mit MCI/MI konserviert ist, diskutiert [11, 33].

Uter und Mitarbeiter berechneten aus IVDK-Daten von 1992 – 2000 den Einfluss verschiedener Parameter auf die Prävalenz der Sensibilisierung gegen MCI/MI [39]. Ein Handkezem war mit einem signifikant höheren Risiko verbunden, was auf eine relevante

Exposition durch Arbeitsstoffe und/oder Handreinigungsmittel und Pflegemittel hinweist. Unter den Berufen hatten Drucker das höchste Risiko einer MCI/MI-Sensibilisierung; es folgten Masseure und Krankengymnasten sowie Maler und Lackierer. Bemerkenswerterweise hatten Altenpfleger und Metallbearbeiter sowie Friseure im Vergleich zu diesen Berufsgruppen ein geringeres Risiko [39]. Dennoch wird MCI/MI aufgrund neuerer IVDK-Daten als wesentliches Allergen im Friseurhandwerk angesehen, da die Reaktionsquoten bei Friseurinnen deutlich über dem Durchschnitt liegen [40]. Im Rahmen der FaSt-Studie zur beruflich bedingten Kontaktallergie wurde im IVDK 1999–2001 bei Metallarbeitern 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 [14]. MCI/MI wird im laufenden Betrieb zur Nachkonservierung von Kühlschmierstoffen verwendet, vor allem in Kleinbetrieben [15, 19]. Sensibilisierungen von Beschäftigten nach akzidentiellem Hautkontakt zu konzentrierten MCI/MI-Stammlösungen sind publiziert [24, 29]. Eine Auswertung von Daten des Berufskrankheitenregisters Haut-Nordbayern (BKH-N) der Jahre 1990–1999 ergab eine Sensibilisierungsquote von 4,0% unter Patienten, über die erstmals ein Hautarztbericht erstattet wurde. 37% der Reaktionen waren beruflich relevant, wobei am häufigsten Metallbearbeiter, Friseure und Gesundheitsdienstberufe betroffen waren [8].

Seit 1994 wurde eine Reihe gut dokumentierter Fälle einer aerogenen Kontaktdermatitis – insbesondere ausgelöst durch MCI/MI-haltige Wandfarben – publiziert [9, 10, 21, 36]. Roßkamp und Mitarbeiter untersuchten die Raumluft in Räumen, die mit MCI/MI-haltigen Wandfarben gestrichen worden waren. Nach einem Tag fanden sie 15–85 g MCI je m³ Raumluft, und nach 7 Tagen < 0,05–16 g/m³ [31].

Seit über 20 Jahren wird MCI/MI routinemäßig als Testzubereitung mit 100 ppm Aqu. epikutan getestet; bei höheren Testkonzentrationen wurden Irritationen und Fälle von aktiver Sensibilisierung durch den Test beobachtet [17]. Die hier vorgestellten epidemiologischen Daten wurden (mit einigen Ausnahmen) mit

dieser Testzubereitung erhoben. In letzter Zeit weisen jedoch einige Autoren (erneut) darauf hin, dass die Testkonzentration möglicherweise zu niedrig ist, sodass relevante Sensibilisierungen übersehen werden. Sie schlagen daher eine Erhöhung der Testkonzentration auf 200 ppm Aqu. vor [5, 7].

Weitere biologische Wirkungen

Konzentrierte MCI/MI-(Stamm)-Lösungen wirken ätzend. Eine Inaktivierung, die Hautschäden verhindert, ist zum Beispiel durch Natriumbisulfit möglich [18]. Ein einmaliger Kontakt kann neben einer Verätzung zusätzlich eine Sensibilisierung gegen MCI/MI induzieren [18, 24, 29].

Präventionsmaßnahmen

Im Bezug auf die berufliche Exposition sind die beiden wichtigsten primär präventiven Maßnahmen die Vermeidung des akzidentellen Kontakts mit konzentrierten MCI/MI-Lösungen und die Absenkung der Einsatzkonzentration, vor allem in Wandfarben [33]. Vor 10 Jahren wurde darüber berichtet, dass es durch das Auftragen einer Natriumbisulfit-Lösung möglich ist, das MCI in Wandfarben zu inaktivieren, und auf diese Weise Patienten mit aerogenem allergischem Kontaktekzem vor weiteren Rezidiven zu bewahren [1, 21]. Weitere Publikationen, die ein solches Vorgehen als erfolgreich oder Erfolg versprechend beschreiben, fehlen jedoch. Die insgesamt seit über 10 Jahren persistierenden Quoten von Sensibilisierungen gegenüber MCI/MI deuten aber darauf hin, dass insgesamt gesehen die ergriffenen Präventionsmaßnahmen noch unzureichend sind [35].

Auswirkungen der Allergie: gering- bis mittelgradig, in begründeten Ausnahmefällen schwerwiegend

Auch wenn in den letzten Jahren offenbar die Einsatzkonzentrationen von MCI in einigen Bereichen gesenkt wurden, so ist dennoch davon auszugehen, dass MCI unverändert relativ weit verbreitet in Konzentrationen eingesetzt wird, die bei einer bereits sensibilisierten Person ein allergisches Kontaktekzem auslösen können. Die epidemiologischen Daten lassen bisher keinen Rückgang der MCI/MI-Sensibilisierung auf breiter Front erkennen. Daher ändert sich an der Einschätzung der Auswirkungen einer beruflich erworbenen Kontaktallergie gegen MCI/MI im Vergleich zu unserem früheren Statement nichts Wesentliches.

Folgende Berufsfelder sind aufgrund der häufigen Anwendung von MCI/MI entsprechend Sensibilisierten derzeit weitgehend verschlossen:

- Maler und Lackierer,
- Schlosser und Metall verarbeitende Berufe, sofern Kontakt zu MCI/MI besteht, zum Beispiel in wassergemischten Kühlschmierstoffen, und
- Druckindustrie, sofern Kontakt zu MCI/MI besteht.

Da mit MCI/MI konservierte Produkte unter den Berufsstoffen von Friseuren und Masseuren verbreitet sind, können auch diese Berufszweige verschlossen sein, sofern nicht auf Produkte ohne MCI/MI ausgewichen werden kann.

Ein hoher Sensibilisierungsgrad kann zu einer weiteren Einschränkung auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt führen und eine mittelgradige Auswirkung begründen. Da MCI/MI über die eingangs erwähnten Bereiche hinaus unter anderem auch in Wachsen, Leder, Textilien, Holzschutzmitteln, Latex-Emulsionen, Radiografieflüssigkeiten, Pestiziden und in (geschlossenen) Kühlwasserkreisläufen eingesetzt wird, und die Konzentration von MCI/MI in industriellen Produkten in der Regel zwischen 15 ppm und 55 ppm, also höher als in kosmetischen Produkten liegt, kann ein hoher Sensibilisierungsgrad zu einer weite-

ren Einengung des Spektrums möglicher Berufsfelder führen.

Bei einem sehr hohen Sensibilisierungsgrad mit aerogenem Kontaktekzem kann eine Reihe von weiteren Berufen (Baugewerbe, Elektriker, Innenraumausstatter etc.) verschlossen sein und eine schwerwiegende Auswirkung begründen.

Im Rahmen der Abklärung eines Verdachts auf beruflich erworbene Kontaktallergie gegen MCI/MI ist nicht nur das Gemisch, sondern in jedem Fall auch MI allein zu testen. Nur so kann festgestellt werden, ob die Sensibilisierung sich gegebenenfalls auch auf MI erstreckt, was in der Regel dazu führt, dass die Einschränkungen auf dem allgemeinen Arbeitsmarkt höher sind, da MI weit verbreitet auch ohne MCI, dafür aber in Kombination mit anderen Bioziden, als Konservierungsmittel eingesetzt wird (oft als Alternative zu MCI/MI). Darauf wird in einem eigenen Text dieser Arbeitsgruppe zu MI und anderen Isothiazolinonen näher eingegangen. Die Meidung von MCI und MI ist in der Regel schwieriger als die Meidung von MCI allein.

Literatur

- [1] Bohn S, Niederer M, Brehm K, Bircher AJ. Airborn contact dermatitis from methylchloroisothiazolinone in wall paint. Abolition of symptoms by chemical allergen inactivation. *Contact Dermatitis*. 2000; 42: 196-201.
- [2] 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.
- [3] Burnett CL, Bergfeld WF, Belsito DV, Klaassen CD et al. Final report of the safety assessment of methylisothiazolinone. *Int J Toxicol*. 2010; 29 (Suppl 3): 187S-213S.
- [4] Cardin CW, Weaver JE, Bailey PT. Dose-response assessments of Kathon® biocide (II). Threshold prophetic patch testing. *Contact Dermatitis*. 1986; 15: 10-16.
- [5] Cuesta L, Silvestre JF, Toledo F, Ballester I et al. Delayed hypersensitivity to methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone not detected by the baseline series of the Spanish group. *Contact Dermatitis*. 2010; 62: 250-251.
- [6] Damstra RJ, van Vloten WA, van Ginkel CJW. 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.

- [7] *Davies E, Orton D.* Identifying the optimal patch test concentration for methylchloroisothiazolinone and methylisothiazolinone. *Contact Dermatitis.* 2009; *60*: 288-289.
- [8] *Dickel H, Kuss O, Schmidt A, Diepgen TL.* Occupational relevance of positive standard patch-test results in employed persons with an initial report of an occupational skin disease. *Int Arch Occup Environ Health.* 2002; *75*: 423-434.
- [9] *Fernandez de Corres 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.
- [10] *Finkbeiner H, Kleinhans D.* Airborne allergic contact dermatitis caused by preservatives in home-decorating paints. *Contact Dermatitis.* 1994; *31*: 275-276.
- [11] *Flyvholm MA.* Preservatives in registered chemical products. *Contact Dermatitis.* 2005; *53*: 27-32.
- [12] *Frosch PJ.* Aktuelle Kontaktallergene. *Hautarzt.* 1990; *41 (Suppl 10)*: 129-133.
- [13] *Geier J, Gefeller O, Wiechmann K, Fuchs T.* Patch test reactions at D4, D5, and D6. *Contact Dermatitis.* 1999; *40*: 119-126.
- [14] *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.
- [15] *Geier J, Lessmann H, Schumacher T, Eckert C et al.* Vorschlag für die Epikutantestung bei Verdacht auf Kontaktallergie durch Kühlschmierstoffe. 1. Kommerziell erhältliche Testsubstanzen. *Dermatologie in Beruf und Umwelt.* 2000; *48*: 232-236.
- [16] *Geier J, Schnuch A.* No cross sensitization between MCI/MI, benzisothiazolinone, and octylisothiazolinone. *Contact Dermatitis.* 1996; *34*: 148-149.
- [17] *Grubberger B.* Methylisothiazolinone. Diagnosis and prevention of allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 1997; *200 (Suppl)*: 1-42.
- [18] *Grubberger B, Bruze M.* Can chemical burns and allergic contact dermatitis from higher concentrations of methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone be prevented? *Amer J Contact Dermatitis.* 1998; *9*: 11-14.
- [19] *Häberle M.* Stofkonservierung in der Zerspannungstechnik – eine Kasuistik. *Dermatologie in Beruf und Umwelt.* 2005; *53*: 143.
- [20] *Hannuksela M.* Rapid increase in contact allergy to Kathon® CG in Finland. *Contact Dermatitis.* 1986; *15*: 211-214.
- [21] *Hausen BM.* Aerogene Kontaktdermatitis durch (Chlor)Methylisothiazolinon (Kathon® CG) in Wandfarben. *Aktuelle Dermatologie.* 1999; *25*: 9-14.
- [22] *Isaksson M, Bruze M, Grubberger 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.
- [23] *Jong CT, Statham BN, Green CM, King CM et al.* Contact sensitivity to preservatives in the UK, 2004 – 2005: results of multicentre study. *Contact Dermatitis.* 2007; *57*: 165-168.
- [24] *Kanerva L, Tarvainen K, Pinola A, Leino T et al.* A single accidental exposure may result in a chemical burn, primary sensitization and allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis.* 1994; *31*: 229-235.
- [25] *Lundov MD, Thyssen JP, Zachariae C, Johansen JD.* Prevalence and cause of methylisothiazolinone contact allergy. *Contact Dermatitis.* 2010; *63*: 164-167.
- [26] *Menné T, Frosch PJ, Veien NK, Hannuksela M et al.* Contact sensitization to 5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one and 2-methyl-4-isothiazolin-3-one (MCI/MI). A European multicentre study. *Contact Dermatitis.* 1991; *24*: 334-341.
- [27] *Ministerium für Umwelt und Naturschutz, Landwirtschaft und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen.* Verwendung und Deklaration von Bioziden in Farben und Lacken. Projektbericht: Sensibilisierend wirkende Stoffe in verbrauchernahen Produkten. Düsseldorf; 2007.
- [28] *Nielsen NH, Menné T.* Allergic contact sensitization in an unselected Danish population. The Glostrup Allergy Study, Denmark. *Acta Derm Venereol.* 1992; *72*: 456-460.
- [29] *Primka EJ III, Taylor JS.* Three cases of contact allergy after chemical burns from methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone: one with concomitant allergy to methylidibromoglutaronitril/phenoxyethanol. *Am J Contact Dermat.* 1997; *8*: 43-46.
- [30] *Reinhard E, Waeber R, Niederer M, Maurer T et al.* Preservation of products with MCI/MI in Switzerland. *Contact Dermatitis.* 2001; *45*: 257-264.
- [31] *Roßkamp E, Horn W, Ullrich D, Seifert B.* Biozid-emissionen aus Dispersionsfarben. Teil 1: Emission von Isothiazolinonen. *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft.* 2001; *61*: 41-47.
- [32] *Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ.* Patch testing with preservatives, antimicrobials, and industrial biocides. Results from a multicentre study. *Brit J Dermatol.* 1998; *138*: 467-476.
- [33] *Schnuch A, Uter W, Geier J, Lessmann H et al.* Kontaktallergien gegen Dispersionsfarben. Epidemiologische Überwachung durch den IVDK, Intervention des Umweltbundesamtes und erfolgreiche Primärprävention. *Allergo Journal.* 2002; *11*: 39-47.
- [34] *Schnuch A, Uter W, Lehmacher W, Fuchs T et al.* Epikutantestung mit der Standardserie. Erste Ergebnisse des Projektes "Informationsverbund Dermatologischer Kliniken" (IVDK). *Dermatosen in Beruf und Umwelt.* 1993; *41*: 60-70.
- [35] *Schnuch A, Uter W, Lessmann H, Geier J.* Kontaktallergien gegen Konservierungsmittel. Ergebnisse des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) 1996 bis 2007. *Allergo Journal.* 2008; *17*: 631-638.
- [36] *Schubert H.* Airborne contact dermatitis due to methylchloro- and methylisothiazolinone (MCI/MI). *Contact Dermatitis.* 1997; *36*: 274.
- [37] *The ESSCA Writing Group.* The European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA): results of patch testing the standard series, 2004. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology.* 2008; *22*: 174-181.
- [38] *Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Nielsen NH et al.* Contact allergy to allergens of the TRUE-test (panels 1 and 2) has decreased modestly in the general population. *Brit J Dermatol.* 2009; *161*: 1124-1129.

- [39] *Uter W, Gefeller O, Geier J, Lessmann H et al.* Untersuchungen zur Abhängigkeit der Sensibilisierung gegen wichtige Allergene von arbeitsbedingten sowie individuellen Faktoren. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Fb 949. Bremerhaven: Wissenschaftsverlag NW; 2002.
- [40] *Uter W, Lessmann H, Geier J, Schnuch A.* Aktuelle Sensibilisierungshäufigkeiten gegen Haarkosmetik-Kontaktallergene bei Friseurinnen und Kundinnen – Ergebnisse des IVDK 2003 – 2006. *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft.* 2007; 5: 993-1001.
- [41] *Uter W, Räämsch C, Aberer W, Ayala F 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.
- [42] 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.
- [43] 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.
- [44] *Wilkinson JD, Shaw S, Andersen KE, Brandao FM et al.* Monitoring levels of preservative sensitivity in Europe. A 10-year overview (1991 – 2000). *Contact Dermatitis.* 2002; 46: 207-210.
- [45] *Zachariae C, Lerbaek A, McNamee PM, Gray JE et al.* 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.

Prof. Dr. med. J. Geier
IVDK an der Universitäts-Hautklinik Göttingen
Von-Siebold-Straße 3
D-37075 Göttingen
jgeier@gwdg.de

Prof. Dr. med. T. Werfel
Dermatologische Klinik
Medizinische Hochschule Hannover
Ricklinger Straße 5
D-30449 Hannover
Werfel.Thomas@mh-hannover.de