



IPA

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin
der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
Institut der Ruhr-Universität Bochum

Aktuelle Forschungen zu Hauteinwirkung von Irritanzien und Feuchtarbeit sowie Rolle des Hautschutzes

Prof Dr. med. M. Fartasch

**Abteilung für klinische und experimentelle
Berufsdermatologie**

**RUHR
UNIVERSITÄT
BOCHUM**

RUB

Aktuelle Forschungen zu Hauteinwirkung von Irritanzen & Feuchtarbeit sowie Rolle des Hautschutzes

- **1. Barrierestörung der Haut und Irritanzen – Rolle bei der Entstehung von irritativen und allergischen Kontaktekzemen.**
- **2. Barrierestörung und Feuchtarbeit**
- **3. Barrierestörung und berufliche Hautmittel (Hautschutz und Hautpflege)**

Chronische Exposition von Noxen

trockene, raue, rissige Haut

irritatives Handekzem

gestörte Barrierefunktion

erleichterte Penetration potentieller Allergene

Sensibilisierung

allergisches Handekzem

Epidermis	<u>6h mRNA</u>
	TNF-alpha +
	IL-8 +
	IL10 +
	Interferon γ +
	TGF β +
Dermis	
	TNF-alpha
	IL-8 no increase
	IL10
	TGF-alpha

- After tape stripping (PCR-chain reaction)

Aktuelle Forschungen zu Hauteinwirkung von Irritanzen & Feuchtarbeit sowie Rolle des Hautschutzes

- 1. Barriestörung der Haut und Irritanzen – Rolle bei der Entstehung von irritativen und allergischen Kontaktekzemen.
- **2. Barriestörung und Feuchtarbeit**
- 3. Barriestörung und berufliche Hautmittel (Hautschutz und Hautpflege)

Feuchtarbeit

- **An Arbeitsplätzen mit Feuchtbelastung besteht ein erhöhtes Risiko ein irritatives Kontaktekzem zu akquirieren.**
- **Unter Feuchtarbeiten (nach TRGS 401, GfstV): werden**
 - **Tätigkeiten in feuchtem Milieu**
 - **Tragen von feuchtigkeitsdichten Handschuhen (Okklusion) verstanden.**
- **Zeiten okklusiver Tätigkeiten werden zu den Zeiten der Arbeit im feuchten Milieu addiert und somit als gleichwertiges Risiko angesehen .**
- **Bei Tätigkeiten mit regelmäßig > als 4 Stunden Feuchtbelastung sollen Pflichtvorsorgeuntersuchungen durchgeführt werden. Zwischen 2-4 Angebotsuntersuchungen.**

Feuchtarbeit

- Die Erkenntnisse orientierten sich an epidemiologischen Studien in denen Angaben zur Dauer/ Art der Feuchtbelastung auf Grundlage von Selbsteinschätzungen der Betroffenen eingeflossen sind.



A) Feuchtarbeit und B) Hautschutz unter Okklusion

- Wissenschaftlich objektivierte Eingrenzung/ Differenzierung der Feuchtarbeit bezüglich Einwirkung (z.B. sowohl durch Flüssigkeitskontakt als auch durch die Schutzhandschuhbedingte Okklusion) und Gefährdungsanalyse (07-08, IPA)
- Effekte beruflicher Hautmittel bei Handschuhokklusion: Wirksamkeiten, Einschränkungen und Nebenwirkungen (08-09, IPA)



Feuchtarbeit: Ziele und Fragestellungen

1. **Lassen sich Veränderungen der epidermalen Barriere bzw. der Haut durch die Feuchtarbeit überhaupt experimentell nachweisen?**
2. **Intensität/bzw. Dauer der Belastung?**
3. **Gibt es Unterschiede zwischen einer Okklusionsbelastung der Haut und der Belastung durch das feuchte Milieu?**

Feuchtarbeit: Ergebnisse I

- 1. Lassen sich Veränderungen der epidermalen Barriere bzw. der Haut durch die Feuchtarbeit überhaupt experimentell nachweisen?
- **Nach 7 Tagen Feuchtbelastung zunächst keine Veränderung der klinischen oder bioengineering Parameter. Nach SLS- Irritation (Challenge) jedoch veränderte Reaktion.**
- 2. Intensität/bzw. Dauer der Belastung?
- **Nach 2h täglich (über 7 Tage): eine veränderte Irritationsbereitschaft beim feuchten Milieu.**

Feuchtarbeit: Ergebnisse 2

- 3. Gibt es Unterschiede zwischen einer Okklusionsbelastung der Haut und der Belastung durch das feuchte Milieu?
- **Signifikante Unterschied in der Reaktionsbereitschaft: Feuchtes Milieu führt zu stärkeren Veränderungen als Okklusion bei Belastungen unter 4h.**
- **Bei Belastungen unter 4h ist die Okklusion dem feuchten Milieu vorzuziehen.**
- 4. **Ausblick: Subgruppen- Analyse: Beziehung Atopie zur Feuchtarbeit ?**

Aktuelle Forschungen zu Hauteinwirkung von Irritanzen & Feuchtarbeit sowie Rolle des Hautschutzes

- 1. **Barrierestörung der Haut und Irritanzen – Rolle bei der Entstehung von irritativen und allergischen Kontaktekzemen.**
- 2. **Barrierestörung und Feuchtarbeit**
- 3. **Barrierestörung und berufliche Hautmittel (Hautschutz und Hautpflege)**

AG der wissenschaftlichen Med. Gesellschaft
(AWMF)- S1- Leitlinie :

***Beruflichen Hautmittel: Hautschutz, Hautpflege,
Hautreinigung (05/2008)***

**M. Fartasch, TL. Diepgen, H. Drexler, P. Elsner, J. Fluhr,
SM. John, J. Kresken, W. Wigger- Alberti**

- **<http://abd.dermis.net>**
- **<http://leitlinien.net>**
- **Arbeitsmed. Sozialmed.Umweltmed.2009; 4:53-67**

Berufliche Hautmittel

- **Wann Einsatz und wieso?**
- **Stabilisierung der epidermalen Barriere**
- **Verhinderung und Verminderung der irritativen entzündlichen Reaktion.**
- **Beeinflussung von Sensibilisierungen**

Mechanismus: Hautschutzprodukte

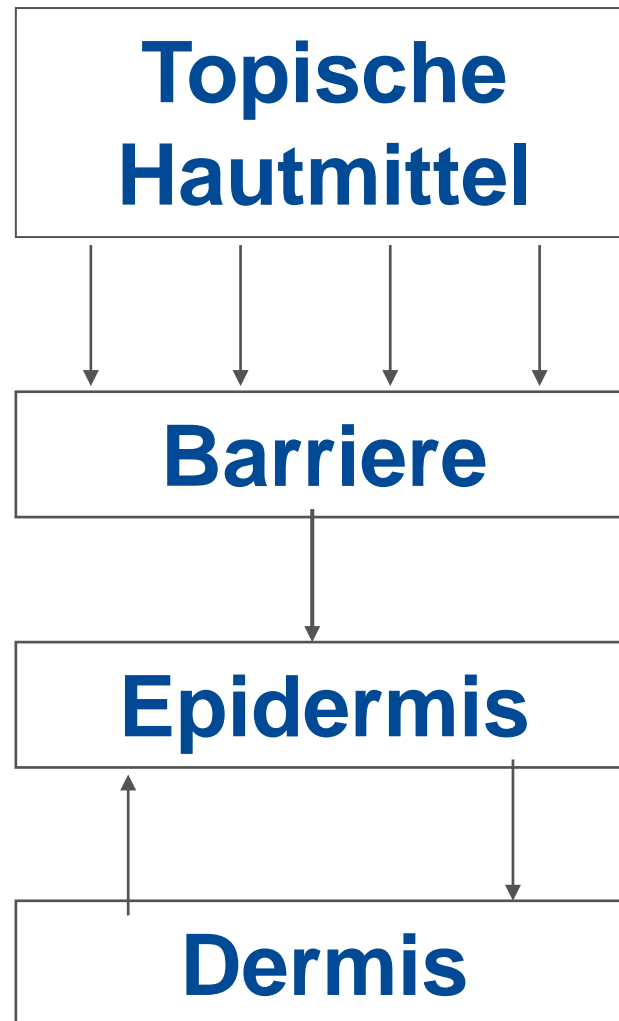
- **Aktive Inhaltsstoffe & Wirkmechanismen der sog. Barrierecremes/ Hautpflegeprodukte sind unbekannt.**
- **1. Wirken Wasser-in-Öl Emulsionen vs. wässrige Irritantien?**
2. Wirken Öl-in-Wasser Emulsionen vs. lipophile Irritantien?
→ "This dogma has very little scientific basis" (Frosch et al. 1993)
- **Wirksamkeitsnachweis durch in-vivo Testmodelle sind notwendig !**

Mechanismus: Hautschutzprodukte

- **Fehlen standardisierter Techniken zum Aktivitätsnachweis**
 - **Herstellerauslobung: Wirksamkeit gegen lipophile, hydrophile und lipophil/hydrophile Substanzen!**

Barriereveränderung & Hautmittel

- atop. Ekzem
 - Irritatives Kontaktekzem
- ↓
- Allergisches Kontaktekzem



TEWL ↑
Elektrolyte

Zytokine ↑

Berufliche Hautmittel: Hautschutz-, Hautpflege, Hautreinigung

- **Aus medizinischer Sicht: Schutzwirkung im Sinne einer Irritationsverminderung.**
 - **Aus industrieller Sicht: Eigenschaften wie vereinfachte Reinigung, verminderte Schweißbildung durch Zusätze gelten ebenfalls als „Schutzwirkung“.**
 - **Bisher keine definierte Regelung bezügl. unterschiedl. Bestandteile zw. Hautschutz & Hautpflege.**
- Allerdings können z.B. Hautpflegeprodukte Urea enthalten, s.d. diese aus Penetrationsüberlegungen nicht während der Arbeit eingesetzt werden sollten.**

In vitro und in vivo

Wirksamkeitsnachweis & Bewertung

Hautschutz- und Hautpflegemittel

- **Forderung des Wirksamkeitsnachweises bezüglich Irritationsverminderung. Zur Zeit sind nur in-vivo Untersuchungen überzeugend – hier Modelle der kumulativen Irritation und Anwendertest (Problem: Wahl der irritierenden Substanzen)**
- **Idealerweise Kohorten -& Interventionsstudien, randomisiert, doppelblind, kontrolliert.**
- **Aufgrund methodischer Schwierigkeiten, Interpretation der Daten aufgrund zu kleiner Fallzahl oder einer zu kurzen Nachbeobachtungszeit sehr schwer zu realisieren.**

Überprüfung der Wirksamkeit von Hautexterna an verschiedenen Modellen zur Überprüfung der Irritation

- **In vitro:** z.B: Objekträgertests etc. = **obsolet !**
- **Ex vivo:** z.B. Hornschichtausbildende Keratinozytenkulturen, Kuheutermodell = Berücksichtigen nicht die immunologische (entzündlich bedingte) Antwort der Haut auf die Barrierestörung !
- **In vivo:** z.B. repetitive Irritationstests, Anwendertests, Interventionsstudien

Multicenterstudien Untersuchungen (Modelle) zu beruflichen Hautmitteln

- Vergleichende Untersuchung zur Überprüfung der Wirksamkeit von Hautschutzpräparaten im Rahmen des dreistufigen Hautschutzplans – Gefährdungsanalyse und Schutzmaßnahme (05-08, Universitäten Erlangen und BGFA)
- *In-vivo-Evaluationsmodelle zur Überprüfung der Wirkung von Hautexterna: Bestimmung der schützenden Wirkung und deren Vergleichbarkeit (07-10, Universitäten Jena, Erlangen, Heidelberg, Osnabrück)*
- *In-vivo-Evaluierung von Hautreinigungsprodukten (07-10, Universitäten Jena, Heidelberg, Osnabrück)*

Evaluation der Wirkung von Hautexterna auf Irritation und Penetration

- **Repetitive Irritationstest in vivo:**

Evaluation der Beeinflussung der Irritation durch standardisierter Techniken im Multicenteransatz mit **bioengineering Verfahren.**

ABD- Ringversuch:

Multicentre study for the development of an in vivo model to evaluate the influence of topical formulations on irritation.

E. Schnetz, T. L. Diepgen, P. Elsner, P. J. Frosch, A. J. Klotz, J. Kresken, O. Kuss, H. Merk, H. J. Schwanitz, W. Wigger-Alberti, M. Fartasch

Contact Dermatitis 42: 336-343, 2000

- **TEWL** (Transepidermaler Wasserverlust) = Barrierefunktion (Evaporimeter, Tewameter)
- **Corneometrie** = indirekter Messwert für Hautfeuchtigkeit über Kapazität
- **Colorimetrie** = Messung des Erythems (a^* , b^* , L)
- **Irritation mit SLS (0,5%)** 50 μ l (anionisches Modelldetergenz, z.B. in Shampoos, Zahnpasta), für 24h okklusiv, epicutan: Patch-Test: Large Finn Chamber[®] 12mm,
- **Klinisch** = Visueller Score der SLS Irritation nach ESCD



Probleme bei der Interpretation von repetitiven Irritations- Modellen

- Aussagekraft eingeschränkt durch Verwendung von Leitirritanzen
- In der Arbeitswelt: Kombination von Irritanzen können zu potentiellen Kombinationswirkungen führen (Wigger-Alberti et al 2000, Kappes et al. 2001, Fluhr et al 2005).
- Verstärkenden Effekte können bedeutsam für den Gebrauch von Hautmitteln am Arbeitsplatz sein und sollten bei Produkten, die für Arbeitsplätze mit Kontakt zu Irritanzenkombinationen entwickelt werden, berücksichtigt werden (Wigger-Alberti et al. 2002, Wigger-Alberti 2005).

Evaluation der Wirkung von Hautexterna auf Irritation und Penetration

- Repetitive Irritationstest in vivo:

Evaluation der Beeinflussung der Irritation durch standardisierter Techniken im Muticenteransatz mit **bioengineering Verfahren**

- Beeinflussung der Penetration durch Externa?

In vitro: Kammerdiffusionstestss

In vivo-Methode: **Mikrodialyse (experimentell)**

In vitro Methode: Diffusionszelle

- als in vitro Methode zur Quantifizierung einer Hautpenetration,
- die Penetration von hydrophilen und lipophilen **Lösungsmitteln** durch die mit Hautschutzcremes behandelte Humanhaut nicht reduziert (Lodén 1986, Korinth et al 2006b), sondern gefördert werden kann (van der Bijl et al. 2002, Korinth et al. 2003, Korinth et al. 2006b, 2007).

Mikrodialyse (MD)

- In vivo Sammeltechnik
- Funktion aufgrund d. Konzentrationsgradienten
- Endogene & exogene Substanzen des Extrazellularraumes
- Kontinuierliche Messung der Substanzen im Gewebe

Faktoren die MD beeinflussen:

Art der Probe, Art der Mikrodialyse, Perfusion, zu messende Substanz

Prävention: Beeinflussung der Penetration & Irritation

- Durch die Mikrodialyse konnte die Veränderung der Penetration durch Schädigung der Barriere demonstriert werden. Die Penetration von BE konnte durch die Basiscreme nur bei **vorgeschädigter** Haut (gestrippt) vermindert werden.

Aktuelle Forschungen zu Hauteinwirkung von Irritanzen & Feuchtarbeit sowie Rolle des Hautschutzes

- Das Verhalten der epidermalen Barriere auf Irritanzen und Feuchtbelastung sowie deren Reaktion auf Hautexterna (z.B: Hautschutz) kann bisher nur empirisch verifiziert werden.
- Hier müssen zukünftig noch Grundlagenforschung zu diesem Problemkreis durchgeführt werden.
- **Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit !**