

Irritative Kontaktekzeme als Vorläufer von Allergien

Ansatzpunkte für die Prävention



Manigé Fartasch, Thomas Brüning

Erkrankungen der Haut und insbesondere der Hände gehören zu den am häufigsten gemeldeten Berufskrankheiten. Hinter dieser nüchternen Feststellung stehen Schicksale von Versicherten, bei der die Diagnose „Hauterkrankung“ häufig zu einer Aufgabe des ausgeübten Berufs führen kann. Bei mehr als zwei Drittel der Erkrankungen handelt es sich um sogenannte irritative Kontaktekzeme, die auch als Vorläufer der prognostisch ungünstigen allergischen Kontaktekzeme zu sehen sind. Das Wissen um die unterschiedlichen hautreizenden Eigenschaften von Arbeitsstoffen ist daher von besonderer präventiver Bedeutung. Der Bereich Berufsdermatologie am IPA leistet auf diesem Gebiet mit seinen Forschungsansätzen und -projekten wichtige Arbeit.

Vorbestehende Reizungen (Irritationen) der Haut können die Entstehung von berufsbedingten allergischen Kontaktekzemen begünstigen und/oder verstärken. Die allergiefördernde Wirkung eines potenziell hautreizenden Arbeitsstoffes beruht nach jetzigen Erkenntnissen nicht nur auf einer erhöhten Eindringrate durch die vorgeschädigte Hautbarriere, auch Penetrationsrate genannt, sondern ebenso auf den immunologischen Effekten der substanzspezifisch induzierten Entzündungen. Diese aktivieren und alarmieren das Immunsystem (Martin et al 2011, Fartasch 2012, Esser und Martin 2017, Rustemeyer und Fartasch 2019, Gilmour et al 2019). Daraus ergeben sich verschiedene Ansätze für die Prävention.

Zusammenhang Allergie und irritatives Kontaktekzem

Die Exposition der Haut gegenüber unterschiedlichen schädigenden Einflüssen kann sowohl zu irritativen als auch zu allergischen Kontaktekzemen führen. Voraussetzung dafür: Die Substanzen müssen über die Haut eindringen können. Entscheidend für die durch die Irritation ausgelösten Entzündungsreaktionen, ist das angeborene Immunsystem.

Je nach auslösender Substanz und Expositionsbedingungen kann ein akutes oder chronisches irritatives Kontaktekzem entstehen. Begünstigend wirken dabei Feuchtarbeit oft kombiniert mit physikalischen (z.B. Luftfeuchtigkeit) und mechanischen Reizungen, die dann die Hautbarriere

Kurz gefasst

(Hornschicht) oder die darunterliegenden Epidermiszellen (Oberhautzellen) schädigen.

Stark reizende Substanzen führen direkt zu akuten Reaktionen wie Rötungen, Schwellungen und Juckreiz sowie zu späteren Bläschen. Im Gegensatz dazu rufen schwächere Irritantien erst nach mehrfachem Kontakt über einen längeren Zeitraum Kontaktekzeme hervor. Hier ist das Beschwerdebild gekennzeichnet durch leichtere Rötungen, Hautverdickungen sowie Schuppungen, Rissen und Rhagaden der Haut an den Händen. Sind die Epidermiszellen gereizt oder verletzt, werden stress-assoziierte reaktive Sauerstoffspezies, ATP und bestimmte sogenannte Gefahr-assoziierte molekulare Muster freigesetzt. All dies steigert ein (pro)inflammatorisches Milieu und damit die Sensibilisierungsmöglichkeiten durch Arbeitsstoffe. Zudem konnte beobachtet werden, dass durch eine Barriestörung die Langerhans-Zellen in der Epidermis, die für die Antigen-Präsentation wichtig sind, zunehmen und sich verändern (Ainscough et al 2013; Esser & Martin 2017). Dies sind Belege dafür, dass durch die mechanische und/oder chemische Irritation sowohl das Auftreten (Induktion) der allergischen Typ-IV-Kontaktallergie und der Typ-I-Sofortallergie provoziert und zum anderen auch deren entzündliche Reaktion verstärkt werden können.

Vermeiden von Kontaktekzemen

Gerade im beruflichen Bereich kommt es häufiger zu einer kombinierten Belastungssituation der Haut. Die Entstehung des prognostisch ungünstigen allergischen Kontaktekzems ist meist an eine vorbestehende oder gleichzeitig auftretende Barriestörung der Haut gekoppelt (sog. 2 Phasenekzem).

Nur wenige sensibilisierende Arbeitsstoffe wie Acrylate, Epoxide und das früher bei der sauren Dauerwelle eingesetzte Glycerylmonothioglycolat können aufgrund ihrer sensibilisierenden oder chemischen Eigenschaften auch ohne Veränderung der Hautbarriere eindringen.

Häufiger Hautkontakt mit Arbeitsstoffen, wie Händedesinfektionsmittel, Kühlschmierstoffe, Reinigungsmittel, Konservierungsmittel, Emulgatoren, Duftstoffe und Feuchtarbeit führen vermehrt zu tätigkeitsabhängigen irritativen Kontaktekzemen (Uter et al 2018, Fartasch et al 2017). Dadurch können leichter allergische Kontaktekzeme entstehen oder anlagebedingte Hauterkrankungen wie das atopische Handekzem sich verschlimmern.

Auch eine korrekte Anwendung von Hautschutz und -pflege scheint dies in bestimmten Arbeitsfeldern und Tätigkeiten nicht gänzlich verhindern zu können (Bauer et al 2018). Eine

- Die Exposition der Haut gegenüber unterschiedlichen schädigenden Einflüssen kann sowohl zu irritativen als auch zu allergischen Kontaktekzemen führen.
- Mit den am IPA entwickelten Bioengineering-Verfahren in Kombination mit der Simulation spezifischer Expositionsszenarien können Veränderungen der Haut nicht-invasiv nachgewiesen werden.
- Die so erzielten Erkenntnisse sind für die Beratung und Empfehlung bereits erkrankter oder hautempfindlicher Beschäftigten in der betriebsärztlichen Beratungspraxis von großer Bedeutung.

Ursache ist in der unzureichenden Testung der eingesetzten Arbeitsstoffe im Hinblick auf die Hautverträglichkeit zu sehen. Dieser Aspekt wird von den Herstellern weitestgehend ausgeblendet, so dass meist keine Informationen für den Anwender dazu vorliegen.

Anhand von Bioengineering-Verfahren in Kombination mit experimentellen standardisierten Simulationen spezifischer Expositionsszenarien, wie wiederholten Belastungen, lassen sich jedoch die bereits aus feingeweblichen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen bekannten Veränderungen der Haut nicht-invasiv nachweisen (Fartasch et al 1998, Fartasch et al 1995, Soltanipoor et al 2018, Schnetz et al 2000). Mit diesen Verfahren können auch zeitliche Verläufe der Einwirkungen nachvollzogen und Veränderungen der Haut frühzeitig detektiert werden.

Im Folgenden werden einige Beispiele aufgeführt. Diese Untersuchungen sollten auf weitere wichtige Arbeitsstoffe ausgeweitet werden. Dies kann dazu beitragen, dass in der täglichen Beratungspraxis berufsdermatologisch fundierte Empfehlungen zu den jeweiligen Produktgruppen ausgesprochen werden können.

Beispiel Händedesinfektionsmittel:

Zahlreiche Untersuchungen haben zwischenzeitlich gezeigt, dass die Desinfektion der Hände mit einem alkoholischen Präparat zwar hautverträglicher als das Waschen mit Wasser und Seife ist (Chamorey et al. 2011, Slotosch et al 2007). Allerdings treten bei der Anwendung von ethanolischen, viruzid wirkenden Händedesinfektionsmitteln mit unterschiedlichen rückfettenden Zusätzen (sog. Viruzide) vermehrt irritative Kontaktekzeme auf. Erste Untersuchungen der Viruzide, die sich grob in zwei Systeme mit hochkonzentrierten Alkoholen oder niedrig konzentrierten Alkoholen mit Phosphorsäure gliedern lassen, zeigten, dass, unabhängig von den rück-

fettenden Zusätzen, Unterschiede in den reizenden Eigenschaften vorliegen (Fartasch et al 2017). Diese Erkenntnisse können zu einer besseren Individualprävention – insbesondere bei der Betreuung von Hautempfindlichen – führen. Ähnliche Untersuchungen sollten auch für bakterizid-wirkende Desinfektionsmittel durchgeführt werden.

Beispiel Kühlschmierstoffe:

Bei den heutigen wassermischbaren Kühlschmierstoffen handelt es sich in der Regel um Mehrstoffgemische, die je nach Verwendungszweck unterschiedlich zusammengesetzt sind. Sie bestehen überwiegend aus Grundölen (Basisöle). Dies sind entweder Mineralöle, natürliche Öle (z.B. Rapsöle) und/oder chemisch synthetisierte Öle. Zusatzstoffe schützen vor Verschleiß-, Korrosion und Alterung. Grenzflächenaktive Substanzen sogenannte Tenside dienen als Schaumverhinderer sowie Antinebelzusatz (Kapitel X-MAK). Nicht selten entstehen in metallverarbeitenden Betrieben Handekzeme durch den Einsatz von wassermischbaren Kühlschmierstoffen (KSS). Insbesondere das plötzliche Auftreten von mehreren Handekzemen, zeitgleich mit der Einführung eines neuen KSS, weist auf dessen erhöhte hautreizende Wirkung hin. Auch eine Optimierung des Hautschutz beziehungsweise der Hautpflege verbessert in der Regel nicht die Situation. Hier muss dann das KSS ausgetauscht werden. Ein seit vielen Jahren bekanntes Phänomen, betrifft die unterschiedliche Reizwirkung von KSS, die trotz der Nachjustierung einzelner Komponenten im Rahmen der Kontrolle, Wartung und Pflege auftreten können. Die dabei entstehenden irritativen Kontaktekzeme führen zu Sensibilisierungen meist gegen oben angeführte Zusatzstoffe.

Erste Untersuchungen mittels Bioengineering-Verfahren dokumentierten bereits in den 90er Jahren gravierende Unterschiede in der irritativen Potenz der KSS trotz vergleichbarer pH-Werte zwischen pH 9 bis 9,3 (Hüner et al 1994, Fartasch et al 1993). Hier sollten weitere Untersuchungen erfolgen, um Stoffkonstellationen die zu Reizungen führen, besser identifizieren zu können.

Beispiel Hand- und Hautreiniger:

Bei der Auswahl von Handreinigern müssen bestimmte Konstellationen berücksichtigt werden, die sich nicht nur auf den Aspekt der „mildesten“ Handreiniger beschränken sollten. Eine angemessene Hautreinigung sollte effektiv Anhaftungen auf der Haut entfernen und gleichzeitig möglichst hautschonend sein. Bei stärkerer Verschmutzung wird in Präventionsempfehlungen die Anwendung möglichst milder Handreiniger (HRM) statt reibekörperhaltiger empfohlen (TRGS 401, GefStoffV).

Im von der DGUV finanzierten Multicenterprojekt FP 276 zur Evaluierung von Hautreinigungsprodukten konnte die unterschiedliche hautreizende Wirkung der Detergenzien standardisiert belegt werden. Allerdings ist in der Praxis bei starken Verschmutzungen eine effektive Hautreinigung mit derartigen „milden“ HRM nur durch einen häufigeren und länger andauernden Reinigungsprozess, der oft mit stärkeren manuellen Druck oder Einsatz von Bürsten kombiniert wird, möglich. Der Einsatz von „milden“ HRM könnte daher in bestimmten Situationen kontraproduktiv sein, da in der praktischen Anwendung durch die längere Reindauer oder der zusätzliche Einsatz von Reibung, um das Reinigungsziel zu erreichen, eventuell stärkere Schädigungen der Hautbarriere auftreten könnten. Damit würde die Entstehung des irritativen Kontaktekzems ebenfalls gefördert. Im IPA-Projekt „Vergleichende Untersuchungen zum Ausmaß und zur Relation der schädigenden Wirkung der reibekörperhaltigen Hand- beziehungsweise Hautreinigungsmittel im Vergleich zu milden HRM“ soll diese ungeklärte Fragestellung untersucht werden.

Zukunftsperspektive

Mehrere Faktoren sind bekannt, die eine mögliche Dosis-Wirkungsbeziehung eines Kontaktsensibilisators beeinflussen können. Ein Beispiel ist der Umgang mit hautreizenden Arbeitsstoffen, die in der beruflichen Situation eine besondere Rolle spielen und bei denen ein Schutz der Hände durch Handschuhe nicht immer möglich ist. Hier müssen weitere gezielte Untersuchungen beim Menschen erfolgen. Durch die Kombination von epidemiologischen, dermato-physiologischen und immuntoxikologischen Methoden können die eine allergische Reaktion begünstigenden Irritanzen eingeordnet und identifiziert werden.

Anschließend sollten dann Arbeitsprozesse bezüglich hautschonender Abläufe sowohl mittels experimenteller Untersuchungen als auch im praktischen Einsatz überprüft und – wenn notwendig – optimiert werden. Die so erzielten Erkenntnisse sind vor allem für eine Beratung und fundierte Empfehlungen bereits leicht erkrankter oder hautempfindlicher Beschäftigter (z.B. Atopiker) in der täglichen betriebsärztlichen Beratungspraxis von großer Bedeutung.

Die Autoren:

Prof. Dr. Thomas Brüning, Prof. Dr. Manigé Fartasch
IPA

Literatur

- Ainscough JS, Frank Gerberick G, Dearman RJ, Kimber I. Danger, intracellular signaling, and the orchestration of dendritic cell function in skin sensitization. *J Immunotoxicol* 2013; 10:223–234
- Bauer A, Rönsch H, Elsner P, Dittmar D, Bennett C, Schuttelaar M-LA, Lukács J, John SM, Williams HC. Interventions for preventing occupational irritant hand dermatitis. *Cochrane database Syst Rev* 2018; 4:CD004414.
- Chamorey E, Marcy P-Y, Dandine M, Veyres P, Negrin N, Vandebos F, Duval M-J, Lambert S, Mazzoni L, Chapuis V, Bodokh I, Sacleux P. A prospective multicenter study evaluating skin tolerance to standard hand hygiene techniques. *Am J Infection Control* 2011; 39: 6-13
- Esser PR, Martin SF. Pathomechanisms of Contact Sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017; 17: 83
- Fartasch M, Hüner A, Tepe A. Hautphysiologische Untersuchungsmethoden in der Berufsdermatologie. *Allergologie* 1993; 16: 25-43
- Fartasch M. Human barrier formation and reaction to irritation. *Curr Probl Dermatol* 1995; 23: 95-103
- Fartasch M, Schnetz E, Diepgen TL. Characterization of detergent-induced barrier alterations—effect of barrier cream on irritation. *J Invest Dermatol. Symposium proceedings* 1998; 3: 121-127
- Fartasch M. Entstehung und Verstärkung der allergischen Kontaktreaktionen durch Irritanzen. *Dermatol Beruf & Umwelt* 2012; 60: 73-77
- Fartasch M, Brüning T. Gefährdung durch flüssigkeitsdichte Handschuhe? Welche Erkenntnisse liegen vor? – Eine Übersicht. *IPA-Journal* 2017; 03: 24-30
- Fartasch M, Ofenloch R, Schwebke I, Hübner NO, Pohrt U, Broding HC, Diepgen TL, Brüning T. Händedesinfektionsmittel gegen Viren und Hautirritation: Was ist bekannt? 14. Tagung der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD), 7. - 9. September 2017, Erlangen. *Dermatol Beruf & Umwelt* 2017; 65: 108
- Gilmour N, Kimber I, Williams J, Maxwell G. Skin sensitization: Uncertainties, challenges, and opportunities for improved risk assessment. *Contact Dermatitis* 2019; 80: 195–200
- Hüner A, Fartasch M, Hornstein OP, Diepgen TL. The irritant effect of different metalworking fluids. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 220–225
- MAK- und BAT-Werte-Liste 2018: Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte;. Wiley-VCH Verlag, Weinheim.
- Martin SF, Esser PR, Weber FC, Jakob T, Freudenberg MA, Schmidt M, Goebeler M. Mechanisms of chemical-induced innate immunity in allergic contact dermatitis. *Allergy* 2011; 66: 1152–1163
- Rustemeyer T, Fartasch M. Immunology and Barrier Function of the Skin. In: John SM, Johansen JD, Rustemeyer T, Elsner P, Maibach HI (Hrsg) *Kanerva's Occupational Dermatology*. 2019; in press.
- Schnetz E, Diepgen TL, Elsner P, Frosch PJ, Klotz AJ, Kresken J, Kuss O, Merk H, Schwanitz HJ, Wigger-Alberti W, Fartasch M. Multicentre study for the development of an *in vivo* model to evaluate the influence of topical formulations on irritation. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 336–343
- Slotosch CM, Kampf G, Löffler H. Effects of disinfectants and detergents on skin irritation. *Contact dermatitis* 2007; 57:235-241
- Soltanipoor M, Stilla T, Riethmüller C, Thyssen JP, Sluiter JK, Rustemeyer T, Fischer TW, Kezic S, Angelova-Fischer I. Specific barrier response profiles after experimentally induced skin irritation *in vivo*. *Contact Dermatitis* 2018; Epub ahead of Print
- TRGS 401 Gefährdung durch Hautkontakt - Ermittlung, Beurteilung, Maßnahmen. Juni 2008
- Uter W, Bauer A, Bensefa-Colas L, Brans R, Crépy M-N, Giménez-Arnau A, Larese Filon F, Ljubojevic Hadžavdic S, Pesonen M, Schuttelaar ML, Wilkinson M, Lidén C. Extended documentation for hand dermatitis patients: Pilot study on irritant exposures. *Contact dermatitis* 2018; 79: 168–174