

AWMF-Leitlinien-Register Nr.013/056

S1-Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD)
in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Berufliche Hautmittel

(ICD 10: L23, L24)

Manigé Fartasch¹, Thomas L. Diepgen², Hans Drexler³, Peter Elsner⁴, Joachim W. Fluhr^{4,5}, Swen Malte John⁶, Joachim Kresken⁷, Walter Wigger-Alberti⁸

¹ Abteilung klinische & experimentelle Berufsdermatologie, BGFA-Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Ruhr-Universität Bochum

² Abteilung Klinische Sozialmedizin, Berufs- und Umweltdermatologie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg

³ Institut & Poliklinik für Arbeits-, Sozial- & Umweltmedizin, Universität Erlangen-Nürnberg

⁴ Klinik für Dermatologie und Allergologie, Friedrich-Schiller-Universität Jena

⁵ Bioskin, Berlin

⁶ Fachgebiet Dermatologie, Umweltmedizin, Gesundheitstheorie, Universität Osnabrück

⁷ GD Gesellschaft für Dermopharmazie e.V., Köln

⁸ proDERM, Institut für Angewandte Dermatologische Forschung, Schenefeld/Hamburg

Koordinatorin:

Prof. Dr. med. Manigé Fartasch

Abteilung klinische & experimentelle Berufsdermatologie, BGFA-Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Ruhr-Universität Bochum

Bürkle-de-la-Camp- Platz 1, 44789 Bochum

Tel: 0234-302-4545

Fax: 0234-302-4542

fartasch@bgfa.de

Inhaltsverzeichnis

0. Präambel
1. Berufliche Hautmittel – Definition und Anwendung
2. Hautmittel in der primären und sekundären Prävention berufsbedingter Hauterkrankungen – Wirksamkeitsnachweise
 - 2.1. Einsatz und Bedeutung am Arbeitsplatz
 - 2.2. In-vitro- und In-vivo-Methoden zum Wirksamkeitsnachweis von beruflichen Hautmitteln
 - 2.2.1 Wirksamkeitsnachweise von Hautschutz- und Hautpflegemitteln
 - 2.2.2 Wirksamkeitsnachweise von Hautreinigungsmitteln
3. Berufliche Hautmittel – Sicherheitsbewertung und unerwünschte Wirkungen
 - 3.1. Sicherheitsbewertung in der Kosmetologie
 - 3.2. Sensibilisierungen durch Inhaltsstoffe beruflicher Hautmittel
 - 3.3. Mögliche irritative Effekte durch berufliche Hautmittel
 - 3.3.1 Hautschutz- und Hautpflegemittel
 - 3.3.2 Hautreinigungsmittel
 - 3.4. Beeinflussung der Penetration von Fremdstoffen durch Hautschutzmittel
4. Dokumentation
5. Verfahren zur Konsensbildung

0. Präambel

Als berufliche Hautmittel im Sinne dieser Leitlinie werden Hautschutz-, Hautreinigungs- und Hautpflegemittel verstanden, die den Beschäftigten eines Betriebs im Rahmen eines integrativen Hautschutzkonzepts zur Prävention beruflich bedingter Hauterkrankungen vom Arbeitgeber zur Verfügung gestellt werden. Im Zusammenhang mit einem Hautarztverfahren oder einer Anzeige auf Verdacht einer Berufskrankheit können diese Mittel für Einzelpersonen auch von Ärzten zu Lasten des jeweiligen Unfallversicherungsträgers verordnet werden.

Anders als bei Arzneimitteln, ist die Prüfung der Wirksamkeit von Hautschutzmitteln durch klinische Studien gesetzlich nicht vorgeschrieben. Hautmittel unterliegen der Kosmetikverordnung, die zwar für die ausgelobten Eigenschaften den Nachweis der Wirksamkeit fordert, die Art des Wirksamkeitsnachweises aber offen lässt.

Manche Auslobungen von Hautschutzmitteln (z.B. „flüssiger Handschuh“) konnten weder im Rahmen von Studien, noch in der praktischen Anwendung nachvollzogen werden. Auch die klassische Vorstellung, wonach hydrophile Hautschutzmittel (z.B. O/W-Emulsionen) grundsätzlich beim Umgang mit lipophilen Arbeitsstoffen und lipophile Hautschutzmittel (z.B. W/O-Emulsionen) grundsätzlich beim Umgang mit wässrigen Arbeitsstoffen besonders gut wirksam sind, kann als wissenschaftlich widerlegt gelten.

Unbestreitbar können jedoch die Anwendung von rückfettenden Hautexterna sowie die Durchführung einer schonenden Hautreinigung dazu beitragen, dass die Haut die Belastungen am Arbeitsplatz besser toleriert und sich bei eingetretenen Belastungen schneller regeneriert. Insbesondere bei häufigem Arbeiten im feuchten Milieu (Feuchtarbeit) muss davon ausgegangen werden, dass subklinische Hautschäden entstehen, die durch die Anwendung von Hautmitteln positiv beeinflusst werden können.

Es ist aber nicht nur von akademischem Interesse zu wissen, ob Hautmittel die Haut schützen oder die Regeneration der geschädigten Hornschicht fördern, denn aus dem Wirkprinzip ergeben sich unterschiedliche Konsequenzen für die Prävention:

- ⇒ Wahl des Hautmittels (entsprechend der Arbeitsstoffe oder des Hautzustandes)
- ⇒ Zeitpunkt der Applikation (vor oder nach der hautbelastenden Tätigkeit)

- ⇒ Zielgruppe (Fokussierung auf Hautgesunde oder auf Arbeitnehmer mit Minimalläsionen der Haut)
- ⇒ Gesundheitspädagogische Empfehlungen („schütze Deine Haut mit Hautmitteln“, „schütze Deine Haut durch umsichtiges Verhalten und pflege sie“)

Aus einer Vielzahl von Gründen (Förderung der Compliance, Kosten-Nutzen-Analyse, potenzielle Risiken präventiver Maßnahmen) sollte darauf geachtet werden, dass nur solche präventiven Maßnahmen empfohlen werden, deren Wirksamkeit wissenschaftlich belegt ist. Im Sinne einer evidenzbasierten Medizin müssen auch die präventiven Instrumente daraufhin überprüft werden, ob sie das leisten, was sie vorgeben und ob deren Nutzen größer ist als deren potenzielle Risiken.

Vor diesem Hintergrund sieht die Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) die Notwendigkeit, eine Leitlinie zu Hautmitteln zu erstellen. Die hier vorliegende Leitlinie basiert auf dem gegenwärtigen wissenschaftlichen Erkenntnisstand, wie er sich derzeit aus der nationalen und internationalen Literatur ergibt. Die Leitlinie stellt eine überarbeitete und erweiterte Fassung der Leitlinie „Berufliche Hautschutzmittel“ dar, die 2003 gemeinsam von der ABD und der GD Gesellschaft für Dermopharmazie herausgegeben wurde.

Die ebenfalls für bestimmte Berufsgruppen wichtigen Hautschutzmittel, die gegen UV-Strahlung schützen und organische und/oder anorganische UV-Filtersubstanzen enthalten, werden in der hier vorliegenden Leitlinie nicht behandelt und waren auch in der Vorgängerleitlinie nicht enthalten. Hierzu wird auf die Leitlinie „Täglicher Lichtschutz in der Prävention chronischer UV-Schäden der Haut“ der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/013-049.htm) sowie auf die Leitlinie „Dermokosmetischer Sonnenschutz“ der Gesellschaft für Dermopharmazie (www.gd-online.de) verwiesen.

1. Berufliche Hautschutzmittel – Definition und Anwendung

Unter beruflichen Hautmitteln werden in dieser Leitlinie Hautschutz-, Hautpflege- und Hautreinigungsprodukte für den beruflichen Einsatz verstanden und zusammengefasst.

Im engeren Sinne werden unter dem Begriff „Hautschutzmittel“ äußerlich anzuwendende Produkte verstanden, welche die Haut vor allem vor Irritationen schützen sollen (Protektion; [1;2]). Geeignete Produkte sollen im Rahmen des Konzeptes zum integrativen Hautschutz am Arbeitsplatz vor Arbeitsbeginn und während der Arbeit angewandt werden.

Aus Sicht der hautschutzmittelherstellenden Industrie werden unter dem Begriff „Hautschutzmittel“ jedoch nicht nur Produkte zur Verminderung potenzieller Irritationen durch Arbeitsstoffe verstanden, sondern auch Produkte, die z.B. eine erleichterte Reinigung der Haut durch die vorherige Anwendung eines Hautschutzmittels ermöglichen oder die eine Verminderung der durch übermäßige Schweißbildung verursachten Hautquellung bewirken und sich dadurch indirekt auf den Zustand der Haut bzw. der epidermalen Barriere auswirken können.

Zu einem so genannten „3-Säulen-Modell“ oder „3-Punkte-Programm“ ergänzt werden Hautschutzmittel durch milde Hautreinigungsmittel, die Schmutz und aggressive Substanzen schonend von der Haut entfernen, sowie durch Hautpflegemittel, d.h. Produkte, die zur Regeneration der natürlichen Hautbarriere (Pflege/Regeneration) beitragen können [3-5].

Im juristischen Sinne gelten berufliche Hautmittel als Kosmetika. Wie alle kosmetischen Mittel unterliegen sie der Kosmetik-Richtlinie der Europäischen Union (EU). Rechtsgrundlage in der Bundesrepublik Deutschland ist das Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (LFBG) mit der Kosmetikverordnung (siehe auch Kapitel 3.1). Darüber hinaus sind berufliche Hautmittel auch als Bestandteil der Persönlichen Schutzausrüstung (PSA) nach der PSA-Benutzer-Richtlinie der EU anerkannt.

Der überwiegende Anwendungsbereich beruflicher Hautmittel liegt in der Verhinderung subtoxisch-kumulativer Kontaktekzeme. Diese entstehen vor allem an Arbeitsplätzen mit

repetitiver Exposition gegenüber potenziellen Irritanzen und Feuchtarbeit, während bei Umgang mit korrosiven, toxischen, mutagenen oder kanzerogenen Substanzen technische und organisatorische Maßnahmen sowie chemikaliendichte Schutzhandschuhe unverzichtbar sind [5]. Insbesondere beim Umgang mit hautresorptiven Substanzen ist der Einsatz von Hautmitteln kritisch zu bewerten, sofern nicht ausgeschlossen werden kann, dass durch sie die Aufnahme dieser Substanzen in den Organismus beeinflusst wird (siehe Kapitel 3.4.).

Neuere Untersuchungen haben einen engen Zusammenhang zwischen Irritation und der Entstehung von Sensibilisierungen gezeigt, der nicht nur aufgrund einer erleichterten Penetration von Allergenen, sondern auch durch den proinflammatorischen Stimulus der Irritation begründet ist [6;7]. Bei bereits bestehender Sensibilisierung ist der Nutzen von Hautmitteln in der Prävention des allergischen Kontaktekzems kritisch zu betrachten [8].

Von den Herstellern wird empfohlen, Hautschutzpräparate vor jeder Exposition mit hautirritativen Noxen sowie nach jeder Arbeitspause oder auch nach einem bestimmten Zeitraum (z.B. einer halben Arbeitsschicht) aufzutragen. Vor dem erneuten Auftragen muss die Haut gereinigt und gründlich getrocknet werden, um ein verstärktes Eindringen von auf der Haut verbliebenen Irritanzen zu verhindern [3].

Die Wirksamkeit eines beruflichen Hautschutzmittels ist in der Regel an die Gesamtformulierung und nicht an einzelne Inhaltsstoffe geknüpft. Der wissenschaftliche Erkenntnisstand erlaubt für die Formulierung beruflicher Hautschutzmittel grundsätzlich unterschiedliche galenische Systeme (z.B. W/O-, O/W-, amphiphile und multiple Emulsionen, Suspensionssalben, Hydro- und Oleogele) [1].

Durch spezielle, zum Teil als Hautschutzstoffe bezeichnete Inhaltsstoffe kann das Wirkungsspektrum eines Hautschutzmittels erweitert oder die Wirksamkeit einer Formulierung verstärkt werden [2]. Beispiele für solche Zusatzstoffe in Hautschutzmitteln sind Perfluoropolyether [9;10], Aluminiumchlorohydrat [11] und synthetische Gerbstoffe [11;12], von denen die beiden letztgenannten vorrangig zur Abschwächung der Hautmazeration empfohlen werden [13;14]. Solche Inhaltsstoffe sind deshalb nur in Hautschutzmitteln, nicht aber in Hautpflegemitteln, die nach der Arbeit angewendet werden, sinnvoll.

Umgekehrt sind manche Zusätze, die typischerweise in Hautpflegemitteln verwendet werden, für den Einsatz in Hautschutzmitteln nicht unbedingt geeignet. Dies gilt z.B. für Harnstoff, dessen potenzielle Penetrationsförderung eine Anwendung vor der Tätigkeit nicht empfehlenswert macht und der deshalb nur in Mitteln, die erst nach der Tätigkeit auf die Haut aufgetragen werden, sinnvoll ist. Eine besondere Bedeutung bei beruflich angewandten Hautpflegemitteln –im Sinne der Leitlinie- hat die barrieregenerative Wirkung, die durch geeignete Untersuchungen belegt sein sollte (näheres hierzu siehe Kapitel 2.2.1).

Lange Zeit wurde propagiert, zum Schutz gegen wassermischbare Noxen und bei Hautbelastung durch Feuchtarbeit ausschließlich auf lipophile Formulierungen wie W/O-Emulsionen oder Oleogele zurückzugreifen, und umgekehrt bei Hautkontakt zu nichtwassermischbaren Arbeitsstoffen nur hydrophile Formulierungen wie O/W-Emulsionen oder Suspensionssalben einzusetzen. Auf In-vivo-Testverfahren basierende Wirksamkeitsprüfungen haben jedoch gezeigt, dass diese dogmatische Einteilung keine Allgemeingültigkeit besitzt [15]. Die Wirksamkeit eines Hautschutzmittels kann deshalb allein aufgrund einer theoretischen Betrachtung des jeweiligen galenischen Systems nicht beurteilt werden.

Der Stellenwert des pH- Wertes von Hautschutz -und Hautpflegemitteln (On-leave- Produkte) wird kontrovers diskutiert. Obwohl es Untersuchungen gibt , die auf eine mögliche Störung der Barrierfunktion durch On-leave-Produkte mit relativ hohen pH-Werten hinweisen [16], hat eine direkte Überprüfung gezeigt, dass On- leave- Produkte mit relativ hohen pH-Werten selbst bei vorirritierter Haut gut vertragen wurden [17]. Eine individuelle Überprüfung der Hautmittel durch die unter Kapitel 2.2 genannten Methoden ist Voraussetzung.

Die Diskussion, ob eine, wie in dem so genannten “3-Säulen-Modell”, speziell bei der Unterscheidung von Hautschutz- und Hautpflegemitteln dargestellte Abgrenzung der Einzelkomponenten, mit Anwendung vor, während und nach der Arbeit gerechtfertigt ist, hält an. Sie wird durch Untersuchungen gestützt, die zeigen konnten, dass Pflegeprodukte alleine die belastete Haut schützen und regenerieren können [2;18]. Andererseits liegen zusätzlich Ergebnisse einer singulären Studie vor, die experimentell belegt, dass das 3-Säulen-Modell des Hautschutzes im Zusammenspiel der Einzelkomponenten einer Anwendung

einzelner Produkte überlegen sein kann. Der präexpositionelle Hautschutz stellte in dieser Untersuchung den wichtigsten Bestandteil aller Maßnahmen dar und ließ sich durch reine Pflegemaßnahmen nicht ersetzen [19].

Insgesamt reichen die bisher vorliegenden Daten über das wechselnde Zusammenspiel von Hautschutz- und Hautpflegeprodukten mit der Haut und den Irritanzen am Arbeitsplatz noch nicht aus, um seriös bewerten zu können, welche explizite Wirkung von Hautschutz- und Hautpflegemitteln im Zusammenhang mit dem Schutz, der Stabilisierung und der Regeneration der Barriere ausgeht.

Um insgesamt die Akzeptanz und die Einsetzbarkeit der Präparate zu erhöhen, ist es aus dermatologischer und arbeitsmedizinischer Sicht notwendig, einerseits das Einziehvermögen und die Kompatibilität des verwendeten Präparats mit den beruflichen Tätigkeiten (z.B. Herabsetzung der Griffigkeit und des Korrosionsschutzes eines Werkstücks in der Metallverarbeitung) zu beachten und andererseits für eine geringe Beeinflussung der natürlichen Hautfunktion Sorge zu tragen. Wenn Hautschutzmittel zusammen mit Handschuhen angewendet werden, ist darauf zu achten, dass deren Schutzwirkung durch das verwendete Hautschutzmittel nicht beeinträchtigt wird [2].

2. Hautmittel in der primären und sekundären Prävention berufsbedingter Hauterkrankungen – Wirksamkeitsnachweise

2.1. Einsatz und Bedeutung am Arbeitsplatz

Berufsbedingte Hauterkrankungen stehen seit vielen Jahren an der Spitze der angezeigten Berufskrankheiten, wobei es sich dabei in über 90% um Kontaktekzeme handelt, die fast alle an den Händen auftreten. Die jährliche Neuerkrankungsrate angezeigter Berufsdermatosen liegt in Deutschland bei etwa 0,7 Neuerkrankungen pro 1000 Beschäftigte [20], wobei die Dunkelziffer um ein Vielfaches (mindestens 30-50-fach) höher liegt [21].

In bevölkerungsbezogenen Untersuchungen bei Beschäftigten in verschiedenen Berufen liegt die 1-Jahresprävalenz weit über 10 % [22]. In einer prospektiven, epidemiologischen Untersuchung bei Auszubildenden in der Metallindustrie lag die 1-Jahresprävalenz bei 9%

und die 3-Jahresprävalenz sogar bei 15 % [23], wobei in einer Nachbeobachtungszeit von 13 Jahren (Median) in sogar 30% mindestens einmal ein Handekzem aufgetreten war [24]. Bei denjenigen, bei denen bereits in der Ausbildung Handekzeme aufgetreten waren, persistierten die Handekzeme in 40% nach der Ausbildung [24].

In einer dänischen Untersuchung führten berufsbedingte Handekzeme in 23% innerhalb eines Jahres zum Verlust des Arbeitsplatzes, und in 20% bestand längere Arbeitsunfähigkeit [25]. Die schlechte Prognose berufsbedingter Handekzeme wird auch in einer schwedischen 15-jährigen Follow-up-Studie belegt [26]: In nur 28% war Abheilung eingetreten, 70% berichteten über Krankheitssymptome im letzten Jahr, und 52% hatten Hauterscheinungen mindestens während der Hälfte der Nachbeobachtungszeit von 15 Jahren.

Aufgrund der hohen Zahl und schlechten Prognose berufsbedingter Handekzeme kommt der Prävention (primäre, sekundäre und tertiäre) eine hohe Bedeutung zu. Dabei ist grundsätzlich die Rangfolge von Schutzmaßnahmen zu beachten. Maßnahmen zur Vermeidung von Hautschäden sollten der individuellen Einzelsituation angepasst werden, wobei der Betriebsarzt und die Sicherheitsfachkraft mit einzubeziehen sind [27].

Unter persönlichen Schutzmaßnahmen versteht man das Tragen von Schutzhandschuhen, die Anwendung von Hautschutzmitteln vor der Arbeit, die Durchführung einer adäquaten Hautreinigung sowie die Verwendung von Hautpflegemitteln zur Unterstützung der Regeneration der Haut nach der Arbeit. Persönliche Schutzmaßnahmen kommen entsprechend der Rangfolge der Präventionsmaßnahmen zur Anwendung, wenn eine Ersatzstoffprüfung durchgeführt wurde und alle technischen und organisatorischen Maßnahmen ausgeschöpft worden sind. Eine sorgfältige Analyse der Hautbelastung am Arbeitsplatz ist Voraussetzung für die richtige Auswahl von Hautschutzmaßnahmen.

Obwohl in den letzten Jahren die experimentellen Methoden zum Wirksamkeitsnachweis von Hautschutzmitteln ständig verbessert und um zahlreiche Methoden erweitert worden sind (siehe Kapitel 2.2.1.), berücksichtigen In-vitro- und In-vivo-Methoden zum Wirksamkeitsnachweis von Hautschutzmitteln häufig nicht oder nur sehr eingeschränkt die tatsächliche Situation am Arbeitsplatz [27-29].

Unter Aspekten der evidenzbasierten Medizin gelten große randomisierte klinische Studien als qualitativ höchstwertigste Studien, wobei je nach Fragestellung epidemiologische Studien den gleichen Stellenwert haben oder sogar besser geeignet sein können [30]. Der Nachweis der Wirksamkeit von Hautmitteln im Rahmen epidemiologischer Studien ist aus methodischen Gründen schwierig. Die bis heute nur sehr wenigen Interventionsstudien, die zum Wirksamkeitsnachweis von Hautmitteln in Betrieben durchgeführt wurden, sind aufgrund ihrer kleinen Fallzahlen schwierig zu interpretieren [29].

Eine kontrollierte Studie zur Überprüfung eines Präventionsprogramms bei Feuchtarbeit wurde in verschiedenen Altersheimen in Kopenhagen durchgeführt [31;32]. Es wurden einzelne Arbeitsplätze in verschiedenen Altersheimen zufällig einer Interventionsgruppe und einer Kontrollgruppe zugeteilt. In der Interventionsgruppe wurden ein Schulungsprogramm zur Hautschutzanwendung (richtiger Gebrauch von Handschuhen, richtige Händereinigung, richtige Anwendung von Händedesinfektions- und Hautpflegemitteln) durchgeführt und die entsprechenden Produkte zur Verfügung gestellt. Die Interventionsgruppe (n=207) und die Kontrollgruppe (n=168) wurden zu Beginn der Studie und fünf Monate später untersucht. Am Ende der Studie wurden in der Interventionsgruppe signifikant weniger Hautprobleme festgestellt als in der Kontrollgruppe. Außerdem war die Interventionsgruppe bezüglich des Wissens über Hautschutzmaßnahmen und bezüglich hautbelastungsvermeidenden Arbeitens der Kontrollgruppe überlegen.

In einer anderen Interventionsstudie in einem metallverarbeitenden Betrieb mit sehr hoher Hautbelastung konnte nach Etablierung eines Hautschutzprogramms das Auftreten arbeitsbezogener Hauterscheinungen, insbesondere Handekzeme, signifikant gesenkt werden [27]. Es konnte dabei ausgeschlossen werden, dass der Rückgang der arbeitsbedingten Handekzeme durch die Änderung der Fertigungsprozesse verursacht wurde. Eine im Bereich der Mineralölindustrie durchgeführte Pilotstudie zeigte ebenfalls, dass durch Einführung eines integrativen Hautschutzkonzepts die Häufigkeit des Auftretens von Handekzemen reduziert werden kann [33].

Klinische Studien, die die Wirksamkeit von Hautschutz- bzw. Hautpflegepräparaten belegen, prüfen in Abhängigkeit vom Untersuchungskollektiv entweder den primärpräventiven Aspekt (d. h. nur hautgesunde Beschäftigte werden eingeschlossen; [11;31;32;34;35]) oder den therapeutischen Aspekt (d. h. die Beschäftigten haben bereits entweder Hautlä-

sionen wie Erythem und Schuppung oder manifeste Hauterkrankungen wie Ekzeme und somit wird der sekundär- bzw. tertiärpräventive Aspekt von Hautschutz überprüft; [36-42].

Darüber hinaus gibt es eine Reihe von klinischen Studien, die die Akzeptanz und die korrekte Applikation von Hautschutzpräparaten untersuchen ([43-45]. In anderen Untersuchungen wird der Stellenwert von Hautmitteln im Rahmen der sekundären Prävention insbesondere bei der Durchführung so genannter Seminare zur sekundären Individualprävention dargestellt [46;47]. Dabei wurde auch deutlich, dass der Erfolg eines Hautschutzprogramms nicht nur davon abhängt, dass die angebotenen Hautschutz-, Hautreinigungs- und Hautpflegepräparate aufeinander abgestimmt und entsprechend der individuellen Arbeitsplatzbelastung ausgewählt sind, sondern auch davon, dass die Beschäftigten in geeigneter Weise über die angebotenen Hautschutzmaßnahmen informiert werden.

Die folgende Tabelle fasst die wissenschaftlichen Belege für die Elemente Hautschutz und Hautpflege sowie für das Gesamtkonzept anhand klinischer Studien (Ausnahme: [48] zusammen.

Wissenschaftliche Evidenz des Hautschutzkonzeptes anhand von klinischen Studien (modifiziert und erweitert nach [28])

<i>Hautschutz</i>	<i>Hautpflege</i>	<i>Hautschutzkonzept</i>
Hautschutzpräparat vs. Vehikel, Hautzustand ohne signifikanten Unterschied bei a) Hautgesunden [35] und b) Hauterkrankten [42;49].	Hautpflege- vs. Hautschutzpräparate zeigt Überlegenheit von Hautpflege [50].	Interventionsgruppe, die Schulungen zum Hautschutzkonzept erhielt, war der Kontrollgruppe überlegen [27;31;32;44].
Durch vorherige Applikation eines Hautschutzpräparates wird die Entfernung von Verschmutzungen erleichtert und abrasive Reinigungsmittel werden eingespart (vielzitierte These ohne klinische Studie, [48].	Tägliche Applikation von Hautpflege bei Gesunden steigert Bereitschaft zur Entwicklung einer irritativen Dermatitis [41;51;52].	
	Anwendung von Hautpflegepräparaten steigert die Suszeptibilität für Irritanzen und Allergene [53;54].	
	Bei subklinisch geschädigter Haut ist mit Hautpflegepräparaten über längere Zeit Erscheinungsfreiheit zu erzielen [34;55-58].	

Hautschutzpräparate dienen vor allem der Prophylaxe kumulativ-toxischer Kontaktekzeme, einige aber auch der Verhütung sekundärer Hautprobleme durch das Tragen von Schutzkleidung sowie der Erleichterung der Handreinigung. Hautschutzpräparate sollen vor und während der Arbeit zum Schutz gegen spezifische Hautgefährdungen sorgfältig, d.h. auch in den Fingerzwischenräumen und an den Nagelbetten, aufgetragen werden. Die Schutzwirkung spezieller Hautschutzpräparate ist nicht gegen alle, sondern nur gegen einzelne Hautgefährdungen gerichtet. Es gibt kein Universalhautschutzmittel, sondern die Eigenschaften der Produkte müssen auf das physiko-chemische Profil der jeweiligen Noxe abgestimmt sein.

Beim Einsatz von Hautreinigungsmitteln ist zu beachten, dass auch bei Produkten mit vergleichbarer Reinigungswirkung gravierende Unterschiede in der Hautverträglichkeit bestehen können [59]. Daher ist die Auswahl eines geeigneten Hautreinigungsmittels besonders wichtig. Auswahl und Zusammensetzung der Hautreinigungsmittel hängen grundsätzlich von der Art der Verschmutzung (einfach, grob, spezial) ab, wobei ein entsprechender Stufenplan in Abhängigkeit vom Verschmutzungsgrad beachtet werden muss. Strikt zu vermeiden sind stark hautbelastende Reinigungsprozeduren mit technischen Reinigern, Bürsten oder Bimsstein sowie die Benutzung von Handreinigern mit stark abrasiven Zusätzen wie Sand oder Bimsmehl. Eine schonendere Hautreinigung kann mit einem erhöhten Zeitaufwand verbunden sein. Hautreinigungsmittel müssen aufeinander abgestimmt sein und um die anschließend durchzuführende Hautpflege ergänzt werden.

Die Hautpflege nach der Arbeit ist insbesondere dann ein wesentlicher Bestandteil der Präventionsmaßnahmen, wenn die Haut durch Wasser, Tenside, Fettlösungsmittel oder andere arbeitsbedingte Einflüsse ausgetrocknet und entfettet wird. Durch geeignete Pflegepräparate werden der Haut in der arbeits- und damit in der belastungsfreien Zeit Lipidkomponenten, Feuchtigkeit und feuchtigkeitsbindende Substanzen zugeführt. So kann zumindest über einen bestimmten Zeitraum Wasser in der Haut gebunden und damit eine Rehydratation der Hornschicht bewirkt werden. Außerdem kann eventuell ein durch die Arbeitsbelastung erhöhter transepidermaler Wasserverlust wieder normalisiert werden. Wenn es jedoch bereits zu einer stärkeren Schädigung der epidermalen Barriere gekommen ist, sind von pflegenden Maßnahmen nur noch geringe Effekte zu erwarten. Wichtig ist es, dass dann die Wiederherstellung der Barrierefunktion mit Hilfe dermatologischer

Maßnahmen möglichst vollständig erfolgt, da sonst sofort Rückfälle und Verschlimmerungen der Hauterkrankung zu erwarten sind.

2.2. In-vitro- und In-vivo-Methoden zum Wirksamkeitsnachweis von beruflichen Hautmitteln

2.2.1 Wirksamkeitsnachweise von Hautschutz- und Hautpflegemitteln

Goldstandard für den Wirksamkeitsnachweis beruflicher Hautschutz- und Hautpflegemittel sind Kohorten- und Interventionsstudien unter Berücksichtigung der tatsächlichen Arbeitsplatzsituation. Randomisierte, doppelblinde und kontrollierte Studien unter Einschluss eines Placebos sind dagegen unter den speziellen Arbeitsplatzbedingungen aufgrund organisatorischer und methodischer Schwierigkeiten und der benötigten Ressourcen nur schwer durchführbar [2].

Ziel der wenigen vorliegenden Interventionsstudien [19;27;29;39;60] war in der Regel nicht die Prüfung der Wirksamkeit eines einzelnen Hautschutz- oder Hautpflegepräparats, sondern eines vollständigen Hautschutzprogramms unter Einbeziehung von Mitarbeiterschulungen, Optimierung der Arbeitsabläufe und anderer organisatorischer Maßnahmen. Zudem sind die Ergebnisse dieser Studien aufgrund kleiner Fallzahlen oder relativ kurzer Nachbeobachtungszeiten nur schwer zu interpretieren (siehe auch Kapitel 2.1.).

Als Ersatz zu Interventionsstudien kann die Wirksamkeit von einzelnen Präparaten in Modellexperimenten unter idealisierten Bedingungen geprüft werden. Dabei müssen die Prüfmethode und das Studiendesign dem Anwendungszweck bzw. dem Wirksamkeitsanspruch des zu prüfenden Präparates angepasst werden. Während für die Wirksamkeitsprüfung beruflich verwendeter Hautpflegepräparate im Prinzip die gleichen Methoden eingesetzt werden können wie für sonstige Hautpflegemittel, die den Anspruch auf eine Stabilisierung bzw. Regeneration der Hautbarriere erheben, muss die Wirksamkeit von beruflichen Hautschutzpräparaten mit Methoden untersucht werden, die speziell für diese Produktklasse entwickelt wurden (Übersicht bei [1;2]. Bei diesen Methoden handelt es sich um In-vitro-, Ex-vivo- und In-vivo-Verfahren, die einzeln oder in Kombination eingesetzt werden [61-63].

In-vitro- und Ex-vivo-Verfahren zum Wirksamkeitsnachweis von Hautschutzmitteln

Als In-vitro- und Ex-vivo-Verfahren zum Wirksamkeitsnachweis von Hautschutzmitteln wurden der Objektträgertest [64], Filterpapiermembrantests [62], Kammerpenetrationstests mit künstlicher Membran oder auch exzidierter Human- oder Tierhaut [65-67], Membrandiffusionstests [68], ein Mehrschichtmembranmodell [69], Absorptionsstudien an exzidierter Humanhaut [70], dreidimensionale Humanhautmodelle [71-78] sowie das Modell des isolierten perfundierten Kuheuters [79-81] beschrieben.

Studien, die auf der Bindung von Farbstoffmolekülen an der Haut nach vorheriger Auftragung von Hautschutzmitteln basieren, werden in vivo [82] oder an exzidierter Haut durchgeführt [12;83-85]. Diese Verfahren können zwar Aufschluss über das Penetrationsverhalten geben, nicht jedoch über die zu erwartende Veränderung bezüglich einer Abschwächung des Irritationsverhaltens.

Insgesamt können die mit In-vitro-Methoden erhaltenen Testergebnisse nach derzeitiger Einschätzung nur orientierenden Charakter haben. Da diese Methoden keine physiologischen Effekte berücksichtigen und bislang nicht mit In-vivo-Methoden korreliert worden sind, ist ihre Aussagefähigkeit zur Beurteilung der Wirksamkeit von Hautschutzmitteln sehr begrenzt.

Diesbezüglich günstiger zu beurteilen sind fortgeschrittene Ex-vivo-Modelle (hornsichtausbildende Keratinozytenkultur, perfundiertes Kuheuter-Modell, dreidimensionale Humanhautmodelle), bei denen biochemische, immunologische und/oder morphologische Parameter mit untersucht werden, die indirekt Aufschluss über die zu erwartende Wirksamkeit geben können. Obwohl auch diese Verfahren bislang noch nicht validiert worden sind, gibt es hier erste Anzeichen für eine Korrelation mit In-vivo-Daten [78;79;81].

In-vivo-Verfahren zum Wirksamkeitsnachweis von Hautschutzmitteln

Wegen der nach wie vor ungeklärten bzw. eingeschränkten Aussagefähigkeit der Ergebnisse von In-vitro- und Ex-vivo-Methoden sollte die Wirksamkeitsprüfung von Hautschutzmitteln, wann immer möglich und sinnvoll, durch Untersuchungen mit geeigneten In-vivo-

Methoden entsprechend dem jeweiligen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis ergänzt werden. Dies gilt insbesondere für diejenigen Hautschutzmittel, die den Anspruch erheben, vor hautirritierenden Arbeitsstoffen zu schützen.

Für die Wirksamkeitsprüfung dieser Hautschutzmittel wurden spezielle Irritationsmodelle entwickelt. Aufgrund der Vielfalt der beruflichen Noxen und der Tatsache, dass viele dieser Noxen aus ethischen und oft auch aus methodischen Gründen nicht in solche Modelluntersuchungen einbezogen werden können, werden statt dessen meist Standardirritanzien (Natriumlaurylsulfat, Natronlauge, Milchsäure und Toluol) eingesetzt, die annäherungsweise als repräsentativ für Gruppen von Noxen mit unterschiedlichen Eigenschaften gelten. Bisheriger Forschungsstand ist, dass die unterschiedlichen Noxen aufgrund ihrer physiko-chemischen Charakteristika nicht nur zu unterschiedlichen Penetrationswegen oder Bindungen (Depotbildung) innerhalb der epidermalen Barriere der Haut führen, sondern auch zu unterschiedlichen Antworten der Haut auf das eindringende Agens [86-93].

Bei der Methodenauswahl ist repetitiven Irritationsmodellen aufgrund ihrer stärkeren Praxisnähe Vorrang vor Modellen mit nur einmaliger Applikation einzuräumen. Bei den repetitiven Modellen werden die zu prüfenden Produkte und die Irritanzen mehrfach über einen Zeitraum von ein bis zwei Wochen entweder okklusiv [15;93-97] oder offen im Rahmen von standardisierten Unterarmwaschungen [98;99] appliziert.

In den vergangenen Jahren wurden repetitive Irritationstests vielerorts als Standard etabliert. Da der Rücken – je nach Lokalisation – eine relativ große Variabilität der Barriereeigenschaften aufweist, werden die Tests heute vorzugsweise an den Unterarmen von Probanden durchgeführt. Die Testkonzentrationen und Applikationszeiten wurden inzwischen soweit modifiziert, dass eine einwöchige repetitive Applikation selbst von verdünnten Irritanzen ausreicht, um die Wirksamkeit von Hautschutzmitteln vergleichend untersuchen zu können [97;100].

Bestätigt wurde dies in einer verblindeten Multicenterstudie der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD). In dieser Studie wurde die Schutzwirkung mehrerer Standardrezepturen gegen Natriumlaurylsulfat und Toluol bei fünftägiger wiederholter Applikation im Bereich der Unterarme untersucht. Dabei zeigten sich hinsichtlich der irritationsabschwächenden Wirkung Unterschiede zwischen den geprüften Formulierungen, die

im gegenseitigen Vergleich in allen sechs teilnehmenden Zentren gleichermaßen belegt und reproduziert werden konnten [96].

Zur Erfassung der irritativen Effekte werden neben der visuellen Beurteilung heute in praktisch allen Untersuchungen auch nicht invasive biophysikalische Messverfahren eingesetzt. Dabei handelt es sich z.T. um experimentelle Methoden wie die Fourier Transformierte Infrarot (ATR-FTIR)-Spektroskopie [101] und die Laser-Scan-Mikroskopie [102] sowie die inzwischen breit eingesetzten Bioengineering-Techniken, die große Bedeutung in der Beurteilung von Barriereveränderungen und zur Quantifizierung von Entzündungsreaktionen am Hautorgan erlangt haben [103;104]. Diese Verfahren basieren auf publizierten internationalen Guidelines [105-109] und sind zur standardisierten Prüfung der Wirksamkeit von Hautschutzmitteln geeignet, soweit sie relevante, reproduzierbare und valide Ergebnisse liefern [110-113].

Die bislang in repetitiven Irritationstests geprüften Hautschutzmittel waren meist nur gegen bestimmte Irritanzen oder ein Spektrum von Irritanzen mit ähnlichen physiko-chemischen Eigenschaften wirksam. Dies unterstreicht das Konzept des diversifizierten Hautschutzes und zeigt, dass eine generelle Schutzauslobung in der Regel nicht gerechtfertigt ist. Die Aussagekraft der Ergebnisse von modellhaften Irritationstests ist jedoch dadurch eingeschränkt, dass es in der Arbeitswelt oft zu einer komplexen Exposition gegenüber einer Vielzahl von sowohl hydrophilen als auch lipophilen Berufsstoffen kommt, die einzeln und/oder in Kombination hautschädigend sein können [2;114;115]. In solchen Fällen können Hautschutzmittel nützlich sein, die speziell für Arbeitsplätze mit komplexer oder wechselnder Schadstoffbelastung entwickelt wurden [2;116].

Invasive In-vivo-Methoden am Menschen, wie das Verfahren der Mikrodialyse [117;118] eignen sich noch nicht für vergleichende Wirksamkeitsprüfungen von Hautschutzmitteln. Mit diesen Methoden können jedoch Veränderungen der Penetration von Substanzen durch Hautschutzmittel sowie Veränderungen von Entzündungsparametern zwischen intakter und künstlich vorgeschädigter Hautbarriere untersucht werden, die zum Verständnis der Wirkmechanismen der Interaktion zwischen Noxen und Schutzprodukten beitragen (siehe hierzu auch Kapitel 3.4).

In-vivo-Verfahren zum Wirksamkeitsnachweis von Hautpflegemitteln

Hautpflegemittel können neben einer Glättung der Hautoberfläche und einem subjektiven Pflegegefühl auch eine Erhöhung des Lipid- und des Wassergehalts der Haut bewirken. Derartige Effekte sollten gemäß der Leitlinie „Dermokosmetika zur Reinigung und Pflege trockener Haut“ der Gesellschaft für Dermopharmazie [119] mit biophysikalischen Prüfverfahren wie der Messung der Hautrauhigkeit, des Feuchtigkeitsgehaltes, des transepidermalen Wasserverlusts bzw. des Fettgehalts objektiviert werden.

Zur Prävention und Regeneration des irritativen Kontaktekzems liegen Studienergebnisse mit adäquatem Versuchsansatz vor [120]. Neben der Überprüfung der Wirksamkeit im Rahmen von Bioengineering-Studien an hautgesunden Probanden [121-124] wurden auch eine Vielzahl an Studien mit einem mehr praxisnahen Ansatz publiziert. Diese überprüften eher die Wirksamkeit von Pflegepräparaten auf verschiedene akute und kumulative Irritationsstimuli unter den Bedingungen einer täglichen Exposition [34;125-131].

Neben einer barriereregenerativen Wirkung konnte auch eine protektive Wirkung für ein Hautpflegepräparat festgestellt werden [18]. Ob eine regelmäßige Pflege im Sinne der Prävention vor weiteren Irritationen wirklich schützt, wurde zunächst kontrovers diskutiert [52]. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass nach einer Langezeitanwendung (7 Wochen) und einer darauffolgenden Irritation mit Natriumlaurylsulfat in Abhängigkeit von der Rezeptur der Pflegemittel für einige eine Verminderung des irritativen Effektes eintrat [132].

2.2.2 Wirksamkeitsnachweise von Hautreinigungsmitteln

Die vielfältigen im beruflichen Umfeld vorkommenden Verschmutzungen lassen sich wie folgt kategorisieren: wasserlösliche Verschmutzungen, Öl- und Fettverschmutzungen, Pigmentverschmutzungen, hydrophile Partikel, hydrophobe Partikel, proteinhaltige Verschmutzungen, kalkgebundene Verschmutzungen und Kalkablagerungen sowie Mikroorganismen. Für diese z.T. sehr unterschiedlichen Verschmutzungskategorien gibt es nur ansatzweise standardisierte Modelle zur Bewertung ihrer Wirksamkeit. Eine rationale Produktauswahl anhand von Daten aus kontrollierten Untersuchungen zur Reinigungswirkung ist derzeit nur sehr eingeschränkt möglich.

Die In-vivo-Wirksamkeit von Hautreinigungsmitteln muss sich an der ausgelobten Reinigungsstärke und der Reinigungsindikation orientieren. Weiterhin müssen beruflich verwendete Hautreinigungsmittel die berufsgruppenspezifisch auftretenden Verschmutzungskategorien und Verschmutzungsgrade berücksichtigen. Außerdem ist immer ein akzeptables Verhältnis zwischen der Reinigungswirkung und der Hautverträglichkeit anzustreben (siehe Kapitel 2.1).

Zur vergleichenden Reinigungskraft von tensidhaltigen Hautreinigungsmitteln wurden vorwiegend Untersuchungen mit Modellschmutzformulierungen auf der Basis von Farbpigmenten durchgeführt, bei denen sowohl klinische Beurteilungsparameter als auch biophysikalische Messverfahren wie die Reflexionsspektrometrie zum Einsatz kamen [133;134]. Ferner wurden verschiedene kontrollierte Handwaschtests mit praxisnahen Modellverschmutzungen zur Prüfung der Reinigungswirkung von reibe- und lösemittelhaltigen Hautreinigungsmitteln beschrieben [62;135;136].

Bei einigen dieser Untersuchungen [133;134] wurden unter standardisierten Bedingungen auch die Auswirkungen der Reinigungsmaßnahmen auf epidermale Funktionen wie die Hornschichtfeuchtigkeit (z.B. mittels kapazitätsbasiertem Corneometer), den transepidermalen Wasserverlust (anhand des Tewameters) sowie die irritative Wirkung (über die erhöhte Blutflussrate in der Laser-Doppler Sonographie) bestimmt. Darüber hinaus wurde der Effekt von Waschungen auf den pH-Wert der Haut untersucht [16;99]. Ein In-vitro-Verfahren, das zur Prüfung der Irritationswirkung von Hautreinigungsmitteln beschrieben wurde, ist die so genannte Corneosurfametrie [137;138]. Auch hier wird als Messinstrument ein Reflexionsspektrometer eingesetzt.

Die bisher vorgenommene Standardisierung der Reinigungsmodelle bezieht sich in erster Linie auf den Waschvorgang. Hier liegen Untersuchungen mit Schaumstoffrollern [133;139], mit einem Bürstenmodell [114] sowie manuelle Waschtests vor, die überwiegend am volaren Unterarm durchgeführt wurden.

In den meisten dieser Untersuchungen wurden jedoch keine Handelspräparate, sondern einzelne Tenside, in erster Linie Natriumlaurylsulfat, getestet. Die Untersuchungen erstreckten sich zumeist über einen Zeitraum von 3, 5 oder 7 Tagen.

Die bakterielle Reinigungswirkung wurde mittels mikrobiologischer Verfahren insbesondere bei Angehörigen der Gesundheitsberufe untersucht [140]. Die mikrobiologischen Anfor-

derungen an Hautreinigungsmittel, die zur hygienischen Händewaschung in Küchen, Lebensmittelverarbeitenden Bereichen oder in Sanitärbereichen von medizinischen Einrichtungen eingesetzt werden, sind in der europäischen Norm EN 1499 definiert.

Insgesamt muss festgestellt werden, dass die verfügbaren Modelle zur standardisierten Prüfung der Wirksamkeit von beruflich verwendeten Hautreinigungsmittel noch nicht ausreichend auf die in definierten Berufsfeldern vorkommenden Verschmutzungen und deren unterschiedliche Ausprägungsmuster zugeschnitten sind. Auch der Zusammenhang zwischen erwünschter Reinigungswirkung und dem Risiko unerwünschter Irritationen wurde noch nicht systematisch untersucht. Hier liegt ein erheblicher Forschungsbedarf vor.

3. Berufliche Hautmittel – Sicherheitsbewertung und unerwünschte Wirkungen

3.1. Sicherheitsbewertung in der Kosmetologie

Berufliche Hautmittel im Sinne dieser Leitlinie sind in Deutschland rechtlich als Kosmetika reguliert. Kosmetika sind nach der EU-Richtlinie 76/768/EWG [141] definiert als „Stoffe oder Zubereitungen, die dazu bestimmt sind, äußerlich mit den verschiedenen Teilen des menschlichen Körpers (Haut, Behaarungssystem, Nägel, Lippen und intime Regionen) oder mit den Zähnen und den Schleimhäuten der Mundhöhle in Berührung zu kommen, und zwar zu dem ausschließlichen oder überwiegenden Zweck, diese zu reinigen, zu parfümieren, ihr Aussehen zu verändern und/oder den Körpergeruch zu beeinflussen und/oder um sie zu schützen oder in gutem Zustand zu halten.“ Von der Bundesrepublik Deutschland wurde die europäische Kosmetik-Gesetzgebung im Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch vom 1.9.2005 umgesetzt [142].

Anders als Arzneimittel werden Kosmetika nicht in einem Zulassungsverfahren geprüft, sondern sie können vom Hersteller frei in den Verkehr gebracht werden, soweit die gesetzlichen Rahmenbedingungen eingehalten werden. Diese werden ganz wesentlich bestimmt von Artikel 2 der EU-Richtlinie 76/768/EWG [141], der fordert, dass die „in den Verkehr gebrachten kosmetischen Mittel bei normaler oder vernünftigerweise vorhersehbarer Verwendung die menschliche Gesundheit nicht schädigen dürfen“.

Um die Sicherheit der kosmetischen Produkte zu gewährleisten und deren Überwachung zu ermöglichen, sind nach Artikel 7a vom Hersteller den zuständigen Behörden zu Kontrollzwecken folgende Informationen (sogenanntes Produkt-Dossier) leicht zugänglich zu machen:

- a) die qualitative und quantitative Zusammensetzung des Erzeugnisses;
- b) die physikalisch-chemischen und mikrobiologischen Spezifikationen der Ausgangsstoffe und des Fertigerzeugnisses;
- c) die Herstellungsweise gemäß der Guten Herstellungspraxis;
- d) Bewertung der Sicherheit des Fertigerzeugnisses für die menschliche Gesundheit;
- e) Name und Anschrift der Person(en), die für die Bewertung nach Buchstabe d) verantwortlich ist (sind).
- f) bekannte Daten über unerwünschte Nebenwirkungen für die menschliche Gesundheit, die durch das kosmetische Mittel bei seiner Anwendung hervorgerufen werden;
- g) der Nachweis der für das kosmetische Mittel angepriesenen Wirkung, wenn dies aufgrund der Beschaffenheit des Erzeugnisses oder der angepriesenen Wirkung gerechtfertigt ist;
- h) Daten über im Zusammenhang mit der Entwicklung oder der Sicherheitsprüfung des Mittels oder seiner Bestandteile durchgeführten Tierversuche.

Bei der Bewertung der Sicherheit des Fertigerzeugnisses für die menschliche Gesundheit hat der Hersteller das allgemeine toxikologische Profil der Bestandteile, ihren chemischen Aufbau und ihren Grad der Exposition zu berücksichtigen, insbesondere die spezifischen Expositionsmerkmale der Bereiche, auf die das Mittel angewandt wird, oder der Bevölkerungsgruppe, für die es bestimmt ist.

Diese Vorschrift hat weitreichende Konsequenzen für die Sicherheitsbewertung von beruflichen Hautmitteln. Diese Mittel werden nämlich nicht nur von Personen mit gesunder und wenig empfindlicher Haut angewandt, sondern auch von Personen mit besonders empfindlicher und nicht selten vorgeschädigter oder gar manifest erkrankter Haut. Selbst wenn der Hersteller die Anwendung auf vorgeschädigter oder erkrankter Haut durch einen Warnhinweis ausdrücklich ausschließen sollte, ist eben diese Anwendung vernünftigerweise vorhersehbar; es ist daher der Beweis zu erbringen, dass das Hautmittel auch unter diesen Bedingungen sicher ist.

Vorgaben zur Sicherheitsbewertung von kosmetischen Inhaltsstoffen hat das Scientific Committee on Consumer Products (SCCP), das im Auftrag der EU-Kommission tätig ist, vorgelegt; diese werden regelmäßig aktualisiert [143]. Danach werden für die Inhaltsstoffe Daten zur akuten Toxizität, zur Irritation und Korrosivität, zur perkutanen Absorption, zur Mutagenität und Genotoxizität, zur Karzinogenität, zur reproduktiven Toxizität und zur photoinduzierten Toxizität sowie toxikokinetische Studien und gegebenenfalls Humandaten verlangt.

Im Allgemeinen kann nach Ansicht des SCCP die Sicherheitsbewertung eines kosmetischen Fertigproduktes auf der Basis der Kenntnisse der Toxizität seiner Bestandteile durchgeführt werden. In besonderen Fällen sind jedoch für die Sicherheitsbewertung zusätzliche Kenntnisse über das Endprodukt erforderlich. Als Beispiele werden vom SCCP genannt Kosmetika für spezifische Konsumentengruppen (etwa Personen mit empfindlicher Haut) und das Vorhandensein von Bestandteilen, die die Hautpenetration und/oder die Hautirritation fördern können.

Diese Kriterien treffen zweifelsfrei für berufliche Hautmittel zu, so dass für diese eine besondere Sicherheitsbewertung für das Endprodukt zu fordern ist. Eine Bewertung allein aufgrund der Inhaltsstoffe ist nicht ausreichend. Im Rahmen dieser Bewertung sind die Hautpenetration und die Hautirritation bei typischer Belastung an Arbeitsplätzen und die Verwendung der Produkte durch Personen mit empfindlicher oder vorgeschädigter Haut zu überprüfen. Die Vorgängerinstitution des SCCP, das Scientific Committee on Consumer and Non-Food Products (SCCNFP), hat für den Nachweis der Sicherheit bezüglich Irritation durch Kosmetika detaillierte Empfehlungen gegeben [144].

3.2. Sensibilisierungen durch Inhaltsstoffe beruflicher Hautmittel

In der Literatur finden sich überwiegend Einzelfallbeobachtungen zu Sensibilisierungen durch Hautmittel und nur eine jüngere große Übersicht, die auf Daten des Informationsverbunds Dermatologischer Kliniken (IVDK) beruht [145]. Problematisch ist, dass Hautmittel nicht selten (erst) auf befallener Haut angewendet werden [146]; die theoretischen Risiken für die Induktion von Sensibilisierungen durch Hautmittel sind dadurch erhöht.

In der Praxis besteht die Schwierigkeit häufig darin, die Exposition auf Hautmittel von anderen Expositionen des täglichen Lebens abzugrenzen. Ein weiterer Grund, warum verlässliche epidemiologische Daten zu dem Thema bisher fehlen, ist die Tatsache, dass es keine systematischen Analysen von Produkttestungen bei Exponierten gibt. Diese wären auch sehr aufwändig; bei Verdacht auf eine Sensibilisierung sind in der Regel neben nativen Produkttestungen Aufschlüsselungstestungen der Inhaltsstoffe erforderlich. Hierbei können die gesetzlich vorgeschriebenen INCI-Deklarationen hilfreich sein, nicht immer sind sie jedoch für Testungen ausreichend spezifisch (z. B. Duftstoffe außerhalb der Liste der 26 seit März 2005 deklarationspflichtigen).

Die angesprochene Analyse des IVDK [145] hat das Dilemma zu lösen versucht, indem Sensibilisierungshäufigkeiten in einem Kollektiv von 670 Patienten mit aktuellem berufsbedingtem Handekzem aus Risikoberufen und anamnestischen Verdacht auf Auslösung durch Hautmittel Vergleichsgruppen mit andersartigen Anamneseprofilen gegenübergestellt wurden (Gesamtkollektiv: 88.504; folgende Berufe, bei denen regelhaft beruflicher Kontakt zu diversen Externa unabhängig von Hautmitteln im eigentlichen Sinne besteht, waren vorher ausgeschlossen worden: Friseure, Kosmetiker, Altenpfleger, med. Bademeister). Dabei fanden sich im Zielkollektiv signifikante Risikoerhöhungen für Duftstoffe (Duftstoff-Mix, Eichenmoos absolue, Isoeugenol, Perubalsam), bestimmte Konservierungsmittel (Methyldibromoglutaronitril, Chlormethylisothiazolinon/Methylisothiazolinon) und Propolis. Bei Salbengrundlagen wie Wollwachsalkoholen und Amerchol L 101 war keine nennenswerte Risikosteigerung zu beobachten.

Die Autoren empfahlen, bei beruflichen Hautmitteln auf eine auch an allergologischen Gesichtspunkten orientierte Auswahl der Inhaltsstoffe zu achten. Eine kürzliche Marktanalyse von 64 Hautschutz-, 99 Hautreinigungs- und 30 Hautpflegepräparaten von 9 großen Herstellern mit ca. 60% Marktanteil in Deutschland [147] kam zu dem Ergebnis, dass tatsächlich sowohl bei der Konservierung (überwiegend Parabene und Phenoxyethanol), als auch bei den Grundlagen (besonders Cetylstearylalkohol) überwiegend auf Substanzen zurückgegriffen wurde, die trotz häufigen Einsatzes eher selten Sensibilisierungen hervorrufen. Erstaunt hat allerdings, dass das Konservierungsmittel Bronopol relativ weit verbreitet war; diese Substanz wird angesichts steigender Sensibilisierungsquoten für den Einsatz in Hautmitteln von den Autoren infrage gestellt.

71% der Produkte waren aus Gründen der Anwenderakzeptanz parfümiert. Die Datenlage erlaubt hier das Postulat, dass bei der Auswahl durch die Hersteller strikt auf die Meidung von Duftstoffen mit hohem Sensibilisierungspotential bzw. hohen Sensibilisierungsraten in der Bevölkerung (Hydroxyisohexyl 3-cyclohexencarboxaldehyd [z.B. Lyral®], Baummoos, Eichenmoos absolue, Hydroxycitronellal, Isoeugenol, Zimtaldehyd, Farnesol; Schnuch et al. 2007a) geachtet werden muss; aus allergologischer Sicht sollte nach Möglichkeit gänzlich auf Duftstoffe verzichtet werden.

Leider ergibt sich dadurch, dass neuerdings 26 Duftstoffe in der EU deklarationspflichtig geworden sind, nicht zwingend eine Verbesserung im Verbraucherschutz. Die Hersteller könnten auf bisher nicht namentlich deklarationspflichtige Duftstoffe ausweichen, deren allergologische Risiken noch weitgehend unbekannt sind und die bisher in Testbatterien nicht erfasst werden [148;149]. Dies könnte auch für die Formulierung von beruflichen Hautmitteln zukünftig ein Problem darstellen. Wünschenswert wäre hier, dass Hersteller, die auf eine Parfümierung nicht verzichten wollen, aus den 26 deklarationspflichtigen Duftstoffen diejenigen mit den geringsten Sensibilisierungsraten auswählen (Übersicht bei [149]).

3.3. Mögliche irritative Effekte durch berufliche Hautmittel

3.3.1 Hautschutz- und Hautpflegemittel

Humanexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass zum Zwecke der Abschwächung von Irritationen eingesetzte Hautschutzmittel auch zu einer Verstärkung der Irritation führen können [95]. Dabei ist denkbar, dass dies an einer irritativen Wirkung des Hautschutzmittels selbst liegen könnte – in Abhängigkeit von der Zusammensetzung – oder, dass über den Weg einer Penetrationsverstärkung oder verstärkten Bindung der Noxe innerhalb der Haut diese Phänomene auftreten.

Im Tiermodell konnte z.B. gezeigt werden, dass die Verwendung eines Hautschutzproduktes die Irritation durch Kühlschmiermittel verstärken kann [150]. Auch gegenüber Toluol wurde in einer Untersuchung die Verstärkung der Irritation durch eines der Prüfpräparate

festgestellt [100]. Auf die Bedeutung des pH-Wertes von Hautschutz- und Hautpflege-mitteln wurde bereits an anderer Stelle eingegangen (siehe Kapitel 1).

Es gibt ebenfalls Hinweise dafür, dass die Anwendung von sogenannten „Moisturizern“ zu einer erhöhten Empfindlichkeit der epidermalen Barriere gegen Irritanzen führen kann [51;52;151-154]. Da eine klare Abgrenzung zwischen beruflich eingesetzten Hautpflege-mitteln und „Moisturizern“ zurzeit nicht existiert, müssen auch diese Befunde in Betracht gezogen werden. Es fehlen auf diesem Gebiet Studien, die die Penetrationsmodulation von Berufsstoffen bzw. beruflich relevanten Irritanzen im Zusammenspiel mit zuvor auf-gebrachten „Moisturizern“ untersuchen. Für einzelne Modellirritanzen, wie Natriumlauryl-sulfat, liegen solche Studien bereits vor [51;52;151;152].

3.3.2 Hautreinigungsmittel

Die Entfernung von Schmutzpartikeln führt nahezu zwangsläufig auch zu einer Alteration von epidermalen Funktionen und u.U. auch zu einer irritativen Reaktion [155]. Die Stu-dienlage zum Irritationspotenzial von Hautreinigungsmitteln ist sehr uneinheitlich. Es gibt nur vereinzelt standardisierte Testmodelle [139;156] oder Einteilungskriterien bezüglich der irritativen Wirkung von Hautreinigungsmitteln. Diese wurden nur teilweise für beruflich verwendete Hautreiniger erhoben [59;157] und ansonsten zumeist für Mittel, die im Privatbereich oder zur hygienischen Handreinigung im Gesundheitssektor verwendet werden [158;159].

Der pH-Wert spielt für die Hautverträglichkeit von Hautreinigungsmitteln eine gesicherte Rolle. Es ist bekannt, dass ein alkalischer pH-Wert zu einer stärkeren Hautschädigung führt als ein neutraler oder saurerer pH-Wert [16;160-163]. Für einige Einzelsubstanzen, die in Hautreinigungsmitteln eingesetzt werden, wurden Sicherheitseinschätzungen vor-genommen [164-167].

Ein prädiktives In-vitro-Verfahren (Corneosurfametrie), das zur vergleichenden Einschät-zung des Irritationspotenzials von Reinigungsprodukten entwickelt wurde [138], hat sich bisher noch nicht in breitem Umfang durchgesetzt. Für In-vivo-Untersuchungen werden standardisierte Waschttests [133;134;139;156], ein Pflastertest [156] sowie ein Gebrauchs-

test eingesetzt [156]. Systematische, vergleichende Untersuchungen mit einem validierten Modell von definierten Hautreinigungsmitteln stehen jedoch aus.

3.4. Beeinflussung der Penetration von Fremdstoffen durch Hautschutzmittel

Das intakte Stratum corneum bildet die eigentliche Barriere gegen eine dermale Penetration von chemischen Stoffen. Erst wenn das Stratum corneum durchdrungen wurde, kann ein Stoff resorbiert werden [67]. Ansonsten können vor allem kleine Moleküle auch über die Haarfollikel in die Haut gelangen [168]. Das Prinzip der transfollikulären Penetration wird derzeit insbesondere im Zusammenhang mit der Applikation von Nanopartikeln intensiv untersucht.

Zur Prüfung der Wirksamkeit von Hautschutzmitteln werden zahlreiche Methoden eingesetzt (siehe Kapitel 2.2). Humanstudien mit exponierten Arbeitnehmern im Feld oder Probanden im Labor sind dabei generell aussagekräftiger als Tierversuche. In-vitro-Versuche mit Humanhaut scheinen geeigneter als solche mit Tierhaut [67;169-172]. Versuche mit Keratinozytenkulturen oder anderen Membranen lassen angesichts der Komplexität der epidermalen Barriere kaum Aussagen zur Penetration von Fremdstoffen durch die menschliche Haut zu.

Eine Interventionsstudie an Arbeitsplätzen mit Biomonitoring-Untersuchungen (Nachweis von Fremdstoffen oder deren Metabolite) zeigte, dass die Arbeitnehmer, wenn sie hydrophile Hautschutzcremes vor der Exposition gegenüber polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAH) angewendet hatten, höhere Belastungen aufwiesen als an Arbeitstagen ohne Anwendung von Hautschutz [173]. Bei Arbeitnehmern in der Gummiindustrie, die gegenüber kanzerogenen aromatischen Aminen exponiert waren, wurde ebenfalls eine positive Assoziation der inneren Belastung und der Häufigkeit der Anwendung von Hautschutzmitteln vor und während der Arbeit gefunden [174]. Die Applikation von Hautpflegemitteln nach der Arbeit reduzierte demgegenüber die innere Belastung.

In experimentellen Studien mit freiwilligen Probanden lassen sich Störfaktoren dieser Art im Allgemeinen besser kontrollieren als in Feldstudien. Bei Untersuchungen mittels Mikrodialyse wurde keine Änderung der Penetration von Butoxyethanol durch die gesunde Haut

gefunden [117;174;175]. Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit Kammerversuchen anderer Autoren [176]. Nach quantitativer Reduzierung des Stratum corneum mittels tape stripping wurde die Penetration von Butoxyethanol allerdings signifikant verzögert [117;175].

Zur Beeinflussung der Resorption von hochmolekularen Allergenen aus Latexhandschuhen finden sich zwei widersprüchliche Publikationen: In einem Expositionsversuch bei Probanden mit gesicherter Latexallergie zeigte sich nach Applikation einer Hautcreme häufiger eine Quaddelbildung als ohne Hautschutz [177]. In einem zweiten Experiment mit einem anderen Hautschutzmittel (wohl auch mit anderen Latexhandschuhen) fanden sich dagegen weniger allergische Reaktionen [178]. Die Widersprüchlichkeit der Ergebnisse wird in der zweiten Arbeit jedoch nicht diskutiert, und es bleibt unklar, ob die Probanden der zweiten Studie teilweise dieselben Testpersonen waren wie in der ersten Studie.

Die Diffusionszelle als In-vitro-Methode wird von der Wissenschaft und Kontrollbehörden zur Quantifizierung der Hautpenetration akzeptiert. Diffusionszellstudien ergaben Hinweise darauf, dass die Penetration von hydrophilen und lipophilen Lösungsmitteln durch die mit Hautschutzcremes vorbehandelte Humanhaut nicht reduziert [70;176], sondern in der Regel gefördert wird [174;176;179-181].

Eine Penetrationsbeschleunigung von Schwefelkohlenstoff durch die an entsprechenden Arbeitsplätzen eingesetzten Hautmittel wurde auch mittels Mikrodialyseuntersuchungen mit exzidierte Humanhaut in vitro nachgewiesen [182]. Das häufig postulierte Wirksamkeitsprinzip, wonach W/O-Emulsionen vor der dermalen Aufnahme von wässrigen und O/W-Emulsionen vor der Aufnahme von fettlöslichen Gefahrstoffen schützen, konnte in Diffusionszellexperimenten an Humanhaut nicht bestätigt werden [174;181]. Diese Untersuchungsergebnisse bestätigen die Empfehlungen seriöser Hautschutzmittelanbieter, wonach Hautschutzmittel nur zum Schutz der Haut und nicht zum Schutz vor der perkutanen Aufnahme systemtoxischer Arbeitsstoffe verwendet werden sollten.

Kritisch zu diskutieren sind ältere Studien an Labortieren [183]. Diese zeigten eine Penetrationsverminderung von Gefahrstoffen nach vorheriger Applikation von z.T. silikonhaltigen Hautschutzcremes. Silikonhaltige Hautschutzcremes sind jedoch für den beruflichen

Bereich nicht geeignet, da Silikonverbindungen aufgrund ihrer bekannten Trennwirkung zu Störungen der betrieblichen Arbeitsabläufe führen können.

Studien mit Stoffen, die das Stratum corneum kaum zu durchdringen vermögen [82] oder bei denen die Hautpenetration nicht quantifiziert wurde [83], sind zur Beurteilung der Penetrationsbarriere durch Hautschutzcremes ebenfalls wenig aussagekräftig. Studien, bei denen als Untersuchungsmaterial durch Erhitzen gewonnenes Stratum corneum und Epidermis eingesetzt wurde [184], sind in ihrer Übertragbarkeit eingeschränkt, da durch dieses Verfahren die Hautbarriere unphysiologisch alteriert wird.

Uneinheitliche Ergebnisse finden sich in Diffusionszellstudien mit Kampfstoffen. Für militärische Zwecke werden modifizierte Hautcremes, denen Filmbildner und/oder Gegenmittel in hoher Konzentration zugesetzt wurden, angewendet [184;185]. Auch bei diesen Präparaten ist aber unter arbeitsplatzrelevanten Expositionsbedingungen eine erhebliche Penetrationsförderung zu beobachten [184]. In ihrer Zusammensetzung sind diese Hautcremes mit denen, die für den Arbeitsschutz vertrieben werden, nicht vergleichbar.

Die Ursachen und Mechanismen der Penetrationsförderung bzw. der Penetrationshemmung durch Hautschutzmittel sind noch nicht geklärt. Für die Penetrationsförderung von Gefahrstoffen durch Hautschutzmittel werden Zusatzstoffe wie Emulgatoren verantwortlich gemacht [174;180;181;186], die auch in transdermalen therapeutischen Systemen (TTS) eingesetzt werden, um genügend Wirkstoff durch die Haut zu schleusen [187]. Eine Diffusionszellstudie mit Inhaltsstoffen von Sonnenschutzcremes [188] bestätigt diese Annahme. Ob eine Hemmung der Penetration durch eine zusätzliche physiko-chemische Barriere erklärt werden kann, erscheint fraglich. Eine Beschleunigung der Regeneration des Stratum corneum hingegen könnte eine Penetrationshemmung erklären.

Zusammenfassend kann von einer generellen Reduzierung der perkutanen Aufnahme von Fremdstoffen durch die Applikation von Hautschutzmitteln vor der Exposition nicht ausgegangen werden. Die Gefahr einer möglichen Penetrationsbeschleunigung von Fremdstoffen durch Hautschutzmittel ist bei deren Einsatz und Auswahl zu berücksichtigen. Soweit Schutzmaßnahmen gegen haut- und/oder systemtoxische Arbeitsstoffe angezeigt sind, sollten diese nicht durch die Verwendung von Hautschutzmitteln, sondern durch organisa-

torische und technische Veränderungen der Arbeitsabläufe oder das Tragen geeigneter Schutzkleidung realisiert werden.

4. Dokumentation

Informationen, die zur Beurteilung der Qualität eines beruflichen Hautmittels notwendig sind, sollen vom Hersteller bzw. Inverkehrbringer des Produkts dokumentiert und den Fachkreisen zugänglich gemacht werden. Diese Dokumentation soll mindestens Angaben zu folgenden Punkten umfassen, die zum Großteil auf bestehenden gesetzlichen Basisanforderungen der Kosmetik-Verordnung beruhen:

1. Beschreibung des galenischen Systems
2. Angaben zur Haltbarkeit und mikrobiologischen Stabilität (Mindesthaltbarkeit und Haltbarkeit nach dem Öffnen)
3. Wirksamkeitsnachweise in Form einer zusammenfassenden Darstellung unter Nennung der Referenzen und Produktzuordnung (bei Hautschutzmitteln z.B. Schutzwirkung gegen bestimmte hautschädigende Arbeitsstoffe bzw. Arbeitsstoffgruppen und/oder Erleichterung der Hautreinigung)
4. Zusammenfassung der Ergebnisse der durchgeführten Verträglichkeitsuntersuchungen unter Nennung der Prüfinstitution
5. Anwenderinformationen wie
 - die konkrete Nennung des Haupteinsatzgebietes und ggf. weiterer Einsatzgebiete,
 - die Nennung von Nichteinsatzgebieten bei vorhersehbarem Fehlgebrauch,
 - Angaben zur Anwendbarkeit im Gesicht,
 - Angaben zur Anwendbarkeit unter okklusiven Bedingungen wie dem Tragen von Schutzhandschuhen,
 - Angaben zur Anwendbarkeit auf erkrankter Haut,
 - Angabe der Inhaltsstoffe nach INCI (International Nomenclature of Cosmetic Ingredients) auf der Verpackung zum Schutz des Allergikers und
 - Hinweise zur Art und Häufigkeit der Anwendung während bzw. nach einer Arbeitsschicht.

5. Verfahren zur Konsensbildung

Ein Entwurf der Leitlinie wurde von den Autoren im Rahmen eines nominalen Gruppenprozesses erstellt. Dieser Entwurf wurde bei der Tagung der ABD im Oktober 2007 in Berlin der Fachöffentlichkeit vorgestellt und anschließend unter der Website der ABD für Anmerkungen und Anregungen durch weitere Experten veröffentlicht. Die finale Fassung der Leitlinie wurde dann am 3. Mai 2008 bei einem Konsensus-Treffen der Autoren und weiterer Experten im Rahmen des 8. Dermatologischen Alpenseminars in Grainau verabschiedet. Die Arbeit wurde koordiniert von Prof. Dr. med. Manigé Fartasch, Bochum.

Erstellungsdatum: 3. Mai 2008

Nächste Überprüfung geplant: Mai 2011

Literatur

1. Wigger-Alberti W, Diepgen T, Elsner P, Korting HC, Kresken J, Schwanitz HJ. Berufliche Hautschutzmittel. Gemeinsame Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Gesellschaft für Dermopharmazie e.V. (GD). *Dermatol Beruf Umwelt* 2003; 51:15-21.
2. Wigger-Alberti W. Möglichkeiten und Grenzen von Hautschutzmitteln. *Dermatol Beruf Umwelt* 2005; 53:158-166.
3. Kresken J, Klotz A. Occupational skin-protection products- a review. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76(5):355-358.
4. Wigger-Alberti W, Elsner P. Preventive measures in contact dermatitis. *Clin Dermatol* 1997; 15(4):661-665.
5. Schliemann-Willers S, Elsner P. [Occupational skin protection] - Beruflicher Hautschutz. *J Dtsch Dermatol Ges* 2005; 3(2):120-133.
6. Bonneville M, Chavagnac C, Vocanson M, Rozieres A, Benetiere J, Pernet I et al. Skin contact irritation conditions the development and severity of allergic contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007; 127(6):1430-1435.

7. Callard RE, Harper JI. The skin barrier, atopic dermatitis and allergy: a role for Langerhans cells? *Trends Immunol* 2007; 28(7):294-298.
8. Schliemann S, Wigger-Alberti W, Elsner P. [Prevention of allergy by protective skin creams: possibilities and limits]. *Schweiz Med Wochenschr* 1999; 129(26):996-1001.
9. Elsner P, Wigger-Alberti W, Pantini G. Perfluoropolyethers in the prevention of irritant contact dermatitis. *Dermatology* 1998; 197(2):141-145.
10. Schliemann S. Limitations of skin protection. *Curr Probl Dermatol* 2007; 34:171-177.
11. Berndt U, Wigger-Alberti W, Gabard B, Elsner P. Vergleich einer Hautschutzcreme und ihrer Grundlage bezüglich Wirksamkeit gegen das berufsbedingte irritative Handekzem bei Krankenschwestern. *Dermatol Beruf Umwelt* 2001; 49:77-80.
12. Tronnier H. Methodische Ansätze zur Prüfung von Hautschutzmitteln. *Dermatosen* 1993; 41:100-107.
13. Mitchell GN. Zur Vermeidung von Hautproblemen bei Handschuhträgern im Gesundheitsdienst. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 1989; 24:182-183.
14. Zhai H, Schmidt R, Levin C, Klotz A, Maibach HI. Prevention and therapeutical effects of a model emulsion on glove-induced irritation and dry skin in man. *Dermatol Beruf Umwelt* 2001; 50:134-138.
15. Frosch PJ, Kurte A. Efficacy of skin barrier creams (IV). The repetitive irritation test (RIT) with a set of 4 standard irritants. *Contact Dermatitis* 1994; 31(3):161-168.
16. Schmidt-Wendtner MH, Korting HC. pH and skin care. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag, 2007.
17. Buraczewska I, Loden M. Treatment of surfactant-damaged skin in humans with creams of different pH values. *Pharmacology* 2005; 73(1):1-7.
18. Ramsing DW, Agner T. Preventive and therapeutic effects of a moisturizer. An experimental study of human skin. *Acta Derm Venereol* 1997; 77(5):335-337.
19. Berndt U, Gabard B, Schliemann-Willers S, Wigger-Alberti W, Zitterbart D, Elsner P. Integrated skin protection from work place irritants: a new model for efficacy assessment. *Exogenous Dermatology* 2002; 1:45-48.
20. Dickel H, Bruckner T, Bernhard-Klimt C, Koch T, Scheidt R, Diepgen TL. Surveillance scheme for occupational skin disease in the Saarland, FRG. First report from BKH-S. *Contact Dermatitis* 2002; 46(4):197-206.
21. Diepgen TL, Schmidt A. Werden Inzidenz und Prävalenz berufsbedingter Hauterkrankungen unterschätzt? *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2002; 37:477-480.
22. Diepgen TL, Agner T, Aberer W, Berth-Jones J, Cambazard F, Elsner P et al. Management of chronic hand eczema. *Contact Dermatitis* 2007; 57(4):203-210.

23. Funke U, Fartasch M, Diepgen TL. Incidence of work-related hand eczema during apprenticeship: first results of a prospective cohort study in the car industry. *Contact Dermatitis* 2001; 44(3):166-172.
24. Apfelbacher CJ, Radulescu M, Diepgen TL, Funke U. Occurrence and prognosis of hand dermatitis in the car industry: results from the PACO follow up study (PACO II). *Contact Dermatitis* 2008.
25. Cvetkovski RS, Rothman KJ, Olsen J, Mathiesen B, Iversen L, Johansen JD et al. Relation between diagnoses on severity, sick leave and loss of job among patients with occupational hand eczema. *Br J Dermatol* 2005; 152(1):93-98.
26. Meding B, Wrangsjö K, Jarvholm B. Fifteen-year follow-up of hand eczema: persistence and consequences. *Br J Dermatol* 2005; 152(5):975-980.
27. Diepgen TL, Schmidt A, Kresken J. Prävention berufsbedingter Handekzeme durch Hautschutzmaßnahmen - Ergebnisse einer betrieblichen Interventionsstudie. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 2004; 39:307-314.
28. Kutting B, Drexler H. Effectiveness of skin protection creams as a preventive measure in occupational dermatitis: a critical update according to criteria of evidence-based medicine. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 2003; 76(4):253-259.
29. Coenraads PJ, Diepgen TL. Problems with trials and intervention studies on barrier creams and emollients at the workplace. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76(5):362-366.
30. Diepgen TL, Williams HC. Evidenzbasierte Dermatologie und die Cochrane Skin Group. *Hautarzt* 2005; 56:251-256.
31. Held E, Wolff C, Gyntelberg F, Agner T. Prevention of work-related skin problems in student auxiliary nurses: an intervention study. *Contact Dermatitis* 2001; 44(5):297-303.
32. Held E, Mygind K, Wolff C, Gyntelberg F, Agner T. Prevention of work related skin problems: an intervention study in wet work employees. *Occup Environ Med* 2002; 59(8):556-561.
33. Speiser-Rankine N, Unterberger W, Taibl R, Payer-Neulinger G, Mittlböck M, Strohal R. Development and implementation of process-oriented skin safety standards for the mineral oil industry: A pilot study. 8th SPE International Conference on Health, Safety and Environment in Oil and Gas Exploration and Production 2006; 2:853-863.
34. Hannuksela A, Kinnunen T. Moisturizers Prevent Irritant Dermatitis. *Acta Dermatovenereologica* 1992; 72(1):42-44.
35. Perrenoud D, Gallezot D, van MG. The efficacy of a protective cream in a real-world apprentice hairdresser environment. *Contact Dermatitis* 2001; 45(3):134-138.
36. Fowler JF, Jr. Efficacy of a skin-protective foam in the treatment of chronic hand dermatitis. *Am J Contact Dermat* 2000; 11(3):165-169.

37. Fowler JF, Jr. A skin moisturizing cream containing Quaternium-18-Bentonite effectively improves chronic hand dermatitis. *J Cutan Med Surg* 2001; 5(3):201-205.
38. Berndt U, Hinnen U, Iliev D, Elsner P. Hand eczema in metalworker trainees - an analysis of risk factors. *Contact Dermatitis* 2000; 43(6):327-332.
39. Goh CL, Gan SL. Efficacies of a barrier cream and an afterwork emollient cream against cutting fluid dermatitis in metalworkers: a prospective study. *Contact Dermatitis* 1994; 31(3):176-180.
40. Goh CL, Gan SL. The Incidence of Cutting Fluid Dermatitis Among Metalworkers in A Metal Fabrication Factory - A Prospective-Study. *Contact Dermatitis* 1994; 31(2):111-115.
41. Hachem JP, De Paepe K, Vanpee E, Kaufman L, Rogiers V, Roseeuw D. The effect of two moisturisers on skin barrier damage in allergic contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2002; 12(2):136-138.
42. McCormick RD, Buchman TL, Maki DG. Double-blind, randomized trial of scheduled use of a novel barrier cream and an oil-containing lotion for protecting the hands of health care workers. *Am J Infect Control* 2000; 28(4):302-310.
43. Wigger-Alberti W, Maraffio B, Wernli M, Elsner P. Training workers at risk for occupational contact dermatitis in the application of protective creams: efficacy of a fluorescence technique. *Dermatology* 1997; 195(2):129-133.
44. Bauer A, Kelterer D, Bartsch R, Pearson J, Stadeler M, Kleesz P et al. Skin protection in bakers' apprentices. *Contact Dermatitis* 2002; 46(2):81-85.
45. Weisshaar E, Kirschner F, Zimmermann E, Bruckner T, Gottfreund J, Meyer T et al. Sebamed Hand Repair Balsam bei Patienten mit chronischem Handekzem: Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung. *Dermatol Beruf Umwelt* 2007; 55:60-66.
46. Weisshaar E, Radulescu M, Bock M, Albrecht U, Diepgen TL. Educational and dermatological aspects of secondary individual prevention in healthcare workers. *Contact Dermatitis* 2006; 54(5):254-260.
47. Weisshaar E, Radulescu M, Soder S, Apfelbacher CJ, Bock M, Grundmann JU et al. Secondary individual prevention of occupational skin diseases in health care workers, cleaners and kitchen employees: aims, experiences and descriptive results. *Int Arch Occup Environ Health* 2007; 80(6):477-484.
48. Mathias CG. Prevention of occupational contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 1990; 23(4 Pt 1):742-748.
49. Berndt U, Wigger-Alberti W, Gabard B, Elsner P. Efficacy of a barrier cream and its vehicle as protective measures against occupational irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2000; 42(2):77-80.
50. Frosch PJ, Peiler D, Grunert V, Grunenber B. [Efficacy of barrier creams in comparison to skin care products in dental laboratory technicians--a controlled trial]. *J Dtsch Dermatol Ges* 2003; 1(7):547-557.

51. Agner T, Held E, West W, Gray J. Evaluation of an experimental patch test model for the detection of irritant skin reactions to moisturisers. *Skin Res Technol* 2000; 6(4):250-254.
52. Held E, Sveinsdottir S, Agner T. Effect of long-term use of moisturizer on skin hydration, barrier function and susceptibility to irritants. *Acta Derm Venereol* 1999; 79(1):49-51.
53. Zachariae C, Held E, Johansen JD, Menne T, Agner T. Effect of a moisturizer on skin susceptibility to NiCl₂. *Acta Derm Venereol* 2003; 83(2):93-97.
54. Duval C, Lindberg M, Boman A, Johnsson S, Edlund F, Loden M. Differences among moisturizers in affecting skin susceptibility to hexyl nicotinate, measured as time to increase skin blood flow. *Skin Res Technol* 2003; 9(1):59-63.
55. Soma Y, Kashima M, Imaizumi A, Takahama H, Kawakami T, Mizoguchi M. Moisturizing effects of topical nicotinamide on atopic dry skin. *Int J Dermatol* 2005; 44(3):197-202.
56. Loden M, Andersson AC, Anderson C, Bergbrant IM, Frodin T, Ohman H et al. A double-blind study comparing the effect of glycerin and urea on dry, eczematous skin in atopic patients. *Acta Derm Venereol* 2002; 82(1):45-47.
57. Bikowski J. The use of therapeutic moisturizers in various dermatologic disorders. *Cutis* 2001; 68(5 Suppl):3-11.
58. Loden M, Andersson AC, Lindberg M. Improvement in skin barrier function in patients with atopic dermatitis after treatment with a moisturizing cream (Canoderm). *Br J Dermatol* 1999; 140(2):264-267.
59. Klotz A, Veeger M, Rocher W. Skin cleansers for occupational use: testing the skin compatibility of different formulations. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76(5):367-373.
60. Perrenoud D, Gogniat T, Olmstedt W. Importance of education with appropriate material for the prevention of occupational dermatitis. *Dermatol Beruf Umwelt* 2001; 49:88-90.
61. Lachapelle JM. Efficacy of protective creams and/or gels. *Curr Probl Dermatol* 1996; 25:182-192.
62. Tronnier H, Kresken J, Jackwerth B, Komp B. *Haut und Beruf - Strategien zur Verhütung berufsbedingter Hauterkrankungen*. Berlin: Grosse Verlag, 1989.
63. Wigger-Alberti W, Elsner P. Barrier creams and emollients. In: Kanerva L, Elsner P, Wahlberg JE, Maibach H, editors. *Handbook of Occupational Dermatology*. Berlin: Springer, 2000: 490-496.
64. Suskind RR. Industrial and Laboratory Evaluation of A Silicone Protective Cream. *Ama Archives of Industrial Hygiene and Occupational Medicine* 1954; 9(2):101-112.

65. Ursin C, Hansen CM, Vandyk JW, Jensen PO, Christensen IJ, Ebbehøj J. Permeability of Commercial Solvents Through Living Human Skin. *American Industrial Hygiene Association Journal* 1995; 56(7):651-660.
66. Gehring W, Dördelmann C, Gloor M. Effektivitätsnachweis von Hautschutzpräparaten. *Allergologie* 1994; 17:97-101.
67. Diembeck W, Beck H, Kieffer F, Courtellemont P, Dupuis J, Lovell W et al. Test guidelines for in vitro assessment of dermal absorption and percutaneous penetration of cosmetic ingredients. *European Cosmetic, Toiletry and Perfumery Association. Food Chem Toxicol* 1999; 37(2-3):191-205.
68. Tronnier H. Über Hautschutzsalben. 1. Mitteilung: Untersuchungen über die Diffusion von Schadstoffen durch Hautschutzsalben. *Berufsdermatosen* 1964; 12:241-281.
69. Neubert R, Wohlrab W. In vitro methods for the biopharmaceutical evaluation of topical formulations. *Acta Pharm Technol* 1990; 36:197-206.
70. Loden M. The effect of 4 barrier creams on the absorption of water, benzene, and formaldehyde into excised human skin. *Contact Dermatitis* 1986; 14(5):292-296.
71. de Fraissinette AD, Picarles V, Chibout S, Kolopp M, Medina J, Burtin P et al. Predictivity of an in vitro model for acute and chronic skin irritation (SkinEthic) applied to the testing of topical vehicles. *Cell Biology and Toxicology* 1999; 15(2):121-135.
72. Gysler A, Königsmann U, Schäfer-Korting M. Dreidimensionale Hautmodelle zur Erfassung der perkutanen Resorption. *Altex* 1999; 16:67-72.
73. Hermann M. Nutzung von 3D- Hautmodellen zur Beurteilung der Wirksamkeit von Hautpflegeprodukten. 6 Krefelder Hautschutztag 2002.
74. Ponc M, Gibbs S, Pilgram G, Boelsma E, Koerten H, Bouwstra J et al. Barrier function in reconstructed epidermis and its resemblance to native human skin. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology* 2001; 14:63-71.
75. Van de Sandt JR, Roguet C, Cohen D, Esdaile M, Ponc M, Corsini E et al. The use of human keratinocytes and human skin models for predicting skin irritation. The report and recommendation of ECVAM (Europäisches Zentrum für die Validierung von Alternativmethoden) 38th workshop "Alternatives to laboratory animals" 1999; 27:723-743.
76. zur Mühlen A, Klotz A, Weimans S, Veeger M, Thorner B, Diener B et al. Using skin models to assess the effects of a protection cream on skin barrier function. *Skin Pharmacol Physiol* 2004; 17(4):167-175.
77. zur Mühlen A, Klotz A, Veeger M, Thörner B, Weimans S, Eichler JO et al. Untersuchung des biochemischen Wirkmechanismus einer Hautpflegeformulierung unter Nutzung eines 3D- Hautmodells. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2005; 40:392-397.

78. zur Mühlen A, Klotz A, Allef P, Weimans S, Veeger M, Thorner B et al. Using skin models to assess the effects of a pre-work cream. *Curr Probl Dermatol* 2007; 34:19-32.
79. Klotz A, zur Mühlen A, Thörner B, Kietzmann M, Holtmann W, Pittermann W. Testing the efficacy of skin protection products in-vivo and in-vitro. *SÖFW-Journal* 2003; 129:10-16.
80. Pittermann W, Jackwerth B, Schmitt M. The isolated perfused bovine udder skin model: A new in vitro model for the assessment of skin penetration and irritation. *In Vitro Toxicology* 1997; 10:17-21.
81. Pittermann W, Holtmann W, Kietzmann M. Prävention gegen lipophile Noxen durch Hautschutzprodukte. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2003; 38:435-442.
82. Teichmann A, Jacobi U, Waibler E, Sterry W, Lademann J. An in vivo model to evaluate the efficacy of barrier creams on the level of skin penetration of chemicals. *Contact Dermatitis* 2006; 54(1):5-13.
83. Treffel P, Gabard B, Juch R. Evaluation of Barrier Creams - An In-Vitro Technique on Human Skin. *Acta Dermato-Venereologica* 1994; 74(1):7-11.
84. Marks R, Dykes PJ, Hamami I. Two novel techniques for the evaluation of barrier creams. *Br J Dermatol* 1989; 120(5):655-660.
85. Olivarius FD, Hansen AB, Karlsmark T, Wulf HC. Water protective effect of barrier creams and moisturizing creams: A new in vivo test method. *Contact Dermatitis* 1996; 35(4):219-225.
86. Wilmer JL, Burleson FG, Kayama F, Kanno J, Luster MI. Cytokine Induction in Human Epidermal-Keratinocytes Exposed to Contact Irritants and Its Relation to Chemical-Induced Inflammation in Mouse Skin. *Journal of Investigative Dermatology* 1994; 102(6):915-922.
87. Willis CM, Stephens CJ, Wilkinson JD. Epidermal damage induced by irritants in man: a light and electron microscopic study. *J Invest Dermatol* 1989; 93(5):695-699.
88. Willis CM, Stephens CJ, Wilkinson JD. Selective expression of immune-associated surface antigens by keratinocytes in irritant contact dermatitis. *J Invest Dermatol* 1991; 96(4):505-511.
89. Willis CM, Stephens CJ, Wilkinson JD. Differential effects of structurally unrelated chemical irritants on the density of proliferating keratinocytes in 48 h patch test reactions. *J Invest Dermatol* 1992; 99(4):449-453.
90. Willis CM, Stephens CJ, Wilkinson JD. Differential patterns of epidermal leukocyte infiltration in patch test reactions to structurally unrelated chemical irritants. *J Invest Dermatol* 1993; 101(3):364-370.
91. Fartasch M. Human barrier formation and reaction to irritation. In: Elsner P, Maibach HI, editors. *Irritant dermatitis. New clinical and experimental aspects*. Basel, Schweiz: Karger, 1995: 95-103.

92. Fartasch M. Ultrastructure of the epidermal barrier after irritation. *Microsc Res Tech* 1997; 37(3):193-199.
93. Fartasch M, Schnetz E, Diepgen TL. Characterization of detergent-induced barrier alterations -- effect of barrier cream on irritation. *J Investig Dermatol Symp Proc* 1998; 3(2):121-127.
94. Fartasch M, Schnetz E, Ennen J, Lanzendörfer G, Diepgen TL. Charakterisierung der Barriereveränderungen durch repetitive Irritationseffekte der Barriercreme. *H+G* 1999; 9:463-468.
95. Frosch PJ, Schulze-Dirks A, Hoffmann M, Axthelm I. Efficacy of skin barrier creams (II). Ineffectiveness of a popular "skin protector" against various irritants in the repetitive irritation test in the guinea pig. *Contact Dermatitis* 1993; 29(2):74-77.
96. Schnetz E, Diepgen TL, Elsner P, Frosch PJ, Klotz AJ, Kresken J et al. Multicentre study for the development of an in vivo model to evaluate the influence of topical formulations on irritation. *Contact Dermatitis* 2000; 42(6):336-343.
97. Wigger-Alberti W, Caduff L, Burg G, Elsner P. Experimentally induced chronic irritant contact dermatitis to evaluate the efficacy of protective creams in vivo. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(4):590-596.
98. Gehring W, Gloor M, Kleesz P. Predictive washing test for evaluation of individual eczema risk. *Contact Dermatitis* 1998; 39(1):8-13.
99. Grunewald AM, Gloor M, Gehring W, Kleesz P. Damage to the skin by repetitive washing. *Contact Dermatitis* 1995; 32(4):225-232.
100. Wigger-Alberti W, Rougier A, Richard A, Elsner P. Efficacy of protective creams in a modified repeated irritation test. Methodological aspects. *Acta Derm Venereol* 1998; 78(4):270-273.
101. Curdy C, Naik A, Kalia YN, Alberti I, Guy RH. Non-invasive assessment of the effect of formulation excipients on stratum corneum barrier function in vivo. *Int J Pharm* 2004; 271(1-2):251-256.
102. Rieger T, Teichmann A, Richter H, Schanzer S, Sterry W, Lademann J. Evaluation of barrier creams - introduction and comparison of 3 in vivo methods. *Contact Dermatitis* 2007; 56(6):347-354.
103. Gabard B, Schliemann-Willers S. Effizienter Hautschutz durch neue Hautschutzpräparate. *SÖFW-Journal* 2002; 128:2-7.
104. Fartasch M, Hüner A, Tepe A, Funke U, Diepgen T. Hautphysiologische Untersuchungsmethoden in der Berufsdermatologie. *Allergologie* 1993; 16:25-34.
105. Tupker RA, Willis C, Berardesca E, Lee CH, Fartasch M, Agner T et al. Guidelines on sodium lauryl sulfate (SLS) exposure tests - A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 1997; 37(2):53-69.

106. Rogiers V. EEMCO guidance for the assessment of transepidermal water loss in cosmetic sciences. *Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology* 2001; 14(2):117-128.
107. Pinnagoda J, Tupker RA, Agner T, Serup J. Guidelines for transepidermal water loss (TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 1990; 22(3):164-178.
108. Parra JL, Paye M. EEMCO guidance for the in vivo assessment of skin surface pH. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2003; 16(3):188-202.
109. Berardesca E. EEMCO guidance for the assessment of stratum corneum hydration: electrical methods. *Skin Res Technol* 1997; 3:126-132.
110. Aramaki J, Effendy I, Happle R, Kawana S, Loffler C, Loffler H. Which bioengineering assay is appropriate for irritant patch testing with sodium lauryl sulfate? *Contact Dermatitis* 2001; 45(5):286-290.
111. Berardesca E, Leveque JL, Masson P. EEMCO guidance for the measurement of skin microcirculation. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15(6):442-456.
112. Fluhr JW, Kuss O, Diepgen T, Lazzerini S, Pelosi A, Gloor M et al. Testing for irritation with a multifactorial approach: comparison of eight non-invasive measuring techniques on five different irritation types. *Br J Dermatol* 2001; 145(5):696-703.
113. Shah JH, Zhai HB, Maibach HI. Comparative evaporimetry in man. *Skin Research and Technology* 2005; 11(3):205-208.
114. Fluhr JW, Akengin A, Bornkessel A, Fuchs S, Praessler J, Norgauer J et al. Additive impairment of the barrier function by mechanical irritation, occlusion and sodium lauryl sulphate in vivo. *Br J Dermatol* 2005; 153(1):125-131.
115. Kappes UP, Goritz N, Wigger-Alberti W, Heinemann C, Elsner P. Tandem application of sodium lauryl sulfate and n-propanol does not lead to enhancement of cumulative skin irritation. *Acta Derm Venereol* 2001; 81(6):403-405.
116. Wigger-Alberti W, Spoo J, Schliemann-Willers S, Klotz A, Elsner P. The tandem repeated irritation test: a new method to assess prevention of irritant combination damage to the skin. *Acta Derm Venereol* 2002; 82(2):94-97.
117. Fartasch M, Deters A, Schnetz E, et al. Veränderung der Penetration durch Externa (Hautschutz): In-vivo-Erkenntnisse durch die Mikrodialyse. *Dermatol Beruf Umwelt* 2006; 54:80.
118. Schnetz E, Fartasch M. Microdialysis for the evaluation of penetration through the human skin barrier - a promising tool for future research? *European Journal of Pharmaceutical Sciences* 2001; 12(3):165-174.
119. Kresken J, Daniels R, Arens-Corell M. Dermokosmetika zur Reinigung und Pflege trockener Haut. Leitlinie der GD Gesellschaft für Dermopharmazie e V vom 1 10 2003 www.gd-online.de 2003.

120. Zhai H, Willard P, Maibach HI. Evaluating skin-protective materials against contact irritants and allergens. An in vivo screening human model. *Contact Dermatitis* 1998; 38(3):155-158.
121. Blichmann CW, Serup J, Winther A. Effects of single application of a moisturizer: evaporation of emulsion water, skin surface temperature, electrical conductance, electrical capacitance, and skin surface (emulsion) lipids. *Acta Derm Venereol* 1989; 69(4):327-330.
122. Grove GL. The Effect of Moisturizers on Skin Surface Hydration As Measured In-vivo by Electrical-Conductivity. *Current Therapeutic Research-Clinical and Experimental* 1991; 50(5):712-719.
123. Korstanje C, Ligtoet FPT, Van Hemert KHF. Differential effects of dermatological cream bases with respect to skin surface moisturizing capacity: a study design in volunteers. *J Dermatol Treatment* 1992; 2:137-139.
124. Serup J, Winther A, Blichmann CW. Effects of Repeated Application of A Moisturizer. *Acta Dermato-Venereologica* 1989; 69(5):457-459.
125. Treffel P, Gabard B. Stratum-Corneum Dynamic Function Measurements After Moisturizer Or Irritant Application. *Archives of Dermatological Research* 1995; 287(5):474-479.
126. Mortz CG, Andersen KE, Halkier-Sorensen L. The efficacy of different moisturizers on barrier recovery in hairless mice evaluated by non-invasive bioengineering methods. A model to select the potentially most effective product. *Contact Dermatitis* 1997; 36(6):297-301.
127. Loden M, Andersson AC. Effect of topically applied lipids on surfactant-irritated skin. *Br J Dermatol* 1996; 134(2):215-220.
128. Loden M. Barrier recovery and influence of irritant stimuli in skin treated with a moisturizing cream. *Contact Dermatitis* 1997; 36(5):256-260.
129. Halkiersorensen L, Thestruppedersen K. The Efficacy of A Moisturizer (Locobase) Among Cleaners and Kitchen Assistants During Everyday Exposure to Water and Detergents. *Contact Dermatitis* 1993; 29(5):266-271.
130. Gabard B, Elsner P, Treffel P. Barrier function of the skin in a repetitive irritation model and influence of 2 different treatments. *Skin Res Technol* 1996; 2:78-82.
131. El GC, Pagnoni A, Kligman AM, el GS. A model to assess the efficacy of moisturizers- the quantification of soap-induced xerosis by image analysis of adhesive-coated discs (D-Squames). *Clin Exp Dermatol* 1996; 21(5):338-343.
132. Buraczewska I, Berne B, Lindberg M, Torma H, Loden M. Changes in skin barrier function following long-term treatment with moisturizers, a randomized controlled trial. *Br J Dermatol* 2007; 156(3):492-498.
133. Gehring W, Geier J, Gloor M. Untersuchungen über die austrocknende Wirkung verschiedener Tenside. *Dermatol Monatsschr* 1991; 177:257-264.

134. Gloor M, Wasik B, Gehring W, Grieshaber R, Kleesz P, Fluhr JW. Cleansing, dehydrating, barrier-damaging and irritating hyperaemising effect of four detergent brands: comparative studies using standardised washing models. *Skin Res Technol* 2004; 10(1):1-9.
135. Klotz A, Veeger M. Hautreinigungsmittel bei starken Verschmutzungen. *Pharm Ztg* 2000; 145 (35):47-51.
136. Klotz A, Thörner B. Skin cleansers for removing heavy-dyty contamination: Testing efficacy and compatibility. *SÖFW-Journal* 2002; 128:14-21.
137. Gabard B, Chatelain E, Bieli E, Haas S. Surfactant irritation: in vitro corneofametry and in vivo bioengineering. *Skin Res Technol* 2001; 7(1):49-55.
138. Pierard GE, Goffin V, Pierard-Franchimont C. Corneofametry: a predictive assessment of the interaction of personal-care cleansing products with human stratum corneum. *Dermatology* 1994; 189(2):152-156.
139. Bornkessel A, Flach M, rens-Corell M, Elsner P, Fluhr JW. Functional assessment of a washing emulsion for sensitive skin: mild impairment of stratum corneum hydration, pH, barrier function, lipid content, integrity and cohesion in a controlled washing test. *Skin Res Technol* 2005; 11(1):53-60.
140. Pittet D, Allegranzi B, Sax H, Dharan S, Pessoa-Silva CL, Donaldson L et al. Evidence-based model for hand transmission during patient care and the role of improved practices. *Lancet Infect Dis* 2006; 6(10):641-652.
141. EWG. Richtlinie des Rates zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedsstaaten über kosmetische Mittel. 76/768/EWG 1976.
142. BGI. Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch. 2005.
143. SCCP. The SCCP`s notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation. 6th Revision ed. Brussels: 2006.
144. SCCNFP. Guidelines on the use of human volunteers in the testing of potentially cutaneous irritant cosmetic ingredients or mixtures of ingredients. Brussels: 1998.
145. Uter W, Geier J, Lessmann H, Schnuch A. Inhaltsstoffe von Hautschutz- und Pflegemitteln aus allergologischer Sicht. Analyse von IVDK-Daten und Literaturübersicht. *Dermatol Beruf Umwelt* 2005; 53:172-182.
146. Wulfhorst B, Bock M, Skudlik C, John SM. Worker education and teaching Programs: The German experience. In: Frosch PJ, Menne T, Lepoittevin J, editors. *Textbook of contact dermatitis*. Berlin, Heidelberg, New York: 2006: 855-861.
147. Lange M, Geier J. Inhaltsstoffe von Hautschutz-, Hautreinigungs- und Hautpflegepräparaten. Eine allergologisch kommentierte Marktübersicht. *Dermatol Beruf Umwelt* 2005; 53:167-171.
148. Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch PJ. Majantol--a new important fragrance allergen. *Contact Dermatitis* 2007; 57(1):48-50.

149. Schnuch A, Uter W, Geier J, Lessmann H, Frosch PJ. Sensitization to 26 fragrances to be labelled according to current European regulation. Results of the IVDK and review of the literature. *Contact Dermatitis* 2007; 57(1):1-10.
150. Goh CL. Cutting oil dermatitis on guinea pig skin (I). Cutting oil dermatitis and barrier cream. *Contact Dermatitis* 1991; 24(1):16-21.
151. Held E, Lund H, Agner T. Effect of different moisturizers on SLS-irritated human skin. *Contact Dermatitis* 2001; 44(4):229-234.
152. Held E, Agner T. Effect of moisturizers on skin susceptibility to irritants. *Acta Derm Venereol* 2001; 81(2):104-107.
153. Loden M. The clinical benefit of moisturizers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2005; 19(6):672-688.
154. Löffler H, Effendy I. Hautschutz- oder Regenerationscreme? Der Halbseitenversuch in der Bewertung eines hautpflegenden Externums. *Z Hautkr* 2002; 77:234-238.
155. Simion FA, Rhein LD, Morrison BM, Jr., Scala DD, Salko DM, Kligman AM et al. Self-perceived sensory responses to soap and synthetic detergent bars correlate with clinical signs of irritation. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32(2 Pt 1):205-211.
156. Spoo J, Wigger-Alberti W, Berndt U, Fischer T, Elsner P. Skin cleansers: three test protocols for the assessment of irritancy ranking. *Acta Derm Venereol* 2002; 82(1):13-17.
157. Wigger-Alberti W, Fischer T, Greif C, Maddern P, Elsner P. Effects of various grit-containing cleansers on skin barrier function. *Contact Dermatitis* 1999; 41(3):136-140.
158. Billhimer WL, Berge CA, Englehart JS, Rains GY, Keswick BH. A modified cup scrub method for assessing the antibacterial substantivity of personal cleansing products. *J Cosmet Sci* 2001; 52(6):369-375.
159. Grove GL, Zerweck CR, Heilman JM, Pyrek JD. Methods for evaluating changes in skin condition due to the effects of antimicrobial hand cleansers: two studies comparing a new waterless chlorhexidine gluconate/ethanol-emollient antiseptic preparation with a conventional water-applied product. *Am J Infect Control* 2001; 29(6):361-369.
160. Baranda L, Gonzalez-Amaro R, Torres-Alvarez B, Alvarez C, Ramirez V. Correlation between pH and irritant effect of cleansers marketed for dry skin. *Int J Dermatol* 2002; 41(8):494-499.
161. Korting HC, Hubner K, Greiner K, Hamm G, Braun-Falco O. Differences in the skin surface pH and bacterial microflora due to the long-term application of synthetic detergent preparations of pH 5.5 and pH 7.0. Results of a crossover trial in healthy volunteers. *Acta Derm Venereol* 1990; 70(5):429-431.
162. Korting HC, Ponce-Poschl E, Klovekorn W, Schmotzer G, Rens-Corell M, Braun-Falco O. The influence of the regular use of a soap or an acidic syndet bar on pre-acne. *Infection* 1995; 23(2):89-93.

163. Park KS, Kim YS, Cho YH, Lee MY, Chung MS. Effects of alkalinity of household dishwashing liquids on hand skin. *Contact Dermatitis* 2001; 45(2):95-98.
164. Johnson W, Jr. Final report on the safety assessment of PEG-25 propylene glycol stearate, PEG-75 propylene glycol stearate, PEG-120 propylene glycol stearate, PEG-10 propylene glycol, PEG-8 propylene glycol cocoate, and PEG-55 propylene glycol oleate. *Int J Toxicol* 2001; 20 Suppl 4:13-26.
165. Johnson W, Jr. Final report on the safety assessment of octoxynol-1, octoxynol-3, octoxynol-5, octoxynol-6, octoxynol-7, octoxynol-8, octoxynol-9, octoxynol-10, octoxynol-11, octoxynol-12, octoxynol-13, octoxynol-16, octoxynol-20, octoxynol-25, octoxynol-30, octoxynol-33, octoxynol-40, octoxynol-70, octoxynol-9 carboxylic acid, octoxynol-20 carboxylic acid, potassium octoxynol-12 phosphate, sodium octoxynol-2 ethane sulfonate, sodium octoxynol-2 sulfate, sodium octoxynol-6 sulfate, and sodium octoxynol-9 sulfate. *Int J Toxicol* 2004; 23 Suppl 1:59-111.
166. Report. Final report of the amended safety assessment of PEG-5, -10, -16, -25, -30, and -40 soy sterol. *Int J Toxicol* 2004; 23 Suppl 2:23-47.
167. Report. Amended final report on the safety assessment of Oryza Sativa (rice) Bran Oil, Oryza Sativa (rice) Germ Oil, Rice Bran Acid, Oryza Sativa (rice) Bran Wax, Hydrogenated Rice Bran Wax, Oryza Sativa (rice) Bran Extract, Oryza Sativa (rice) Extract, Oryza Sativa (rice) Germ Powder, Oryza Sativa (rice) Starch, Oryza Sativa (rice) Bran, Hydrolyzed Rice Bran Extract, Hydrolyzed Rice Bran Protein, Hydrolyzed Rice Extract, and Hydrolyzed Rice Protein. *Int J Toxicol* 2006; 25 Suppl 2:91-120.
168. Lademann J, Otberg N, Jacobi U, Hoffman RM, Blume-Peytavi U. Follicular penetration and targeting. *J Investig Dermatol Symp Proc* 2005; 10(3):301-303.
169. Williams FM. In vitro studies - how good are they at replacing in vivo studies for measurement of skin absorption? *Environmental Toxicology and Pharmacology* 2006; 21(2):199-203.
170. Howes D, Guy R, Hadgraft J, Heylings J, Hoeck U, Kemper F et al. Methods for assessing percutaneous absorption. The report and recommendations of ECVAM workshop. *ATLA* 1996; 24:81-106.
171. EPA. EPA (Environmental Protection Agency) risk assessment forum: Guidelines for exposure assessment [FRL-4129-5]. Washington, DC: 1992.
172. OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development). OECD guideline for the testing of chemicals: Skin Absorption: in vitro methods. Paris: OECD environmental health and safety publications, 2004.
173. Adams A, Gündel J, Strunk P, Angerer J. Zur Effektivität primärpräventiver Maßnahmen bei beruflicher PAH-Exposition. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 1999; 34:97-100.
174. Korinth G, Weiss T, Penkert S, Schaller KH, Angerer J, Drexler H. Percutaneous absorption of aromatic amines in rubber industry workers: impact of impaired skin and skin barrier creams. *Occup Environ Med* 2007; 64(6):366-372.

175. Fartasch M, Deters A, Schnetz E, Goen T, Drexler H, Schmelz M. Cutaneous penetration: its modulation by skin care products. *Contact Dermatitis* 2006; 55.
176. Korinth G, Wellner T, Luersen L, Herchenhan B, Angerer J, Drexler H. Beschleunigung der dermalen Penetration von Kühlschmierstoffen und kanzerogenen Arbeitsstoffen durch Hautschutzcremes. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2006; 41(3):106.
177. Baur X, Chen Z, Allmers H, Raulf-Heimsoth M. Results of wearing test with two different latex gloves with and without the use of skin-protection cream. *Allergy* 1998; 53(4):441-444.
178. Allmers H. Wearing test with 2 different types of latex gloves with and without the use of a skin protection cream. *Contact Dermatitis* 2001; 44(1):30-33.
179. van der Bijl P, Gareis A, Lee H, van Eyk AD, Stander IA, Cilliers J. Effects of two barrier creams on the diffusion of benzo[a]pyrene across human skin. *SADJ* 2002; 57(2):49-52.
180. Korinth G, Geh S, Schaller KH, Drexler H. In vitro evaluation of the efficacy of skin barrier creams and protective gloves on percutaneous absorption of industrial solvents. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76(5):382-386.
181. Korinth G, Luersen L, Schaller KH, Angerer J, Drexler H. Enhancement of percutaneous penetration of aniline and o-toluidine in vitro using skin barrier creams. *Toxicol In Vitro* 2008; 22(3):812-818.
182. Korinth G, Göen T, Kruse C, Freudlsperger F, Drexler H. Die Effektivität des persönlichen Körperschutzes zur Reduktion der inneren Belastung durch Schwefelkohlenstoff in der Viskoseindustrie. In: Schäcke G, Lüth P, editors. *Arbeitsmedizin im Wandel - Bewährte Strategien und Herausforderungen*. Fulda: Rindt-Druck, 2000: 275-279.
183. Boman A, Mellstrom G. Percutaneous absorption of 3 organic solvents in the guinea pig. (III). Effect of barrier creams. *Contact Dermatitis* 1989; 21(3):134-140.
184. Chilcott RP, Jenner J, Hotchkiss SA, Rice P. Evaluation of barrier creams against sulphur mustard. I. In vitro studies using human skin. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2002; 15(4):225-235.
185. Chilcott RP, Dalton CH, Hill I, Davison CM, Blohm KL, Clarkson ED et al. Evaluation of a barrier cream against the chemical warfare agent VX using the domestic white pig. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2005; 97(1):35-38.
186. Fischer T, Rystedt I. Skin protection against ionized cobalt and sodium lauryl sulphate with barrier creams. *Contact Dermatitis* 1983; 9(2):125-130.
187. Wellner T, Göen T, Drexler H. Systemische Therapie durch dermale Applikation: Transdermale Therapeutische Systeme. *Dermatol Beruf Umwelt* 2006; 54:13-18.
188. Pont AR, Charron AR, Brand RM. Active ingredients in sunscreens act as topical penetration enhancers for the herbicide 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004; 195(3):348-354.