

„In vivo - Evaluierung von Hautreinigungsprodukten“

DGUV-Kennzeichen: FP 276

Wissenschaftlicher Abschlussbericht

30. September 2011

Projektlaufzeit: 01.08.2007 – 30.06.2011



Forschungsnehmer

Prof. Dr. P. Elsner, Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Jena

Prof. Dr. S. M. John, Fachbereich Humanwissenschaften, Fachgebiet Dermatologie,
Universität Osnabrück

Prof. Dr. Th. L. Diepgen, Abteilung klinische Sozialmedizin, Universitätsklinikum
Heidelberg

Inhaltsverzeichnis

Beteiligte Personen in den Arbeitsgruppen (Forschungsnehmer)	3
Forschungsbegleitender Arbeitskreis	4
Zusammenfassung	5
Summary	6
1. Problemstellung und Forschungsziele	7
1.1. Problemstellung	7
1.2. Forschungsziele	9
2. Methoden und Projektablauf	10
3. Ergebnisse	13
3.1. Arbeitspaket 1	13
3.2. Arbeitspaket 2a	13
3.3. Arbeitspaket 2b	16
3.4. Arbeitspaket 3a	17
3.4.1. Entwicklung von Modellreinigern	18
3.4.2. Entwicklung eines DGUV-Hautwaschapparates	19
3.4.3. Protokoll zur Beurteilung der Reinigungswirkung der Hautreiniger unter Verwendung der Modellschmutze	20
3.4.3.1. Aufbringen der Modellschmutze	20
3.4.3.2. Quantifizierung und Qualitätskontrolle der Anschmutzung	21
3.4.3.3. Waschversuch	23
3.4.3.4. Berechnung des Reinigungsfaktors	23
3.4.4. Protokoll zur Beurteilung der Irritationswirkung der Hautreiniger	25
3.4.4.1. Vorbereitung	25
3.4.4.2. Quantifizierung der kumulativen Irritation	26
3.4.5. Ergebnisse der Pilotstudie	28
3.4.5.1. Beurteilung der Reinigungswirkung	28
3.4.5.2. Beurteilung der Irritationswirkung	30
3.5 Arbeitspaket 3b	32
3.5.1. Monozentrische Validierung der Pilotstudie (Jena)	33
3.5.1.1. Waschversuche	33
3.5.1.2. Irritationsversuche	34
3.5.2. Monozentrische Validierung des Hautwaschapparates	35
3.5.3. Multicenterstudie	37
3.5.3.1. Material und Methoden der Multicenterstudie	37
3.5.3.2. Ergebnisse: Überprüfung der Irritationsversuche	39
3.5.3.3. Ergebnisse: Überprüfung der Reinigungsversuche	41
3.5.4 Konkrete Empfehlungen zur Qualitätssicherung im Testverfahren ...	44
3.6. Arbeitspaket 4	45
4. Fazit und Ausblick	45

Beteiligte Personen in den Arbeitsgruppen (Forschungsnehmer)

Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Jena

Prof. Dr. med. P. Elsner, Dr. med. S. Schliemann (Koordination), Dr. med. F. Seyfarth, Dr. med. D. Antonov, J. Schrimpf (MTA), N. Siering (MTA)

Fachbereich Humanwissenschaften, FG Dermatologie, Universität Osnabrück

Prof. Dr. med. S. M. John, Dr. rer. nat. M. Bock, Dipl. Ghl. F. Sonsmann, K. Gediga U. Vollmer, Dr. med. L. Landeck

Abteilung klinische Sozialmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg

Prof. Dr. med. T.L. Diepgen, Dr. med. R. Scheidt, apl. Prof. Dr.med. E. Weisshaar, Dr. sc. hum. U. Matteredne, S. Herrmann (MTA)

Verantwortlich für den Inhalt:

Prof. Dr. P. Elsner, Jena, den _____

Dr. S. Schliemann, Jena

Prof. Dr. S.M. John, Osnabrück, den _____

Prof. Dr. T.L. Diepgen, Heidelberg, den _____

Forschungsbegleitender Arbeitskreis

Herr J. Berger, DGUV

Herr Prof. Dr. Th. Brüning, BGFA

Herr Prof. Dr. H. Drexler, Universitätsklinikum Erlangen

Herr Dr. E. Droll, BG der chemischen Industrie

Herr Dipl.-Ing. R. Ebenig, BG Bau

Frau Prof. Dr. M. Fartasch, BGFA, Bochum

Herr Dr. J. Herrmann, DGUV Forschungsförderung

Herr Dr. P. Kleesz, BG Nahrungsmittel und Gaststätten (BG18), Mannheim

Herr Prof. Dr. G. Kutz (Hochschule OWL, Pharmatechnik)

Frau Dr. A. Möller, BGIA

Herr Dr. E. Nies, BGIA

Herr Dr. P. Paszkiewicz, BGIA

Frau Dr. U. Pohrt, BGW (BG 36), Berlin

Herr Dipl.-Chem. M. Rucker, BG Metall

Herr Dr. K. Struppek, BG Bau

Herr Dipl.-Ing. J. Syma, Fachausschuss PSA, DGUV

Herr F.-D. Zagrodnik (DGUV BK-Referat)

ZUSAMMENFASSUNG

Eine adäquate berufliche Hautreinigung ist von Bedeutung für die Prävention beruflicher Hautkrankheiten. Die Hautreinigung ist dann als angemessen zu bezeichnen, wenn sie Irritantien und Allergene effektiv und gleichzeitig hautschonend von der Hautoberfläche zu entfernt. Sowohl eine suboptimale Entfernung von Anhaftungen, als auch eine übermäßige Reinigungsprozedur können ihrerseits Hautkrankheiten, insbesondere das irritative Kontaktekzem, begünstigen. Die Auswahl geeigneter Hautreinigungsmittel wird bisher für den Anwender durch einen unübersichtlichen Markt und das Fehlen einheitlicher Prüfkriterien erschwert.

Im Rahmen des vorliegenden Verbund-Forschungsprojektes von 3 universitären berufsdermatologischen Zentren (Heidelberg, Jena und Osnabrück) wurden erstmals transferfähige Testverfahren für die Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit beruflicher Hautreinigungsmittel entwickelt. Dazu waren zunächst arbeitsplatzbezogene Verschmutzungssituationen zu klassifizieren und repräsentative Modellschmutze zu entwickeln, die für in vivo-Untersuchungen am Menschen geeignet sein mussten. Für die insgesamt 6 Modellschmutze wurden anschließend korrespondierende Modellhandreiniger entwickelt. Mittels eines eigens für das Projekt konzipierten Hautwaschapparates wurde eine reproduzierbare Methode zur Bestimmung der Reinigungswirkung dieser Standardreiniger bei den ebenfalls standardisierten Modell-Verschmutzungen erarbeitet und zunächst monozentrisch, dann multizentrisch evaluiert. Für die Bestimmung der kumulativen irritativen Wirkung der Modellhandreiniger wurde ein praxisorientiertes Prüfverfahren unter Verwendung klinischer und hautphysiologischer Parameter entwickelt und ebenfalls zunächst monozentrisch, dann multizentrisch evaluiert. Die Ergebnisse der Wirksamkeits- und Sicherheitstestung können dadurch erstmals zueinander in Bezug gesetzt werden.

Die Testverfahren eignen sich künftig für eine standardisierte Prüfung beruflicher Hautreinigungsmittel im Vergleich zu den entwickelten Modellhandreinigern. Derartige Prüfergebnisse können insofern zu einer besseren Produkttransparenz für Anwender und Präventionsdienste beitragen und einen optimierten Einsatz von beruflichen Hautreinigern in der betrieblichen Praxis fördern.

SUMMARY

Appropriate skin cleansing at work places is relevant in the context of prevention of occupational irritant hand dermatitis. Harmful substances such as irritants and allergens should be removed effectively, but as gently as possible. Unnecessarily intensive and aggressive cleaning procedures may harm the skin barrier and should be avoided. To date, it is difficult to select appropriate skin cleansers due to lacking uniform test criteria.

Therefore, an innovative in-vivo model serving both for efficacy as well as irritancy testing of skin cleansers used in the occupational setting was developed and validated in a cooperation research project of 3 university centers involved in occupational dermatology in Germany (Heidelberg, Jena, and Osnabrück). In a first step, professional skin cleansers were classified and categorized according to typical exposure profiles and cleansing scenarios of work places in industry, crafts, as well as in the service and health sector. Six skin-compatible model soils, being representative of the most prevalent stainings, were developed together with corresponding model cleansers. In addition, a newly developed skin cleansing device that facilitates standardized and simultaneous cleansing procedures, was inaugurated in a test protocol to evaluate the cleansing efficacy of commercial cleansers compared to the reference model cleansers. Parameters derived from non-invasive bioengineering methods serve to quantify both the cleansing efficacy and the cumulative irritant potential, and the results obtained can be related to each other. Finally, the test model was validated in a multi-centre trial in order to investigate applicability and reproducibility of the results.

The validated test methods developed in this research project may contribute to a better transparency in the market of commercial skin cleansing products and enable consumers to select appropriate products according to relevant workplace-oriented criteria.

1. PROBLEMSTELLUNG UND FORSCHUNGSZIELE

1.1. PROBLEMSTELLUNG

In Kleinbetrieben und in Betrieben mit einem hohen Anteil männlicher Arbeitnehmer wird tendenziell weniger auf eine adäquate, sprich ausreichende und dabei möglichst hautschonende, Hautreinigung geachtet. Dies belegen mehrere Studien: Unter anderem stellte die Untersuchung „Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit 2005“ mangelnde Arbeitsschutzmaßnahmen in verschiedenen Betrieben fest. „Bei 2% aller geprüften Betriebe waren erhebliche Mängel in der Organisation und in den Abläufen zum Arbeits- und Gesundheitsschutz festzustellen. In Kleinbetrieben betrug dieser Anteil 13% (Bundesministerium für Arbeit und Soziales 2005).“ Die Hautreinigung ist gerade in Hautrisikoberufen ein wesentlicher Grundstein des Arbeits- und Gesundheitsschutzes. Laut Ziesche und Hettrich¹ sind Arbeitnehmer in Kleinbetrieben signifikant häufiger von durch Berufserkrankungen hervorgerufenen Arbeitsunfällen bzw. Arbeitsausfällen betroffen, als Arbeitnehmer in größeren Unternehmen.

Hauterkrankungen sind die häufigsten berufsbedingten Erkrankungen (ca. 20% aller Meldungen) und häufig auf direkten Hautkontakt zu Schadstoffen bzw. unadäquate Hautreinigung zurückzuführen. Risikofaktoren für eine ungeeignete Hautreinigung sind – wie bereits oben ausgeführt – die Beschäftigung in einem Kleinbetrieb und das männliche Geschlecht. Tatsächlich zeigen geschlechtsspezifische Untersuchungen signifikante Unterschiede im Hygiene- und Reinigungsverhalten zwischen Männern und Frauen, wobei Frauen mehr Wert auf eine adäquate Hautreinigung legen²⁻⁴.

Der undifferenzierte Umgang mit aggressiven Hautreinigungsmitteln, wie grobkörnigen Handwaschpasten, lösemittelhaltigen Reinigungspräparaten oder anderen Produkten, die zur hautschonenden Hautreinigung ungeeignet sind (z. B. „Wurzelbürsten“, diverse organische Lösungsmittel, Waschbenzin), bestimmen – unabhängig vom Verschmutzungsgrad und den Schmutzeigenschaften – den beruflichen Alltag in Kleinbetrieben. Es gibt Hinweise darauf, dass vielfach mangelnde Informationen, aber auch ein schwer überschaubares Produktangebot ohne einheitliche Kennzeichnung, Ursachen von Fehlern bei der Hautreinigung sein könnten. Beispielsweise konnten im Rahmen einer orientierenden Internetrecherche⁵ bei einem Hersteller identische Produktbeschreibungen für unterschiedliche Produkte gefunden werden. Ein weiterer Hersteller kennzeichnete seine Produkte mit produktspezifischen Beschreibungen, allerdings waren viele seiner Produkte für

dieselben Verschmutzungsarten ausgelobt. Beide Szenarien erschweren die Orientierung seitens der Anwender.

Im Gegensatz zu Großbetrieben verfügen kleine Unternehmen aus Kostengründen häufig nicht über Sicherheitsingenieure oder eine Abteilung für Sicherheit am Arbeitsplatz, die sich eingehend mit dieser komplexen Thematik auseinandersetzen könnten. An diesem Punkt wird häufig auf die zuständigen Unfallversicherungsträger zurückgegriffen (s. u.). Ebenfalls aus Kostengründen wird in Kleinbetrieben häufig nur ein, dann oft sehr potentes und damit ggf. für die unterschiedlichen Verschmutzungsgrade nicht angemessenes, Hautreinigungsmittel als Universalreinigungsprodukt vom Betrieb zur Verfügung gestellt⁶. Unbestritten ist, dass unsachgemäße Hautreinigung, die am einen Ende des Spektrums mit der Gefahr des Verbleibs von Irritantien oder Kontaktallergenen auf der Hautoberfläche („Unterreinigung“) verbunden ist und die am anderen Ende mit der Gefahr übermäßiger Irritation und Exsikkation durch zu häufige und / oder zu intensive Reinigung einhergeht, die Entstehung von berufsbedingten Ekzemen nachhaltig begünstigen kann.

Die Berufsgenossenschaftliche Zentrale für Sicherheit und Gesundheit beschäftigt den Fachausschuss „Persönliche Schutzausrüstungen“ (FA „PSA“). Themenfelder des FA „PSA“ sind Atemschutz, Augenschutz, Kopfschutz, Schutzkleidung, PSA gegen Absturz, Abseilgeräte, Fußschutz, Stechschutz, Gehörschutz, Schutznetze, Personen-Notsignal-Anlagen, PSA gegen Ertrinken und als Sachgebiet Nummer 12 der Hautschutz. Hautreinigungsmittel finden thematisch im Fachgebiet Hautschutz Erwähnung, stellen aber kein eigenes Themengebiet dar. Hinweise zur Auswahl und Eignung von Hautschutzmitteln sind der BG-Regel „Benutzung von Hautschutz“ (BGR 197) von April 2001 zu entnehmen. Hier werden zunächst wesentliche Begriffe des Hautschutzes definiert, bevor eine allgemeine Kategorisierung von Hautreinigungsmitteln und Expositionsszenarien mit allgemeinen Handlungsanweisungen erfolgt, meistens im Bezug auf die Erstellung eines Hautschutzplans (klassischer Dreischritt: Schutz, Reinigung und Pflege). Konkrete Produktempfehlungen für Hautreinigungsmittel werden nicht vorgenommen. Stattdessen wird darauf hingewiesen, dass bei der Produktwahl auf den Wirksamkeitsnachweis und die Hautverträglichkeit geachtet werden sollte. Eine Empfehlung, die die Erfordernisse dieses Forschungsprojektes unterstreicht, denn es gibt **keine** einheitlichen, wissenschaftlich begründeten Standards zur Objektivierung

der Waschwirkung oder zur Objektivierung der Hautverträglichkeit eines Hautreinigungsproduktes. Hieraus folgt, dass nicht nur der versicherte Arbeitnehmer allein auf die Professionalität, Gewissenhaftigkeit und Korrektheit der Hersteller angewiesen ist. Vielmehr trifft dies ganz wesentlich auch für diejenigen zu, die im Arbeitsalltag Empfehlungen zu Hautreinigungsprodukten aussprechen oder für den Einkauf derselben im Betrieb verantwortlich sind. Der Mangel an evidenzbasierten Grundlagen für Empfehlungen und für die Auswahl beruflicher Hautreinigungsmittel durch fehlende oder uneinheitliche Teststandards war wesentlich für die Projektinitiierung.

1.2. FORSCHUNGSZIELE

Das Forschungsprojekt zielte auf eine Standardisierung und Normierung von Hautreinigungsmittel-Eigenschaften bei bestmöglicher Adaptation an reale, berufliche Expositionsverhältnisse ab. Dabei werden unter dem Terminus „Hautreinigungsmittelleigenschaften“ einerseits die Waschwirkung (Effektivität / Wirksamkeit) und andererseits die Irritabilität der Hautreinigungsbestandteile verstanden – diese beiden Eigenschaften sollten für ein beliebiges Reinigungsprodukt durch Entwicklung eines transferfähigen Modells zueinander in Beziehung gesetzt werden können.

Konkret beinhaltete dies eine wissenschaftlich begründete Etablierung, Entwicklung und Evaluierung tensid- und stoffklassenrepräsentativer, realitätsnaher Vergleichsformulierungen, die zur verschmutzungsspezifischen Evaluation von Hautreinigungsmitteln herangezogen werden können („Modellschmutze“, „Modellreiniger“). Dies war wichtig, um Hersteller, kommerzielle Testinstitute oder auch möglicherweise in Zukunft Prüfungs- und Zertifizierungsstellen in die Lage zu versetzen, Produktaussagen im Wirkungs- und Hautverträglichkeitsvergleich mit diesen stoffklassenrepräsentativen standardisierten Reinigungsformulierungen anhand des zu entwickelnden Testmodells zu prüfen bzw. belegen zu können. Die Ergebnisse des Forschungsprojektes sollen zu mehr Transparenz und Vergleichbarkeit auf dem Hautreinigungsmittelsektor beitragen und den einzelnen Betrieben und ihren Arbeitnehmern einen leichteren Zugang zu eigenverantwortlicher und differenzierter Produktwahl durch eine angestrebte einheitliche und vereinfachte Deklaration der Produkteigenschaften bieten. Ebenfalls soll es praktizierenden Hautärzten (z. B. im Rahmen des Hautarztverfahrens) und Mitarbeitern der Unfallversicherungsträger (z. B. TAD) erleichtert werden, rational begründete

Empfehlungen in Bezug auf Produktklassen und spezifische Produkte auszusprechen.

Übergeordnetes Ziel der Forschungsnehmer ist es, mit den Ergebnissen dieses Projektes zu einer Entwicklung von einheitlichen Reinigungs- und Irritationsmodellen beizutragen, die als allgemein akzeptierte „Goldstandards“ für die Produktentwicklung und -vermarktung durch die Hersteller zugrunde gelegt werden können und damit die Basis für eine einheitliche Deklaration darstellen können.

2. METHODEN UND PROJEKtablauf

Gemäß des Projektantrages gliederte sich das Projekt in verschiedene Arbeitspakete (vgl. Abbildung 1: Projektablauf, Anhang 1).

1. Erstellung einer Marktübersicht über kommerziell erhältliche Hautreinigungsmittel **(Arbeitspaket I)**.
2. Modellhafte Expositionsszenarien: Entwicklung verschiedener Modellschmutze und Expositionsszenarien für unterschiedliche berufsgruppenspezifische Verschmutzungskategorien **(Arbeitspaket II)**.
3. Entwicklung eines in vivo-Studiendesigns zur Beurteilung der irritativen Potenz innerhalb der jeweiligen Reinigungsmittelkategorie mit Definition eines Reinigungsindex jeweils für die Reinigungsklassen Tenside, Reibekörper und Lösungsmittel einschließlich Multicenterstudie **(Arbeitspaket III)**.
4. Auswertungsphase einschließlich der Erstellung des wissenschaftlichen Abschlussberichtes.

Die den einzelnen in Abbildung 1 dargestellten Projektschritten zugeordneten Forschungsaufgaben werden nachfolgend inhaltlich spezifiziert. Den Ausgangspunkt für die weiteren Projektschritte stellten die Erkenntnisse der zu Projektbeginn zu erstellenden differenzierten Marktübersicht über anbietende Hersteller beruflicher Hautreinigungsmittel und ihrer Produkte dar. Im Fokus der Betrachtung standen die Kriterien „empfohlener Anwendungsbereich“, „Auslobung“, „Zusammensetzung“ und „Kennzeichnung“ mit dem Ziel der Festlegung repräsentativer Kategorien kommerziell erhältlicher Hautreinigungsmittel (Projektschritt 1).

Die nachfolgenden Projektschritte dienten schrittweise der Entwicklung und Validierung eines transferfähigen, standardisierten Testmodells zur

Wirksamkeitsprüfung der Waschwirkung und der Hautverträglichkeit (Irritabilität). Hierzu wurden im Rahmen der Projektphase 2a berufsspezifische Expositionsbesonderheiten aus Risikoberufen mit Hilfe einer Befragung von Betroffenen dieser Berufsbranchen ermittelt. Weiter wurden auf der Basis möglicher Kongruenzen dieser berufsspezifischen Expositionen berufsübergreifende Expositionsszenarien konstruiert. Die hierbei gewonnenen Erkenntnisse boten den Ausgangspunkt zur Entwicklung von Modellschmutzen und Modellhandreinigern für verschiedene Branchen bzw. Verschmutzungsszenarien. Diese wurden nach einer Validierungsphase (2b) als Referenzsubstanzen zur approximativen Simulation beruflicher Verschmutzungen bzw. Schmutzkategorien während der folgenden dritten Projektphase in ein In-vivo-Reinigungsmodell integriert. Die Reinigungswirkung wurde dabei mit Hilfe nicht-invasiver, hautphysiologischer Standardmethoden quantifiziert.

Parallel wurde, ebenfalls angepasst an die zuvor ermittelten beruflichen Gegebenheiten, ein In-vivo-Irritationsmodell zur Objektivierung der Hautverträglichkeit entwickelt, bei dem die verschiedenen Modellhandreiniger als Vergleichsformulierungen entsprechend ihres Reinigungsvermögens und ihrer Irritabilität mit Hilfe eines ebenfalls im Rahmen des Projektes entwickelten vollstandardisierten Hautwaschapparates eingesetzt wurden. Dabei orientierte sich der unterschiedliche Gehalt an Tensiden, Reibe- und Lösemitteln (vgl. Tab. 2) an den bei kommerziellen Hautreinigungsprodukten verwendeten Formulierungen. Die Irritationseffekte wurden auch hier mit Hilfe nicht-invasiver hautphysiologischer Standardmethoden quantifiziert und die am besten geeigneten Parameter zur Irritationsprüfung wurden charakterisiert.

Für eine spätere Transferfähigkeit des Testmodells war es ferner geboten, Qualitätsstandards zu definieren. In einer multizentrischen Studie wurden die entwickelten Testmodelle abschließend an 3 Zentren simultan unter Verwendung der entwickelten Modellreiniger und Modellschmutze untersucht (Projektschritt 3b / 4). Hierbei kam das entwickelte Testmodell auf den Prüfstand, indem sowohl Praktikabilität und Transferfähigkeit, als auch die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse in Bezug auf die entwickelten Modellsubstanzen untersucht wurde.

Differenzierte Angaben zu den Methoden der Einzeluntersuchungen in den jeweiligen Projektschritten finden sich im Abschnitt 3 des Abschlussberichtes.

Die einzelnen Arbeitspakete wurden in enger Zusammenarbeit der

Forschungsnehmer bearbeitet und die Protokolle der Teilversuche jeweils durch die zuständigen Ethikkommissionen genehmigt.

Projektkoordination

Die Projektkoordination wurde durch einen Kooperationsvertrag der beteiligten Hochschulen geregelt. Bis auf die erste Projektphase, die die Erstellung einer Marktübersicht unter Beauftragung eines externen Institutes (*iderma*, Dr. B. Gabard) im Rahmen eines Arbeitsauftrages beinhaltete, wurde jeder weitere Projektschritt von einem der Kooperationspartner koordiniert. Der Projektschritt 2a fand parallel zu Projektschritt 1 unter der Federführung der Universität Osnabrück statt, während die Projektschritte 2b, 3a, 3b/4 vom Universitätsklinikum Jena koordiniert wurden. Die Entwicklung und Herstellung der Modellschmutze und Modellhandreiniger ab Projektschritt 2 wurde im Rahmen eines Arbeitsauftrages extern bearbeitet (Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Detmold, Pharmatechnik, Prof. Dr. G. Kutz, Pharmazeutische Technologie).

Die Finanzmittel wurden gemäß Finanzierungsplan und Kooperationsvertrag von den Kooperationspartnern jeweils über die Universität Jena (zentrale Mittelverwaltende Institution des Projektes) abgefordert.

Forschungsbegleitkreistreffen

Insgesamt fanden sechs Forschungsbegleitkreistreffen statt, zu denen jeweils ein Protokoll an die Mitglieder des forschungsbegleitenden Arbeitskreises und die Projektnehmer versandt wurde.

11.10.2007	Berlin
29.04.2008	Jena
25.11.2008	Osnabrück
18.02.2010	Jena
31.08.2010	Osnabrück
28.06.2011	Jena

Zwischenberichte

Insgesamt wurden zum Forschungsprojekt FP 276 3 Zwischenberichte verfasst (September 2008, federführend erstellt durch die Arbeitsgruppe Osnabrück; März und September 2010, federführend erstellt durch die Arbeitsgruppe Jena).

3. ERGEBNISSE

3.1. ARBEITSPAKET 1

Im Rahmen des ersten Schrittes wurde eine Marktübersicht erstellt, die an den 1. Zwischenbericht angehängt ist und deren Inhalte zwischenzeitlich publiziert wurden⁵. Sie lässt sich wie folgt zusammenfassen:

- Es gibt keine einheitlichen Definitionen und Abgrenzungen von Verschmutzungsgraden als Produktkategorien.
- Es werden teilweise nicht korrekte INCI-Deklarationen, „Phantasie“-Namen oder Markennamen für Produktinhaltsstoffe benutzt.
- Es finden sich teilweise rechtlich problematische Produktversprechen medizinischer Art (Konflikt zum Lebensmittel- und Bedarfsgegenständegesetzes (LMBG) § 4 Absatz 1 und zu den europäischen Richtlinien 76/768/EWG & 2003/83/EG, Artikel 1, Absatz 1).
- Es werden nur vereinzelt Wirksamkeitsnachweise der Produkte durchgeführt und veröffentlicht.
- Teilweise divergiert das Datum der Prüfung der Hautverträglichkeit vom Datum der letzten Innovation der Produktformulierung (im Einzelfall bis zu 34 Jahren), so dass deutliche Defizite in der Aktualität der Hautverträglichkeitstestungen vorliegen.

3.2. ARBEITSPAKET 2a

Im Projektschritt 2a wurde betreffs bereits existenter Modellschmutze und Reinigungsmodelle recherchiert, Hautreinigungsmittelhersteller hinsichtlich ihrer Evaluationsmethoden befragt und eine Berufsbranchenbefragung mit exemplarischen Betriebsbegehungen vorgenommen (Befragung von Beschäftigten, Sicherheitsfachpersonal, Sachbearbeitern der entsprechenden Berufsgenossenschaften aus folgenden Berufsgruppen: Gesundheitsfachberufe, Maler / Lackierer, Drucker, Bauchemiker, Baugewerbe, Metallverarbeitende Berufe / Kfz-Techniker, Instandhalter, Landwirtschaft, Friseure, Baubetriebe, Verwaltungsberufe, Nahrungsmittelgewerbe, Reinigungsfirmen).

Folgende Modellschmutze waren in der Literatur publiziert:

- mit 2 % Sudan eingefärbte Pflanzenöle⁷

- Pigmentverschmutzungen (z.B. als Staubverschmutzung fettlöslicher Sudanfarbstoff)⁸
- Lippenstiftrezeptur⁹
- verschiedene Universalverschmutzungen⁹⁻¹²
- Modellformulierungen zum Nachweis von Grobhandreinigern (Staub-Ölverschmutzungen)¹³

Die Inhaltsanalyse der Modellschmutzformulierungen ergab problematische Sachverhalte. In den Rezepturen fanden sich sensibilisierende Substanzen wie Kolophonium, Bienenwachs oder Wollwachs, wobei letzteres im Rahmen des Forschungsbegleitkreises vom 29.04.2011 als unbedenklich im Rahmen einer Neuentwicklung von Modellschmutzen angesehen wurde. Als toxikologisch bedenklich musste Fettrot eingestuft werden. Zum Teil waren Stoffe enthalten, die nicht in gleich bleibender Qualität erhältlich sind, wie z.B. Protagin.

Weiter konnten verschiedene, bereits bestehende Hautreinigungsmodelle identifiziert werden. Es ließen sich vollstandardisierte, mechanische Modelle (Hautwaschmaschine von Schrader^{10,11,14}), teilstandardisierte mechanische Modelle, wie die bei Herstellern etablierten Handwaschtests, sowie nicht mechanisch ausgerichtete Modelle wie Tensidgemische als Wasserstrom¹⁵ und die Waschkammer von Kutz¹⁶ unterscheiden.

Die Berufsbranchenbefragung (Befragung von insgesamt 452 Beschäftigten und 59 Sicherheitsbeauftragten mittels Fragebögen, Rücklauf der Fragebögen ca. 20%) erbrachte, dass in jeder Branche/Berufsgruppe Tätigkeitsfelder mit mehr oder weniger schmutzenden Aufgaben co-existieren und dass diese Verschmutzungen nicht prinzipiell die gleichen Eigenschaften und Schweregrade aufweisen. Daher ist eine eindeutige Zuordnung zu mehr oder weniger schmutzenden Berufen nahezu unmöglich (die Ergebnisse wurden im 1. Zwischenbericht ausführlich dargelegt). Es war deshalb erforderlich, eine umfassende, branchenübergreifende Schmutzstoffkategorisierung vorzunehmen. Anhand dieser ließen sich folgende Expositionsszenarien formulieren:

- 1. Exposition mit mikrobiellen Hautverschmutzungen**
- 2. Exposition mit wasserlöslichen Verschmutzungen**
(Farben auf Wasserbasis, Kühlwasser, Reiniger, Kleister, sämtliche Proteinverschmutzungen wie Körperflüssigkeiten und menschliche Sekrete)
- 3. Exposition mit fettlöslichen Verschmutzungen**
 - (1) leicht zugänglichen (Pflanzenöle, Nahrungsfette)
 - (2) schwer zugänglichen (Farben auf Ölbasis im nicht ausgetrockneten Zustand, Staub-Ölverschmutzungen, Kraftstoffe, Schmierfette, Wachse)
→ jeweils mit oder ohne Schmierfilmbildung
- 4. Exposition mit stark haftenden, klebenden, nicht wassermischbaren Verschmutzungen (Spezialverschmutzungen)** (Lacke, Harze, Klebstoffe, Teer, Epoxidharze und -härter, Graphit)
- 5. Exposition mit Staubverschmutzungen**
 - (1) leicht haftende mittelkörnige Stäube
(Bremsstaub, Papierstaub, Lackstäube, Gipsstaub, Alginatstaub, Spachtelstaub)
 - (2) stark haftende Feinstäube
(Metallstaub, Edelstahlstaub)
- 6. Exposition mit hautfärbenden Verschmutzungen**
(Haarfarbe, Druckertinte, chemische Farbindikatoren)
- 7. Exposition mit Schmutzstoffkombinationen, explizit Staub-Ölverschmutzungen**
 - (1) stark haftend
(Bremsstaub in Kombination mit Ölverschmutzungen)
 - (2) sehr stark haftend
(Edelstaub in Kombination mit Korrosionsschutz)

Insbesondere Öl-Staubverschmutzungen stellten sich als besonders hartnäckige und häufige Expositionen in Berufsbereichen (Metall, Kfz, Instandhaltung, Land- und Tierwirtschaft) heraus.

Einige Expositionsszenarien wurden als Grundlage für die Entwicklung von Modellschmutzen herangezogen. Für diesen Projektabschnitt konnte eine

Zusammenarbeit mit der Pharmatechnik Pharmazeutische Technologie der Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Detmold, unter Leitung von Herrn Prof. G. Kutz etabliert werden, der im Rahmen eines externen Arbeitsauftrages anhand der in Osnabrück ermittelten 6 maßgeblichen Verschmutzungsszenarien 6 in ihrer Komposition reproduzierbare Modellschmutze entwickelte. Hierzu wurden durch die Hochschule Ostwestfalen-Lippe ausführliche Herstellungsanweisungen mit dem Ziel einer Sicherstellung eines einheitlichen Herstellungsprozesses entwickelt. Übergeordnetes Ziel bei der Entwicklung war die Reproduzierbarkeit der Modellschmutze. Dieses Ziel wurde erreicht, indem Anforderungen an die Rohstoffe definiert und nur solche Rohstoffe gewählt wurden, die sich über Jahre auf dem Markt etabliert haben und die auch in Zukunft herstellerunabhängig zugänglich sein werden. Zu den hergestellten Modellschmutzen wurden von der Hochschule Ostwestfalen-Lippe ausführliche Herstellungsdokumentationen und Analysen sowie ein Bericht zum Auftrag erstellt, die der DGUV übermittelt werden.

Die insgesamt 6 Schmutze (**hydrophiler Modellschmutz** Typ „Mascara“ [leichte Verschmutzungen], **lipophiler Modellschmutz** Typ „W/O-Creme“, **pastöse Modellschmutze** Typ „Altöl“ und Typ „Salbe“, **filmbildende Modellschmutze** Typ „Dispersionslack“ und Typ „Acryl-Lack“) besitzen verschiedene Hafteigenschaften und sind mit unterschiedlichen Anteilen an Lampenruß, Graphit und Eisenoxid schwarz angefärbt. Dies erlaubt eine chromametrische Bestimmung der Anschmutzung (Luminanz (L^*)-Wert). Die Deklaration der Inhaltsstoffe nach der Internationalen Nomenklatur für kosmetische Inhaltsstoffe (INCI) ist in Tabelle 1 wiedergegeben (Anhang 2).

3.3. ARBEITSPAKET 2b

Die entwickelten Modellschmutze wurden einer Validierungsstudie in Jena unterzogen. Dazu wurden Berufsschüler aus den Branchen Hauswirtschaftslehre (n=33), Maler/Lackierer/Holzverarbeitung (n=29) und Metallverarbeitung (n=25) interviewt. Jedem Probanden wurde eine kleine Menge jedes verblindeten Modellschmutzes auf ein zuvor definiertes Testfeld im Bereich der Hände aufgetragen. Anschließend wurde der betreffende Schmutz mit dem im Betrieb üblichen Hautreiniger abgewaschen und der Proband beurteilte, ob der Modellschmutz einfacher, genauso oder schwerer abzuwaschen gewesen war, als der üblicherweise im Betrieb vorkommende Handschmutz. Ferner wurden die

Probanden gebeten, Verschmutzungen anzugeben, an die sie die Modellschmutze erinnerten.

Im Bereich Hauswirtschaftslehre wurden der hydrophile Modellschmutz, der lipophile Modellschmutz Typ „W/O-Creme“ und der filmbildende Modellschmutz Typ „Dispersionslack“ als typisch angesehen. Lackierer, Maler und Holzverarbeiter erkannten die filmbildenden Modellschmutze als „ihre“ Schmutze. Im Metallgewerbe wurden die lipophilen und pastösen Modellschmutze als vergleichbar mit den eigenen Schmutzen angesehen.

Die Ergebnisse der offenen Befragung ergaben, dass der hydrophile Schmutz zumeist an „Erde / Schmutz“, „Farbe“ und „Metallstaub“ erinnerte, der lipophile Modellschmutz an „Wachs“, „Schmiere / Fett“ und „Farbe“. Der pastöse Modellschmutz Typ „Altöl“ wurde häufig mit „Ölpolitur“, „Farbe“ und „Öl“ in Verbindung gebracht, der Typ „Salbe“ mit „Schuhcreme“, „Farbe“, „Wachs“ und „Schmiere“. Der filmbildende Modellschmutz Typ „Dispersionslack“ erinnerte an „Farbe“ und „Lack“, der Typ Acryl-Lack an „Lack“ und „Kleber“.

Nach den Ergebnissen dieser Untersuchung spiegeln die Modellschmutze insgesamt die tatsächlichen Verschmutzungen im Arbeitsumfeld gut wider. Die Haftigenschaften der Schmutze wurden weitgehend so von den Probanden bewertet, wie es den Intentionen in der Entwicklung der Modellschmutze entsprach. Innerhalb der verschiedenen Subgruppen des Probandenkollektivs lässt sich eine Rangfolge der Schmutze erkennen. Auszubildende im Bereich Hauswirtschaftslehre – mit leichten Schmutzen konfrontiert – erkennen die leicht haftenden Modellschmutze, allen voran den Typ „Mascara“, als „ihren“ Schmutz, wohingegen „Acryllack“ mit seinen stark haftenden Eigenschaften als für den Hauswirtschaftsbereich völlig untypisch erkannt wird. Die Schlosserlehrlinge erkennen die lipophilen Schmutze als die ihren und die Lackierer die Typen „Acryllack“ und „Disperslack“.

Protokoll, Fragebögen und Auswertungsdiagramme zu diesem Arbeitsabschnitt fanden sich im 2. Zwischenbericht.

3.4. ARBEITSPAKET 3a

Im Arbeitspaket 3a wurde ein standardisiertes Reinigungsmodell unter Zuhilfenahme der Modellschmutze entwickelt. Hierfür war die Entwicklung von Modellreinigern (Kap. 3.4.1.) und eines Hautwaschapparates (Kap. 3.4.2.) notwendig. Im Anschluss

wurde ein Testprotokoll zur Objektivierung der Reinigungswirkung (Kap. 3.4.3.) und Irritationswirkung (Kap. 3.4.4.) entwickelt. Dieses wurde im Rahmen einer Pilotstudie überprüft (Kap. 3.4.5.).

3.4.1. Entwicklung von Modellreinigern

Zunächst wurden – ebenfalls durch das Institut für Pharmazeutische Technologie in Detmold (Hochschule Ostwestfalen-Lippe, Prof. Dr. G. Kutz) im Rahmen einer externen Beauftragung – 5 Modellreiniger entwickelt, die an die Modellschmutze – im Sinne einer Reinigermatrix – angepasst wurden. Ziel bei der Entwicklung war auch hier die Reproduzierbarkeit der Modellreiniger. Dieses Ziel wurde abermals durch Definition der Anforderungen an die Rohstoffe (Auswahl von Rohstoffen, die sich über Jahre auf dem Markt etabliert haben und die auch in Zukunft herstellerunabhängig zugänglich sein werden) erreicht. Ihre Rezeptur basiert auf hautphysiologisch unbedenklichen, stets nachlieferbaren kosmetischen Rohstoffen gemäß Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. November 2009 über kosmetische Mittel (in Kraft getreten Mitte Januar 2010, Anwendungsbeginn 11. Juli 2013). Auch zu den hergestellten Modellreinigern wurden ausführliche Herstellungsdocumentationen und Analysenzertifikate sowie ein Bericht erstellt, um die langfristige Sicherstellung eines einheitlichen Herstellungsprozesses zu gewährleisten. Die ausführliche Dokumentation liegt der DGUV vor. Die Hautreiniger wurden in Anlehnung an kommerziell erhältliche Reinigungsprodukte entwickelt. Kommerziell erhältliche Produkte eignen sich nicht als Standards, da die Konstanz der Formulierungen aufgrund ständiger Produktinnovationen nicht gewährleistet werden kann.

Der **Handreiniger „Atopiker“** wurde als mildes, wenig irritierendes Hautreinigungsmittel, vergleichbar mit handelsüblichen Körper-/Haarreinigungsprodukten für Atopiker, konzipiert und ist für leicht haftende Schmutze geeignet. Der **Handreiniger „Standard“** entspricht dem Marktsegment von Flüssigseifen für „normale“ Haut und ist vergleichbar mit handelsüblichen Körper-/Haarreinigungsprodukten des so genannten „Massenmarktes“, die für die Entfernung leichter lipophiler Verschmutzungen (Modellschmutze Typ „Altöl“ und „W/O Creme“) geeignet sind. Der **Handreiniger „Lösemittel-haltig“** wurde abgeleitet vom Standard-Reinigungsprodukt und zur Entfernung des Modellschmutzes Typ „Salbe“ entwickelt. Der **Handreiniger „Reibekörper-haltig“** wurde ebenfalls abgeleitet vom

Standard-Reinigungsprodukt und ist dem filmbildenden Modellschmutz Typ „Dispersionslack“ zugeordnet. Der **Handreiniger „Spezialverschmutzungen“** enthält sowohl Reibekörper als auch Lösemittel und dient der Entfernung des filmbildenden Modellschmutzes Typ „Acryllack“. Die reibe- und lösemittelhaltigen Reiniger besitzen aufgrund ihrer Inhaltsstoffe ein höheres Hautirritationspotential als die anderen Reiniger. Die Zusammensetzung der Inhaltsstoffe der Modellhandreiniger nach der Internationalen Nomenklatur für kosmetische Inhaltsstoffe (INCI) und ihre Zuordnung zu den verschiedenen Modellschmutzen ist in Tabelle 2 wiedergegeben.

3.4.2. Entwicklung eines DGUV-Hautwaschapparates

Nachdem die vielfach in Studien verwendete Hautwaschmaschine von Dr. Schrader nicht verfügbar war, wurde von der Arbeitsgruppe in Osnabrück der Prototyp eines **Hautreinigungsapparates** konstruiert. Der Apparat wurde in Anlehnung an und in Weiterentwicklung zu Schrader^{10,14} und Tronnier⁹ entwickelt. Der Zeitaufwand für die Entwicklung und Fertigstellung eines solchen Prototyps war im ursprünglichen Projektantrag nicht vorgesehen und verzögerte dadurch den Projektablauf. Das entwickelte Gerät entspricht der Qualitätsnorm DIN EN ISO 13485 für Medizinprodukte und unterliegt den Wartungsanforderungen gemäß MPG. Die ausführliche technische Bauvorschrift für den DGUV-Hautwaschapparat und die Bedienungsanleitung, von dem bisher an der Universität Osnabrück 4 Prototypen gebaut wurden, wird der DGUV durch die Forschungsnehmer separat übermittelt nach Klärung der Vorgaben für den Musterschutz durch die Universität Osnabrück. Mit Hilfe des Hautwaschapparates können pro Unterarm simultan 3 Testfelder standardisierten, repetitiven Waschprozeduren mit definierten und variablen Waschparametern unterzogen werden. Der Hautreinigungsapparat besitzt drei seitwärts hin und her bewegbare Wascharme mit rotierenden Bürsten (Abb. 2a, Anhang 1). Das Auflagengewicht der Wascharme ist zwischen 5g-150g (Genauigkeit $\pm 1,5g$), die Umdrehungszahl pro Minute ist zwischen 10-100 U/min, (Genauigkeit ± 2 U/min) und die Waschkdauer zwischen 1-999 Sekunden variabel einstellbar. Das Auflagengewicht unterliegt einer ständigen geräteinternen Kontrolle pro Wascheinheit und sorgt für konstante Bedingungen. Verschiebt sich der Arm des Probanden in vertikaler Richtung, justiert sich das Auflagengewicht neu, so dass reproduzierbare bewegungsunabhängige Ergebnisse zu erwarten sind. Ermöglicht

wird diese Feinregulierung des Auflagedrucks durch eine Kabelaufhängung über ein Rollgewinde mit einem hebelartigen Gegengewicht.

Ein manuelles Bedienelement ermöglicht es, während der Versuchsdurchläufe dem Probanden frontal gegenüberzusitzen und seine Positionierung und den Waschvorgang zu kontrollieren. Um der Probandensicherheit zu genügen, wurde für den Fall unwahrscheinlicher Notfallsituationen ein Notfallknopf integriert, der die Stromzufuhr und damit den Waschvorgang unterbricht (Abb. 2b). Die Waschkammern werden durch eine aus Teflon gefertigte Form gebildet (Abb. 2c). Die Waschkammer-Form wird mittels verstellbarer Klettverschlüsse am Unterarm fixiert, so dass eine Mischung parallel angewandter Reiniger ausgeschlossen werden kann. Damit die Waschköpfe mit einem Durchmesser von 2cm annähernd plan auf das Testareal treffen, ist eine waagerechte Ausrichtung anatomisch leicht konischen Unterarmes notwendig, die mit Hilfe einer Lagerung des Armes auf einer Armablage für Blutentnahmen erzielt wird (Abb. 2d), die seitenverkehrt (höchster Punkt unter dem Handgelenk) zu positionieren ist.

Im weiteren Verlauf des Forschungsprojektes wurde der Hautwaschapparat anhand der Erkenntnisse, die im Zuge der Untersuchungen gewonnen wurden, durch die Arbeitsgruppe Osnabrück laufend optimiert. Es wurde eine Verankerung zum Einrasten der Mess-Schablone angefügt (Abb. 2e), die eine bessere Positionierung und Fixierung des Probandenarmes erlaubt. Zudem wurde das Maximalauflagegewicht auf 150g erhöht, nachdem bei dem ursprünglichen Gewicht eine teilweise unzureichende Waschwirkung festgestellt wurde.

3.4.3. Protokoll zur Beurteilung der Reinigungswirkung der Hautreiniger unter Verwendung der Modellschmutze (Pilotphase bzw. Multicenterstudie)

Nach Entwicklung des DGUV Hautwaschapparates in Osnabrück sowie der Modellreiniger und -schmutze (Institut Prof. Kutz) wurde durch die Arbeitsgruppe in Jena ein Protokoll zur In-vivo-Testung der Reinigungswirkung entworfen, das nach geringfügigen Modifikationen auch in der Multicenter-Studie zur Anwendung kam.

3.4.3.1. Aufbringen der Modellschmutze auf die Unterarme

Es wurden zwei Verfahren entwickelt (siehe Abb. 3, Anhang 1):

- Anschmutzung mit dem lipophilen Modellschmutz Typ „W/O-Creme“ und den pastösen Modellschmutzen Typ „Altöl“ und „Salbe“ sowie dem hydrophilen Modellschmutz Typ „Mascara“. An den Polen der zuvor markierten

Waschfelder werden jeweils 0,02mL Modellschmutz mit der 1,0mL Spritze (PLASTIPAK[®] von Becton Dickinson, später im Rahmen der Modellweiterentwicklung Omnifix[®]-F Tuberkulin von Braun, Melsungen) appliziert. Auf einen der Schmutzpunkte wird ein standardisierter, mit Paketklebeband umklebter Messingroller mit definiertem Eigengewicht (m=298,8g; technische Zeichnung siehe Abb.4) aufgesetzt und 50mal ohne Druck über das gesamte Waschfeld unter Einbeziehung des zweiten Schmutzpunktes auf und ab gerollt. Hierbei kommt es allmählich zur Verschmelzung der Schmutzpunkte. Danach wird ein sauberer Messingroller auf das Schmutzfeld aufgelegt und 20mal ohne Druck auf und abgerollt, wobei es zu einer gleichmäßigen Verteilung des Schmutzes im Waschfeld kommt. Mit einem 80g Andrückstempel wird für 10s ein Zellstofftupfer auf das Schmutzfeld angepresst und anschließend entfernt, um überschüssigen Schmutz zu entfernen. Dieser letzte Schritt wurde im weiteren Verlauf des Projektes modifiziert: Auf das Schmutzfeld wurde nun ein einlagiges Kosmetiktuch gelegt und mit dem Roller angeedrückt durch einmaliges Auf- und Abrollen. Das Kosmetiktuch wurde anschließend vorsichtig abgezogen.

- Anschmutzung mit den filmbildenden Modellschmutzen Typ „Dispersionslack“ und „Acryl-Lack“. In der Mitte des Waschfeldes werden 0,04mL Modellschmutz mit einer 1,0mL Spritze (PLASTIPAK[®] von Becton Dickinson, später im Rahmen der Modellweiterentwicklung Omnifix[®]-F Tuberkulin von Braun, Melsungen) appliziert. Auf den Schmutzpunkt wird ein Messingroller aufgelegt und über das gesamte Waschfeld ohne Druck auf- und abgerollt (Dispersionslack: 10mal, Acryllack: 5- bis 8-mal). Danach wird ein sauberer Messingroller auf das Schmutzfeld gelegt und 10mal (Disperslack) bzw. 5- bis 8-mal (Acryllack) ohne Druck auf und abgerollt, wobei es zu einer gleichmäßigen Verteilung des Schmutzes im Waschfeld kommt. Anschließend wird das Feld für 5 Minuten trocken gefönt, sodass sich ein Film bildet.

Die Zuordnung der Schmutze zu den Waschfeldern erfolgt in den Versuchen stets randomisiert (permutierende Randomisierung).

3.4.3.2. Quantifizierung und Qualitätskontrolle der Anschmutzung

Vor und 5 Minuten nach Anschmutzung erfolgt an definierten Punkten im Bereich der Anschmutzungsareale eine chromametrische Bestimmung der L*-Werte. Die Messpunkte (jeweils 3 pro Testfeld bzw. Modellschmutz) liegen nebeneinander.

Die Messpunkte innerhalb des Anschmutzungsfelds werden durch Anwendung einer eigens hierfür entwickelter Messschablone (siehe Abb. 4, Anhang 1) präzisiert, die die Messpunkte in dem ovalären Feld gleichmäßig verteilt.

Von den 3 Messwerten pro Schmutz werden zunächst Mittelwert und Standardabweichung ermittelt und hieraus der Variationskoeffizient berechnet. Dieser gibt Aufschluss über die Gleichmäßigkeit des Schmutzauftrages. Um die Menge des Standardschmutzes zu quantifizieren, der während des Vorganges der Anschmutzung am Roller verbleibt, wurde dieser bei einigen Probanden nur während der monozentrischen Pilotstudie mit einem Klebeband überzogen, welches nach jedem Anschmutzungsvorgang gewogen und mit dem Ausgangsgewicht des in die Spritze gegebenen Schmutzes verglichen wurde.

3.4.3.3. Waschversuch

Auf die angeschmutzten Testfelder wird die Waschkammer aufgebracht. In die Waschkammern werden Reinigungsmittel und Wasser (nicht emulgiert, Raumtemperatur) eingebracht und der Waschvorgang gestartet. Die verwendeten Volumina an Reiniger orientieren sich an der Standardhubmenge eines Seifenspenders, wobei eine Hubmenge von ca. 2x 1,5mL pro Handwaschung zugrunde gelegt wurde. Die Oberfläche der menschlichen Hand beträgt ca. 400cm²¹⁷. Bezogen auf die Größe des Waschfeldes (ca. 8cm²) entspricht dies 0,03mL Handreiniger. Es wird das 10fache (0,3mL) verwendet, welches zusammen mit 0,7mL Wasser (Raumtemperatur) in die Waschkammer gegeben wird. Dieses Volumenverhältnis wurde in den Versuchen für sämtliche Modellreiniger resp. Modellschmutze beibehalten. Am Hautwaschapparat wird jeweils eine Umdrehungszahl von 100 Umdrehungen pro Minute eingestellt, der Auflagedruck betrug 150g, die Waschzeit 120s.

Nach dem Waschvorgang wird das Waschfeld standardisiert mit Leitungswasser bei Raumtemperatur gespült. Hierbei kommt eine von der Osnabrücker Arbeitsgruppe entwickelte Spezialkanne zur Anwendung, die ein definiertes Wasservolumen von ca. 130 ml fasst (siehe Abb. 5, Anhang 1).

Abbildung 6 (Anhang 1) zeigt die Arme vor und nach Anschmutzung sowie nach dem

Reinigungsvorgang.

3.4.3.4. Berechnung des Reinigungsfaktors

Nach standardisiertem Abspülen mittels Spezialkanne (Wasser) wird das Waschfeld mit einem handelsüblichen (ungeprägten) Papierhandtuch einlagig bedeckt und ein 80g Andrückstempel für 10 Sekunden angeedrückt. Auch dieser Vorgang der Testfeldtrocknung wurde im weiteren Verlauf des Projektes modifiziert: Auf das gespülte Testfeld wurde nun ebenfalls ein einlagiges Kosmetiktuch gelegt und mit dem Roller angeedrückt durch einmaliges Auf- und Abrollen. Das Kosmetiktuch wurde anschließend vorsichtig abgezogen.

Danach werden die L*-Werte chromametrisch für jedes Waschfeld bestimmt (3 nebeneinander liegende Messpunkte pro Testfeld bzw. Modellschmutz, mittel Schablone, s.o.).

Der **Reinigungsfaktor** beschreibt die Effizienz des Reinigungsvorganges. Er wird aus den Mittelwerten der chromametrischen Luminanzwerte (L*-Werte) bestimmt und ist auf jeweils einen Modellschmutz bezogen:

Wenn L1 = L*-Wert vor Anschmutzung,

L2 = L*-Wert nach Anschmutzung und

L3 = L*-Wert nach Reinigung,

(vgl. Abb. 6)

dann entspricht die

Differenz L1 - L2 dem Grad der Verschmutzung und die

Differenz L3 - L2 dem Grad der Reinigung.

Der Quotient (L3 - L2) : (L1 - L2) entspricht dem Reinigungsfaktor. Dieser wird mit 100 multipliziert und als Prozentwert angegeben, entsprechend der Formel nach Schrader (1990)¹⁰:

$$\frac{W - L}{A - L} \times 100$$

W = Farbe des Testareals nach der Waschung

L = Farbe des Testareals nach Anschmutzung

A = Farbe des Testareals vor der Anschmutzung

Das ausführliche Protokoll der Pilotstudie wurde an den 2. Zwischenbericht angehängt.

3.4.4. Protokoll zur Beurteilung der Irritationswirkung der Hautreiniger

Das Protokoll wurde, wie das zur Beurteilung der Reinigungswirkung, durch die Arbeitsgruppe in Jena entwickelt.

3.4.4.1. Vorbereitung

Die klinische Beurteilung und die hautphysiologischen Ausgangsmessungen auf den Waschfeldern (visueller Score, Messung des transepidermalen Wasserverlustes TEWL, der Stratum corneum-Hydratation mittels Corneometrie, Erythemquantifizierung mittels Chromametrie) erfolgen nach Akklimatisierung der Probanden im Untersuchungsraum (in der Pilotstudie betrug die Dauer 20 min., in der Multicenterstudie 30 min., Temperatur 21 ± 1 Grad; RLF $45 \pm 5\%$). In dieser Zeit werden insgesamt 6 Testfelder an beiden Unterarmen (volar) am sitzenden Probanden markiert.

Im Anschluss an die Ausgangsmessungen erfolgt das Anbringen der Waschkammern. In jede Waschkammer werden definierte Volumina (V) des Reinigers (V=0,3mL) und von Wasser (V=0,7mL) eingegeben und die Haut für 120s bei 150g und 100 Umdrehungen pro Minute im Waschapparat gewaschen. Die Einstellungen entsprechen hierbei denen der Waschversuche (siehe 3.4.3.). In einem Kontrollfeld wird anstelle des Hautreinigers eine äquivalente Menge Wasser appliziert. Ein zusätzliches unbehandeltes Messfeld am distalen Oberarm wird mitgemessen als weiteres Kontrollfeld (keinerlei Waschvorgänge) und dient als Qualitätskontrolle für die hautphysiologischen Messungen (Ausschluss relevanter exogener und endogener Einflussfaktoren). **Während der Irritationsversuche wird keine Anschmutzung durchgeführt.** Die Reiniger werden den Waschfeldern randomisiert zugeordnet (permutierende Randomisierung).

Der Waschversuch wird pro Proband über 4 Tage 3mal täglich mit Abständen von 120 ± 30 Minuten durchgeführt (Montag bis Donnerstag). Jeweils täglich von Montag bis Freitag erfolgt vor der ersten Applikation eine visuell-klinische Bewertung der Irritation, so dass im Falle nicht erwarteter stärkerer Reaktionen (Irritationsscore in einem oder mehreren Parametern = 3) vorzeitig abgebrochen werden kann. In diesem Fall erfolgen die Abschlussbewertungen und -messungen am darauf folgenden Morgen. An den Folgetagen werden nur in dem entsprechenden Feld fehlende Werte als m. v., „missing values“ dokumentiert. Ferner werden an allen Tagen einschließlich Tag 5 die genannten hautphysiologischen Messungen

durchgeführt.

3.4.4.2. Quantifizierung der kumulativen Irritation

Klinische Beurteilung der Haut

Zur klinischen Beurteilung der kumulativen Irritationswirkung kommt der folgende visuelle Score zur Anwendung (ESCD Score für kumulative Irritation¹⁸):

Erythem – **0**: keines, **0,5**: sehr schwach / fraglich, **1**: schwach, fleckförmig oder diffus, **2**: mäßig, **3**: deutlich

Trockenheit / Oberfläche – **0**: keine Reaktion, **0,5**: glänzende Oberfläche, **1**: leichte Rauigkeit / Trockenheit und / oder Texturveränderung, **2**: mäßige Rauigkeit / Trockenheit, **3**: deutliche Rauigkeit / Trockenheit

Schuppung – **0**: keine, **1**: angedeutet / leicht, **2**: mäßig, **3**: deutlich, große Schuppen

Ödem – **0**: kein, **1**: angedeutet / leicht, **2**: mäßig, **3**: deutlich

Fissuren – **0**: keine, **1**: feine / angedeutete, **2**: breite, **3**: deutliche Fissurenbildung mit Hämorrhagie und / oder Exsudation

Bei Erreichen eines Wertes von 3 in einem oder mehreren Einzelkriterien wird die Irritation im Feld vorzeitig beendet.

Hautphysiologische Messmethoden

Alle hautphysiologischen Messungen werden den Qualitätsstandards unter Beachtung der in der Literatur in den einschlägigen Guidelines¹⁸⁻²⁰ genannten Bedingungen unterworfen. Die Messungen finden nach mindestens 20-minütiger Akklimatisation (in der Multicenterstudie nach 30 Minuten) an die standardisierten Klimabedingungen (21 ± 1 Grad C, RLF $45\% \pm 5$) im Messlabor unter ungestörten Bedingungen statt und werden innerhalb einer Versuchsserie stets von demselben Untersucher durchgeführt. Der Einhaltung der Klimabedingungen wird hohe Priorität eingeräumt. Diese werden mittels Datenlogger kontinuierlich dokumentiert. Hautphysiologische Geräte werden den Erfordernissen und Gerätevorschriften entsprechend kalibriert. Die Messergebnisse werden entweder elektronisch erfasst und gespeichert bzw. in Papierbögen dokumentiert. Die weitere Auswertung der in

der Pilotstudie erhobenen Daten erfolgte unter Verwendung von Excel und SPSS (Version 16.0). Bei multiplen Paarvergleichen (entweder parametrische Tests bei Normalverteilung oder nicht-parametrische Testprozeduren) wurde eine α -Adjustierung nach Holm-Bonferroni durchgeführt.

Für die Messungen werden folgende Geräte verwendet:

TEWL

- Tewameter MPA9/TM 300 (Fa. Courage & Khazaka, Köln) Zweifachmessung pro Feld, Verwendung des arithmetischen Mittelwertes für Endberechnungen, im Rahmen von Regressionsanalysen (Multicenterstudie) Verwendung der Einzelwerte

Corneometrie

- MPA9/Corneometer[®] CM 825 (Fa. Courage & Khazaka) Dreifach-Messung pro Feld, Verwendung des arithmetischen Mittelwertes für Endberechnungen, im Rahmen von Regressionsanalysen (Multicenterstudie) Verwendung der Einzelwerte

Chromametrie

- Chromameter[®] CR 300 (Minolta, Japan) Dreifach-Messung pro Feld, Verwendung des arithmetischen Mittelwertes für Endberechnungen, im Rahmen von Regressionsanalysen (Multicenterstudie) Verwendung der Einzelwerte

Das Chromameter wurde sowohl für die Irritationsmessung (a^* -Werte) als auch für die Waschversuche (L^* -Wert) verwendet.

Das ausführliche Protokoll dieses Teils der Pilotstudie wurde ebenfalls an den 2. Zwischenbericht angehängt (s. o.)

3.4.5. Ergebnisse der Pilotstudie

3.4.5.1. Beurteilung der Reinigungswirkung

Quantifizierung und Qualitätskontrolle der Anschmutzung

Von jedem Schmutz wurden 144 Wertedrillinge (entspricht der Gesamt-Anzahl der den Waschversuchen unterzogenen Probanden) ermittelt. Von jedem Wertedrilling wurde der Variationskoeffizient errechnet. Es lagen schlussendlich von jedem Schmutz 144 Variationskoeffizienten vor, die gemittelt wurden. In der monozentrischen Pilotstudie lag der Variationskoeffizient unter 5%.

Auf Anregung des Forschungsbegleitkreises wurden auch die Variationskoeffizienten der L*-Werte nach standardisierter Reinigung mit den verschiedenen Standardreinigern ermittelt. Auch diese berechneten sich aus jeweils drei Messwerten eines Messfeldes. Da die Flächen durch die verschiedenen Reiniger unterschiedlich effektiv (und damit je weniger effektiv, desto ungleichmäßiger) gereinigt wurden, wurde für jeden Handreiniger und jeden Modellschmutz ein eigener Variationskoeffizient ermittelt. Jedem gemittelten Variationskoeffizienten lagen 24 Probandendatensätze zu Grunde. Variationskoeffizienten > 5% fanden sich bei dem Modellschmutz Typ „Salbe“ nach Reinigung mit Wasser. Die vom Modellschmutz „Acryllack“ gereinigten Felder erwiesen sich ebenfalls als inhomogen gereinigt mit hohen Variationskoeffizienten (bis 14,2% nach Reinigung mit Handreiniger „Spezialverschmutzungen“). Allein die Reinigung mit lösemittelhaltigem Handreiniger hinterließ eine relativ homogen gereinigte Fläche, die ähnliche Variationskoeffizienten wie die anderen Standardschmutze aufwies.

An insgesamt 8 Probanden wurde berechnet, wie viel Schmutz nach dem komplexen Anschmutzungsvorgang auf den Unterarmen haften bleibt. Hierzu wurde die Gesamtmenge des aufzutragenden Schmutzes bestimmt. Des Weiteren erfolgte eine Massebestimmung der über den Messingroller geklebten Paketfolie vor und nach Anschmutzungsvorgang. Selbiges erfolgte mit dem Zellstopftupfer, der während der Anschmutzung Verwendung fand. Somit wurden die an Klebeband und Tupfer haftenden Schmutzmassen errechnet und schließlich von der Ausgangsmasse abgezogen. In Abhängigkeit vom betrachteten Modellschmutz betrug die relative Auftragsmasse zwischen 43% (W/O-Creme) und 76% der Ausgangsmenge. Im Umkehrschluss gehen somit zwischen 57% und 24% des Schmutzes durch den Anschmutzungsprozess verloren.

Reinigungsfaktoren der Modellreiniger bezogen auf die Modellschmutze

Für jeden der Standardschmutze und Standardreiniger wurden Reinigungsfaktoren ermittelt, die Aufschluss darüber geben, wie gut ein bestimmter Reiniger die Haut von einem bestimmten Schmutz reinigt. Dabei bedeutet ein Reinigungsfaktor von 100%, dass der L*-Wert nach Reinigung demjenigen vor Anschmutzung entsprach und die Haut somit vollständig vom Schmutz befreit wurde, während ein Reinigungsfaktor von 0% bedeutet, dass der L*-Wert sich nach Reinigung gegenüber dem Anschmutzungszustand nicht verändert hat und somit überhaupt keine Reinigung stattgefunden hat.

Der in der Pilotstudie angegebene Reinigungsfaktor eines Modellreinigers stellt den Mittelwert aus den Reinigungsfaktoren, die an 24 Probanden ermittelt wurden, dar. Pro Proband konnte der Reinigungsfaktor für alle vorliegenden Standardschmutze bestimmt werden. Da der Anschmutzungsvorgang zeitaufwendig ist, konnten nur 4 Probanden pro Tag untersucht werden. Insgesamt wurden 144 Probanden den Waschversuchen unterzogen (entspricht 36 Test-Tagen).

Die ermittelten Reinigungsfaktoren der Pilotstudie, aber auch die der auf diese folgenden Validierungs-Multicenter-Studie, sind in Tab. 3 (Anhang 2) wiedergegeben.

Die schwächsten Reinigungseigenschaften wies erwartungsgemäß Wasser auf, welches als „Kontrollreiniger“ mitgetestet wurde. Es zeigt dennoch ein gutes Reinigungsvermögen gegenüber den Modellschmutzen „Mascara“ (RF=82%) und „Disperslack“ (RF=87%). Letzteres ist überraschend, war der „Dispersionslack“ ursprünglich als stark haftender Modellschmutz entwickelt worden. Nach Anfönen bildet dieser einen Film, der sich wie ein Heftpflaster von der Haut abziehen lässt, oder mechanisch abgeschilfert werden kann. Insofern hängt die Ablösung dieses Schmutzes im Versuchsmodell unter Verwendung des Hautwaschapparates stark von mechanischen Faktoren (Friktion) ab. Dementsprechend ließ sich der angetrocknete „Dispersionslack“ auch mit sämtlichen anderen Standardreinigern problemlos abtragen (RF zwischen 87 und 100%). Anders gelagert war dies bei dem Modellschmutz Typ „Acryllack“. Dieser führte zu fast ausschließlich niedrigen Reinigungsfaktoren. Dabei vermochte auch der eigentlich für „Acryllack“ entwickelte Handreiniger für Spezialverschmutzungen den Lack nur zu 36% zu entfernen. Auch der reibekörperhaltige Reiniger zeigte keine höheren Reinigungseigenschaften.

Allein der lösemittelhaltige Reiniger reinigte mit einem Reinigungsfaktor von 95% die Haut beinahe komplett.

Im Gegensatz zum Modellschmutz „Acryllack“ ließ sich „Mascara“ durchweg gut entfernen. Die Reinigungsfaktoren lagen – abgesehen von Wasser – bei allen Standardreinigern über 90%.

Die Reinigungseigenschaften der lipophilen Modellschmutze stellten sich differenzierter dar. Weder „W/O-Creme“, noch „Salbe“, noch „Altöl“ erzielten mit Wasser, Handreiniger „Atopiker“ oder Handreiniger „Standard“ RF über 70%. Bei den Lösemittel- bzw. reibekörperhaltigen Handreinigern waren die RF dagegen höher. Den höchsten RF erzielte der Handreiniger „Spezialverschmutzungen“.

Die Reinigungsfaktoren zeigten insgesamt keine völlige Kongruenz für die während der Entwicklung der Standardreiniger vorgenommenen Zuordnungen zu den Modellschmutzen. Daher wurden die Zuordnungen nachträglich gemäß den Ergebnissen modifiziert (siehe Multicenterstudie).

3.4.5.2. Beurteilung der Irritationswirkung

Ziel der Untersuchung war es, das kumulative Irritationspotential der Handreiniger zu ermitteln und hieraus eine Irritationskennzahl zu entwickeln.

Pro Woche konnten maximal 4 Probanden untersucht werden. Insgesamt wurden 25 Probanden über je 5 Tage untersucht (pro Woche 4 Probanden). Die Irritationswirkung wurde mittels Corneometrie, Chromametrie und Tewametrie (tägliche Messung) objektiviert. Der Wasch- / Irritationsversuch erfolgte nur an den ersten 4 Tagen.

Da erwartungsgemäß nur subklinische Irritationsgrade induziert wurden, zeigten sich kaum Veränderungen im klinischen visuellen Score und in den chromametrischen Daten (a^* -Werte). Es kam jedoch zu signifikanten Anstiegen des transepidermalen Wasserverlustes über die Zeit und zu einer Abnahme der Stratum corneum-Hydratation. Der TEWL erwies sich als sensitivster Parameter mit dem besten Diskriminierungsvermögen für die Reiniger hinsichtlich ihres Irritationspotentials. Die Ergebnisse des TEWL werden daher ausführlicher dargestellt.

Transepidermaler Wasserverlust

Die TEWL-Werte an Tag 1 (Ausgangswerte) unterschieden sich zwischen den verschiedenen Reiniger-Feldern nicht signifikant (Friedman Test, $p = 0,086$).

Abb. 7 (Anhang 1) zeigt den Anstieg des TEWL über den 5-tägigen Versuchszeitraum der kumulativen Irritationstestung. Die mitlaufende Leerkontrolle zeigte keinen Anstieg des TEWL über die Zeit. Repetitive Waschversuche allein mit Wasser führten zu einem leichten Anstieg des TEWL, am ehesten bedingt durch die mechanische Komponente des Waschvorgangs. Sämtliche Standardhandreiniger induzierten einen deutlicheren Anstieg des TEWL als Wasser.

Abbildung 8 (Anhang 1) stellt die Veränderungen des TEWL mit den verschiedenen Standardreinigern an Tag 5 nach Irritation im Vergleich zu den Ausgangswerten an Tag 1 dar. Den deutlichsten TEWL-Anstieg induzierten die lösemittel- und reibekörperhaltigen Handreiniger sowie der Handreiniger „Standard“. Die betreffenden Anstiege unterschieden sich jedoch nicht signifikant voneinander (Friedman Test, $p=0,209$), die betreffenden Handreiniger zeigten damit ein ähnliches Irritationsverhalten.

Der TEWL-Anstieg dieser Handreiniger unterschied sich jedoch signifikant vom TEWL-Anstieg beim Handreiniger „Atopiker“ und bei Wasser (Wilcoxon Test, $p<0,005$). Die durch den Handreiniger „Atopiker“ bzw. Wasser induzierten TEWL-Anstiege unterschieden sich demgegenüber nicht signifikant voneinander (Wilcoxon Test, $p=0,115$), wohl aber unterschied sich der durch Handreiniger „Atopiker“ bzw. Wasser hervorgerufene TEWL-Anstieg signifikant im Vergleich zur (unbehandelten) Kontrolle (Friedman Test, $p=0,00012$). Die Signifikanzen bestätigten sich nach α -Adjustierung nach Holm-Bonferroni.

Da der TEWL-Anstieg über 5 Tage nicht zwischen den lösemittel- und reibekörperhaltigen Handreinigern differenzieren konnte (im Sinne signifikanter Unterschiede), wurde zusätzlich berechnet, ab welchem Tag der Anstieg jeweils erstmals signifikant wurde im Vergleich zur Ausgangsmessung an Tag 1. Die Anwendung der reibekörperhaltigen Handreiniger („Handreiniger für Spezialverschmutzungen“, „Handreiniger mit Reibekörper“) führte bereits am 2. Tag zu einem signifikanten TEWL-Anstieg, währenddessen der Handreiniger mit Lösemittel und der Handreiniger „Standard“ erst am 3. Tag einen signifikanten Anstieg des TEWL bewirkten. Somit ergibt sich folgende Rangfolge hinsichtlich der Irritationswirkung der Handreiniger (von „am deutlichsten“ zu „am schwächsten“):

1. **Handreiniger für Spezialverschmutzungen, Handreiniger mit Reibekörpern**
2. **Handreiniger mit Lösemittel, Standardhandreiniger**
3. **„Atopischer“ Handreiniger, Wasser**

Die relativen Anstiege, bezogen auf den Ausgangs-TEWL (Quotient aus dem TEWL-Anstieg und dem Ausgangs-TEWL an Tag 1), wurden als *Irritationskennzahl* verwendet. Die Irritationskennzahlen sind in Tabelle 4 (Anhang 2) wiedergegeben.

Irritationskennzahl und Reinigungsfaktor bieten zusammen eine Grundlage zur Gesamtbeurteilung der Hautreiniger hinsichtlich der Wirksamkeit in Bezug zur Hautverträglichkeit. Ein optimaler Hautreiniger besitzt einen hohen Reinigungsfaktor bei möglichst niedriger Irritationskennzahl. Dies erfüllen für die verschiedenen Modellschmutze folgende Modellhandreiniger am besten:

Mascara:	Wasser, Handreiniger „Atopiker“
Altöl:	Handreiniger „Atopiker“
W/O-Creme:	Handreiniger „Spezialverschmutzungen“
Salbe:	Handreiniger „Spezialverschmutzungen“
Disperslack:	Handreiniger „Atopiker“
Acryl-Lack:	Handreiniger „Lösemittel-haltig“

Die Stratum corneum-Hydratation (**Corneometrie**) nahm über die Versuchsdauer bei einigen Handreinigern signifikant ab, dies betraf besonders die lösemittel- und/oder reibkörperhaltigen Handreiniger. Insgesamt zeigten sich allerdings nur wenige signifikante Unterschiede zwischen den Reinigern (Wilcoxon Test, Friedman Test, t-Test, α -Adjustierung nach Holm und Bonferroni, Daten daher nicht aufgeführt), sodass die Corneometrie als Grundlage einer Irritationskennzahl weniger geeignet ist. Die **Chromametrie** ergab während des Irritationsversuches keine nennenswerten Anstiege der a^* -Werte, so dass auch diese Methode für die Ermittlung einer Irritationskennzahl ungeeignet ist.

3.5. ARBEITSPAKET 3b

Am Ende von Arbeitspaket 3b stand die Multicenterstudie. Im Vorfeld wurde das in Arbeitspaket 3a entwickelte Testmodell nochmals in Jena monozentrisch überprüft,

indem die Testabläufe mit einzelnen Handreinigern und Modellschmutzen wiederholt und mit den Vorwerten sowie Ergebnissen der Testung zweier kommerzieller Handreiniger verglichen werden. Durch die Arbeitsgruppe Osnabrück wurden zeitgleich die Ergebnisse von 2 baugleichen Hautwaschapparaten und an den 3 Wascheinheiten eines Apparates untereinander verglichen, um im Hinblick auf die geplante Multicenterstudie zu untersuchen, inwieweit die Prototypen vergleichbare Wascheigenschaften aufweisen.

3.5.1. Monozentrische Validierung der Pilotstudie (Jena)

3.5.1.1. Waschversuche

Die Wiederholung der Waschversuche an ausgewählten Handreinigern ergab vergleichbare Werte (getestet wurden jeweils 20 Probanden, ansonsten identisches Protokoll wie in Arbeitspaket 3a). Für die statistische Auswertung kam das Programm SPSS (Version 19) zur Anwendung. Bei Normalverteilung der Reinigungsfaktoren wurde der t-Test eingesetzt, bei fehlender Normalverteilung der Wilcoxon-Test (verbundene Stichproben) oder Mann-Whitney-U-Test (nicht verbundene Stichproben). Zusätzlich wurde die α -Adjustierung nach Holm und Bonferroni angewendet.

Überprüft wurden die Reinigungsfaktoren des Handreinigers „Atopiker“ auf den hydrophilen Modellschmutz Typ „Mascara“ (Pilotstudie: 0,95; Wdh. 0,97; Unterschied statistisch signifikant, Mann-Whitney-U-Test: $p=0,024$) und auf den pastösen Modellschmutz Typ „Altöl“ (Pilotstudie: 0,7; Wdh. 0,72; t-Test: $p=0,536$) sowie die Reinigungsfaktoren des Handreinigers „Standard“ auf den lipophilen Modellschmutz Typ „W/O-Creme“ (Pilotstudie: 0,55; Wdh. 0,68; Unterschied statistisch signifikant, Mann-Whitney-U-Test: $p=0,002$) und den pastösen Modellschmutz Typ „Altöl“ (Pilotstudie: 0,56; Wdh. 0,6; Mann-Whitney-U-Test: $p=0,239$).

Daneben wurden die Modell-Handreiniger mit 2 gängigen kommerziellen Reinigungsprodukten mit Auslobung im entsprechenden Marktsegment verglichen (Spezifikation im 3. Zwischenbericht).

Der atopische Handreiniger wurde mit 2 als mild beworbenen kommerziellen Reinigungsprodukten verglichen. Reiniger 1 zeigte eine ähnliche Zusammensetzung wie der Handreiniger „Atopiker“ und einen beinahe identischen Reinigungsfaktor (RF=0,98). Dasselbe traf für den Reiniger 2 zu (RF=0,97). Die Unterschiede zu dem parallel getesteten Handreiniger „Atopiker“ waren nicht signifikant (Wilcoxon-Test: $p_1=0,672$; $p_2=0,794$). Dagegen reinigten die kommerziellen Reiniger den pastösen

Modellschmutz Typ „Altöl“ signifikant schlechter als der Handreiniger „Atopiker“ (Reinigungsfaktor bei beiden kommerziellen Reinigern 0,51; Wilcoxon-Test: $p_1=0,001$; $p_2<0,001$). Dies war insofern erwartet worden, als dass milde Handreiniger nicht für pastöse Schmutze ausgelobt sind.

Der Handreiniger „Standard“ wurde ebenfalls mit 2 vergleichbaren, kommerziellen Reinigungsprodukten verglichen. Der pastöse Modellschmutz Typ „Altöl“ wurde durch beide kommerziellen Reiniger (Reinigungsfaktoren 0,49 und 0,5) weniger gut gereinigt als durch den parallel getesteten Handreiniger „Standard“ (RF=0,6), wobei nur für einen der kommerziellen Reiniger die Unterschiede statistisch signifikant waren ($p_1=0,0505$ [t-Test], $p_2=0,048$ [Wilcoxon-Test]).

Dagegen wurde der lipophile Modellschmutz Typ „W/O-Creme“ nur durch einen der beiden kommerziellen Reiniger (RF=0,61) signifikant schlechter gereinigt als durch den Handreiniger „Standard“ (RF=0,68, Wilcoxon-Test: $p=0,014$). Der zweite kommerzielle Handreiniger wies einen Reinigungsfaktor von 0,6 auf, dieser Unterschied war nicht signifikant (t-Test: $p=0,163$).

Sämtliche Reinigungsfaktoren sowohl der Pilotstudie als auch der Validierungsstudie sind in Tab. 3 (Anhang 2) wiedergegeben.

Wie in der Pilotstudie wurden Daten zur Qualitätskontrolle erhoben, die Variationskoeffizienten lagen hier geringfügig höher als in der Pilotstudie (max. 6,08), jedoch stets deutlich unter 10%.

3.5.1.2. Irritationsversuche

Für die statistische Auswertung kam das Programm SPSS (Version 19) zur Anwendung. Bei Normalverteilung wurde der t-Test benutzt, bei fehlender Normalverteilung der Wilcoxon-Test (verbundene Stichproben) oder Mann-Whitney-U-Test (nicht verbundene Stichproben). Zusätzlich wurde die α -Adjustierung nach Holm und Bonferroni angewendet. Verglichen mit den Ergebnissen der Pilotstudie zeigten sich bei der Wiederholung der Versuchsreihe mit „atopischem“ Handreiniger und Handreiniger „Standard“ etwas geringere Irritationseffekte. Während der Handreiniger „Atopiker“ in den Voruntersuchungen zu einem Anstieg des TEWL um 1,9 führte, fiel dieser Unterschied in der Nachtestung deutlich geringer aus ($\Delta\text{TEWL}=0,1$) und war statistisch signifikant im Vergleich zur Vormessung (Mann-Whitney-U-Test: $p=0,039$). Der Handreiniger „Standard“ erreichte in der

Wiederholungstestung einen Δ TEWL von 3,3 (entspricht 53%), zuvor betrug dieser 4,4. Dieser Unterschied war mit $p=0,11$ (Mann-Whitney-U-Test) nicht signifikant.

Im Vergleich mit den kommerziellen Reinigern zeigte der eine der beiden als mild ausgelobte Reiniger einen TEWL-Anstieg um 133% des Ausgangswertes (passend dazu bot das klinische Bild ein Erythem mit glänzender Textur). Dieser Anstieg war signifikant höher als der durch den anderen kommerziellen Reiniger (Δ TEWL=1,9 [entspricht 30% des Ausgangswertes]; Wilcoxon-Test: $p=0,0001$) oder den Handreiniger „Atopiker“ hervorgerufene Anstieg (Wilcoxon-Test: $p=0,0001$). Auch der mildere kommerzielle Reiniger zeigte einen signifikant höheren Anstieg als der Handreiniger „Atopiker“ (t-Test: $p=0,015$).

Die kommerziellen Äquivalente zum Handreiniger „Standard“ boten keine signifikant unterschiedlichen Δ TEWL-Werte als der Handreiniger „Standard“ selbst (Wilcoxon-Test; $p_1=0,083$; t-Test: $p_2=0,028$ [nicht signifikant nach Adjustierung nach Bonferroni]). Beide kommerziellen Reiniger unterschieden sich voneinander nicht signifikant (t-Test: $p=0,643$).

Neben dem statistischen Vergleich der verschiedenen Testreihen wurden auch die TEWL-Werte von Tag 1 und Tag 5 miteinander verglichen. Der Unterschied war stets signifikant. Eine Ausnahme bildete die Wiederholungsmessung des Handreinigers „Atopiker“ (Wilcoxon-Test: $p=0,161$) und der Kontrolle, welche als Leermessung mitgeführt wurde (t-Test: $p=0,241$). Die Ergebnisse der Irritationstestung sind in Abb. 9 (Anhang 1) visualisiert.

3.5.2. Monozentrische Validierung des Hautwaschapparates (Osnabrück)

Ziel der In-vivo-Validierung der Hautwaschapparate war es zu untersuchen, ob unter gleichen Bedingungen (gemäß Anleitung) die drei Wascheinheiten innerhalb eines Hautwaschapparates die gleiche Reinigungswirkung erzielen, und ob die Wascheinheiten von zwei verschiedenen, baugleichen Hautwaschapparaten ebenfalls vergleichbare Waschergebnisse produzieren. Ferner sollte untersucht werden, inwieweit unterschiedliche Parameter-Einstellungen am Hautwaschapparat unterschiedliche Reinigungseffekte auf der Haut haben.

Es wurden 10 Probanden für zweimal eine Stunde an zwei verschiedenen Studientagen einbestellt.

Die Messungen erfolgten nach demselben Protokoll wie unter Arbeitspaket 3a geschildert. Unterschiede bestanden in der Entfernung des Schmutzüberstandes von den angeschmutzten Testfeldern (Auflage eines einlagigen Kosmetiktuchs und

Andrücken desselben durch einmaliges Auf- und Abrollen des Rollers). Zusätzlich zu den in Jena gewählten Einstellungen des Hautwaschapparates (Design A: 120s Waschzeit, 150g Auflagegewicht, 100U/min) kam ein Design mit modifizierten Einstellungen zur Anwendung (Design B: 60s Waschzeit, 75g Auflagegewicht, 50U/min). In die Apparate-Validierung wurden exemplarisch der pastöse Modellschmutz Typ „Altöl“ und der Hautreiniger „Standard“ einbezogen. Die Zuordnung der Studiendesigns auf den rechten oder linken Arm des Probanden erfolgte teilrandomisiert.

Auswertung

Die Auswertung erfolgte deskriptiv und analytisch mit dem Statistikprogramm „PASW statistics 18.0 (Predictive Analysis Soft Ware; Fa. SPSS inc.)“.

Die Analysen, ob sich die Basiswerte und Werte nach Anschmutzung zwischen den Testfeldern unterschieden und ob sich der Hautwaschapparat, die Wascheinheit oder das Design auf den Reinigungseffekt auswirkten, erfolgten mithilfe von dreifaktoriellen Varianzanalysen (Hautwaschapparat, Design, Unit) mit Messwiederholung. Die Normalverteilungsvoraussetzung wurde mithilfe des Shapiro-Wilk-Tests überprüft und war gegeben. Die Sphärizität (Homogenität der Varianzen) wurde mit dem Mauchly-Test evaluiert^{21,22}.

Die chromametrischen L*-Werte der Hautfarbe vor der Anschmutzung lagen bei allen Testfeldern im Mittel bei ca. $67 \pm 2,4$ und nach Anschmutzung um 39 ± 3 .

Die Variationskoeffizienten (= relative Standardabweichung) der Hautfarbe vor Anschmutzung lagen im Mittel bei 3,6% relativer Standardabweichung. Nach Anschmutzung wurden im Mittel Variationskoeffizienten um 7% errechnet.

Die Basiswerte waren untereinander nicht signifikant verschieden. In der dreifaktoriellen Varianzanalyse (Hautwaschapparat, Design, Unit) mit Messwiederholung zeigten sich keine signifikanten Effekte. Damit waren die Voraussetzungen für die Testfeldanschmutzung erfüllt.

Die L*-Werte nach Anschmutzung waren ebenfalls untereinander nicht signifikant verschieden. In der dreifaktoriellen Varianzanalyse (Hautwaschapparat, Design, Unit) mit Messwiederholung zeigten sich keine signifikanten Effekte.

Die L*-Werte der Restverschmutzungen auf den Testfeldern nach erfolgter Reinigungsprozedur betrugen im Design A 56 ± 4 und im Design B 52 ± 4 .

Im Rahmen der statistischen Analyse zeigte die Varianzanalyse nur einen Effekt, nämlich den des Einflusses des Designs (A und B). Dieser bestätigte die Hypothese, dass sich das Design (Waschleistung) auf den Reinigungseffekt auswirkt (vgl. Tab. 8). Alle anderen Effekte waren nicht signifikant.

Durch den direkten Vergleich der Variationskoeffizienten beider Studiendesigns wird deutlich, dass der Waschvorgang, wenn er länger andauert und einen erhöhten Andruck und eine erhöhte Umdrehungszahl pro Minute beinhaltet (Design A), weniger Variation erzeugt und das Waschergebnis somit als homogener zu bewerten ist. Für Folgestudien wurden demzufolge höhere Parametereinstellungen empfohlen. Die Ergebnisvariationen im Reinigungseffekt wurden hauptsächlich durch die Anschmutzung erzeugt. Die Reinigungseffekte zwischen zwei verschiedenen Hautwaschapparaten mit jeweils drei Units waren vergleichbar (nicht signifikant unterschiedlich). Lediglich die Parametereinstellungen der Hautwaschapparate zeigten einen Effekt, der zu erwarten war.

Insgesamt wurden die Voraussetzungen für einen multizentrischen Einsatz des Hautwaschapparates anhand der Ergebnisse als erfüllt betrachtet.

Die Langfassung dieser Validierungsstudie befindet sich im Anhang 3.

3.5.3. Multicenterstudie

Die Ergebnisse der beiden monozentrischen Validierungsstudien veranlassten die Mitglieder des forschungsbegleitenden Arbeitskreises bei der vertragsgemäß vorgesehenen, diesbezüglichen Abstimmung, zu einer Zustimmung zur Durchführung der im Projektantrag in Aussicht gestellten Multicenterstudie (Jena-Osnabrück-Heidelberg). Diese hatte das Ziel, die Ergebnisse der 5 verschiedenen Modellreiniger hinsichtlich ihres Irritationspotentials zu validieren und die Reproduzierbarkeit der Methode zu untersuchen. Ferner sollten die Ergebnisse hinsichtlich der Reinigungswirkung der 5 Modell-Handreiniger validiert werden und insgesamt die Transferfähigkeit des Testmodells überprüft werden.

3.5.3.1. Material und Methoden der Multicenterstudie

Die Universitäten Osnabrück, Heidelberg und Jena nahmen als Testzentren teil. Darüber hinaus hatte das Zentrum Heidelberg, in personeller Trennung, die Funktion des Datenmanagements und der Auswertung inne. Dies beinhaltete die biometrische Fallzahlschätzung, Erstellen von Randomisierungsplänen, CRF, die elektronische Dateneingabe aus den pseudonymisierten CRF, sowie die statistische Auswertung

und den biometrischen Bericht. Das Studienprotokoll wurde in Anlehnung an die Protokolle der monozentrischen Pilotphase in Jena in enger Abstimmung mit den Projektpartnern erstellt. Die Multicenterstudie gliederte sich zeitlich in eine Planungsphase (November 2010), eine Durchführungsphase (17.01.- 18.02.2011) und eine anschließende Auswertungsphase. Vor der Durchführungsphase fand eine aktive Schulung der Studienteams in Bezug auf die Studienprozeduren am 02. Dezember 2010 in Jena statt. Die Ergebnisse der Multicenterstudie wurden dem Forschungsbegleitkreis am 28.06.2011 in Jena präsentiert. **Die Langfassung des biometrischen Berichts findet sich in Anhang 4.**

Gemäß der biometrischen Fallzahlschätzung wurde die für Testung des Reinigungs- und Irritationspotentials erforderliche Fallzahl bei 3 Zentren, einer Power von 80%, einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% ($p < 0,05$) und unter der Annahme einer mittleren Effektstärke, auf insgesamt 48 Probanden berechnet (1-faktorielle Varianzanalyse). Pro Zentrum mussten somit 16 Probanden eingeschlossen werden. Im Falle von Drop-outs wurden pro Zentrum eine Maximalzahl von 2 Drop-outs als akzeptabel angesehen. In jedem Zentrum war die Teilnahme von Probanden mit einem Atopiescore nach Diepgen et al. von >8 auf maximal 2 Teilnehmer beschränkt.

Die erhobenen Messparameter / Daten wurden in Heidelberg in einer Microsoft Access[®] Datenbank erfasst. Um eine fehlerhafte Erfassung auszuschließen, wurden Algorithmen verwendet, die schon während der Eingabe die einzelnen Datensätze auf Plausibilität prüften. Im Zentrum Heidelberg wurden die Messwerte des „The Multiprobe Adapter Systems MPA[®]“ der Firma Courage & Khazaka (Corneometer[®] CM 825 und Tewameter[®] TM 300) mittels der vorhandenen Schnittstelle direkt in die Datenbank transferiert und den manuell erfassten Daten (Chromametrie und Demographie) zugeordnet. Die Daten aus Jena und Heidelberg wurden doppelt erfasst und auf Übereinstimmung geprüft. Von den erfassten Datensätzen wurden Ausdrucke angefertigt, die zur Endkontrolle nochmals mit den Originalbögen gegengeprüft wurden.

Alle statistischen Analysen wurden mit Prozeduren der SAS[®] 9.2 Software durchgeführt. Dabei kamen neben dem SAS Base[®] Produkt^{23,24} auch die Produkte SAS/Stat[®] ²⁵ und SAS/Graph[®] ^{26,27} zum Einsatz. Da einfaktoriell drei Zentren miteinander zu vergleichen sind, wurden gefundene Zentrumsunterschiede mit Anpassungen nach Bonferroni weiter aufgeschlüsselt ²⁸.

Jedes Zentrum untersuchte die Irritationswirkung sämtlicher Hautreiniger. Bei der Testung der Reinigungseffekte musste eine Auswahl getroffen werden, um den Umfang der Untersuchungen überschaubar zu gestalten. Kommerzielle Reinigungsprodukte wurden nicht einbezogen.

Anhand der in Abschnitt 3a formulierten Zuordnungen von Modellschmutzen und Handreinigern wurden folgende Untersuchungspaare festgelegt:

- Untersuchung der Reinigungswirkung des Handreinigers „Atopiker“ auf den hydrophilen Modellschmutz Typ „Mascara“
- Untersuchung der Reinigungswirkung des Handreinigers „Standard“ auf den lipophilen Modellschmutz Typ „W/O-Creme“ und den pastösen Modellschmutz Typ „Altöl“
- Untersuchung der Reinigungswirkung des Handreinigers „Lösemittel-haltig“ auf den pastösen Modellschmutz Typ „Salbe“
- Untersuchung der Reinigungswirkung des Handreinigers „Reibemittel-haltig“ auf den filmbildenden Modellschmutz Typ „Disperslack“
- Untersuchung der Reinigungswirkung des Handreinigers „Spezialverschmutzung“ auf den filmbildenden Modellschmutz Typ „Acryl-Lack“

3.5.3.2. Ergebnisse: Überprüfung der Irritationsversuche

Plausibilitätstestung vor Auswertung: In Anlehnung an die Empfehlungen von Kuss²⁹ und die Auswertung von Schnetz³⁰ wurde zunächst jede individuelle Messreihe aus den 10 TEWL-Messungen (2 Messungen an 5 aufeinanderfolgenden Tagen) resp. den 15 Messungen für die Corneometrie und Chromametrie auf auffällige Einzelmessungen untersucht. Alle durch Proc ROBUSTREG²⁵ identifizierten Messreihen, die mindestens einen Ausreißer³¹ enthielten, wurden graphisch dargestellt²⁷ und in jedem Einzelfall anhand der Datenblätter und Aufzeichnungen auf Plausibilität geprüft. Nur in den Messreihen des TEWL wurden auf diese Weise 4 Einzelmessungen endgültig als Ausreißer identifiziert.

Für jede Messreihe wurde anschließend mit Proc REG eine lineare Regression berechnet. Damit wurde für jede Messreihe ein geschätzter Ausgangswert (Intercept der Regressionsgleichung) und durch $T_0 + 4 \cdot \beta$ (Steigung der Regressionsgeraden) der geschätzte Endwert bestimmt.

Die Plausibilitätsprüfung der so ermittelten T_0 - und T_4 -Werte führte wegen $T_0 < 1$ bei den TEWL-Messungen dazu, dass zwei Messreihen eliminiert werden mussten.

Testverfahren: Mit diesen durch lineare Regression geschätzten T_0 und T_4 -Werten wurden für alle Messreihen

- die absolute Differenz $\Delta TEWL = T_4 - T_0$,
- die relative Differenz $\Delta TEWL = \frac{T_4 - T_0}{T_0}$,
- die absolute Differenz **adjustiert auf den Verlauf der Kontrolle**
 $\Delta TEWL_{adj} = (T_4 - T_0) - (T_{4k} - T_{0k})$ und
- die relative Differenz **adjustiert auf den Verlauf der Kontrolle**
 $\Delta TEWL_{adj} = \frac{(T_4 - T_0) - (T_{4k} - T_{0k})}{T_0}$

berechnet.

Analog dazu wurden gleichfalls die Differenzen für die Schätzer der Messungen von Corneometrie und Chromametrie (a^* -Wert) bestimmt. Für diese Differenzen wurden dann die Verteilungen und Mittelwerte berechnet und varianzanalytisch mit Proc GLM²⁵ auf signifikanten Unterschied zwischen den Zentren getestet.

Ergebnisse Corneometrie: Die Verteilung der Mittelwert-Differenzen aller Reiniger zeigen zwischen den Zentren keine signifikanten Unterschiede. Wenn der Verlauf der Messungen im Kontrollfeld beim Vergleich der Reiniger zusätzlich berücksichtigt wird, ergeben sich ebenfalls keine Unterschiede zwischen den Zentren.

Ergebnisse Chromametrie: Die Schwankungsbreite der auf den Ausgangswert bezogenen Differenz ist sehr gering und für alle untersuchten Irritantien zwischen den Zentren nicht unterschiedlich. Adjustiert man die geschätzten Werte mit dem bei jedem Teilnehmer ermittelten Verlauf der Kontrolle, bleiben die Resultate in ihrer Aussage identisch, mit Ausnahme für den Spezialreiniger. Hier unterscheiden sich die Zentren auf dem Niveau $p < 0,01$.

Ergebnisse Tewametrie: Beim Vergleich der Mittelwerte des TEWL zwischen den Zentren wird im Kontroll-Feld ein Unterschied auf dem Niveau von $p < 0,05$ gefunden (für $\Delta TEWL$ und für $\Delta TEWL_{adj}$). Bei Wasser unterscheiden sich die Zentren ($\Delta TEWL$)

ebenfalls. Adjustiert man die gefundenen Mittelwerte der Zentren mit dem bei jedem Teilnehmer ermittelten Verlauf der Kontrolle, unterscheiden sich die Zentren bei keinem der Irritantien (auch nicht bei Wasser, wo ein geringer Unterschied für ΔTEWL gefunden wurde).

Zusammengefasst zeigt der TEWL die deutlichsten Unterschiede zwischen den Modell-Handreinigern und bestätigt sich deshalb als geeignetster Parameter, um für die verschiedenen Handreiniger einen Bereich festzulegen, in welchem das Irritationspotential zu erwarten ist. Für jedes der sechs Irritantien errechnet sich – bei Zusammenlegung der drei Test-Zentren – das nachfolgend benannte Irritationspotential, wenn Ausgangs- und Endwert aus den Messwerten durch lineare Regression geschätzt und mit den entsprechenden Werten des Kontrollfeldes adjustiert werden:

Die in der Multicenter-Studie gefundenen Irritationspotentiale bestätigen im Wesentlichen die Werte, die bereits in der Pilotphase ermittelt wurden (vgl. Tab. 4).

3.5.3.3. Ergebnisse: Überprüfung der Reinigungsversuche

Aus allen vorliegenden Messtriplets wurden Mittelwert

$$\bar{x} = \frac{x_1 + x_2 + x_3}{3},$$

Standardabweichung

$$\sigma = \sqrt{\frac{1}{3-1} \sum_{i=1}^3 (x_i - \bar{x})^2}$$

und der Variationskoeffizient

$$Vk = 100 * \frac{\sigma}{\bar{x}}$$

berechnet. Der Variationskoeffizient beschreibt die Homogenität der drei gemessenen L*-Werte, d.h. wie wenig sich die drei Messungen unterscheiden.

Parallel zum Vorgehen in der Pilotstudie wurden aus den so bestimmten L*-(Mittel)-Werten der unterschiedlichen Messzeitpunkte „Ausgangsmessung“ L_{vor} , „nach Anschmutzung“ L_{schmutz} und „nach Reinigung“ L_{nach} pro Teilnehmer und Messfeld die Zielvariablen

- Grad der Anschmutzung als Differenz $L_{\text{vor}} - L_{\text{schmutz}}$

- Grad der Reinigung als Differenz $L_{nach} - L_{schmutz}$
- Der Reinigungsfaktor als Quotient aus beiden und „nach Reinigung“

$$L_{nach}^{10}$$

$$RF = \frac{L_{nach} - L_{schmutz}}{L_{vor} - L_{schmutz}}$$

bestimmt.

Plausibilitätsüberprüfung: Zwei der $48 \cdot 6 = 288$ Messungen wurden nicht berücksichtigt, weil wegen technischen Defektes am Waschapparat das Messfeld nicht gereinigt wurde.

Homogenität der Anschmutzung (Variationskoeffizient): Die Homogenität des Schmutzauftrags unterliegt in und zwischen den Zentren einer deutlichen Variabilität. Durchwegs ist sie in den Zentren ohne Vorerfahrung größer als in Jena (Vgl. Abb. 10, Anhang 1). Trotzdem ist auch in Jena (rot) die Verteilung im Vergleich zur Pilotstudie (braun) unterschiedlich. Die Unterschiede sind für „Salbe“ $p < 0,05$; „Mascara“ $p < 0,01$; „Altöl“ $p < 0,05$ und „W-O Creme“ $p < 0,01$.

Aus dem 3. Zwischenbericht stammte die vorläufige Empfehlung, Messungen mit einem Variationskoeffizienten von >5 nicht zu berücksichtigen. Dass die Anschmutzung der komplizierteste Vorhang des Versuchs ist – auch bei hinreichender Vorerfahrung – zeigt auch der Vergleich mit Daten der Pilot-Studie. Würde die Empfehlung der Pilot-Studie $\text{varKoeff} < 5$ vorausgesetzt, müssten je nach Schmutz bis zu 9 Messungen in einem Zentrum eliminiert werden. Bei dem moderateren Grenzwert $\text{varKoeff} < 8$ würden immer noch bis zu 4 Messungen nicht berücksichtigt.

Intensität der Anschmutzung: Neben der Tatsache, dass jedes Feld homogen gleichmäßig anzuschmutzen ist, ist auch ein gleichmäßig intensiver Schmutzauftrag erforderlich, um anschließend die Reinigungswirkung beurteilen zu können. Die Intensität der Anschmutzung wird beurteilt als Differenz der L^* -Wert in Bezug zum Ausgangs- L^* -Messwert. Nur bei der Kombination „Reibekörper / Dispers-Lack“ unterschieden sich die Zentren nicht. Die schon interfeldspezifische heterogene Anschmutzung in den Zentren findet ihre Fortsetzung in der unterschiedlichen Intensität des Schmutzauftrags. Die Spannweite, wie intensiv die jeweiligen Schmutze aufgebracht werden, variierte in den Zentren und zwischen den Zentren. Der Versuch, Fälle auszuschließen, bei denen der Ausgangs L^* -Wert nicht um 50%

±5% reduziert wurde, erwies sich nicht als praktikabler Weg, weil derart intensive Schwärzungen für „Acryl-Lack“ und „Altöl“ nur in Einzelfällen erreicht werden. Selbst wenn für diese beiden Schmutze 30% als Orientierung vorgegeben wären, wäre die Spanne ±5% nicht breit genug. Viele Probanden lägen auch dann außerhalb des Bereichs. Allenfalls bei einer Spannweite 50 (resp. 30) ±10% würden ausreichend viele Fälle aus allen 3 Studienzentren berücksichtigt.

Die Unterschiede zwischen den Zentren sind nicht systematisch. Osnabrück schmutzte mit „Salbe“ ($p < 0,001$), „W-O-Creme“ ($p < 0,001$) und „Altöl“ ($p < 0,001$) deutlich geringer an, als Jena und Heidelberg; mit „Acryl-Lack“ jedoch (nicht signifikant) intensiver. Auch Jena unterschied sich, verglichen mit den eigenen Voruntersuchungen in der Pilotstudie, bei „Salbe“ ($p < 0,01$), bei „Acryl-Lack“ ($p < 0,05$) und „Altöl“ ($p < 0,001$). Die Intensität der Anschmutzung, die in der Pilotstudie erreicht wurde, war außer bei „Dispers-Lack“ und „Mascara“ höher (vgl. Abb. 11, Anhang 1).

Reinigungsfaktor: Die Reinigungsfaktoren für die „Schmutz / Reiniger-Kombinationen“ waren bei drei Paaren signifikant unterschiedlich, was sicher auch mit der unterschiedlichen Anschmutzungsintensität zusammenhängt. Wird – wie z.B. bei „Salbe“ weniger Schmutz aufgetragen – ist der Reinigungseffekt zwangsläufig besser. Obwohl sich die Zentren bei „Mascara / R-Atop“ und „Reibekörper / Dispers-Lack“ statistisch nicht signifikant unterscheiden, fällt die große Spannweite bei den durchgeführten Messungen auf (vgl. Abb. 12, Anhang 1).

Reinigungsfaktor mit ausreichender Homogenität: Der Versuch, Messungen nicht zu berücksichtigen, bei denen der Schmutz inhomogen aufgetragen wurde, führte zu keinem anderen Resultat. Zwar ergeben sich durch das Weglassen einzelner Messungen geringfügig andere Ergebnisse, aber im Wesentlichen liegt der Zentrumsunterschied nicht an mehr oder minder homogen aufgetragenem Schmutz.

Reinigungsfaktor mit ausreichender Intensität: Die gegebenenfalls nur schwach oder zu stark angeschmutzten Messfelder können den Zentrumsunterschied ebenfalls nicht erklären. Berücksichtigt man diese in der Analyse nicht, bleibt der Gesamteindruck trotzdem erhalten.

Reinigungsfaktor mit ausreichender Homogenität und Intensität: Auch beide Unzulänglichkeiten gemeinsam (Homogenität und Intensität) führen zu keinem Resultat, das es rechtfertigen würde, exakte Grenzwerte zu benennen, wann eine Messung nicht berücksichtigt werden sollte.

Vergleich der zusammengefassten Ergebnisse der Multicenterstudie mit der Pilotstudie: Haben sich zwischen den verschiedenen Zentren auch deutliche

Unterschiede hinsichtlich der Reinigungsfaktoren gezeigt, so waren die Ergebnisse zusammengenommen denen der Pilotstudie durchaus ähnlich. Der Vergleich der zusammengefassten Ergebnisse der drei Zentren gegenüber den Ergebnissen der Pilotstudie zeigte jedoch nur bei dem „Acryl-Lack / Spezialreiniger“ einen signifikanten Unterschied. Alle anderen „Schmutz / Reiniger“-Kombinationen führten zu vergleichbaren Ergebnissen (vgl. Abb. 13, Anhang 1).

Die verschiedenen Reinigungsfaktoren (in %) und Irritationswirkungen (Δ TEWL) mit den 95% Konfidenzintervallen sind in den Tab. 3 und 4 (Anhang 2) im Vergleich zu den Ergebnissen der Pilotstudie und der monozentrischen Validierungsstudie dargestellt.

3.5.4. Konkrete Empfehlungen zur Qualitätssicherung im Testverfahren

Referenzsubstanzen:

Entsprechend dem vom Hersteller ausgelobten Anwendungsbereich (Branche) und der dort üblichen Verschmutzung sollte eine konkrete Produkttestung stets im Vergleich zu einem geeigneten Referenz-Modellhandreiniger erfolgen. Die Testung der Reinigungswirkung ist gegen den am besten geeigneten Modellschmutz durchzuführen. Der Referenz-Modellhandreiniger ist gegen denselben Modellschmutz zu testen. Bei der Auswahl bietet die vorgestellte Modellschmutz- / Modellhandreiniger-Matrix eine Orientierung.

Fallzahlen:

Für die Testungen der Reinigungseffektivität und der Irritabilität ist jeweils eine auf Fallzahlschätzungen basierende Mindestanzahl von Probanden sinnvoll.

Entsprechend der biometrischen Fallzahlschätzung für die Multicenterstudie hat sich in diesem Fall eine Anzahl von 48 Probanden (jeweils 16 pro Studienzentrum) ergeben.

Parametereinstellungen am Hautwaschapparat:

Die in der Multicenterstudie angegebenen Waschparameter sollten eingehalten werden und nachvollziehbar im Bericht wiedergegeben werden.

Toleranzgrenzen im Bezug auf die Referenzsubstanzen:

Damit die Ergebnisse der Produkttestung als valide betrachtet werden können, sollten sie im Rahmen der nachfolgend definierten Toleranzgrenzen für die Reinigungseffekte liegen. Auf Basis der Ergebnisse der Multicenterstudie werden folgende Toleranzgrenzen empfohlen:

Die Toleranzgrenzen für die Reinigungseffekte werden über 95%-Konfidenzintervalle für die studienzentrumsspezifischen Mittelwerte (aus der Multicenterstudie) definiert. Die Untergrenze des 95%-Konfidenzintervalls des Zentrums mit dem niedrigsten Mittelwert bildet die untere Toleranzgrenze und die Obergrenze des 95%-Konfidenzintervalls des Zentrums mit dem höchsten Mittelwert bildet die obere Toleranzgrenze.

- Paar Handreiniger „Lösemittel-haltig“ – Modellschmutz Typ „Salbe“ = 43 bis 72
- Paar Handreiniger „Atopiker“ – Modellschmutz Typ „Mascara“ = 76 bis 99
- Paar Handreiniger „Reibekörper-haltig“ – Modellschmutz Typ „Disperslack“ = 84 bis 100
- Paar Handreiniger „Spezial“ – Modellschmutz Typ „Acryllack“ = 53 bis 97
- Paar Handreiniger „Standard“ – Modellschmutz „Altöl“ = 43 bis 63
- Paar Handreiniger „Standard“ – Modellschmutz „W/O-Creme“ = 35 bis 68

Umgang mit den Toleranzgrenzen:

Entspricht der Reinigungseffekt des Referenzpaares (Handreiniger-Modellschmutz) einem Wert im Rahmen der o.g. Toleranzgrenzen, kann die Studie gewertet und die zu prüfenden Produkte können in Korrelation zum Standard gesetzt und bewertet werden.

Durch die Definition eines relativ großen Toleranzbereichs könnte die Einführung des Modells in die Praxis unterstützt werden, da die Qualitätsstandards leichter einzuhalten sind. Gegebenenfalls können die Toleranzgrenzen künftig im Rahmen der Etablierung und Weiterentwicklung des Modells angepasst werden.

Einschluss- und Ausschlusskriterien des Probandenkollektivs:

Eine Grundvoraussetzung für vergleichbare Ergebnisse ist die Einhaltung der anfangs beschriebenen Einschluss- und Ausschlusskriterien. Insbesondere ist, zumindest für die Irritabilitätstestung, eine ausreichende Probandenhomogenität in Bezug auf das Merkmal „Hautatopie“ erforderlich. Es ist daher empfehlenswert, den

Atopiescore nach Diepgen zu erheben. Im Probandenkollektiv sollten nicht mehr als 12,5 % der Probanden eine Punktzahl von >8 aufweisen.

Homogenität der Anschmutzung:

Für den Nachweis einer ausreichenden Homogenität der Anschmutzung innerhalb eines Testfeldes wird empfohlen, dass der Variationskoeffizient der drei nebeneinander liegenden L*-Werte maximal 8 betragen sollte.

Die Intensität der Anschmutzung hat sich als abhängig vom verwendeten Modellschmutz herausgestellt. Beim Vergleich eines Hautreinigungsproduktes mit einem Modellhandreiniger sollten die Anschmutzungsintensitäten in den zu vergleichenden Feldern nicht mehr als $\pm 5\%$ voneinander abweichen.

3.6. ARBEITSPAKET 4

Das Arbeitspaket 4 beinhaltet die Auswertungsphase mit dem Abfassen des wissenschaftlichen Abschlussberichtes.

4. FAZIT UND AUSBLICK

Im Rahmen des Forschungsprojektes FP 276 ist es gelungen, ein transferfähiges In-vivo-Modell zur Beurteilung kommerzieller Hautreiniger zu entwickeln, das es erstmals erlaubt, deren Effektivität in Bezug auf das Reinigungsvermögen in Bezug zu ihrer Hautverträglichkeit zu setzen und mit den Ergebnissen der entwickelten Modellhandreiniger und Modellschmutze standardisiert zu vergleichen. Wesentlich waren hierbei die Standardisierung des Waschvorgangs durch Entwicklung einer geeigneten Apparatur sowohl für die Untersuchung der Reinigungswirkung, als auch der Hautirritabilität, und die Festlegung auf ein repetitives Irritationsmodell für die Testung der Hautverträglichkeit. Die Ergebnisse des Forschungsvorhabens sind für die gesetzliche Unfallversicherung von Relevanz für den beruflichen Hautschutz, da sie Rahmenbedingungen für die Entwicklung künftiger Prüfstandards von Reinigungsprodukten für die Haut am Arbeitsplatz bieten, die bisher nicht existierten und die durch die gesetzliche Unfallversicherung weiter ausgestaltet werden können. Teilergebnisse des Forschungsprojektes wurden bereits in wissenschaftlichen Fachzeitschriften publiziert ⁵. Weitere Publikationen in Fachzeitschriften mit peer-

review sind in Bearbeitung bzw. in Planung (Validierung Hautwaschapparat, Modellentwicklung, Multicenterstudie).

Voraussetzung für eine Anwendung des entwickelten Testmodells ist die Verfügbarkeit beziehungsweise der Nachbau eines baugleichen DGUV-Hautwaschapparates, entsprechend dem der DGUV demnächst zur Verfügung stehenden technischen Bauplan. Im Vordergrund stand dabei weniger das Ziel, den natürlichen Waschvorgang bei der Handreinigung zu imitieren. Vielmehr soll eine möglichst standardisierte und simultane Waschprozedur mehrerer Testfelder am Unterarm mit variablen Waschparametern die Basis für einen intraindividuellen Produktvergleich schaffen. Ferner ist die Verwendung der Modellhandreiniger und Modellschmutze entsprechend der entwickelten Vorgaben in Bezug auf die Rohstoffe und den Herstellungsprozess vorzusetzen. Auch hier liegen die detaillierten Herstellungsvorgaben der DGUV vor. Interessierte Testinstitutionen müssen über Erfahrungen und Voraussetzungen auf dem Gebiet der hautphysiologischen Messungen verfügen. Die Ergebnisse der Multicenter-Studie belegen, dass an verschiedenen Studienzentren vergleichbare Ergebnisse zu erzielen waren.

Die im Rahmen des Projektes etablierte Methode ermöglicht die Beurteilung der Hautverträglichkeit (beziehungsweise der kumulativen Hautirritabilität) eines oder mehrerer Reinigungsprodukte im Verhältnis zu einem dem Segment vergleichbaren Modellhandreiniger. Die Ergebnisse sind damit von praktischer Relevanz für den beruflichen Hautschutz. Die Ergebnisse solcher Testungen können Herstellern in der Produktentwicklungsphase als Entscheidungsgrundlage für die weitere Produktentwicklung im existierenden Markt dienlich sein. Ferner können die Ergebnisse im Vergleich zu den entwickelten Referenz- Modellhandreinigern künftig, nach entsprechenden Vorgaben der DGUV, Eingang in eine spezifische Produktkennzeichnung finden, die von den Firmen auch als Marketingtool verwendet werden kann. In diesem Zusammenhang könnte die Konstituierung eines Prüfungszertifikats für Hautreinigungsprodukte am Arbeitsplatz durch das Sachgebiet 12 „Hautschutz“ des Fachausschusses „Persönliche Schutzausrüstung“ eine denkbare Möglichkeit der Verwendung der Ergebnisse dieses Forschungsprojektes darstellen. Hersteller, die ihre Produkte auf freiwilliger Basis dem Prüfcurriculum unterziehen, könnten dies als Marketingvorteil gegenüber Mitbewerbern einsetzen und so entstandene Kosten ausgleichen. Für den Anwender wird hierdurch erstmals

eine gewisse Markttransparenz mit der Möglichkeit eines Produktvergleichs anhand der o. g. Kriterien für die Auswahl geeigneter betrieblicher Hautreiniger geschaffen. Die Forschungsnehmer prüfen gegenwärtig in Abstimmung mit der DGUV mögliche Schutzrechtsanmeldungen für den DGUV Hautwaschapparat und die hier vorgestellten DGUV Modellhandreiniger und Modellschmutze.

Die Testung der Reinigungswirkung stellt höhere Anforderungen an die durchführende Testinstitution, als es für die Irritationstestung der Hautreinigungsprodukte der Fall ist. Das gesamte Testverfahren ist sensibel und erfordert von den durchführenden Personen eine hohe Genauigkeit und Präzision. Das Verfahren der Reinigungsprüfung unterliegt damit trotz weitgehender Standardisierung der Prozesse einer Untersucherabhängigkeit, die durch Schulung relativiert werden muss. Das Ergebnis hängt wesentlich von einer intensiven Schulung beim Verfahren der Schmutzapplikation ab. Die Messungen selbst sind in den Händen von Instituten / Einrichtungen mit Erfahrungen in der Durchführung hautphysiologischer Verfahren problemlos durchzuführen. Insbesondere ist eine ausreichende Schulung hinsichtlich der Einhaltung der vorgeschlagenen Qualitätskriterien notwendig, um die Validität der Ergebnisse zu gewährleisten. Die im Abschnitt „konkrete Empfehlungen zur Qualitätssicherung im Testverfahren“ spezifizierten Qualitätsparameter sollten von durchführenden Testinstitutionen nach Produkttestungen transparent und nachvollziehbar zusammen mit den Vergleichsergebnissen der Produkttestung und den Ergebnissen der mit zu testenden Modellhandreiniger, dargestellt werden. Dabei können die bisher vorgeschlagenen Qualitätskriterien unter breiterer Anwendung und Erfahrung mit dem Modell noch einer zukünftigen dynamischen Optimierung unterworfen werden.

Die Hersteller von Reinigungsprodukten werden nur in Ausnahmefällen in der Lage sein, dieses komplexe Verfahren im eigenen Forschungslabor abzubilden. Realistisch ist daher die Beauftragung erfahrener kommerzieller Testinstitute. Die erforderlichen Erfahrungen für die Methode können durch eine Hospitation des durchführenden Personals bei versierten Testinstitutionen erworben werden, so wie es für andere komplexere In-vivo-Testverfahren (z. B. Lichtschutzfaktorbestimmung nach COLIPA) im Bereich kommerzieller Testinstitute bereits heute gängige Praxis ist. Der Transfer in die Hände Dritter erfordert ein wiederholtes Training am Probanden unter erfahrener Supervision. Auch die Herstellung eines entsprechenden

Schulungsvideos könnte in diesem Zusammenhang hilfreich sein. Um das hier entwickelte Testverfahren für die Hersteller beruflicher Hautreinigungsmittel zugänglich zu machen, wäre zunächst eine Etablierung der Methode an einzelnen kommerziellen Testzentren in Deutschland sinnvoll und notwendig. Die DGUV könnte in einem ersten Schritt einzelne interessierte Testzentren, die sich in das Verfahren einarbeiten, anhand von entsprechenden Ergebnissen zertifizieren und damit Referenzzentren als Ausgangsbasis für eine breitere Verfügbarkeit des Verfahrens für Hersteller ausweisen.

Um die verschiedenen Anschmutzungs- und Reinigungsszenarien in unterschiedlichen Branchen abzubilden, wurde das entwickelte Modell mit einer wohlfundierten Modellschmutz- und Modell-Handreinigermatrix unterlegt. Hierbei zeigen einzelne Modellschmutze noch Optimierungspotential und können daher nur eingeschränkt in der gegenwärtigen Rezeptur propagiert werden. Dies trifft für die Modellschmutze Typ „Dispers-Lack“ (zu leichte Ablösbarkeit) und „Acryl-Lack“ (Inhomogenität beim Schmutzauftrag) zu.

Anhänge:

Anhang 1 Abbildungen

Anhang 2 Tabellen

Anhang 3 Langfassung Validierungsstudie Hautwaschapparat

Anhang 4 Biometrischer Bericht Multicenterstudie

Literatur

- 1 Zschesche W, Hettrich R. Arbeitsschutz in Kleinbetrieben. *Magazin Brücke, Informationen für Arbeitssicherheit und Gesundheitsschutz* 2004; **5**.
- 2 Mortel vd. Gender influences handwashing rates in the critical care unit. *American Journal of Infection Control* 2001; **29**: 395-9.
- 3 Kinnison AR. Proper Hand Washing Techniques in Public Restrooms: Differences in Gender, Race, Signage, and Time of Day. *Health Promotion & Education* 2002.
- 4 Fung ICH, Cairncross S. How often do you wash your hands? A review of studies of hand-washing practices in the community during and after the SARS outbreak in 2003. *International Journal of Environmental Health Research* 2007; **17**: 161 - 83
- 5 Terhaer FK, Bock M, Fartasch M *et al.* Safety, effectiveness and comparability of professional skin cleansers. *J Dtsch Dermatol Ges* 2010; **8**: 806-10.
- 6 Bünning G. Handlungshilfe zur Auswahl einer geeigneten Hautreinigung in metallbe- und verarbeitenden Berufen. *BGM* 2007.
- 7 Ruf, Renger. Eine neue Methode zur Prüfung von Hautwaschmitteln, Fette und Seifen. *Münchener medizinischen Wochenschrift (47)* 1940: 590-5.

- 8 Schmidt PW, Straub R. Über die Reinigungskraft neuer, sogenannter Hautschonender
Waschmittel. *Münchener medizinischen Wochenzeitschrift* (42) 1940; **42**: 1148ff.
- 9 Tronnier H. Zur Standardisierung von Waschversuchen an der menschlichen Haut,
Fette, Seifen, Anstrichmittel. 1965: 512-4.
- 10 Schrader KH. Reinigungswirkung von Syndet-Zubereitungen - Methodische
Grundlagen ihrer Erfassung. In: *Giesbacher Konferenz. Hautreinigung mit Syndets*
(Braun-Falco O, Korting HC, eds). Berlin: Springer-Verlag. 1990.
- 11 Schrader KH, Rohr M. *Methods for Measuring the Skin-Cleansing-Effect of*
Surfactants in Comparison with Skin Roughness and Compatibility: Elsevier Science.
1996.
- 12 Gloor M, Wasik B, Gehring W *et al.* Cleansing, dehydrating, barrier-damaging and
irritating hyperaemising effect of four detergent brands: comparative studies using
standardised washing models. *Skin Research and Technology* 2004; **10**: 1-9().
- 13 Kleesz P. Schutzmittel im Fokus (Teil 2). 2007.
- 14 Schrader KH. Praxisbezogene hautphysiologische Untersuchungskriterien mit Seifen
und Syndets, Parfümerie und Kosmetik. 1990: 686-95.
- 15 Wolf R, Friedmann M. Measurement of the skin-cleaning effects of soaps.
International Journal of Dermatology 1996; **35**: 598-600.
- 16 Kutz G. Modern formulation concepts with actual raw materials. In: *2nd Emulsion*
Days. Zurich. 17.11.2006.
- 17 Lee JY, Choi JW, Kim H. Determination of hand surface area by sex and body shape
using alginate. *J Physiol Anthropol* 2007; **26**: 475-83.
- 18 Tupker RA, Willis C, Berardesca E *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**: 53-69.
- 19 Berardesca C. EEMCO guidance for the assessment of stratum corneum hydration:
electrical methods. *Skin Research and Technology* 1997; **3**: 123-6.
- 20 Pinnagoda J, Tupker RA, Agner T *et al.* Guidelines for transepidermal water loss
(TEWL) measurement. A report from the Standardization Group of the European
Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 1990; **22**: 164-78.
- 21 Stevens JP. *Applied Multivariate Statistics for the Social Sciences*, Vol. 4. London:
Lawrence Erlbaum. 2002.
- 22 Bühl A, Zöfel P. *SPSS Version 10. Einführung in die moderne Datenanalyse unter*
Windows. München: Addison Wesley Verlag. 2000.
- 23 SAS Institute Inc. BSPGSP, 2010, SAS Publishing: Cary, NC.
- 24 SAS Institute Inc. SMLR, SAS Publishing: Cary, NC.
- 25 SAS Institute Inc. SSUsG, SAS Publishing: Cary, NC.
- 26 SAS Institute Inc. SAS/Graph® 9.2: Reference In, Second Edition edn. Cary, NC:
SAS Publishing. 2010.
- 27 SAS Institute Inc. SGR, SAS Publishing: Cary, NC.
- 28 Hsu JC. *Multiple Comparison: Theory and Methods*. London: Chapman & Hall. 1966.
- 29 Kuss O, Diepgen TL. Proper statistical analysis of transepidermal water loss (TEWL)
measurements in bioengineering studies. *Contact dermatitis* 1998; **39**: 64-7.
- 30 Schnetz E, al. e. Multicentre study for the development of an in vivo model to evaluate
the influence of topical formulations on irritation. *Contact dermatitis* 2000; **42**: 336-
43.
- 31 Hoaglin D, M. F. *Understanding Robust and Exploratory Data Analysis*. New York:
John Wiley & sons. 1983.