

Dermatologie in Beruf und Umwelt

Thomas Ludwig Diepgen
zum
65. Geburtstag



Interessenskonflikte und Befangenheit in der
Berufsdermatologie

Ekzem oder Psoriasis? Eine spezielle Herausforderung

Gesundheitsbezogene Lebensqualität beim Handekzem

Präventionsbegriffe in der Berufsdermatologie und der
gesetzlichen Unfallversicherung

BK-19 neu – Etablierung eines erfolgreichen
Präventionsmodells in Österreich

Aluminium in dermatologischen Externa

Testallergene: Aktueller Stand der Verfügbarkeit
aus regulatorischer Sicht

Heller Hautkrebs als BK-Folge: Berücksichtigung
von dermatologischen Zweittumoren

3. Quartal 2018

66/3



<http://www.dustri.de>

Editorial

Thomas Ludwig Diepgen
zum 65. Geburtstag
P. Elsner und H. Drexler

Editorial

97 For Thomas Ludwig Diepgen
on the occasion of his 65th birthday
P. Elsner and H. Drexler

Grußwort

Grußwort der Arbeitsgemeinschaft
für Berufs- und
Umweltdermatologie (ABD) zum
65. Geburtstag von
Thomas Ludwig Diepgen
A. Bauer und C. Skudlik

Birthday message

100 Message of Arbeitsgemeinschaft
für Berufs- und Umwelt-
dermatologie (ABD) on the
occasion of Thomas Ludwig
Diepgen's 65th birthday
A. Bauer and C. Skudlik

Übersichten

Interessenskonflikte
und Befangenheit in der
Berufsdermatologie
P. Elsner und N. Knoepffler

Reviews

101 Conflicts of Interest and Bias in
Occupational Dermatology
P. Elsner and N. Knoepffler

Ekzem oder Psoriasis? Eine
spezielle Herausforderung in der
Berufsdermatologie
*E. Weisshaar, N. Gazorz-Stark
und K. Eyerich*

113 Eczema or psoriasis? A special
challenge in occupational
dermatology
*E. Weisshaar, N. Gazorz-Stark
and K. Eyerich*

Gesundheitsbezogene
Lebensqualität beim Handekzem
R. Ofenloch und C. Apfelbacher

120 Health-related quality of life in
hand eczema patients
R. Ofenloch and C. Apfelbacher

Präventionsbegriffe in der
Berufsdermatologie und der
gesetzlichen Unfallversicherung

S. Brandenburg und M. Woltjen

126 Definitions of prevention in
occupational dermatology and
statutory accident insurance

S. Brandenburg und M. Woltjen

BK-19 neu – Etablierung eines
erfolgreichen Präventionsmodells
in Österreich

*D. Wilfinger, M. Kummer,
W. Aberer, S. Takacs
und E. Galli-Novak*

135 BK-19 new – establishment of
a successful prevention model
in Austria for occupational skin
diseases

*D. Wilfinger, M. Kummer,
W. Aberer, S. Takacs
and E. Galli-Novak*

Schriftleitung

T.L. Diepgen, Heidelberg
(hauptverantwortlich)
A. Bauer, Dresden
P. Elsner, Jena
J. Geier, Göttingen

Frühere Herausgeber

H. Ippen
W. Schneider
K.H. Schölzke
K.-H. Schulz
H.J. Schwanitz
W. Uter

03
18



Fortsetzung Inhalt

- Testallergene: Aktueller Stand der Verfügbarkeit aus regulatorischer Sicht
V. Mahler
-
- Aluminium in dermatologischen Externa – gibt es für den Einsatz Kontraindikationen aufgrund der systemischen Toxizität?
H. Drexler
-
- Heller Hautkrebs als BK-Folge: Berücksichtigung von dermatologischen Zweittumoren
M. Fartasch, W. Zschiesche und T. Brüning
- 140 Test allergens: Current state of availability from a regulatory point of view
V. Mahler
-
- 145 Aluminum in dermatological preparations – is there a contraindication due to systemic toxicity?
H. Drexler
-
- 151 Non- melanoma skin cancer as secondary malignancy as consequence of a preexisting occupational disease (non-Hodgkin lymphoma due to benzene)
M. Fartasch, W. Zschiesche and T. Brüning

Schriftleitung

T.L. Diepgen, Heidelberg
(hauptverantwortlich)
A. Bauer, Dresden
P. Elsner, Jena
J. Geier, Göttingen

Redaktionsassistentz

E. Schulz, Heidelberg

Rubriken

Allergie & BK 5101:

T.L. Diepgen, Heidelberg und
J. Geier, Göttingen

Gutachten:

T.L. Diepgen, Heidelberg

Nachrichten aus dem IVDK:

A. Schnuch und J. Geier,
Göttingen

Nachrichten aus der Unfall- versicherung:

S. Brandenburg, Hamburg

Nachrichten aus der Arbeitsmedizin:

H. Drexler, Erlangen und
A. Schlieter, Ludwigshafen

Kontaktallergie aktuell:

H. Dickel, Bochum, und
V. Mahler, Erlangen

Qualitätssicherung im BK-Verfahren:

C. Skudlik, Osnabrück

Redaktionskollegium / Wissenschaftlicher Beirat

W. Aberer, Graz
Chr. Apfelbacher, Regensburg
D. Becker, Mainz
S. Brandenburg, Hamburg
H. Dickel, Bochum
H. Drexler, Erlangen
M. Fartasch, Bochum
S.M. John, Osnabrück
A. Köllner, Duisburg
J. Krutmann, Düsseldorf
H. Lessmann, Göttingen

S. Letzel, Mainz
V. Mahler, Erlangen
H. Merk, Düsseldorf
D. Nowak, München
A. Rothe, Berlin
S. Schliemann, Jena
J. Schmitt, Dresden
A. Schnuch, Göttingen
C. Skudlik, Osnabrück
W. Wehrmann, Münster
E. Weisshaar, Heidelberg
M. Worm, Berlin

Internationaler Wissenschaftlicher Beirat

T. Agner, Dänemark
K.E. Andersen, Odense
A.J. Bircher, Basel
D.P. Bruynzeel, Amsterdam
M. Bruze, Sweden
P.-J. Coenraads, Groningen
J.S.C. English, Nottingham
M. Goncalo, Portugal
H. Maibach, San Francisco
T. Menné, Hellerup
R. Nixon, Australien
H. Rast, Luzern
T. Rustemeyer, Amsterdam

Frühere Herausgeber

K.H. Schölzke
W. Schneider
H. Ippen
K.-H. Schulz
H.J. Schwanitz
W. Uter, Erlangen

Organ der Arbeitsgemeinschaft
Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) e.V.

www.orgs.dermis.net/content/e03abd

Dermatologie
in Beruf und Umwelt



Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
www.dustri.com

»Dermatologie in Beruf und Umwelt« veröffentlicht Übersichten, Originalarbeiten, Kasuistiken, aktuelle Kommentare, Briefe an die Herausgeber, Rechtsfragen, Berufspolitik, Standesfragen, Mitteilungen einschlägiger Gesellschaften und

außerdem Personalien, Kongreßankündigungen, Buchbesprechungen etc. aus allen Bereichen der experimentellen und klinischen Dermatologie und Allergologie sowie Arbeitsmedizin.

Dermatologie in Beruf und Umwelt

Prof. Dr. T.L. Diepgen, Abteilung Klinische Sozialmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, Thibautstraße 3, 69115 Heidelberg, Tel. (06221) 568751, Fax (06221) 565584, E-mail: thomas.diepgen@med.uni-heidelberg.de

Prof. Dr. med. habil. Andrea Bauer, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Universitäts AllergieCentrum, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden, Fetscherstraße 74, 01307 Dresden, andrea.bauer@uniklinikum-dresden.de

Prof. Dr. P. Elsner, Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Jena, Erfurter Straße 35, 07743 Jena, Tel. (03641) 937350, Fax (03641) 937418, E-mail: elsner@derma-jena.de

Prof. Dr. med. J. Geier, IVDK an der Universitätsmedizin Göttingen, Von-Bar-Straße 2–4, 37075 Göttingen, Tel. (0551) 505 39 625, Fax (0551) 505 39 629, E-mail: jgeier@gwdg.de

Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle GmbH & Co. KG,
Postfach 1351, 82034 München-Deisenhofen,
Tel. (089) 613861-0, Telefax (089) 6135412
E-mail: info@dustri.de

BASE/Excerpta Medica, Infotrieve, Research
Alert, SCISEARCH, SCOPUS

© 2018 Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle GmbH
& Co. KG
Verlag: Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle

Verantwortlich für Anzeigen: Ch. Graßl

Regularly listed in Chemical Abstracts Service
(CAS), Clinical Medicine®, Elsevier BIOBASE/
Current Awareness in Biological Sciences, EM-

Druck: Ortmaier-Druck GmbH, 84160 Fronten-
hausen

Mit der Annahme des Manuskriptes und seiner Veröffentlichung durch den Verlag geht das Verlagsrecht für alle Sprachen und Länder einschließlich des Rechts der elektronischen Wiedergabe oder einer sonstigen Vervielfältigung an den Verlag über.

Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenbezeichnungen usw. in dieser Zeitschrift berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürften.

Für Angaben über Dosierungsanweisungen und Applikationsformen wird vom Verlag keine Gewähr übernommen. Jede Dosierung oder Applikation erfolgt auf eigene Gefahr des Benutzers.

»Dermatologie in Beruf und Umwelt« erscheint vierteljährlich. Bezugspreis jährlich € 90,00; Preis des Einzelheftes € 25,00 zusätzlich Versandgebühr (Europa € 8,00), inkl. Mehrwertsteuer. Bezug durch jede Buchhandlung oder direkt beim Verlag. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um 1 Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis 4 Wochen vor Jahresende erfolgt.



Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle
www.dustri.com

Hinweise für Autoren

Allgemeines

Mit der Annahme des Manuskripts gehen alle Rechte auf den Verlag über. Ohne schriftliche Genehmigung des Verlags dürfen diese Publikationen oder Teile daraus nicht in andere Sprachen übersetzt oder in irgendeiner Form reproduziert oder elektronisch gespeichert werden.

Alle Manuskripte durchlaufen ein Peer-Review-Verfahren. Die Herausgeber behalten sich das Recht auf notwendig werdende Änderungen und Kürzungen nach Rücksprache mit dem Autor vor.

Die Annahme erfolgt unter der Voraussetzung, dass es sich um eine Originalarbeit handelt, die von keiner anderen Redaktion angenommen wurde und keiner anderen Redaktion gleichzeitig angeboten wurde.

Zu jeder Arbeit werden Name und Ort der Institution, in welcher der Autor während der Erarbeitung der Untersuchungsergebnisse tätig war, benötigt. Gleichzeitig müssen der Veröffentlichung die vollständige Anschrift des Verfassers, seine Telefon- und Telefax-Nummer sowie die E-mail-Adresse beigelegt werden.

Soweit möglich soll die Arbeit in "Einleitung", "Methodik" oder "Patienten", "Ergebnisse", "Diskussion" und "Schlussfolgerungen" gegliedert sein.

Alle Arbeiten werden mit Veröffentlichung der Druckausgabe zusätzlich als PDF-Datei unter www.dustri.de online zur Verfügung gestellt.

»Dermatologie in Beruf und Umwelt« unterstützt DOIs (Digital Object Identifier) zur Identifizierung von Artikeln. Die DOI-Nummer eines Artikels wird auf der Titelseite abgedruckt. Weitere Informationen unter www.doi.org.

Umfang der Manuskripte

Manuskripte werden von englischsprachigen Autoren auch in englischer Sprache akzeptiert. Sie sollen einen Umfang von 30.000 Zeichen (inkl. Leerzeichen) nicht überschreiten – Tabellen, Legenden und Literaturverzeichnis eingeschlossen.

Manuskripte

Das elektronisch erstellte Manuskript wird per E-mail (einschließlich Abbildungen) an den hauptverantwortlichen Schriftleiter Prof. Dr. T.L. Diepgen (Thomas.Diepgen@med.uni-heidelberg.de) und in Kopie an die Redaktionsassistenz (erika1.schulz@med.uni-heidelberg.de) erbeten.

Folgende Hinweise sind dabei zu beachten:

- Verwendung von weit verbreiteten Textverarbeitungsprogrammen (Word, WordPerfect, Openoffice).
- Abbildungen und Grafiken können in den Text eingebunden sein, sollen aber als se-

parate Dateien (JPG oder TIFF) dem elektronischen Manuskript beigelegt werden.

Zusammenfassung

Zu jedem Manuskript gehört eine Zusammenfassung in deutscher und englischer Sprache einschließlich der Titelzeile. Bei deutschsprachigen Beiträgen soll das englische Abstract den doppelten Umfang des deutschen Abstracts aufweisen, aber maximal aus 250 Wörtern bestehen.

Auch in der Zusammenfassung ist nach Möglichkeit die Strukturierung der Arbeit in "Einleitung", "Methodik" oder "Patienten", "Ergebnisse", "Diskussion" und "Schlussfolgerungen" einzuhalten.

Schlüsselwörter

Jede Arbeit sollte durch maximal 10 Schlüsselwörter (Key words) in deutscher bzw. englischer Sprache charakterisiert werden.

Literatur

Literaturangaben sollten maximal 20 grundlegende Werke und Übersichtsarbeiten nicht überschreiten. Im Text sollen die Literaturstellen fortlaufend mit arabischen Zahlen in eckigen Klammern benannt werden. Die erste Literaturstelle im Text ist [1]. Eine wiederholt genannte Literaturstelle behält die erstgenannte Nummer. Die Nummern in der Bibliographie am Ende des Textes müssen mit den Nummern im Text identisch sein. Abkürzungen von Zeitschriften erfolgen gemäß Index Medicus.

Arbeiten, die in Zeitschriften erschienen sind:

P. Elsner, A. Bauer, H. Blome, T. Brüning, H. Drexler, M. Fartasch, S.M. John, S. Letzel, P. Knuschke, J. Schmitt, M. Wittlich, und T.L. Diepgen. Durch UV-Strahlung induzierte bösartige Hauttumoren – Erarbeitung und Evaluation von versicherungsrechtlich relevanten Abgrenzungskriterien beruflicher gegenüber nicht beruflicher Verursachung – Wissenschaftlicher Abschlussbericht des DGUV-Forschungsprojekts FB 170. *Dermatol Beruf Umwelt.* 2014; 62: 107-132.

Bücher:

Werfel T, Lotte C, Scheewe S, Staab D. Manual Neurodermitisschulung. Deisenhofen-Oberhaching: Dustri; 2008.

Beiträge in Büchern:

Uter W. Risikofaktoren für beruflich bedingte Kontaktekzem. In: *Szliska C, Brandenburg S, John SM.* Berufsdermatosen. Deisenhofen-Oberhaching: Dustri; 2008. p. 27-43.

Abbildungen und Tabellen

Abbildungen, Grafiken und Tabellen sind erwünscht und mit einem Hinweis an der entsprechenden Textstelle zu kennzeichnen. Die dazugehörigen Legenden werden am Schluss der Arbeit aufgelistet. Hierbei sollen in den Legenden verwendete Abkürzungen und Zeichen erklärt werden. Der Autor versichert, dass bei etwaigen bereits publiziertem Abbildungen oder Tabellen (auch in modifizierter Form) aus Publikationen anderer Verlage die

Dermatologie in Beruf und Umwelt

zeitlich unbefristete Abdruckgenehmigung (auch für die Online-Version) bei erstpublizierenden Verlagen eingeholt wurde und auf die Quelle in der Legende verwiesen wird. Abbildungen und Grafiken werden als separate Dateien mit einer Mindestauflösung von 300 dpi bei einer Breite von 131 bzw. 167 mm als JPG- oder besser TIFF-Datei erbeten. Auch farbige Abbildungen sind möglich. Die entstehenden Mehrkosten sind vom Autor zu tragen. Ein Kostenvoranschlag ist auf Wunsch vom Verlag erhältlich.

Schreibweise

Für den Satz sind die Richtlinien des "Duden" (Rechtschreibung der Deutschen Sprache und Medizinische Fachausdrücke) maßgebend, d.h. unveränderte lateinische Termini mit "c" (z.B. Ulcus duodeni), eingedeutschte Termini mit "k" oder "z" (z.B. Ulkus). Soweit es sich um Spezialnamen, Arzneibezeichnungen, Termini technici und Nomina anatomica handelt, werden diese nicht eingedeutscht.

Abkürzungen sollen möglichst vermieden werden und müssen in jedem Falle erklärt werden.

Arzneimittel müssen mit ihren internationalen Freinamen angegeben werden. Eingetragene Handelsnamen werden nicht als solche besonders kenntlich gemacht.

Korrekturabzüge

Nach Anfertigung des Satzes erhält der verantwortliche Autor einen Fahnenabzug des kompletten Artikels per E-mail als PDF-Datei. Die Korrekturfahnen sind auf Druckfehler und sachliche Fehler durchzusehen. Abbildungen sowie Tabellen sind auf richtige Nummerierung, Stellung und Legenden zu überprüfen. Sofern nicht anders angegeben, sendet der Autor seine Korrekturen in einem Ausdruck der PDF-Datei an den Verlag per Telefax (+49-89/6135412 zurück. Die Rücksendung der Korrekturfahnen in der vom Verlag gegebenen Frist ist notwendig.

Editorial



Thomas Ludwig Diepgen zum 65. Geburtstag

Es ist eine schöne Aufgabe, einen hochaktiven und erfolgreichen Kollegen akademisch zu würdigen, zumal wenn es sich um einen Brückenbauer zwischen verschiedenen Disziplinen handelt, wie dies bei Prof. Dr. Thomas Ludwig Diepgen der Fall ist.

Am 4. Februar 2018 vollendete Professor Diepgen das 65. Lebensjahr und blickt auf eine fast 20-jährige Tätigkeit als Direktor des Instituts für Sozialmedizin der Universität Heidelberg zurück. Sein Herz schlug und schlägt aber für die Dermatologie, was er auch als Sozialmediziner und Epidemiologe nie verleugnete.

(Berufs-)Dermatologe, Kontaktallergologie und Epidemiologe

Thomas Diepgen kam über Umwege in die Dermatologie. Nach einem Studium der Wirtschaftswissenschaften an der Universität Regensburg und der Ludwig-Maximilian

Universität München studierte er Medizin in seiner fränkischen Heimat, an der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg. Dort promovierte er auch über „Statistical analysis of the genetic of the human serum-Paraoxonase in different ethnic groups“, womit sein Interesse für die medizinische Statistik vorgezeichnet war, und trat danach eine Stelle am Institut für Medizinische Statistik und Informatik der Universität Erlangen an. Hier erlernte er das Handwerkszeug der medizinischen Epidemiologie und konnte sich mit den gerade eingeführten „Personal Computers“ vertraut machen, die damals die Großrechner in der medizinischen Forschung ablösten.

1987 wechselte Thomas Diepgen zur Facharztweiterbildung für Dermatologie, anschließend ergänzt um die Zusatzbezeichnungen in Allergologie, Umweltmedizin, Phlebologie, an die Erlanger Universitäts-Hautklinik, die seinerzeit unter der Leitung von Otto Paul Hornstein (1926 – 2018) stand. O.P. Hornstein erkannte Thomas Diepgens Talente in der Datenanalyse und

inspirierte ihn zu klinisch-epidemiologischer Forschung. Gleichzeitig war O.P. Hornstein engagierter Gutachter für die Gesetzliche Unfallversicherung und Berufsdermatologe. Mit ihm und der Leiterin der Allergieabteilung, Frau Bäurle, veröffentlichte Thomas Diepgen 1985 seine erste dermatologische Publikation in der „Dermatologie in Beruf und Umwelt“, die er später als Schriftleiter führen sollte. Der Titel der Arbeit lautete „Berufliches Handekzem und Atopie“, eine Fragestellung, der Thomas Diepgen bis heute treu blieb. In Erlangen habilitierte sich Thomas Diepgen über das Thema „Biometric analysis of diagnostic criteria of atopic skin diathesis with respect to epidemiological and occupational aspects“. Aus dieser Schrift ging der „Atopie-Score nach Diepgen“ hervor, der zu einem unverzichtbaren klinischen Werkzeug für die Beurteilung der atopischen Hautdiathese wurde.

In der Berufsdermatologie und Allergologie hat Thomas Diepgen, mit Schwerpunkt auf epidemiologischen Fragen, seit nunmehr mehr als 3 Jahrzehnten intensiv gearbeitet und wissenschaftlich publiziert. Allein auf PubMed findet sich sein Name mehr als 280 mal in den Autorenlisten. Seine zahlreichen Buchveröffentlichungen umfassen Fach- und Lehrbücher zum Bioengineering, zu berufsbedingten Haut- und Atemwegserkrankungen, zur Hautalterung, zur evidenzbasierten Dermatologie und zur Epidemiologie.

Drei Entwicklungen in der deutschen Berufsdermatologie wurden wesentlich durch seine Arbeiten befördert: Zu einer Bestandsaufnahme der Berufskrankheit 5101 organisierte er 1993 in Bamberg eine interdisziplinäre Tagung, die namensgebend für die 10 Jahre später publizierten Gutachtenempfehlungen war. Die flächendeckende Etablierung eines stationären Heilverfahrens in der Prävention der BK 5101 und die Aufnahme der Berufskrankheit 5103 „Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“ in die BK-Liste wären ohne sein Engagement nicht denkbar gewesen. Damit hat er für die deutsche Berufsdermatologie über die klassische Dermatoallergologie in der Dermatoonkologie ein neues Tätigkeits-

feld für Diagnostik, Therapie und Prävention eröffnet.

Epidemiologe

Seit 1999 ist Prof. Dr. Thomas Ludwig Diepgen Direktor des Instituts für Sozialmedizin der Universität Heidelberg. Sozialmedizin beschäftigt sich mit Gesundheit und Krankheit im sozialen Kontext; sie umfasst epidemiologische, ökonomische, versicherungsrechtliche und gesundheitspolitische Aspekte – genau das passende Aufgabengebiet für Thomas Diepgen. Er übernahm das vorher internistisch geprägte Institut und drückte ihm einen dermato-epidemiologischen Stempel auf, dies auch durch zahlreiche epidemiologische Studien, die er national und international leitete.

Arzt und Wissenschaftler, Europäer und Weltbürger

Thomas Diepgen blieb nicht im heimischen Erlangen oder im heimeligen Heidelberg, sondern wirkte weit darüber hinaus, insbesondere durch sein Engagement in der European Society of Contact Dermatitis (ESCD), der er als – sehr erfolgreicher – Schatzmeister und Präsident (2000 – 2005) diente und deren Kongress er 2006 in Berlin organisierte. Sowohl in der European Environmental Contact Dermatitis Research Group (EECDRG) als auch in der International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) ist er aktiv und an vielen internationalen allergologischen Multicenterstudien führend beteiligt. Als eines der Gründungsmitglieder des European Dermato-Epidemiology Networks (EDEN) und Präsident der EDEN-Steering Group hat er internationale dermato-epidemiologische Studien, wie die „EDEN-Fragrance Study“ mitinitiiert und geleitet.

Thomas Diepgen reist gerne; man trifft ihn als gefragten Referenten bei dermatologischen Kongressen in aller Welt, so



regelmäßig bei den Meetings der von seinem akademischen Lehrer mitbegründeten German-Japanese Society of Dermatology. Er organisiert aber auch selbst gerne Kongresse, die immer von hoher wissenschaftlicher Qualität sind, angefangen mit der 2. ABD-Tagung in Erlangen über den Bamberger EDEN-Kongress bis zu den im 2-jährigen Rhythmus stattfindenden „Dermatologischen Alpenseminaren“. Enge Freundschaften verbinden ihn mit dermatologischen und allergologischen Kollegen in allen Erdteilen.

Trotz seines hohen beruflichen Engagements hat sich Thomas Diepgen aber immer auch einen Sinn für die schönen Dinge des Lebens erhalten. Er kann Kunst ebenso genießen wie einen guten Wein, ist ein geistreicher Konversationspartner mit feinsinnigem Humor und kann fünf durchaus auch mal als gerade durchgehen lassen.

Glückwünsche

Thomas Diepgen liebt seinen Beruf als Dermatologe und Wissenschaftler, und er liebt den fachlichen Austausch und die lebhaftige Diskussion mit Kollegen – dies wird immer wieder deutlich in den Gutachterseminaren der ABD, die er seit mehr als 20 Jahren mitgestaltet hat. Zu gemeinsamen Reisen auch in entfernte Weltgegenden wie Indien oder Südafrika lässt er sich immer gerne inspirieren, wenn sie mit persönlichen Begegnungen mit Kollegen verbunden sind.

Lieber Thomas, wir, Deine Kollegen, Wegbegleiter und Mitsreiter, bewundern immer wieder Deine profunden Kenntnisse und sind Dir sehr dankbar für Deine Unterstützung und Deine vorgelebte Freude an der Dermatologie, Epidemiologie und medizinischen Statistik. Du hast mit Leben erfüllt, was vielen von uns allzu trocken erschien!

Wir wünschen Dir, dass Du weiterhin mit Deiner weltoffenen und menschenfreundlichen Art unser Fach auf nationaler und internationaler Ebene inspirierst, und freuen uns auf viele gemeinsame Stunden und anregende Reisen mit Dir! Bleib gesund und uns lange erhalten!

Im Namen Deiner berufsdermatologischen Freunde!

*Peter Elsner, Jena
Hans Drexler, Erlangen*

Grußwort der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD)



Zum 65. Geburtstag von Thomas Ludwig Diepgen

Der langjährige Vorsitzende der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) Herr Prof. Dr. Thomas Ludwig Diepgen feierte am 4. Februar 2018 seinen 65. Geburtstag – hierzu gratuliert der Vorstand im Namen aller Mitglieder der ABD dem Jubilar herzlichst und widmet diese Ausgabe der Zeitschrift *Dermatologie in Beruf und Umwelt* dem Jubilar.

Durch das jahrzehntelange Wirken von Thomas Diepgen im Vorstand der ABD als Vorsitzender, stellvertretender Vorsitzender und Schriftführer ist unsere Fachgesellschaft untrennbar mit dem Jubilar verbunden.

Thomas Diepgen prägte durch seine vielfältigen Funktionen die ABD. Beispielhaft seien seine Aktivitäten als Koordinator des interdisziplinären Arbeitskreises zur Formulierung der Empfehlungen zur Begutachtung von arbeitsbedingten Haut- und Hautkrebskrankungen (Bamberger Empfehlung), als Leiter der ABD-Arbeitsgruppe „Bewertung der Allergene“, als Koordinator verschiedener Leitlinien zu berufsbedingten Erkrankungen, als Organisator, Vorsitzender und

Referent auf einer Vielzahl von Tagungen und Gutachterseminaren der ABD sowie nicht zuletzt auch als langjähriger Herausgeber der Zeitschrift *Dermatologie in Beruf und Umwelt*, dem Publikationsorgan unserer Fachgesellschaft, genannt.

Lieber Thomas, Du hast Dich um die ABD in ganz besonderer Weise verdient gemacht. Wir danken Dir für Dein Engagement und die immer kollegiale und freundschaftliche Zusammenarbeit.

Ad multos annos!

*Andrea Bauer,
Vorsitzende der ABD,
und
Christoph Skudlik,
Stellvertretender Vorsitzender der ABD*

Interessenskonflikte und Befangenheit in der Berufsdermatologie

P. Elsner¹ und N. Knoepffler²

¹Klinik für Hautkrankheiten, Universitätsklinikum Jena, ²Lehrstuhl für Angewandte Ethik, Ethikzentrum Jena, Friedrich-Schiller-Universität Jena

Schlüsselwörter

Berufsdermatologie – Interessenskonflikte – Befangenheit – Gutachtertätigkeit – Leitlinien

Key words

occupational dermatology – conflicts of interest – bias – reviewer – guidelines

Interessenskonflikte und Befangenheit in der Berufsdermatologie

Als Interessenskonflikte werden nach einer Definition des Institute of Medicine „Konstellationen von Umständen bezeichnet, die ein Risiko erzeugen, sodass professionelle Urteile oder Handlungen bezüglich eines primären Interesses durch ein sekundäres Interesse unangemessen beeinflusst werden“. Als primäre Interessen von Ärzten werden dabei die Sorge um das individuelle Patientenwohl, aber auch die Sorge um die Gesundheit einer Bevölkerung sowie gute Forschung und Lehre bezeichnet. Sekundäre Interessen sind wirtschaftliche Interessen von Ärzten und ihrer Arbeitgeber oder Dienstherrn, aber auch Anerkennung für berufliche Leistungen oder das Wohlergehen von Familie und Freunden. Die vorliegende Arbeit analysiert besondere Problembereiche in der Berufsdermatologie, in denen spezifische Interessenskonflikte auftreten können. Dies sind die Prävention und die Diagnostik und Therapie von Berufskrankheiten der Haut, die Begutachtung im Auftrag von Unfallversicherungsträgern und Sozialgerichten, aber auch die Empfehlungen zur Begutachtung von beruflichen Hautkrankheiten. Als medizinethische Maxime wird Berufsdermatologen empfohlen, Interessenskonflikte als eine Realität des beruflichen Alltags zu begreifen. Im Umgang mit diesen Konflikten sollten sie die Transparenzanforderungen ärztlicher und medizinisch-wissenschaftlicher Institutionen, bei der berufsdermatologischen Gutachtertätigkeit zusätzlich die der Unfallversicherungen und Sozialgerichte wahren.

Conflicts of Interest and Bias in Occupational Dermatology

Conflicts of interest, as defined by the Institute of Medicine, are a “set of circumstances that creates a risk that professional judgment or actions regarding a primary interest will be unduly influenced by a secondary interest”. Concern for the individual welfare of the patient, but also concern for

the health status of a population or good research and teaching are considered to be the primary interests of physicians. Secondary interests are the economic interests of doctors and their employers, as well as recognition for professional achievements or the well-being of family and friends. The present review analyzes special problem areas in occupational dermatology in which specific conflicts of interest may arise. These are the prevention, diagnosis, and treatment of occupational skin diseases, expert opinions on behalf of accident insurance companies and social courts, but also guidelines and recommendations for the assessment of occupational skin diseases. As a medico-ethical maxim, it is recommended that occupational dermatologists should perceive and accept conflicts of interest as normal conditions of their professional behavior. When dealing with conflicts of interest, the transparency requirements of medical associations should be observed, as well as those of occupational accident insurance companies and social courts when providing expert opinions.

„Zwei Seelen wohnen, ach! in meiner Brust“

Goethe, Faust, I. Teil

Einführung

Während Interessenskonflikte in der Medizin in Deutschland lange Zeit kaum thematisiert wurden, hat sich dies in den letzten Jahren geändert.

Die Publikation „Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice“ des Institute of Medicine 2009 [1] gab dazu ebenso Anlass wie die Verpflichtung zur Erklärung von Interessenskonflikten bei medizinischen Publikationen durch das In-

Interessenskonflikte sind eine Konstellation von Umständen, die ein Risiko erzeugt, dass professionelle Urteile oder Handlungen bezüglich eines primären Interesses durch ein sekundäres Interesse unangemessen beeinflusst werden

ternational Committee of Medical Journal Editors 2010 [2]. In den USA wurde durch den „Physician Payments Sunshine Act“ als Teil des „Affordable Care Act“ („Obama Care“) die Offenlegung von Zahlungen der Industrie an Ärzte ab 2014 verpflichtend [3], und in Deutschland wurde mit Genehmigung des Bundeskartellamts 2014 von der „Freiwilligen Selbstkontrolle für die Arzneimittelindustrie e.V.“ (FSA) der „FSA-Transparenzkodex“ eingeführt, der die Offenlegung der Zusammenarbeit der pharmazeutischen Mitgliedsunternehmen mit Angehörigen der Fachkreise und Organisationen vorsieht [4]. Interessenskonflikte bei der Publikation von Arzneimittelstudien [5, 6] waren Thema einer Reihe von Beiträgen im Deutschen Ärzteblatt ebenso wie die Kontakte zwischen Ärzten und Pharmareferenten [7] und die mögliche Beeinflussung von medizinischen Leitlinien durch Interessenskonflikte [8]. Ein Sammelband der Arbeitsgruppe „Interessenskonflikte in der Medizin“ mit Vertretern aus den verschiedensten Institutionen im Gesundheitswesen fasste die Aktivitäten zum Umgang mit Interessenkonflikten in der Medizin in Deutschland mit Stand 2012 zusammen [9]. In den genannten Publikationen wird die Überzeugung der Autoren deutlich, dass „viele Missstände im Gesundheitssystem im engeren oder weiteren Sinne etwas mit Interessenkonflikten zu tun haben“ [9].

Dass Interessenskonflikte auch ein Thema sind, das die deutschsprachige Dermatologie betreffen kann, wurde durch einen Artikel im Deutschen Ärzteblatt 2013 deutlich, der die DDG-S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis aus 2006 thematisierte [10]. Die S3-Leitlinie zur Therapie der Psoriasis vulgaris mit Efalizumab wurde verglichen mit Leitlinien, die von Autoren ohne Interessenkonflikte erstellt worden waren. Die bessere Bewertung der – inzwischen wegen Sicherheitsbedenken vom Markt genommenen – Substanz in der deutschen S3-Leitlinie im Vergleich zur britischen NICE-HTA wurde in dieser Publikation als Beispiel für mögliche Auswirkungen finanzieller Verbindungen zwischen Leitlinienautoren und pharmazeutischen Unternehmen gewertet. In der auf die Publikation folgenden Diskussion – unter Beteiligung des seinerzeitigen Präsidenten der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft – wurde die Frage aufgeworfen, ob mit der „Forderung

nach totaler Unbefangenheit nicht auch der Verzicht auf wertvolle Expertise zum Einsatz innovativer Behandlungen verbunden“ sei [11].

Im vorliegenden Beitrag soll nicht erörtert werden, ob und wie Interessenskonflikte Stellungnahmen und Handeln von Ärzten in der Dermatologie allgemein beeinflussen können, sondern es sollen besondere Problembereiche in der Berufsdermatologie diskutiert werden. Dies sind die Prävention und die Diagnostik und Therapie von Berufskrankheiten der Haut, die Begutachtung im Auftrag von Unfallversicherungsträgern und Sozialgerichten, aber auch die Empfehlungen zur Begutachtung von beruflichen Hautkrankheiten. Voranzustellen sind die begrifflichen Klärungen des „Interessenkonfliktes“ und der „Befangenheit“, letzterer wegen dessen besonderer Bedeutung als Rechtsbegriff in der gutachterlichen Tätigkeit.

Interessenskonflikt

Im Allgemeinen Sprachgebrauch versteht man unter einem „Interessenskonflikt“ einen Konflikt zwischen zwei oder mehreren Interessen, die sich gegenseitig ganz oder teilweise ausschließen, also nicht gleichzeitig vollständig bedient werden können. Ein solcher kann beispielsweise interpersonell, also zwischen Personen, vorliegen, aber auch intrapersonal, wie es in dem eingangs erwähnten Zitat aus Goethes „Faust“ deutlich wird, in dem Faust seinem Gehilfen Wagner anschaulich schildert, wie sich die eine seiner Seelen „an die Welt klammert“, während die andere „zu den Gefilden hoher Ahnen“ strebt.

In der Medizin orientiert sich die Definition des Begriffs „Interessenskonflikt“ („conflict of interest“) heute meist an der vom Institut of Medicine (IOM) 2009 vorgeschlagenen: „A conflict of interest is a set of circumstances that creates a risk that professional judgment or actions regarding a primary interest will be unduly influenced by a secondary interest“. [1] Danach ist ein Interessenskonflikt eine Konstellation von Umständen, die ein Risiko erzeugt, sodass professionelle Urteile oder Handlungen bezüglich eines primären Interesses durch ein sekundäres Interesse unangemessen beein-

Primäre Interessen des Arztes sind Erhaltung und Wiederherstellung der Gesundheit der Patientinnen und Patienten, Dienst an der Gesundheit der Bevölkerung, unabhängige wissenschaftliche Forschung und eine hohe Qualität der medizinischen Ausbildung

Primäres Interesse des ärztlichen Gutachters ist die objektive Aufklärung des medizinischen Sachverhalts

flusst werden. Wesentlich an dieser Definition sind die Begriffe des

- primären und sekundären Interesses,
- des Risikos und
- der unangemessenen Beeinflussung.

Als primäres ärztliches Interesse wird meist, entsprechend der Berufsordnung für Ärzte und dem „Genfer Gelöbnis“, genannt die „Erhaltung und Wiederherstellung der Gesundheit der Patientinnen und Patienten“ [12]. Dies ist zweifellos zutreffend, allerdings beschränken sich die ärztlichen Pflichten nach der Muster-Berufsordnung (MBO) nicht auf die Sorge für den einzelnen Patienten, sondern es zählt zu den dort genannten Aufgaben des Arztes und damit zu dessen primären Interessen auch der Dienst an der „Gesundheit der Bevölkerung“ und die „Erhaltung der natürlichen Lebensgrundlagen im Hinblick auf ihre Bedeutung für die Gesundheit der Menschen“. Unabhängig davon, wie man es etwa rechtfertigt, die letztgenannte, im Grunde gesamtstaatliche, Aufgabe Ärzten zuzuweisen, ohne ihnen gleichzeitig die Mittel zu deren Erfüllung zur Verfügung zu stellen, sind bereits bei den primären professionellen Interessen des Arztes laut MBO Interessenkonflikte vorprogrammiert, die etwa zwischen der Sorge um die Gesundheit des einzelnen und der um die der Bevölkerung entstehen können. Die Publikation des IOM weist daher zu Recht darauf hin, dass primäre Interessen in Abhängigkeit von professionellen Aktivitäten variieren können. Neben dem Wohlergehen des Patienten werden dort auch eine unabhängige wissenschaftliche Forschung und eine hohe Qualität der medizinischen Ausbildung genannt [1]. Sofern ein Arzt als Gutachter tätig ist, muss sein primäres Interesse die objektive Aufklärung eines medizinischen Sachverhalts sein und nicht das Interesse um das Wohlergehen eines Patienten, der dafür möglicherweise auf bestimmte Leistungen angewiesen ist, die wiederum von der gutachterlichen Bewertung eines Arztes abhängen können.

Sekundäre Interessen können vielgestaltig sein: Es sind nicht nur finanzielle Vorteile zu nennen, sondern auch Karriere und beruflicher Erfolg, Anerkennung für berufliche Leistungen und das Wohlergehen von Familie und Freunden, Studierenden und Kollegen. Sofern Ärzte in abhängiger Stel-

lung tätig sind, ist auch auf ihre Verpflichtungen gegenüber ihrem Arbeitgeber oder Dienstherren hinzuweisen. Wenig thematisiert, aber von wesentlicher Bedeutung im Zeitalter von Chefarztverträgen, sind vertragliche Verpflichtungen zur Erbringung von Erlösen, Fallzahlen oder Prozeduren, die als Sekundärinteressen Primärinteressen ganz wesentlich unangemessen beeinflussen können [13]. Dass sich die Betrachtung von Interessenskonflikten traditionell auf finanzielle Vorteile konzentriert hat, dürfte sich daraus erklären, dass diese quantifizierbar sind, während andere Interessen schwerer einzuschätzen sind [1].

Die Bewertung von Interessen als sekundär ist eine durchaus hinterfragbare Wertentscheidung. So wird mit der Bewertung eines wirtschaftlichen Eigeninteresses des Arztes als sekundär letztlich entweder vorausgesetzt, dass dieser vornehmlich altruistisch handelt oder dass dieser wirtschaftlich so gut abgesichert ist, dass wirtschaftliche Interessen für ihn stets eine sekundäre Rolle spielen (müssen). Dies ist freilich weder historisch begründbar noch empirisch verifizierbar, wenn man etwa das erhebliche wirtschaftliche Risiko einer Therapieentscheidung durch Regressforderungen von Krankenkassen bedenkt.

In ihrer ethischen und rechtlichen Wertigkeit stehen sekundäre Interessen damit nicht notwendigerweise gegenüber primären Interessen zurück; so kann etwa das (sekundäre) Interesse eines angestellten Arztes an der Einhaltung der Arbeitszeitvorschriften rechtlich zwingend vorrangig sein, auch wenn es möglicherweise dessen primäres Interesse an einer umfassenden Patientenbetreuung einschränkt. Eine bewusste und verantwortliche Abwägung zwischen primären und sekundären Interessen im Einzelfall ist damit stets geboten.

Für die Definition eines Interessenskonflikts gemäß IOM ist nicht erforderlich, dass eine tatsächliche Beeinflussung ärztlicher Urteile oder Handlungen durch sekundäre Interessen vorliegt; es genügt das Vorhandensein eines „Risikos“, d.h. der bloßen Möglichkeit dieser Beeinflussung. Damit sind Interessenskonflikte bei jeder medizinischen Entscheidung notwendigerweise vorhanden, denn die Möglichkeit der Beeinflussung primärer durch sekundäre Interessen ist

Interessenskonflikte sind im ärztlichen Handeln unvermeidbar und damit der Normalfall

Interessenskonflikte sind nicht von vornherein ethisch verwerflich oder rechtlich unzulässig

Für den Arzt ist es ethisch geboten, sich selbst möglichst klar zu werden, welche Interessen seine Entscheidungen beeinflussen

Befangenheit ist gegeben, wenn ein Grund vorliegt, der geeignet ist, Misstrauen gegen die Unparteilichkeit eines Richters oder eines Sachverständigen zu rechtfertigen

grundsätzlich nicht auszuschließen. Eingeschränkt wird die IOM-Definition lediglich durch den Begriff der „unangemessenen“ („unduly“) Beeinflussung. Wenn eine Beeinflussung unangemessen sein kann, muss es im Umkehrschluss auch eine angemessene Beeinflussung geben; was eine solche sein könnte, wird in der zitierten Arbeit des IOM jedoch nicht benannt. Verwiesen wird lediglich darauf, dass der materielle Wert eines sekundären Interesses für die unangemessene Beeinflussung eines primären Interesses nicht hoch sein muss. Im Sammelband von Lieb und Mitarbeiter [9] findet sich zur (Un-)Angemessenheit einer Beeinflussung folgende, letztlich nicht weiterführende, Definition: „Als unangemessen ist der Einfluss zu bezeichnen, wenn er dazu führt, die primären Interessen zu vernachlässigen, weil die sekundären Interessen ein zu hohes Gewicht erhalten; hierdurch gerät das Patientenwohl in den Hintergrund“.

Gemäß IOM kann die Wahrscheinlichkeit (entsprechend dem Risiko) einer unangemessenen Beeinflussung abgeschätzt werden durch Beantwortung der Fragen [1]:

- Wie ist der Stellenwert des sekundären Interesses?
- Was ist Umfang und Intensität der Beziehung?
- Was ist der Umfang der Entscheidungskompetenz?

Da das Risiko einer Beeinflussung eines primären Interesses durch ein sekundäres Interesse grundsätzlich nicht ausgeschlossen werden kann und keine quantifizierbare Grenze für die Akzeptanz eines Risikos angegeben werden kann, ist bei Vorliegen jedweden sekundären Interesses von einem Interessenskonflikt auszugehen.

Ausdrücklich wird in der Literatur ferner darauf hingewiesen, dass ein Interessenskonflikt auch dann anzunehmen ist, wenn er subjektiv vom Entscheidenden nicht wahrgenommen wird. Die psychologische Forschung konnte die Selbsttäuschung nachweisen, mit der sich Handelnde dieser Einsicht verweigern [9]: „Eines der größten Probleme der verzerrten Urteilsbildung ist die Zuversicht des Urteilenden, von der Verzerrung nicht betroffen zu sein“. Dieser Befund wird auch als „bias blind spot“ bezeichnet [14].

Zusammenfassend sind Interessenskonflikte damit eine in jedem ärztlichen Entscheiden und Handeln stets präsente Realität. Sie können darum notwendigerweise nicht von vornherein ethisch verwerflich oder rechtlich unzulässig sein. Hier gilt der alte Grundsatz: *Ultra posse nemo tenetur*, d.h. Verpflichtungen kann es nur geben, wenn diese realisierbar sind. Allerdings ist ethisch geboten, sich selbst möglichst klar zu werden, welche Interessen eigene Entscheidungen beeinflussen. Wie die oben genannten Transparenzvorschriften zeigen, kann dies auch rechtlich für bestimmte Interessen explizit gefordert werden.

Befangenheit

Unter „Befangenheit“ wird im Allgemeinen Sprachgebrauch nach Lesart des Duden sowohl „Gehemmtsein“ oder „Verlegenheit“ verstanden als auch Voreingenommenheit. Diese letztere Bedeutung hat insbesondere in die Rechtssprache Eingang gefunden. Befangenheit bezeichnet das mögliche Vorhandensein von Interessenskonflikten, die das Urteilsvermögen einer Person einschränken können und bei Verwaltungs- und Gerichtsverfahren von Bedeutung sein können, weil beispielsweise ein Richter oder Gutachter dann nicht mehr unabhängig sein könnte, sondern Partei für eine der beiden Seiten (Anklage oder Verteidigung) nehmen würde. Der Rechtsbegriff der Befangenheit ist daher insbesondere für den Berufsdermatologen von Bedeutung, der an Verwaltungsverfahren oder deren gerichtlicher Überprüfung als „sachverständiger Gehilfe“ mitwirkt.

Gemäß § 406 Abs. 1 S. 1 Zivilprozessordnung (ZPO) kann deshalb ein Sachverständiger aus denselben Gründen, die zur Ablehnung eines Richters berechtigen, abgelehnt werden. Gemäß § 42 Abs. 1 ZPO kann ein Richter u.a. wegen Besorgnis der Befangenheit abgelehnt werden. Eine Ablehnung wegen Besorgnis der Befangenheit kann gemäß § 42 Abs. 2 ZPO dann erfolgen, wenn ein „Grund vorliegt, der geeignet ist, Misstrauen gegen die Unparteilichkeit eines Richters“ – oder eben auch eines berufsdermatologischen Sachverständigen – zu rechtfertigen. Ein Gutachter muss, um seiner

Interessenskonflikte sollten transparent gemacht werden, um das Interesse der Öffentlichkeit, aber auch das der einzelnen Patienten an der professionellen Unabhängigkeit von Ärzten zu erfüllen

Funktion als „Gehilfe des Gerichts“ entsprechen zu können, unabhängig sein, d.h., er darf weder Interessenvertreter des Auftraggebers noch des zu Begutachtenden sein. Die Besorgnis einer Befangenheit ist gegeben, wenn der Gutachter mit dem zu Begutachtenden verwandt, verschwägert oder befreundet ist oder wenn, etwa bei Haftungsfragen, ein enger außerprozessualer Kontakt mit dem zu Begutachtenden besteht oder in der Vergangenheit bestand [15,16].

Anlass zur Besorgnis der Befangenheit können ferner geben [17]:

- Freundschaften, Feindschaften,
- wirtschaftliche oder wissenschaftliche Konkurrenz,
- unbesonnene Erklärungen über den vermutlichen Prozessausgang gegenüber Dritten,
- einseitige Beschaffung von Untersuchungsmaterial von einer Partei, ohne die andere zu benachrichtigen,
- unbedachte Sympathie- oder Antipathieäußerungen hinsichtlich einer Partei,
- auffällige Mimik oder Gestik gegenüber einer Partei oder
- unsachliche Bemerkungen im schriftlichen Gutachten.

Weitere Ablehnungsgründe können u.a. sein [17]:

- Tätigkeit des Sachverständigen für eine betroffene Partei in derselben Sache [18],
- geschäftliche Beziehungen des Sachverständigen zum Rechtsbeistand einer Partei [19],
- Tätigkeit für denselben Dienstherrn [20] oder
- vorangegangene Tätigkeit in einem außergerichtlichen Streitbeilegungsverfahren [21].

Der Bundesgerichtshof hat zur Befangenheit eines Sachverständigen ausgeführt [22]: „Für die Besorgnis der Befangenheit ist es nicht erforderlich, dass der vom Gericht beauftragte Sachverständige parteiisch ist oder das Gericht Zweifel an seiner Unparteilichkeit hat. Vielmehr rechtfertigt bereits der bei der ablehnenden Partei erweckte Anschein der Parteilichkeit die Ablehnung wegen Besorgnis der Befangenheit. Dieser Anschein muss sich auf Tatsachen oder Umstände gründen, die vom Standpunkt des Ab-

lehrenden aus bei vernünftiger Betrachtung die Befürchtung wecken können, der Sachverständige stehe der Sache nicht unvoreingenommen und damit nicht unparteiisch gegenüber.“ Nach dieser Definition genügt für eine Ablehnung eines Sachverständigen die subjektive Vermutung der Befangenheit, die allerdings einem objektiven Test der Betrachtung von Tatsachen und Umständen durch einen vernünftigen Betrachter standhalten muss. Hier findet sich eine Parallele zum o.g. erläuterten Begriff des Interessenskonflikts, dessen reales Bestehen ebenfalls nicht vorhanden sein oder bewiesen werden muss; allein die Möglichkeit genügt.

Empfohlener Umgang mit Interessenskonflikten und Befangenheit

Interessenskonflikte sollten transparent gemacht werden, um das Interesse der Öffentlichkeit, aber auch das der einzelnen Patienten an der professionellen Unabhängigkeit von Ärzten zu erfüllen. In einer australischen Studie an Patienten von Allgemeinärzten wollten 71% der Patienten wissen, ob ihr Arzt Leistungen in Form von Geld oder Sachleistungen von der pharmazeutischen Industrie, finanzielle Anreize für eine Forschungsteilnahme (69%) oder Sponsoring für die Teilnahme an Konferenzen (61%) erhalten hatte [23]. Die meisten Patienten gaben an, dass die Offenlegung konkurrierender Interessen durch Ärzte wichtig sei (84%), da sie der Ansicht waren, dass diese Offenlegung den Patienten helfen würde, besser fundierte Behandlungsentscheidungen zu treffen (78%). Eine Offenlegung sekundärer Interessen gegenüber individuellen Patienten ist in Deutschland allerdings bisher weder gefordert noch wird sie in erkennbarem Umfang praktiziert, obgleich dies angesichts weitverbreiteter Chefarztverträge mit Bonusregelungen dringlich wäre. Zwar haben Kliniken strukturierte Qualitätsberichte nach § 136b SGB V zu veröffentlichen und der Bericht hat gemäß § 135c Absatz 2 SGB V eine Erklärung zu enthalten, die Auskunft darüber gibt, ob sich das Krankenhaus bei Verträgen mit leitenden Ärztinnen und Ärzten an die Empfehlungen nach

Die Transparenz von Interessenskonflikten wird nicht gefördert, wenn Medien bei Publizierung von Sekundärinteressen „fragwürdige Verstrickungen“ von Ärzten unterstellen

§ 135c Absatz 1 Satz 2 SGB V hält [24]; dies stellt jedoch keine für Patienten geeignete Information über sie möglicherweise betreffende Sekundärinteressen des Arztes dar.

Für wissenschaftliche Publikationen, aber auch für die Mitarbeit in Gremien und Leitlinienkommissionen wurden Formulare zur standardisierten Deklaration von Interessenskonflikten entwickelt; die Angaben zu Interessenskonflikten werden üblicherweise bei wissenschaftlichen Publikationen und Leitlinien mit veröffentlicht [25, 26]. Eine namentliche Veröffentlichung von Zahlungen an Ärzte im Internet durch pharmazeutische Unternehmen ist seit Inkrafttreten des FSA-Transparenzkodex möglich, soweit eine datenschutzrechtliche Genehmigung vorliegt [4]. Diese Genehmigung wird nur von einem Teil der Ärzte erteilt, wobei die Entscheidung der Ärzte zur Publikation ihrer Daten nicht gefördert wird durch den Umstand, dass Medien den Begriff des Interessenskonfliktes nicht in dem hier vorgestellten wissenschaftlich konsentierten Sinne verwenden, sondern suggerieren, dass durch die publizierten Sekundärinteressen eine Beeinflussung eines primären Interesses nicht nur möglich, sondern dass diese tatsächlich erfolgt sei [27]. Die regelmäßig zu beobachtende personenbezogene Unterstellung „fragwürdiger Verstrickungen“ von Ärzten durch Internetportale stellt nicht nur einen Verstoß gegen die grundgesetzlich garantierte Unschuldsvermutung dar und kann sogar den Tatbestand der Verleumdung erfüllen, sie schadet zudem gerade dem Anliegen einer Transparenz von Interessenskonflikten. Wenn bereits derjenige, der transparent macht, dass seine dermatologische Studie von einem pharmazeutischen Unternehmen gefördert wird, unter den Generalverdacht „bezahlte Forschung“ gerät, dann wird er seine Förderer nur preisgeben, wenn dies ausdrücklich gesetzlich vorgeschrieben ist. Im anderen Fall schadet ihm die Offenlegung mehr.

Interessenskonflikte können über die Transparentmachung hinaus dazu führen, dass Mitglieder von Gremien, etwa Leitlinienkommissionen, oder Experten von staatlichen Institutionen aus diesen Gremien oder dem Beratungs- oder Entscheidungsverfahren auszuschließen sind und/oder dass ihren Votum/Gutachten geringeres Gewicht

beigemessen wird oder diese unberücksichtigt bleiben, um nicht die Gremienarbeit als Ganzes zu gefährden.

Bei der Tätigkeit für Versicherungen und Gerichte sind Sachverständige verpflichtet, auf eine mögliche Befangenheit vor Annahme eines Gutachtenauftrags unaufgefordert hinzuweisen, da ansonsten ein Gutachten möglicherweise nicht verwertbar ist. Nach § 407a Abs. 2 ZPO gilt: „Der Sachverständige hat unverzüglich zu prüfen, ob ein Grund vorliegt, der geeignet ist, Misstrauen gegen seine Unparteilichkeit zu rechtfertigen. Der Sachverständige hat dem Gericht solche Gründe unverzüglich mitzuteilen. Unterlässt er dies, kann gegen ihn ein Ordnungsgeld festgesetzt werden“.

Interessenskonflikte bei der berufsdermatologischen Prävention (Tab. 1)

Berufskrankheiten sind die in der Anlage 1 der Berufskrankheitenverordnung (BKV) bezeichneten Krankheiten, die Versicherte infolge einer den Versicherungsschutz begründenden Tätigkeit erleiden (§ 1 BKV). Die nach wie vor häufigste Berufskrankheit in Deutschland ist die BK Nr. 5101, definiert als „Schwere oder wiederholt rückfällige Hauterkrankungen, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können“. Als Instrument zur Früherkennung und Frühintervention bei drohender BK 5101 dient das von Borelli und Bandmann angeregte und 1972 auf vertraglicher Basis eingeführte Hautarztverfahren [28]. Nach § 41 des Vertrags Ärzte/Unfallversicherungsträger ist jeder Arzt verpflichtet, Versicherte mit möglicherweise beruflich verursachten krankhaften Hautveränderungen unverzüglich einem Hautarzt vorzustellen, der wiederum unverzüglich den Unfallversicherungs-Träger durch den „Hautarztbericht“ zu informieren hat. Erst durch den Hautarztbericht wird dem Unfallversicherungsträger der Fall einer konkret drohenden Gefahr einer Berufskrankheit bekannt, was die Voraussetzung dafür ist, dass dieser Sekundärpräventionsmaßnahmen ein-

Bei Gutachtenaufträgen von Sozialgerichten hat der ärztliche Sachverständige das Gericht über mögliche Befangenheitsgründe unverzüglich zu unterrichten

Bei der kurativen Tätigkeit des Arztes im Hautarztverfahren kann die im Vergleich zur GKV höhere Vergütung durch die UV-GOÄ einen Interessenskonflikt darstellen

leiten kann. Bei den Sekundärpräventionsleistungen im Rahmen der BK 5101 steht die leitliniengerechte ambulante dermatologische Diagnostik und Therapie im Vordergrund [29].

Betrachtet man diese Konstellation unter dem Aspekt von Primär- und Sekundärinteressen des Arztes, so ist dessen Primärinteresse die sich aus dem Behandlungsvertrag (§ 603a BGB) mit dem Patienten ergebende Verpflichtung zu einer leitliniengerechten Behandlung. Diesem Interesse dient auch die Wahrnehmung der berufsrechtlichen Pflicht der Erstellung eines Hautarztberichtes aus dem Vertrag Ärzte/Unfallversicherungsträger § 41 Abs. 1, da ein Behandlungsauftrag der Gesetzlichen Unfallversicherung im Hautarztverfahren über die Möglichkeiten der Gesetzlichen Krankenversicherung hinausgehende Diagnostik- und Therapiemöglichkeiten eröffnet [30]. Sekundärinteressen können aber die Bereitschaft zur Erstellung eines Hautarztberichtes beeinflussen: So liegen die Arzthonorare für Leistungen zulasten der Unfallversicherung nach UV-GOÄ [31] deutlich über denen der GKV, was als wirtschaftliches Sekundärinteresse den Arzt zur Wahrnehmung des berechtigten genannten Primärinteresses motivieren kann, aber auch die Gefahr in sich birgt, die Indikation für die Erstattung eines Hautarztberichtes auszuweiten. Ähnlich das Primärinteresse beeinflussen kann das Sekundärinteresse, allergologische Leistungen im Hautarztverfahren überhaupt noch erbringen zu können, die mangels Abbildung im EBM in der Kassenpraxis mittlerweile kaum noch angeboten werden. Dies hat nachteilige Folgen für die betroffenen Kassenpatienten.

Bei der Erbringung von diagnostischen und therapeutischen Leistungen im Hautarztverfahren besteht, wie stets in der praktischen Medizin, die Gefahr der unangemessenen Beeinflussung durch die Industrie, was bei Beachtung der berufsrechtlichen Vorgaben allerdings ausgeschlossen sein dürfte. Nach § 32 der MBO ist es Ärzten nicht gestattet, Geschenke oder andere Vorteile für sich oder Dritte zu fordern oder sich oder Dritten versprechen zu lassen oder anzunehmen, wenn hierdurch der Eindruck erweckt wird, dass die Unabhängigkeit der ärztlichen Entscheidung beeinflusst wird [12].

Da einzelne Unfallversicherungsträger das Hautarztverfahren, wenn Arbeitsunfähigkeit beim Versicherten besteht, mit der Begründung, die Tätigkeit sei aufgegeben worden, einstellen [32] mit der Konsequenz einer schlechteren Versorgung für den Versicherten- und einer schlechteren Vergütung für den Hautarzt-, dürfte es für den Arzt einen hohen Anreiz geben, in diesen Fällen eine, aus Präventions- und Therapieüberlegungen möglicherweise erforderliche, Arbeitsunfähigkeitsbescheinigung nicht auszustellen.

Hautärzte, die Versicherte in sekundären [33] oder tertiären [34] Interventionsprogrammen (TIP) behandeln, könnten an deren Weiterführung ebenfalls ein sekundäres wirtschaftliches Interesse haben, was zu Interessenskonflikten bezüglich des Einschlusses von Versicherten in ein solches Programm führen kann.

Interessenskonflikte bei der Meldung und beim Management von Berufskrankheiten der Haut (Tab. 1)

BK Nr. 5103 ist definiert als „Plattenepithelkarzinome oder multiple aktinische Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung“ und wurde erst zum 01.01.2015 in die BK-Liste aufgenommen. Im Gegensatz zur BK 5101 existiert für diese BK bislang kein Sekundärpräventionsprogramm, sodass eine Behandlung zulasten der Gesetzlichen Unfallversicherung erst nach Meldung des begründeten Verdachts einer BK 5103 nach § 202 SGB VII und deren Anerkennung in Betracht kommt. Ähnlich wie bei der BK 5101 eröffnet aber auch bei der BK 5103 ein Behandlungsauftrag der Unfallversicherung ein breiteres Spektrum an therapeutischen Möglichkeiten, die zudem nach UV-GOÄ besser vergütet werden als bei der GKV, sodass ein wirtschaftliches Sekundärinteresse für die Meldung einer BK 5103 bestehen könnte. Die vielfach kritisierte unzureichende Vergütung der umfangreichen Dokumentationsanforderungen bei der BK 5103 könnte aber paradoxerweise auch den gegenteiligen Effekt bewirken, nämlich, dass Hautärzte aus Sorge vor einer unangemessenen bürokratischen Beanspruchung

Interessenskonflikte bei der berufsdermatologischen Begutachtung können sich ergeben, wenn der Arzt gleichzeitig die Rolle des objektiv urteilenden Sachverständigen als auch die des behandelnden Arztes mit der berufsethischen Pflicht zur Empathie einzunehmen versucht

Ein Beratungsarzt-Verhältnis begründet für gerichtliche Sachverständige die Besorgnis der Befangenheit, nicht jedoch die Tätigkeit als Mitarbeiter einer BG-Klinik

auf die Erfüllung ihrer Primärpflicht im Sinne der BK-Meldung verzichten. Hier würde also der einzelne niedergelassene Arzt dahingehend beeinflusst, keine BK-Meldung zu machen, weil sich der Aufwand nicht rechnet, während ein Krankenhaus mit eigener Rechtsabteilung gegenteilig beeinflusst sein könnte.

Interessenskonflikte und Befangenheit bei der berufsdermatologischen Begutachtung (Tab. 1)

Berufsdermatologische Sachverständige und die von ihnen erstellten Gutachten spielen eine wesentliche Rolle bei der Prüfung der medizinischen Voraussetzungen und Zusammenhängefragen für die Gewährung von Leistungen der Gesetzlichen Unfallversicherung und deren Überprüfung durch die Sozialgerichtsbarkeit, die ohne eine sachgerechte medizinische Begutachtung häufig ihre gesetzlichen Pflichten nicht erfüllen können. Die Erstellung ärztlicher Gutachten sind Teil der Berufspflichten von Ärztinnen und Ärzten; diese haben dabei „mit der notwendigen Sorgfalt zu verfahren und nach bestem Wissen ihre ärztliche Überzeugung auszusprechen“ [12]. Interessenskonflikte bei der berufsdermatologischen Begutachtung können sich dann ergeben, wenn der Arzt gleichzeitig die Rolle des objektiv urteilenden Sachverständigen als auch die des behandelnden Arztes mit der berufsethischen Pflicht zur Empathie einzunehmen versucht. Beides, Behandlungstätigkeit und Gutachtertätigkeit, sind legitime Primärinteressen ärztlichen Handelns; bei der Begutachtung wird allerdings die Rolle des behandelnden Arztes zum Sekundärinteresse, welches eine objektive gutachterliche Bewertung eines Sachverhalts nicht verzerren darf.

Dass ein Berufsdermatologe für eine oder mehrere Berufsgenossenschaften als Gutachter tätig ist, begründet nicht die Besorgnis seiner Befangenheit im sozialgerichtlichen Verfahren. „Er wird in dieser Funktion nicht als Parteigutachter, sondern im Rahmen der den Sozialleistungsträgern obliegenden Pflicht tätig, die Voraussetzungen von

Sozialleistungsansprüchen u.a. durch Einholung von medizinischen Gutachten in einem rechtsstaatlich geordneten Verfahren zu prüfen“. [35]. Soweit ein berufsdermatologischer Gutachter allerdings gleichzeitig als Beratungsarzt für einen Unfallversicherungsträger arbeitet, begründet ein solches fortbestehendes Beratungsarztverhältnis jedoch die Besorgnis der Befangenheit. Das Bayerische Landessozialgericht führte in einem entsprechenden Fall aus: „Die Unfallversicherungsträger haben kein eigenes ärztliches Personal und bedienen sich deshalb der Hilfe von – meist selbstständigen oder anderweitig beschäftigten – beratenden Ärzten, mit denen sie dauerhafte Vertragsbeziehungen unter Einschluss einer Vergütung aufbauen und die insbesondere die Aufgabe haben, in Streitfällen zu eingeholten Gutachten aus Sicht der Beklagten Stellung zu nehmen. Abgesehen von der gezahlten Vergütung, setzt ein solches Beratungsarztverhältnis eine besondere Vertrauensbeziehung voraus, in dem sich der Unfallversicherungsträger darauf verlässt, dass der beratende Arzt die Interessen der Unfallversicherungsträger in vollem Umfang wahrnimmt.“ [36]

Dass ein berufsdermatologischer Gutachter in einem dienstlichen Abhängigkeitsverhältnis zu einer von einem Unfallversicherungsträger getragenen, aber eigenständigen Organisation, steht, etwa als Mitarbeiter einer BG-Klinik, oder in einem Institut der DGUV tätig ist, reicht nach der sozialgerichtlichen Rechtsprechung allerdings zu einer Ablehnung wegen Besorgnis der Befangenheit nicht aus [37], was angesichts der o.g. Ausführungen zum Beratungsarztverhältnis freilich wenig nachvollziehbar erscheint, es sei denn, man wolle annehmen, dass für Mitarbeiter von BG-Kliniken, also dem Klinikverbund der gesetzlichen Unfallversicherung, keine besondere Vertrauensbeziehung zum Unfallversicherungsträger vorauszusetzen ist.

Auch für berufsdermatologische Leitlinien und Begutachtungsempfehlungen sollte ein „Leitlinien-Report“ einschließlich eines Berichtes über Interessenskonflikte und wie mit diesen umgegangen wurde, veröffentlicht werden

Interessenskonflikte bei berufsdermatologischen Leitlinien (Tab. 1)

Berufsdermatologische Leitlinien dienen der Qualitätssicherung berufsdermatologischer Diagnostik, Therapie und Prävention, aber auch der berufsdermatologischen Begutachtung [38]. Die Erstellung medizinischer und damit auch der berufsdermatologischen Leitlinien erfolgt in Deutschland entsprechend des Votums des „Medizinischen Sachverständigenrats im Gesundheitswesen“ [39] im wesentlichen durch die wissenschaftlichen Fachgesellschaften, die in der „Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften“ (AWMF) organisiert sind; für die Dermatologie ist dies die DDG, die die Verantwortung für bestimmte Leitlinien an ihre Arbeitsgemeinschaften wie die ABD für die Berufsdermatologie delegieren kann. Leitlinien beruhen auf aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen und in der Praxis bewährten Verfahren. Die AWMF hat für die Erstellung von Leitlinien ein eigenes Regelwerk entwickelt [40], mit eigenen Unterregeln für Interessenkonflikte [41]. Danach sind alle an der Erstellung einer Leitlinie Beteiligten gehalten, ihre Interessen schriftlich mithilfe eines Formblattes zu erklären. Die deklarierten Interessenskonflikte sind bzgl. ihrer Relevanz auf einer Skala von 1 bis 3 zu bewerten; in Abhängigkeit von der Bewertung (gering/moderat/hoch) ergeben sich Einschränkungen der Verantwortlichkeiten, die Betroffene in der Leitlinienkommission ausüben können [41].

Eine besondere Form von „Leitlinien“ stellen die „Bamberger Empfehlungen“ als Begutachtungsempfehlungen für berufliche Hautkrankheiten dar. Gemäß der „Gemeinsamen Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften und der Deutschen Gesetzliche Unfallversicherung e.V. in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention e.V. bei der Entwicklung von Leitlinien und Empfehlungen zur Begutachtung von Berufskrankheiten“ ist zwischen wissenschaftlichen Leitlinien und Empfehlungen zur Begutachtung von Berufskrankheiten zu unterscheiden [42].

Während die Leitlinien in Verantwortung der wissenschaftlichen Fachgesellschaften die wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Diagnostik und zu Funktionseinschränkungen sowie die Zusammenhänge zwischen Exposition und Erkrankung und Erkrankung und Funktionseinschränkungen darstellen, behandeln die Begutachtungsempfehlungen im Auftrag der Unfallversicherungsträger interdisziplinär die medizinischen und rechtlichen Fragen der Begutachtung, um die Gleichbehandlung der Versicherten zu gewährleisten. AWMF, DGAUM, DGSMF und DGUV empfehlen, Leitlinien und Begutachtungsempfehlungen in einem aufeinander abgestimmten zweistufigen Verfahren zu erarbeiten. Dieses abgestimmte Prozedere hat auch die Entwicklung der Bamberger Empfehlungen bis zur aktuellen Fassung aus 2016/17 bestimmt [43]. Ein „Leitlinien-Report“ einschließlich eines Berichtes über Interessenskonflikte und wie mit diesen umgegangen wurde, wie von der AWMF gefordert, wurde für die „Bamberger Empfehlungen“ allerdings nicht veröffentlicht. Dies ist insofern von Bedeutung, als unklar bleibt, ob in der Leitlinienkommission tätige Berufsdermatologen als Beratungsärzte für Unfallversicherungsträger tätig waren oder in anderer Weise eine „besondere Vertrauensbeziehung“ mit Unfallversicherungsträgern pflegen. Auch bei Begutachtungsempfehlungen ist darum geboten, dass die AWMF-Regeln zur Transparenz und zum Umgang mit Interessenskonflikten in Zukunft Anwendung finden.

Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit befasst sich erstmals in systematischer Weise mit spezifischen Interessenskonflikten bzw. Befangenheiten (als der rechtlich bedeutsamen Kategorie von Interessenskonflikten) in der Berufsdermatologie. Interessenskonflikte werden entsprechend international und national akzeptiertem Sprachgebrauch als eine Konstellation von Umständen verstanden, welche ein Risiko erzeugt, dass professionelle Urteile oder Handlungen bezüglich eines primären Interesses durch ein sekundäres Interesse unangemessen beeinflusst werden. Da bei

Tab. 1. Konstellationen in der Berufsdermatologie, in denen sich Interessenkonflikte und Befangenheit ergeben können.

Umfeld	Professionelle Rolle, die das primäre Interesse definiert	Mögliches sekundäres Interesse	Mögliche Folgen eines Interessenkonfliktes
Berufsdermatologische Prävention	Ärztliche Behandlung	Vergütung nach UV-GOÄ, Chefarztvertrag, Bonusregelung	Ausdehnung der Indikation für Hautarztbericht; Verzicht auf AU, Intensivierung/ Reduzierung der Behandlung
Berufsdermatologische Prävention	SIP-/TIP-Verfahren	Interesse der durchführenden Institution	Ausdehnung der Indikation für SIP/ TIP
BK-Meldung	Ärztliche Behandlung	Vergütung nach UV-GOÄ, Chefarztvertrag, Bonusregelung	Ausdehnung der Indikation für BK-Meldung, Intensivierung/ Reduzierung der Behandlung
Berufsdermatologische Begutachtung	Sachverständigentätigkeit	Ärztliche Behandlung, Beratungsärztliche Tätigkeit	Einseitige oder fehlerhafte Begutachtung
Berufsdermatologische Leitlinien und Begutachtungsempfehlungen, berufsdermatologische Publikationen Reviewertätigkeit	Objektive Beurteilung diagnostischer und therapeutischer Optionen, der Begutachtungs-Notwendigkeit und -Qualität	Finanzielle Zuwendungen durch Hersteller Medizinische Schulen Arbeitgeber-Interessen Interessen als Gutachter	Verzerrte Beurteilung diagnostischer und therapeutischer Optionen und einer Begutachtungs-Notwendigkeit und -Qualität

Transparenz von Interessenskonflikten in der ärztlichen Behandlung würde eine Offenlegung gegenüber Patienten verlangen, die bisher in Deutschland weder gefordert noch praktiziert wird

professionellem ärztlichen Handeln primäre und sekundäre Interessen stets präsent sind, ist ärztliches Handeln ohne Interessenskonflikte nicht vorstellbar; Interessenskonflikte sind daher weder ethisch noch rechtlich verwerflich, sondern Anlass, sich ihrer bewusst zu werden, bewusst mit ihnen umzugehen und sie auch allen Betroffenen, im Fachbegriff: allen Stakeholdern (z.B. Patienten, Kassen), transparent zu machen. Allerdings darf die Transparenz nicht dazu führen, dass dem Arzt, der seine Interessenskonflikte offenlegt, dadurch Nachteile entstehen, weil er sofort als befangen oder unrechtmäßig beeinflusst eingeschätzt wird.

Spezifische Situationen in der Berufsdermatologie, in denen Interessenskonflikte notwendigerweise auftreten, betreffen insbesondere die Interaktion mit den Trägern der Gesetzlichen Unfallversicherung, sei dies bei der Prävention, der Diagnostik und Therapie oder der Begutachtung beruflicher Hautkrankheiten.

Transparenz von Interessenskonflikten in der ärztlichen Behandlung würde eine Offenlegung gegenüber Patienten verlangen, die bisher in Deutschland weder gefordert noch praktiziert wird, von der Ärzteschaft einschliesslich der Berufsdermatologen aber proaktiv diskutiert werden sollte. Für die Tätigkeit als Gutachter (Befangenheit) und als Mitwirkender bei berufsdermatologischen Leitlinien existieren hingegen Regelwerke

über den Umgang mit Interessenskonflikten, die von Berufsdermatologen eingehalten werden sollten.

Literatur

- [1] *Lo B, Field MJ; Institute of Medicine (US) Committee on Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice.* Conflict of Interest in Medical Research, Education, and Practice. Washington (DC): National Academies Press (US); 2010.
- [2] *International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE).* Uniform requirements for manuscripts submitted to biomedical journals: writing and editing for biomedical publication. 2010. <http://www.icmje.org/icmje-recommendations.pdf>.
- [3] *Rosenthal MB, Mello MM.* Sunlight as disinfectant – new rules on disclosure of industry payments to physicians. *N Engl J Med.* 2013; 368: 2052-2054.
- [4] *FS Arzneimittelindustrie e.V.* FSA-Transparenzkodex. https://www.fsa-pharma.de/pdf/?no_cache=1&tx_webkitpdf_pi1%5Burls%5D%5B0%5D=https%3A%2F%2Fwww.fsa-pharma.de%2Fverhaltenskodizes%2Ftransparenzkodex%2F&type=250.
- [5] *Schott G, Pachtl H, Limbach U, Gundert-Remy U, Ludwig W-D, Lieb K.* The financing of drug trials by pharmaceutical companies and its consequences. Part 1: a qualitative, systematic review of the literature on possible influences on the findings, protocols, and quality of drug trials. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107: 279-285.
- [6] *Schott G, Pachtl H, Limbach U, Gundert-Remy U, Lieb K, Ludwig W-D.* The financing of drug trials

- by pharmaceutical companies and its consequences: part 2: a qualitative, systematic review of the literature on possible influences on authorship, access to trial data, and trial registration and publication. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; *107*: 295-301.
- [7] Lieb K, Brandtönies S. A survey of German physicians in private practice about contacts with pharmaceutical sales representatives. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; *107*: 392-398.
- [8] Langer T, Conrad S, Fishman L, Gerken M, Schwarz S, Weikert B, Ollenschläger G, Weinbrenner S. Conflicts of interest among authors of medical guidelines: an analysis of guidelines produced by German specialist societies. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; *109*: 836-842.
- [9] Lieb K, Klemperer D, Ludwig W-D. *Interessenskonflikte in der Medizin: Hintergründe und Lösungsmöglichkeiten.* Heidelberg: Springer; 2011.
- [10] Schott G, Dümmweber C, Mühlbauer B, Niebling W, Pacht H, Ludwig W-D. Does the Pharmaceutical Industry Influence Guidelines? Two Examples From Germany. *Deutsches Aerzteblatt Online.* 2013. <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2013.0575>.
- [11] Kaufmann R. Information advantage or conflicts of interest? *Dtsch Arztebl Int.* 2014; *111*: 36.
- [12] Musterberufsordnung für Ärzte. 2015. http://dx.doi.org/10.3238/arztebl.2015.mbo_daet2015.
- [13] Dörries A, Lipp V. *Medizinische Indikation: Ärztliche, ethische und rechtliche Perspektiven. Grundlagen und Praxis.* Kohlhammer Verlag; 2015.
- [14] Pronin E. Perception and misperception of bias in human judgment. *Trends Cogn Sci.* 2007; *11*: 37-43.
- [15] AWMF S2k-Leitlinie: Allgemeine Grundlagen der medizinischen Begutachtung. https://www.aerztekammer-berlin.de/10arzt/37_Gutachter-Verzeichnis/70_Aufnahme_in_das_Gutachter-Verzeichnis/05_Allgemeine_Grundlagen_der_Begutachtung.pdf.
- [16] OLG Düsseldorf. Beschluss vom 24.02.2004. Az: I-8 U 102/02.
- [17] *Landeszahnärztekammer Baden-Württemberg.* Befangenheit des Sachverständigen. https://lzk-bw.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Gutachterwesen/Befangenheit_Gutachters.pdf
- [18] BGH. Urteil vom 20.07.1965. Az: 5 StR 241/65.
- [19] OLG München. Beschluss vom 23.01.2006. Az: 1 W 2990/05.
- [20] OLG München. Urteil vom 21.06.2001. Az: 1 W 1161/01.
- [21] BGH. Beschluss vom 13. Dezember 2016. Az: VI ZB 1/16. BGHZ; *213*: 131-136.
- [22] BGH. Beschluss vom 11. Juni 2008. AZ: X ZR 124/06.
- [23] Tattersall MHN, Dimoska A, Gan K. Patients expect transparency in doctors' relationships with the pharmaceutical industry. *Med J Aust.* 2009; *190*: 65-68.
- [24] Gemeinsamer Bundesausschuss. Regelungen des Gemeinsamen Bundesausschusses gemäß § 136b Absatz 1 Satz 1 Nummer 3 SGB V über Inhalt, Umfang und Datenformat eines strukturierten Qualitätsberichts für nach § 108 SGB V zugelassene Krankenhäuser. https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1552/Qb-R_2017-12-21_iK-2018-02-21.pdf.
- [25] AWMF. Formblatt Interessenskonflikt AWMF.
- [26] Lieb K, Klemperer D, Koch K, Baethge C, Ollenschläger G, Ludwig W-D. Mit Transparenz Vertrauen stärken. Ein Vorschlag Zur Deklaration von Interessenskonflikten. *Deutsches Ärzteblatt.* 2011; *108*: 256-260.
- [27] Elmer C, Grill M, Wehrmeyer S. Pharmahonorar für Ärzte: Vielen Dank für die Millionen! – SPIEGEL ONLINE – Gesundheit; 2016. <http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/pharmaindustrie-an-diese-aerzte-zahlten-pharmafirmen-geld-a-1102854.html>.
- [28] Voss H, Elsner P, Fartasch M, Köllner A, Richter G, Rothe A, Schindera I, Schwanz HJ, Skudlik C, Sary A, Wehrmann W, Worm M, John SM. 10 years quality assurance of the dermatologist's procedure. ABD review board part II: 2003-2009. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2011; *9*: 42-46.
- [29] Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, Fartasch M, Gimenez-Arnau A, Nixon R, Sasseville D, Agner T. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema – short version. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2015; *13*: 77-85.
- [30] DGUV. Verfahrensbeschreibung der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung für das in den §§ 41 ff. des Vertrages Ärzte/Unfallversicherungsträger vereinbarte Verfahren zur Früherfassung berufsbedingter Hauterkrankungen (Hautarztverfahren). 2014. http://www.dguv.de/medien/inhalt/versicherung/berufskrankheiten/hauterkrankungen/dguv_hautarztverfahren.pdf.
- [31] Hermanns PM, Schwartz E. UV-GOÄ 2018 Kommentar: Mit den neuen Preisen vom 1.10.2017. Heidelberg: Springer; 2018.
- [32] Elsner P, Schliemann S. Prävention der BK 5101: Medizinische Möglichkeiten und rechtliche Grenzen. *Trauma Berufskrankh.* 2015; *17*: 227-232.
- [33] Skudlik C, Weisshaar E. [Individual in-patient and out-patient prevention in occupational skin diseases]. *Hautarzt.* 2015; *66*: 160-166.
- [34] Skudlik C, Weisshaar E, Scheidt R, Wulfhorst B, Diepgen TL, Elsner P, Schönfeld M, John SM. Multicenter study „Medical-Occupational Rehabilitation Procedure Skin – optimizing and quality assurance of inpatient-management (ROQ)“. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2009; *7*: 122-126.
- [35] Landessozialgericht für das Land Nordrhein-Westfalen. Beschluss vom 22. Dezember 2006. Az: L 4 B 12/06 U.
- [36] Bayerisches Landessozialgericht. Beschluss vom 25. September 2015. Az: L 2 SF 64/13 B.
- [37] Meyer-Ladewig J, Keller W, Leitherer S, Schmidt B. *Sozialgerichtsgesetz: SGG.* München: C.H. Beck; 2017.
- [38] Elsner P, Schliemann S, Blome O, Drexler H, Diepgen TL. *Aktuelle Leitlinien in der Berufsdermatologie.* Trauma Berufskrankh. Heidelberg: Springer-Verlag; 2013; *15*: 107-113.
- [39] Felkner C. „Gesundheitsversorgung und Krankenversicherung 2000“: Mehr Ergebnisorientierung, mehr Qualität und mehr Wirtschaftlichkeit Sondergutachten 1995 des Sachverständigenrates für die Konzertierte Aktion im Gesundheitswesen. Nomos, Baden-Baden; 1995. p. 161-162.
- [40] AWMF. AWMF: LL-Entwicklung. <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk/11-entwicklung.html>.

- [41] *AWMF*. AWMF-Regel Interessenkonflikte V2.4. <http://annals.org/article.aspx?articleid=2450219>.
- [42] Gemeinsame Empfehlung der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften und der Deutschen Gesetzliche Unfallversicherung e.V. in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. und der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention e.V. bei der Entwicklung von Leitlinien und Empfehlungen zur Begutachtung von Berufskrankheiten. http://publikationen.dguv.de/dguv/pdf/10002/gem_empf_bk_2009.pdf.
- [43] *Diepgen TL, Krohn S, Bauer A, Bernhard-Klimt C, Brandenburg S, Drexler H, Elsner P, Fartasch M, John SM, Kleesz P, Köllner A, Letzel S, Merk HF, Mohr P, Münch H, Palsherm K, Pappai W, Palfner S, Römer W, Sacher J, et al.* Empfehlung zur Begutachtung von arbeitsbedingten Hauterkrankungen und Hautkrebskrankungen – Bamberger Empfehlung. *Dermatol Beruf Umw*. 2016; *64*: 89-136.



Prof. Dr. P. Elsner
Klinik für Hautkrankheiten
Universitätsklinikum Jena
Erfurter Str. 35
07743 Jena
elsner@derma-jena.de

Ekzem oder Psoriasis? Eine spezielle Herausforderung in der Berufsdermatologie

E. Weisshaar¹, N. Gazorz-Stark² und K. Eyerich²

¹Abteilung Klinische Sozialmedizin, Schwerpunkt Berufs- und Umweltdermatologie, Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg, ²Klinik für Dermatologie und Allergologie, Technische Universität München

Schlüsselwörter

Molekularer Classifier
– Molekulares
Diagnostikum –
Berufsdermatologie –
Ekzem – Psoriasis

Key words

molecular classifier –
molecular diagnostics –
occupational dermatology
– eczema – psoriasis

Ekzem oder Psoriasis? Eine spezielle Herausforderung in der Berufsdermatologie

Nicht nur in der täglichen dermatologischen Praxis, sondern auch im berufsdermatologischen Alltag sind Patienten mit Psoriasis vulgaris und atopischem Ekzem häufig anzutreffen. Dabei können diese Erkrankungen morphologisch sehr ähnlich sein. So kann z.B. die Abgrenzung eines nummulären Ekzems von einer psoriatischen Plaque eine Herausforderung darstellen, ebenso die eines Handekzems von einer Psoriasis manuum. Bisher hat sich die diagnostische Einstufung im Wesentlichen an Angaben zur Eigen- und Familienanamnese, bestehender Komorbidität, Beginn und Verlauf der Dermatose, Morphologie und Lokalisation sowie diagnostischen Tests wie Allergiediagnostik und Dermatohistologie orientiert. Die Letztgenannte zeigt große Lücken, hierbei eine hilfreiche Diagnosestellung zu ermöglichen. Innovationen im Feld sind also dringend notwendig. Ein neu entwickeltes molekulares Diagnostikum, das die Expression der Gene NOS2 und CCL27 in läsionaler Haut misst und daraus eine Wahrscheinlichkeit für die Diagnose Psoriasis oder Ekzem berechnet, ermöglicht eine präzise Aussage zur Differenzialdiagnostik von Ekzem und Psoriasis. Dieses Diagnostikum, ein sogenannter Klassifikator, ist sowohl für klassische Varianten dieser Dermatosen als auch für Subtypen einsetzbar. In diesem Manuskript werden erste Erfahrungen mit dem molekularen Diagnostikum in einem berufsdermatologischen Kollektiv vorgestellt. Es ist für die Zukunft zu hoffen, dass dieses routinemäßig in der Diagnostik eingesetzt werden kann, möglicherweise zukünftig auch im Verlauf der Erkrankung, um Angaben zu klinischem Verlauf, Komorbiditäten und damit zu einer Voraussage bezüglich der richtigen Therapie zum entsprechenden Zeitpunkt zu ermöglichen. Der molekulare Klassifikator ist ein erstes einfaches Diagnostikum zur Unterscheidung von Psoriasis und Ekzem, das in Zukunft im Hinblick auf die personalisierte Medizin auch in der Berufsdermatologie sicherlich einen Stellenwert erhalten wird.

Eczema or psoriasis? A special challenge in occupational dermatology

In daily dermatological practice as in occupational dermatology, patients with psoriasis vulgaris and atopic eczema are seen frequently. These diseases may appear very similar in terms of morphology. Thus, the differentiation between nummular eczema and psoriatic plaque may form a challenge, equally between hand eczema and psoriasis manuum. So far, diagnostic classification was based on patient and family medical history, comorbidities, onset and course of disease, morphology and localization, and diagnostic tests such as allergy tests and dermatopathology. Especially the latter was not yet able to allow helpful classification. A new molecular disease classifier based on the expression of the genes NOS2 and CCL27 in lesional skin has been developed that improves the diagnostic classification of diseases such as eczema and psoriasis. This test is reliable in classical variations as well as in subtypes of the diseases. Our paper presents first experiences with this molecular classifier in a group of patients attending a clinic for occupational skin diseases. We hope that this classifier may in future be applied as a routine test in diagnostics and may possibly even allow prognostics about clinical course, comorbidities and optimal therapy. Being now a first simple diagnostic test for the differentiation between psoriasis and eczema, this classifier is most likely to achieve an important prospective role in times of personalized medicine in occupational dermatology.

Einleitung

In der täglichen dermatologischen Praxis einschließlich der berufsdermatologischen Praxis sind Patienten mit Psoriasis vulgaris und atopischem Ekzem häufig anzutreffen. Im berufsdermatologischen Alltag stellen sich immer wieder Patienten vor, bei denen

die Diagnosestellung schwierig ist, weil sich beide Dermatosen morphologisch ähnlich sein können. So kann z.B. die Abgrenzung eines nummulären atopischen Ekzems von einer psoriatischen Plaque sowohl an der Hand als auch an der Körperhaut eine Herausforderung darstellen, ebenso auch die Abgrenzung eines Handekzems von einer Psoriasis manuum [1, 2]. Neben den Händen sind bei diesen Dermatosen oft auch andere Körperlokalisationen wie Ellenbogen, Füße, Nägel, Kopfhaut, Ohren betroffen.

In der gängigen wissenschaftlichen Literatur gibt es bisher noch keine ausreichenden Angaben dazu, in wie weit auch beide Krankheiten gleichzeitig existieren können; weitaus häufiger scheinen schwierig zuzuordnende Mischformen zu sein [3, 4]. Zudem können bei Versicherten mit atopischer Diathese typische atopische Stigmata wie z.B. Keratosis pilaris oder palmare Hyperlinearität bestehen, die nicht zwangsläufig zur Diagnose „Ekzem“ führen. Bei vielen körperlich arbeitenden Menschen ist zu berücksichtigen, dass Ellenbogen und Patellarregion einer besonderen mechanischen Belastung ausgesetzt sind. Dies führt immer wieder dazu, dass an diesen Körperstellen Rötungen entstehen, auf denen sich im Verlauf auch Schuppungen und möglicherweise Krusten bilden. Wenn hier eine einseitige Lokalisation dominiert, ist dies zumeist hinweisgebend für eine alleinige bzw. dominierende mechanische Belastung, allerdings muss im Hinblick auf das sogenannte Köbner-Phänomen auch an eine mechanisch getriggerte Psoriasis gedacht werden [2]. Auch bei den Nägeln ist die Beurteilung häufig schwierig, da nicht immer die typischen Nagelveränderungen im Sinne eines Ekzems (sog. glänzende Ekzemenägel oder Querrillen) oder einer Psoriasis (sog. Ölflecke oder Grübchen) gegeben sind, zumal nicht wenige Versicherte oft gleichzeitig noch eine Onychomykose, zumindest an den Füßen aufweisen, die die Beurteilung der Nägel erschwert. Auch an den Händen kann die diagnostische Einstufung dahingehend schwierig sein, als dass eine scharfe Begrenzung der Effloreszenzen an den Fingerseitenkanten zwar einerseits für eine Psoriasis hinweisgebend sein kann, ebenso auch Effloreszenzen an den Fingergrundgelenken. Andererseits können beim gleichen Patienten wiederum Effloreszenzen bestehen, die

eher für ein Ekzem sprechen. Dabei ist auch zu berücksichtigen, dass eine Psoriasis an den Händen sekundär ekzematisieren kann und somit Mischbilder existieren können wie das sogenannte „Eczema in psoriatico“ [4].

Im klinischen Alltag hilft neben der klinischen dermatologischen Untersuchung die Eigenanamnese hinsichtlich Ekzemen, Milchschorf sowie allen Kriterien der atopischen Eigenanamnese [5]. Auch sollte die bisherige Diagnose bzw. Existenz einer Psoriasis erfragt werden, auch relevante Komorbiditäten wie Rhinitis und Asthma bronchiale allergicum. Im Rahmen der körperlichen Untersuchung sollten atopische Minimalformen und Stigmata überprüft werden. Des Weiteren ist die Familienanamnese bezüglich atopischer Erkrankungen und Psoriasis zu berücksichtigen. Beginn und Verlauf der Dermatose sollten sorgfältig dokumentiert werden, ebenso auch Morphologie und Lokalisationen aktuell und im Erkrankungsverlauf.

An diagnostischen Tests ist die Allergiediagnostik einschließlich Prick- und Epikutantestungen nur hilfreich im Hinblick auf ein (zusätzliches) allergisches Kontaktekzem. In der Vergangenheit bestand lediglich die Möglichkeit, eine Probebiopsie der Haut mit dermatohistopathologischer Aufarbeitung an den Handtellern oder Fußsohlen, möglicherweise auch an den Handrücken und Fingerseitenkanten, durchzuführen. Häufig ist hierbei keine klare Einstufung möglich, sodass dies des öfteren zu Diagnosen wie „psoriasiformes Ekzem“ oder „ekzematisierte Psoriasis“ führt.

Molekulare Diagnostik zur Unterscheidung von atopischem Ekzem und Psoriasis

Um den neu beschriebenen molekularen Klassifikator [6, 7] durchführen zu können, wird eine sehr kleine Hautprobe (< 1 mm) benötigt. Das Gewebe kann entweder in Paraffin fixiert oder frisch vorliegen. Im ersten Schritt wird die Haut zerkleinert, deparaffinisiert und mittels eines säulenbasierten Kits (Quiagen total RNA isolation kit) Gesamt-RNA aus den Zellen isoliert. Anschließend wird mittels Polymerase-Kettenreaktion

(PCR) der Gehalt an zwei bestimmten Genen (NOS2 und CCL27) ermittelt, die sich in Voruntersuchungen als sehr robust und hochspezifisch in allen Formen der Erkrankung unterschiedlich exprimiert gezeigt haben [6, 7, 8, 9]. NOS2 ist ein stressinduziertes Gen, das NO synthetisiert und dadurch in metabolische und inflammatorische Prozesse eingebunden ist – es kommt hochspezifisch nur in der Psoriasis vor. CCL27 ist ein Chemokin, das zum einen Typ2-Immunzellen in die Haut rekrutiert und zum anderen in die Differenzierung von Keratinozyten eingebunden ist. Es ist in Ekzemen hochreguliert, in Psoriasis-Läsionen dagegen stark erniedrigt im Vergleich zu gesunder Haut. NOS2 korreliert mit typischen Zeichen der Psoriasis wie Hypogranulose und erhöhtem Body Mass Index (BMI), CCL27 dagegen mit allergischem Asthma und Rhinokonjunktivitis allergica, also Atopie-Stigmata [7]. Eine Software berechnet aus dem Verhältnis der Menge beider Gene in läsionaler Haut dann eine Wahrscheinlichkeit, mit der ein Ekzem oder eine Psoriasis vorliegt (Abb. 1). Dafür nutzt sie einen Algorithmus, der auf linearer Regression der Vergleichswerte beruht. In einer Kohorte von 129 Patienten erzielte der Klassifikator eine Sensitivität und Spezifität von je 97,8% [7].

Künftig werden die genannten Schritte in einem einfachen und kostengünstigen automatisierten „Lab-on-a-chip“-Diagnostikum durchgeführt werden; dieses befindet sich derzeit in der Entwicklungsphase und soll als Medizinprodukt zugelassen werden.

Fallbeispiele aus der Praxis

Patient 1

Ein 24-jähriger Altenpflegehelfer, der bereits seit 6 Jahren im Beruf war, entwickelte erstmalig Effloreszenzen wie Rötungen und Schuppungen an den Handinnenflächen (Abb. 2). Weitere Effloreszenzen, so an den Ellenbogen, und eine Nagelfehlbildung an den Füßen waren ihm nie aufgefallen. Er beklagte immer wieder „Pünktchen“ an Oberschenkeln, Oberarmen und am Bauch. Familienanamnestisch litt die Mutter an Asthma bronchiale, weiter gab es in der Familie keine Erkrankungen. Bei dem Ver-

sicherten selbst bestand im Säuglingsalter Milchschorf. Er erinnerte, in der Kindheit und Pubertät eine sehr trockene Haut gehabt zu haben. Eine Beteiligung der Hände habe zu diesem Zeitpunkt jedoch nicht bestanden. Es konnte nicht sicher eruiert werden, ob es sich bei den erstmalig aufgetretenen Effloreszenzen im Kindes- und Jugendalter um ein atopisches Ekzem gehandelt hatte. Nachdem unter der Lokaltherapie, überwiegend mit steroidhaltigen Externa durchgeführt, keine Besserung eintrat, erhielt der Patient nach über 2,5-jähriger ambulanter dermatologischer Therapie im Rahmen von § 3 BKV eine Maßnahme der Tertiären Individualprävention (TIP). Bei den Effloreszenzen am Körper handelte es sich um eine Keratosis pilaris. Die an den Ellenbogen bestehenden Rötungen mit Trockenheit könnten einer Psoriasis vulgaris entsprochen haben, des Weiteren waren die typischen Lokalisationen am Körper wie Rima ani und Kniescheiben unauffällig. Es zeigte sich eine ausgeprägte Onychodystrophie der Fußnägel, wobei diese, insbesondere am linken Großzehennagel, für eine Onychomykose verdächtig waren. Es zeigten sich braune Streifen, insbesondere jeweils an der distalen Nagelplatte und eine diskrete Onycholyse. Bezüglich der hauptsächlich von der Dermatose betroffenen Hände fiel eine relativ scharfe Begrenzung der Rötung mit feiner Schuppung an allen Fingerseitenkanten auf (Abb. 2). Ferner zeigten die Fingergrundgelenke rundliche Erytheme. Nachdem sich weder eigenanamnestisch noch während des Verlaufs unter Einleitung einer UV-Phototherapie und einer konsequenten, überwiegend kortisonfreien, antiektzematösen Lokaltherapie nur eine geringfügige Besserung einstellte, wurde, zumal der Versicherte auch in der Vergangenheit nur wenige Tage eine Systemtherapie mit Alitretinoin durchgeführt hatte, eine Systemtherapie mit Fumarsäure begonnen. Hierunter kam es nur zu einer geringfügigen Besserung, unter Fortsetzung der Arbeitskarenz, lokaler Creme-PUVA-Therapie und einer intensiv rückfettenden Lokaltherapie. Die Durchführung des molekularen Diagnostikums ergab mit einer 97%igen Wahrscheinlichkeit ein Ekzem.

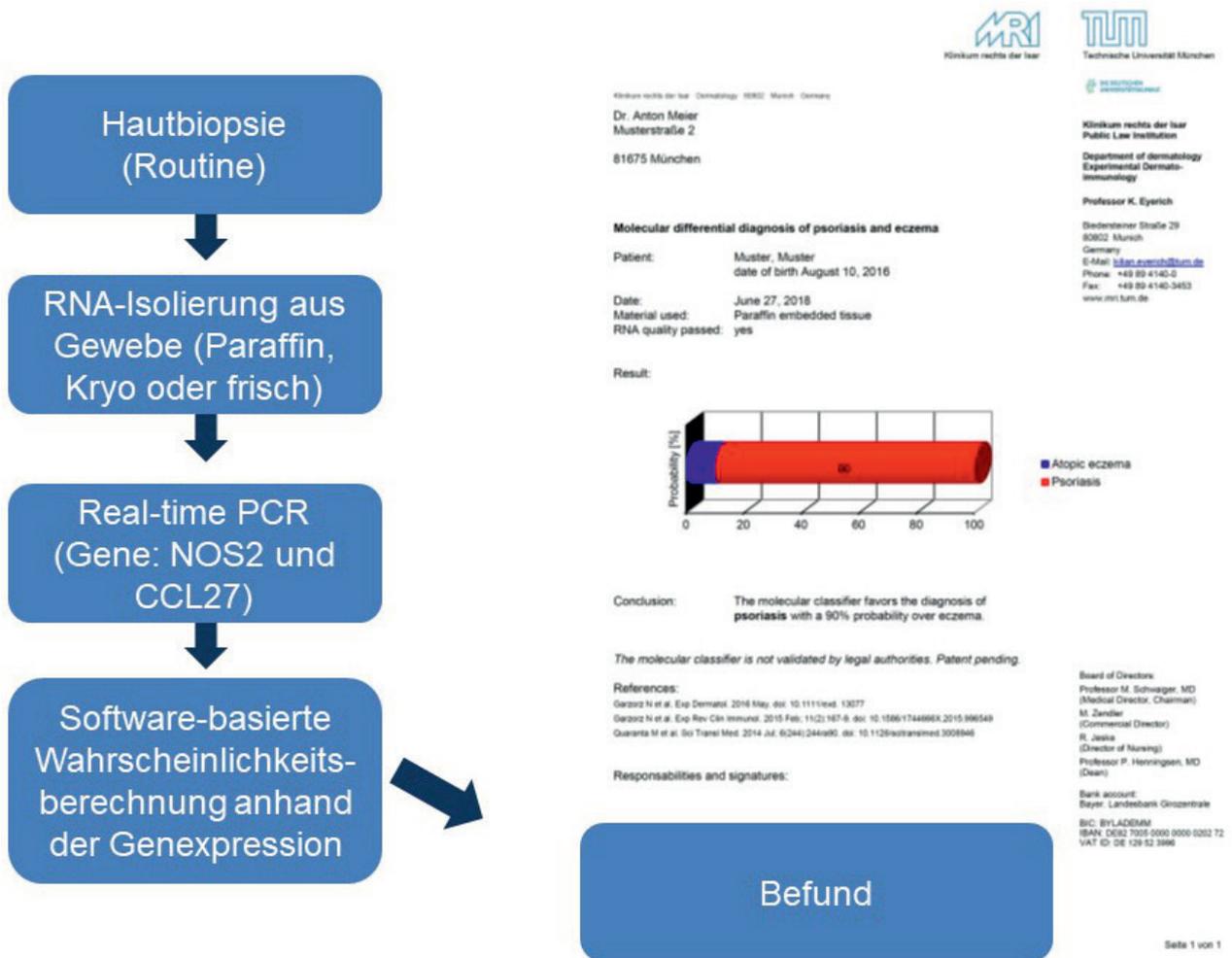


Abb. 1. Ablauf und Befundbeispiel des molekularen Diagnostikums.

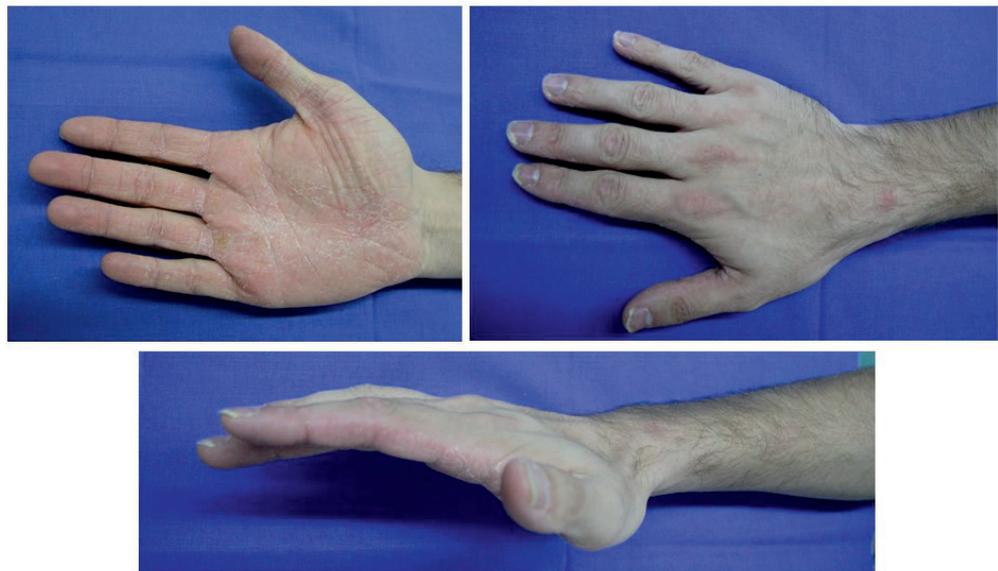


Abb. 2. Scharfe Begrenzung der Erytheme mit leichter Schuppung an den Fingerseitenkanten, rundlich-ovale Infiltrate an den Fingergrundgelenken vor allem von Dig. II und III sowie Erythem, Xerosis cutis mit Schuppung der Handinnenflächen und milder Hyperlinearität an beiden Thenaren. Auch palmar fällt eine scharfe Begrenzung der Dermatose, vom Handteller zur Handgelenksinnenseite, auf.



Abb. 3. Klinischer Befund und Histologie von Patient 3. Die scharfe Begrenzung der einzelnen Effloreszenzen spricht eher für eine Psoriasis, an den Handflächen und Fußsohlen zeigt sich eher eine Ekzemform, die Histologie ergab den Verdacht auf ein Ekzem. Das molekulare Diagnostikum ergab eine Wahrscheinlichkeit von 97% für eine Psoriasis; unter psoriasispezifischer Systemtherapie kam es zur Abheilung.

Patient 2

Bei einem 20-jährigen Patienten bestanden seit Jahren milde juckende Hautveränderungen an den Füßen, Armen und Schultern sowie dem Rücken. Dabei zeigte sich auch eine relativ typische Aussparung am mittleren und unteren Rücken. Familienanamnestisch litt die Mutter an einer Psoriasis vulgaris, des Weiteren waren keine Familienmitglieder betroffen. Eigenanamnestisch berichtete der Versicherte über ein Asthma bronchiale und eine Rhinokonjunktivitis allergica. Im Rahmen der durchgeführten Diagnostik war die Kultur von *Staphylococcus aureus* aus Hautabstrichen negativ. Die dermatohistopathologische Aufarbeitung sprach ohne eindeutige Hinweise zu geben eher für das Bestehen einer Psoriasis. Unter der deshalb eingeleiteten Systemtherapie mit Fumarsäure verschlechterte sich der Befund kontinuierlich, vor allem an den Händen und Füßen zeigten sich schwere Effloreszenzen im

Sinne von Erythemen, Hyperkeratosen, am Stamm zeigten sich konfluierende Infiltrate mit Papeln und Plaques. In Folge wurde der molekulare Classifier eingesetzt, der sich mit einer Wahrscheinlichkeit von 99% für ein Ekzem aussprach. Bei dem Versicherten wurde eine Systemtherapie mit Alitretinoin 30 mg für 6 Monate eingeleitet, worunter sich der Hautzustand deutlich besserte.

Patient 3

Ein 78-jähriger Patient litt seit einem Jahr an stark juckenden Hautveränderungen, die vor allem die Fußsohlen mit Übergang auf die Sprunggelenke in Form von Rötungen und groblamellenösen Desquamationen betraf (Abb. 3). Mehrere rundliche Plaques, relativ scharf begrenzt, mit einem rötlich-lividen Randsaum und zentraler Krustenbildung, bestanden an der unteren Extremität. Die dermatohistopathologische Aufarbeitung

sprach sich, auch hier ohne eindeutig wegweisenden Befund, eher für ein Ekzem aus (Abb. 3). Nach Durchführung einer Lokalthherapie mit topischen Kortikosteroiden trat keine Besserung ein. Das molekulare Diagnostikum bestätigte die Verdachtsdiagnose einer Psoriasis mit einer Wahrscheinlichkeit von 97%. Es wurde eine Systemtherapie mit Fumarsäure eingeleitet, worunter der Patient binnen 12 Wochen anheilte.

Schlussfolgerungen für die Praxis

Wir berichten über erste berufsdermatologische Erfahrungen mit einem molekularen Diagnostikum, das präzise Psoriasis von Ekzemen unterscheiden kann. Dieser Klassifikator errechnet basierend auf der Gen-Expression von NOS2 und CCL27 in läsionaler Haut mit einer Sensitivität und Spezifität von mehr als 95% die Wahrscheinlichkeit für die jeweilige Diagnose. Die beiden Gene wurden in mehrjähriger Forschungsarbeit als die beiden identifiziert, die gemeinsam die höchste Aussagekraft für die korrekte Diagnose besitzen. NOS2 korreliert mit typischen klinischen Zeichen der Psoriasis, CCL27 dagegen mit ekzemytischer Komorbidität und histologischen Charakteristika. In früheren Arbeiten konnten wir bereits zeigen, dass der Klassifikator auch in klinisch und histologisch nicht eindeutigen Situationen eine wertvolle Hilfe für die Therapieentscheidung sein kann [6, 7]. Er funktioniert auch bei allen Subformen der Erkrankungen wie Erythrodermie, Psoriasis guttata, Psoriasis palmaris, Handekzem usw. [7]. Die oben dargestellten Fälle zeigen eindrucksvoll, wie der molekulare Klassifikator die Diagnostik der Erkrankung und die Therapie beeinflussen kann. In allen dargestellten Fällen wurde eine andere Diagnose gestellt als die primäre klinische und histologische Verdachtsdiagnose. Die dann entsprechende Therapie führte jeweils zu einer deutlichen Besserung oder Abheilung der Hauterkrankung, was für einen echten Mehrwert des molekularen Klassifikators im klinischen Alltag spricht.

Bezüglich der Anforderungen an molekulare Diagnostika ist zu erwähnen, dass Aufwand und Kosten überschaubar sein

sollten. Um diese Diagnostik anwenden zu können, muss eine Hautbiopsie durchgeführt werden, was im Bereich der Dermatologie zu einem Routinediagnostikum gehört. Auch die weitere Aufarbeitung entspricht einem überschaubaren Aufwand. Derzeit wird an der TU München noch ein manuelles Protokoll angewendet, das etwa 1,5 Tage benötigt und Kosten im niedrigen dreistelligen Euro-Bereich verursacht. Auf Anfrage ist es möglich, den Test kostenfrei an der TUM durchführen zu lassen. In Zusammenarbeit mit dem Forschungsinstitut Hahn-Schickard wird momentan ein Medizinprodukt entwickelt, das in Kürze als Diagnostikum zur Verfügung stehen wird. Dieses sieht einer CD ähnlich, auf die die Hautprobe gegeben wird, die dann in einem Player innerhalb einer Stunde vollautomatisch verarbeitet wird – ein Knopfdruck reicht für das Ergebnis aus. Nachdem initial viele Erfahrungen im Bereich der großen Dermatosen gesammelt werden konnten, zeigen erste Fälle, dass die Methodik auch ermöglicht, z.B. ein impetiginisiertes Handekzem von einer Psoriasis pustulosa unterscheiden zu können. Dies sind in der praktischen Berufsdermatologie wichtige Fälle. Der oben beschriebene Fall 1 zeigt eindrucksvoll, wie schwierig es in der praktischen Berufsdermatologie sein kann, eine Psoriasis von einem Handekzem zu unterscheiden, insbesondere dann, wenn noch andere, für z.B. Psoriasis typische Hautstellen betroffen sind. Auch muss berücksichtigt werden, dass das Arbeiten mit den Händen im Sinne mechanischer Irritationen sowohl eine Beeinflussung der Ekzemerkrankung als auch im Sinne des Köbner-Phänomens eine Beeinflussung der Psoriasis an den Händen darstellt.

Zusammenfassend ist davon auszugehen, dass es sich bei dem hier dargestellten molekularen Klassifikator um eine wichtige Ergänzung in der Berufsdermatologie handelt, da dieses Diagnostikum gezeigt hat, dass es zur Unterscheidung Psoriasis/Ekzem geeignet ist. Insbesondere die dargestellten Fälle demonstrieren, dass zukünftig die klassische Diagnostik zunehmend durch molekulare Methoden ergänzt werden wird [6, 7]. Mit diesem Artikel soll darauf verwiesen werden, dass diese Methoden auch zukünftig im Bereich der Berufsdermatologie eingesetzt werden müssen, um Versicherte optimal versorgen zu können.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

- [1] *Bieber T, D'Erme AM, Akdis CA, Traidl-Hoffmann C, Lauener R, Schäppi G, Schmid-Grendelmeier P.* Clinical phenotypes and endophenotypes of atopic dermatitis: Where are we, and where should we go? *J Allergy Clin Immunol.* 2017; *139* (4S): S58-S64.
- [2] *Mahler V, Diepgen T, Skudlik C, Becker D, Dickel H, Fartasch M, Geier J, Häberle M, Hillen U, Krohn S, John SM, Weisshaar E, Werfel T, Zagrodnik F.* Psoriasis als anlagebedingte Erkrankung in der berufsdermatologischen Beurteilung. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2014; *12*: 519-529.
- [3] *Eyerich S.* Psoriasis und Ekzem – was wir von doppelt betroffenen Patienten lernen können. *HAUT.* 2015; *1*: 24-30.
- [4] *Kolesnik M, Franke I, Lux A, Quist SR, Gollnick HP.* Eczema in psoriatico: An important differential diagnosis between chronic allergic contact dermatitis and psoriasis in palmoplantar localization. *Acta Derm Venereol.* 2018; *98*: 50-58.
- [5] *Diepgen TL, Fartasch M, Hornstein OP.* Evaluation and relevance of atopic basic and minor features in patients with atopic dermatitis and in the general population. *Acta Derm Venereol Suppl* (Stockh). 1989; *144*: 50-54.
- [6] *Quaranta M, Knapp B, Garzorz N, Mattii M, Pullabhatla V, Pennino D, Andres C, Traidl-Hoffmann C, Cavani A, Theis FJ, Ring J, Schmidt-Weber CB, Eyerich S, Eyerich K.* Intra-individual genome expression analysis reveals a specific molecular signature of psoriasis and eczema. *Sci Transl Med.* 2014; *6*: 244ra90
- [7] *Garzorz-Stark N, Krause L, Lauffer F, Atenhan A, Thomas J, Stark SP, Franz R, Weidinger S, Balato A, Mueller NS, Theis FJ, Ring J, Schmidt-Weber CB, Biedermann T, Eyerich S, Eyerich K.* A novel molecular disease classifier for psoriasis and eczema. *Exp Dermatol.* 2016; *25*: 767-774.
- [8] *Eyerich S, Onken AT, Weidinger S, Franke A, Nasorri F, Pennino D, Grosber M, Pfab F, Schmidt-Weber CB, Mempel M, Hein R, Ring J, Cavani A, Eyerich K.* Mutual antagonism of T cells causing psoriasis and atopic eczema. *N Engl J Med.* 2011; *365*: 231-238.
- [9] *Eyerich S, Eyerich K, Traidl-Hoffmann C, Biedermann T.* Cutaneous barriers and skin immunity: Differentiating a connecting network. *Trends Immunol.* 2018; *39*: 315-327.

apl. Prof. Dr. med. Elke Weisshaar
Abt. Klinische Sozialmedizin
Schwerpunkt: Berufs- und
Umweltdermatologie
Universitätsklinikum Heidelberg
Voßstr. 2
69115 Heidelberg
elke.weisshaar@
med.uni-heidelberg.de

Gesundheitsbezogene Lebensqualität beim Handekzem

R. Ofenloch¹ und C. Apfelbacher²

¹Abteilung Klinische Sozialmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, ²Medizinische Soziologie, Institut für Epidemiologie und Präventivmedizin, Universität Regensburg

Schlüsselwörter

Gesundheitsbezogene Lebensqualität – GLQ – Handekzem – patientenberichtete Endpunkte

Key words

Health-related Quality of Life – HRQOL – hand eczema – patient reported outcomes

Gesundheitsbezogene Lebensqualität beim Handekzem

Patientenberichtete Endpunkte und hier insbesondere die gesundheitsbezogene Lebensqualität (GLQ) gewinnen bei der Beurteilung des Therapieerfolgs zunehmend an Bedeutung. Während die Schweregradbeurteilung durch den behandelnden Dermatologen weiterhin eine relevante Größe bleibt, fordern Regulierungsbehörden weltweit zusätzlich den „Gewinn“ einer neuen Therapie aus Patientenperspektive zu erfassen, um so den Zusatznutzen neuer Therapeutika zu belegen. In diesem Artikel berichten wir über die Beeinträchtigungen der GLQ beim Handekzem (HE), welches weiterhin die Liste der häufigsten Verdachtsanzeigen auf eine Berufskrankheit anführt. Des Weiteren werden aktuelle Entwicklungen hinsichtlich der Erfassung der GLQ beim HE beleuchtet. Der Fokus liegt dabei im Aufarbeiten bereits publizierter Studien. Das HE hat, vor allen in seiner chronischen Verlaufsform, einen negativen Einfluss auf die GLQ. Frauen sind häufiger von einem HE betroffen und in ihrer Lebensqualität im Vergleich zu Männern auch stärker beeinträchtigt. Bisher wurden solche Beeinträchtigungen mit Dermatologie-spezifischen Erhebungsinstrumenten wie dem Dermatology Life Quality Index (DLQI) erfasst. Im Jahr 2012 wurde in der Abteilung Klinische Sozialmedizin am Universitätsklinikum Heidelberg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Thomas L. Diepgen) in Zusammenarbeit mit einem international besetzten Expertenteam das Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ) als erstes krankheitsspezifisches Erfassungsinstrument entwickelt. Das QOLHEQ erfasst Beeinträchtigungen der GLQ anhand von vier Dimensionen (a) Symptome, (b) Emotionen, (c) Funktionen sowie (d) Beeinträchtigungen durch Behandlung und Prävention. Es liegt mittlerweile in acht verschiedenen Sprachversionen vor und ist damit für den Einsatz in internationalen Studien geeignet. Laufende Studien nutzen das QOLHEQ, um den Zusatznutzen neuer Therapien für das HE zu untersuchen.

Health-related quality of life in hand eczema patients

Patient-reported outcomes, and in particular health-related quality of life (HRQOL), are becoming increasingly important for assessing therapeutic outcome. While the dermatological severity assessment remains relevant, regulators worldwide are also demanding that the added value of a new therapy should also be assessed from the patient perspective. In this article, we report on the impairments of HRQOL in hand eczema (HE), which continues to be ranked first in the list of the most common suspected indications of occupational disease. Furthermore, current developments regarding the assessment of HRQOL in HE are highlighted. The focus is thereby on the reporting of already published studies. The HE, especially in its chronic form, has a negative impact on HRQOL in those affected. Females are more often affected by HE and show greater impairment in HRQOL compared to males. So far, such impairments were recorded with generic or dermatology-specific instruments like the Dermatology Life Quality Index (DLQI). In 2012 the Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ) was developed by an international expert team at the Department of Clinical Social Medicine at the University Hospital Heidelberg (Head of Department: Prof. Dr. Thomas L. Diepgen). It is the first disease-specific instrument to assess HRQOL impairment in HE. The QOLHEQ detects impairments in HRQOL based on four dimensions (a) symptoms, (b) emotions, (c) functions, and (d) treatment and prevention. It is suitable for use in international studies as it is available in eight language versions. Studies are underway which use the QOLHEQ to investigate the added value of new therapies for HE.

Die Erfassung der GLQ in der Forschung zum HE hat sich mittlerweile etabliert

Einleitung

Handekzeme (HE) stellen eine häufig auftretende Hauterkrankung mit einem komplexen und multifaktoriellen Krankheitsgeschehen dar [1]. Daher stellt das HE im klinischen Versorgungsalltag eine Herausforderung bezüglich Diagnostik und Therapie dar. In der Allgemeinbevölkerung wurde die 1-Jahres Prävalenz des HE auf bis zu 10% geschätzt [2], allerdings stammen die meisten Studien zu diesem Thema aus dem skandinavischen Raum. Im Jahr 2016 wurde in Deutschland die BK 5101 (Schwere oder wiederholt rückfällige Hauterkrankungen, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können) in 22.574 Fällen als Verdachtsanzeige gestellt (<https://www.dguv.de/de/zahlen-fakten/bk-geschehen/bk-verdachtsanzeigen/index.jsp>), damit führen Hauterkrankungen die Liste der Verdachtsanzeigen auf eine Berufskrankheit in Deutschland weiterhin an. Insgesamt 533 dieser Fälle wurden als Berufskrankheit anerkannt (<https://www.dguv.de/de/zahlen-fakten/bk-geschehen/anerkannte-bken/index.jsp>). Diese Zahlen unterstreichen die gesundheitsökonomische Bedeutung des HE in Deutschland; es wird geschätzt, dass berufsbedingte Hauterkrankungen in 90% der Fälle mit einem HE einhergehen und die gesundheitsbezogene Lebensqualität (GLQ) der Betroffenen stark beeinträchtigen [3].

Die GLQ der Betroffenen wird dabei nicht nur durch lästige Symptome wie Bluten, Schmerzen oder Pruritus beeinträchtigt. Die ekzematösen Hände können auch zu einer emotionalen Belastung für die Betroffenen werden, wenn diese sich beispielsweise aufgrund des Aussehens der Hände stigmatisiert fühlen, sich über neue Blutflecken auf der Kleidung ärgern oder einfach frustriert darüber sind, die Krankheit nicht in den Griff zu bekommen. Darüber hinaus können auch funktionale Beeinträchtigungen, gerade beim berufsbedingten HE, ein wichtiger Faktor in Bezug auf die GLQ sein, und nicht zuletzt kann die Therapie selbst bzw. strenge Präventionsmaßnahmen eine Belastung für den Patienten darstellen. Da es sich beim HE häufig um eine chronische Erkrankung han-

delt, ist es wichtig, diese Aspekte im Rahmen der klinischen Forschung zu erfassen, um so die bestmöglichen Therapien für die Patienten zu evaluieren.

Frühe Studien zur Erfassung der Lebensqualität bei HE-Patienten

In der Vergangenheit wurden Beeinträchtigungen der GLQ bei Handekzempatienten ausschließlich mit generischen Instrumenten, wie der Short-Form 36 (SF-36) (Ware and Sherbourne 1992) oder dermatologiespezifischen Instrumenten wie dem Dermatology Life Quality Index (DLQI) erfasst [4, 5]. Generische Instrumente sind dabei unspezifisch in der Erfassung, da sie grundsätzliche für alle Krankheitsbilder angewendet werden können. Sie ermöglichen somit den Vergleich von Beeinträchtigungen der GLQ zwischen verschiedensten Krankheitsbildern, sind aber weniger dazu geeignet, Veränderungen einer bestimmten Erkrankung abzubilden, da die für eine bestimmte Erkrankung spezifischen Beeinträchtigungen (z.B. Symptome) nicht detailliert erfasst werden. Dasselbe gilt für dermatologiespezifische Instrumente: diese können alle Hauterkrankungen vergleichend erfassen, sind aber weniger geeignet dafür, die spezifischen Beeinträchtigungen einer bestimmten Hautkrankheit wie dem HE abzubilden.

In einer ersten Validierungsstudie des DLQI bei HE-Patienten fanden Reilly und Kollegen, dass dieser in der Lage war, unterschiedliche Entwicklungen der GLQ in verschiedenen Behandlungsgruppen darzustellen [6]. Obwohl der SF-36 als generisches Instrument weniger spezifisch sein sollte als der DLQI, scheint dieser besser geeignet, um psychische Beeinträchtigungen bei HE-Patienten zu erfassen [7]. Coenraads und Kollegen fanden in einer späteren Arbeit jedoch, dass der DLQI zumeist in der Erfassung der GLQ bei HE-Patienten angewendet wird und bemängelten zugleich, dass sich nur zwei Fragen des DLQI auf die Erfassung von Beeinträchtigungen im Erwerbsleben beziehen [8]. Da das HE in vielen Fällen berufsbedingt ist und das alltägliche Arbeitsleben der Betroffenen durch ein HE auf mannigfaltige

Vor allem in seiner chronischen Verlaufsform beeinträchtigt das HE die GLQ der Betroffenen

Art und Weise beeinträchtigt und verändert werden kann, sollten diese Beeinträchtigungen detaillierter erfasst werden.

In einer Befragung von 507 Pflegekräften mit und ohne chronischem HE verwendeten Fowler und Kollegen das dermatologiespezifische Instrument Skindex-29 [9] zur Erfassung der GLQ. Auch nach einer Adjustierung für Alter und Geschlecht der Befragten fanden sie einen signifikanten negativen Effekt des chronischen HE auf die GLQ der Betroffenen. Gleichzeitig konnten sie mit einem selbstentwickelten Instrument zeigen, dass auch die Arbeitsproduktivität der Betroffenen beeinträchtigt war [10]. Im selben Jahr untersuchten Cvetkoski und Kollegen eine Stichprobe aller Personen, die in den Jahren 2001 und 2002 im dänischen, nationalen Berufskrankheitenregister mit einem berufsbedingten HE gemeldet waren [11]. Etwa zwei Drittel der Betroffenen waren Frauen und das Durchschnittsalter lag bei 35,8 Jahren, wobei die stärksten Beeinträchtigungen der GLQ in der Altersgruppe über 50 Jahren auftraten. Es zeigte sich, dass sowohl des HE als auch ein niedriger sozioökonomischer Status unabhängig voneinander mit einer reduzierten GLQ assoziiert waren. Außerdem wurde parallel dazu bei 9% der Betroffenen eine moderate bis schwere Depression diagnostiziert. Böhm und Kollegen fanden in einer Stichprobe von Patienten mit schwerem berufsbedingten HE in Deutschland sogar in 14% der Fälle eine depressive Störung als Morbidität [12] – dieses Ergebnis unterstreicht die Bedeutung von emotionalen Beeinträchtigungen, die durch ein HE hervorgerufen werden können.

In einer international angelegten Untersuchung von Patienten mit HE aus 10 europäischen Hautkliniken fanden Agner und Kollegen, dass das Alter, das Vorliegen einer atopischen Dermatitis, das Vorliegen einer Kontaktsensibilisierung sowie das männliche Geschlecht mit einem höheren Schweregrad des HE assoziiert waren [13]. Grundsätzlich zeigte sich auch, dass der Schweregrad des HE mit den Beeinträchtigungen der GLQO (gemessen mithilfe des DLQI) assoziiert war, allerdings wiesen Männer trotz höheren Schweregrades des HE keine stärkeren Beeinträchtigungen der GLQ im Vergleich zu Frauen auf [14].

Populationsbezogene Studien zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität

In Schweden wurden zwei populationsbezogene Studien zum HE durchgeführt, in denen die GLQ vergleichend zur Allgemeinbevölkerung erfasst wurde. Moberg und Kollegen nutzen die Daten von 57.009 Personen, die im Rahmen eines repräsentativen Gesundheitssurveys im Jahr 2006 im Landkreis Stockholm befragt wurden [15]. Die GLQ wurde dort mit dem generischen Instrument EQ-5D [16] erfasst. Unter den Befragten berichteten 2.457 Personen ein HE, damit betrug die Prävalenz des HE in dieser repräsentativen Stichprobe 9,7%. Die GLQ bei HE-Patienten war dabei im Vergleich zur restlichen Bevölkerung beeinträchtigt; Patienten mit HE gaben eine Beeinträchtigung der GLQ an, die vergleichbar mit der von Patienten mit Psoriasis oder Asthma war. In einer weiteren nationalen, populationsbezogenen Studie, die in Schweden durchgeführt wurde, wurden 4.985 Personen postalisch befragt, die Prävalenz des HE lag bei 7,5% [17]. Die Prävalenz unter Frauen war dabei mit 9,7% deutlich höher als die der Männer (5,6%). Auch hier war die GLQ der Betroffenen signifikant beeinträchtigt, wobei Frauen signifikant stärker betroffen waren als Männer.

Krankheitsspezifische Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität

Nachdem verschiedene Studien Mängel der generischen und dermatologiespezifischen Instrumente in der Erfassung der GLQ von HE-Patienten dargelegt hatten [18, 19, 20] wurde in der Abteilung Klinische Sozialmedizin am Universitätsklinikum Heidelberg (Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. Thomas L. Diepgen) durch eine internationale Expertengruppe das erste krankheitsspezifische Instrument zur Erfassung der Lebensqualität bei HE-Patienten entwickelt. Das Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ) wurde in Zusammenarbeit mit HE-Experten aus Australien, Dänemark, Deutschland, Finnland, Japan, den Nieder-

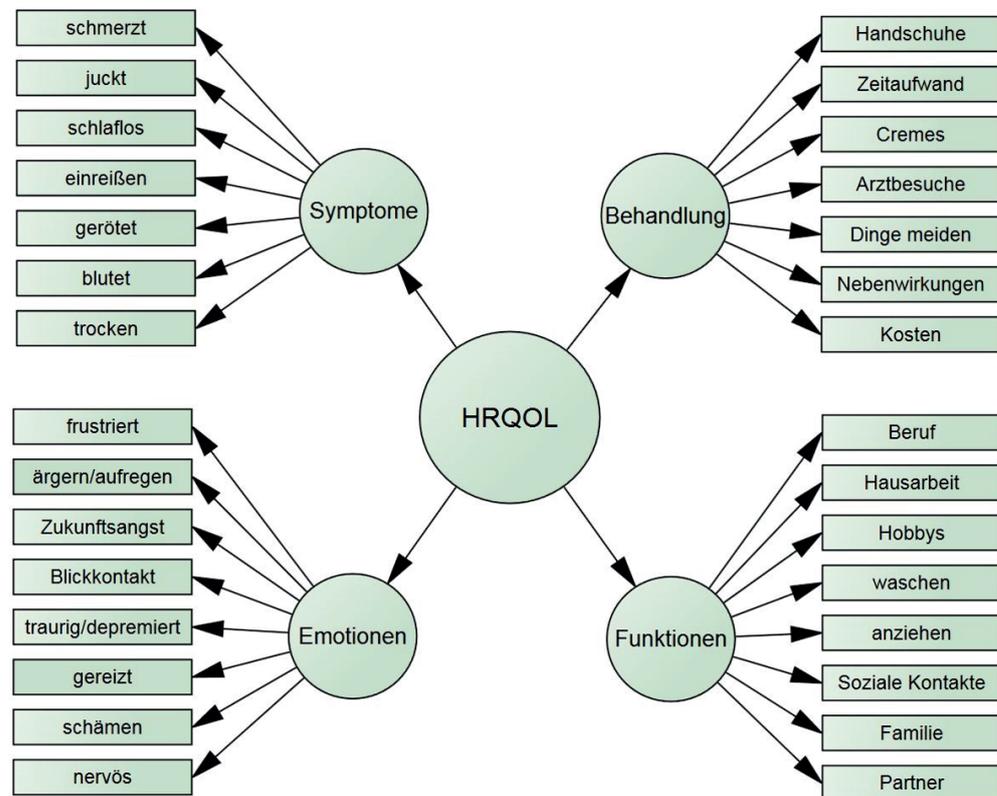


Abb. 1. Items (Rechtecke) und Dimensionen (Kreise) des QOLHEQ.

Das QOLHEQ ist das erste Handekzem-spezifische Instrument, welches eine differenzierte Erfassung von Beeinträchtigungen der GLQ ermöglicht

landen, Schweden und der Türkei entwickelt. Während des 1-jährigen Entwicklungsprozesses gab es mehrere Treffen der Experten-Gruppe. Zwischen diesen Treffen wurde das QOLHEQ bereits in der Entwicklungsphase mehrfach durch Patienten, im Rahmen von Fokusgruppen, qualitativ und teils quantitativ evaluiert [21].

Das QOLHEQ erfasst Beeinträchtigungen der GLQ von HE-Patienten anhand von vier Dimensionen: 1. Symptome, 2. Emotionen, 3. Funktionen, 4. Behandlung und Prävention. Es besteht aus 30 Fragen (Items) welche die Beeinträchtigungen der GLQ mithilfe einer Likert-Skala 0 = „nie beeinträchtigt“ bis 4 = „immer beeinträchtigt“ für den Zeitraum der letzten Woche erfassen. Die deutsche Version des QOLHEQ ist schematisch in Abbildung 1 dargestellt. Dort ist zu sehen, wie die einzelnen Fragen (Items, in Rechtecken) den Domänen (Kreisen) zugeordnet sind, welche wiederum die Lebensqualität erfassen.

In Deutschland wurde das QOLHEQ bereits in einer großen, längsschnittlich angelegten Validierungsstudie mit 316 HE-Patienten validiert [21]. Darüber hinaus wurde sechs der verfügbaren Sprachversionen im Rahmen einer internationalen Validierung in einer Stichprobe von 662 Patienten evaluiert. Nach kleineren Anpassungen in der Codierung des QOLHEQ konnte gezeigt werden, dass dieser in der Lage ist, die Beeinträchtigungen der GLQ in HE-Patienten international vergleichend zu erfassen [22]. Für weitere nationale Validierungsstudien, wie sie zur Zeit in Dänemark und den Niederlanden durchgeführt werden, wurde zudem ein Studienprotokoll publiziert [23], um auf diese Weise die hohen Qualitätsstandards in der Validierung des QOLHEQ auch für andere Sprachversionen zu etablieren.

Das QOLHEQ wurde nach Veröffentlichung in die Erfassung des deutschen Chronischen Handekzem-Register zum Patienten-Langzeitmanagement (CARPE) [24]

Frauen zeigen im Vergleich zu Männern mit HE eine stärkere Beeinträchtigung der GLQ

integriert. Darüber hinaus wird das QOLHEQ zurzeit im Rahmen von klinischen Zulassungsstudien eingesetzt, um in diesem Rahmen den Nutzen neuer Medikamente zur Therapie des HES zu erforschen. Um den QOLHEQ-Score besser interpretieren zu können wird zurzeit eine Studie mit Ankerfragen durchgeführt. Dabei wird die größte Übereinstimmung des QOLHEQ-Score mit einer Ankerfrage bestimmt. Erste Ergebnisse legen nahe, dass für die deutsche Sprachversion des QOLHEQ ein Score zwischen 9 und 25 auf eine leichte Beeinträchtigung der GQL hinweist, während ein Score größer 79 für eine sehr starke Beeinträchtigung der GQL steht.

Diskussion

Der Erfassung der GLQ hat sich in der Forschung zum HE mittlerweile etabliert. Beeinträchtigungen der GLQ werden von weibliche HE-Patienten häufiger berichtet als von männlichen. Leider gibt es bisher nur wenig populationsbezogenen Studien zur GLQ bei HE Patienten. Es wäre interessant, mithilfe von generischen Instrumenten zu untersuchen, wie sich Beeinträchtigungen der GLQ im Vergleich zu anderen Patientenkollektiven darstellen. In der klinischen Forschung hingegen sollten vor allem krankheitsspezifische Instrumente wie das QOLHEQ zur Anwendung kommen – dermatologiespezifische Instrumente sind nur dann sinnvoll, wenn es primäres Ziel einer Studie ist, die Beeinträchtigungen von HE-Patienten mit anderen Hauterkrankungen zu vergleichen.

Zur weiteren Verbesserung der Interpretierbarkeit von QOLHEQ-Score-Veränderungen wird es wichtig sein, in weiterer methodischer Forschung die minimale klinische bedeutsame Differenz zu ermitteln. Sie entspricht derjenigen Punktwertveränderung, die für Betroffene einen spürbaren und somit relevanten Unterschied darstellt. Unklar ist auch, inwiefern der QOLHEQ-Einsatz in der klinischen Routineversorgung zu einer Verbesserung von Outcomes auf Seiten der Patienten integriert werden kann. Hier wäre eine pragmatische randomisiert-kontrollierte Studie, beispielsweise mit einem Tablet-PC

zur Erfassung und direkten Auswertung des QOLHEQ notwendig. Im weiteren Kontext der Forschung zu Patient-Reported Outcomes (PROs) wird mittlerweile auch außerhalb der USA das Patient Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS [25]) intensiv diskutiert (<http://promis-germany.de/>). Mit diesem System können wichtige Lebensqualitätsdomänen generisch erfasst werden. Es wäre nun wichtig, die Nützlichkeit von PROMIS z.B. in der Evaluation von Interventionen beim Handekzem zu überprüfen.

Interessenkonflikt

Robert Ofenloch und Christian Apfelbacher waren maßgeblich an der Entwicklung und Validierung des QOLHEQ beteiligt.

Literatur

- [1] Coenraads P-J. Hand eczema. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1829-1837.
- [2] Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menné T. The epidemiology of hand eczema in the general population – prevalence and main findings. *Contact Dermat*. 2010; 62: 75-87.
- [3] Mattered U, Apfelbacher CJ, Soder S, Diepgen TL, Weisshaar E. Health-related quality of life in health care workers with work-related skin diseases. *Contact Dermat*. 2009; 61: 145-151.
- [4] Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol*. 1994; 19: 210-216.
- [5] Skoet R, Zachariae R, Agner T. Contact dermatitis and quality of life: a structured review of the literature. *Br J Dermatol*. 2003; 149: 452-456.
- [6] Reilly MC, Lavin PT, Kahler KH, Pariser DM. Validation of the dermatology life quality index and the work productivity and activity impairment-chronic hand dermatitis questionnaire in chronic hand dermatitis. *J Am Acad Dermatol*. 2003; 48: 128-130.
- [7] Wallenhammar LM, Nyfjäll M, Lindberg M, Meding B. Health-related quality of life and hand eczema – a comparison of two instruments, including factor analysis. *J Invest Dermatol*. 2004; 122: 1381-1389.
- [8] Coenraads PJ, Bouma J, Diepgen TL. [Quality of life of patients with occupationally-induced hand eczema]. *Hautarzt*. 2004; 55: 28-30.
- [9] Chren MM, Lasek RJ, Quinn LM, Mostow EN, Zyzanski SJ. Skindex, a quality-of-life measure for patients with skin disease: reliability, validity, and responsiveness. *J Invest Dermatol*. 1996; 107: 707-713.

- [10] Fowler JF, Ghosh A, Sung J, Emami S, Chang J, Den E, Thorn D, Person J, Duh MS. Impact of chronic hand dermatitis on quality of life, work productivity, activity impairment, and medical costs. *J Am Acad Dermatol*. 2006; 54: 448-457.
- [11] Cvetkovski RS, Zachariae R, Jensen H, Olsen J, Johansen JD, Agner T. Quality of life and depression in a population of occupational hand eczema patients. *Contact Dermat*. 2006; 54: 106-111.
- [12] Boehm D, Schmid-Ott G, Finkeldey F, John SM, Dwinger C, Werfel T, Diepgen TL, Breuer K. Anxiety, depression and impaired health-related quality of life in patients with occupational hand eczema. *Contact Dermat*. 2012; 67: 184-192.
- [13] Agner T, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Frosch P, Gonçalo M, Goossens A, Le Coz CJ, Rustemeyer T, White IR, Diepgen T; EECDRG. Contact sensitisation in hand eczema patients—relation to subdiagnosis, severity and quality of life: a multi-centre study. *Contact Dermat*. 2009; 61: 291-296.
- [14] Agner T, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Frosch P, Gonçalo M, Goossens A, Le Coz CJ, Rustemeyer T, White IR, Diepgen T; EECDRG. Hand eczema severity and quality of life: a cross-sectional, multicentre study of hand eczema patients. *Contact Dermat*. 2008; 59: 43-47.
- [15] Moberg C, Alderling M, Meding B. Hand eczema and quality of life: a population-based study. *Br J Dermatol*. 2009; 161: 397-403.
- [16] Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy*. 1996; 37: 53-72.
- [17] Bingefors K, Lindberg M, Isacson D. Quality of life, use of topical medications and socio-economic data in hand eczema: a Swedish nationwide survey. *Acta Derm Venereol*. 2011; 91: 452-458.
- [18] Both H, Essink-Bot ML, Busschbach J, Nijsten T. Critical review of generic and dermatology-specific health-related quality of life instruments. *J Invest Dermatol*. 2007; 127: 2726-2739.
- [19] Nijsten T. Dermatology life quality index: time to move forward. *J Invest Dermatol*. 2012; 132: 11-13.
- [20] Ofenloch RF, Diepgen TL, Weisshaar E, Elsner P, Apfelbacher CJ. Assessing health-related quality of life in hand eczema patients: how to overcome psychometric faults when using the dermatology life quality index. *Acta Derm Venereol*. 2014; 94: 658-662.
- [21] Ofenloch RF, Weisshaar E, Dumke AK, Molin S, Diepgen TL, Apfelbacher C. The Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ): validation of the German version of a new disease-specific measure of quality of life for patients with hand eczema. *Br J Dermatol*. 2014; 171: 304-312.
- [22] Ofenloch RF, Oosterhaven JAF, Susitaival P, Svensson Å, Weisshaar E, Minamoto K, Onder M, Schuttelaar MLA, Bulbul Baskan E, Diepgen TL, Apfelbacher C. Cross-Cultural Validation of the Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ). *J Invest Dermatol*. 2017; 137: 1454-1460.
- [23] Oosterhaven JAF, Schuttelaar MLA, Apfelbacher C, Diepgen TL, Ofenloch RF. Guideline for the translation and national validation of the Quality of life in hand eczema Questionnaire (QOLHEQ). *Contact Dermat*. 2017; 77: 106-115.
- [24] Apfelbacher CJ, Ofenloch RF, Weisshaar E, Molin S, Bauer A, Mahler V, Heinrich A, Kiedrowski Rv, Schmitt J, Elsner P, Diepgen TL. Chronic hand eczema in Germany: five year follow-up data from the carpe registry. *Contact Dermat*. In press.
- [25] Cella D, Yount S, Rothrock N, Gershon R, Cook K, Reeve B, Ader D, Fries JF, Bruce B, Rose M; PROMIS Cooperative Group. The Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS): progress of an NIH Roadmap cooperative group during its first two years. *Med Care*. 2007; 45 (Suppl 1): S3-S11.



Dr. sc. hum. Robert F. Ofenloch
Abteilung Klinische Sozialmedizin,
Berufs- und Umweltdermatologie
Universitätsklinikum Heidelberg
Voßstraße 2
69115 Heidelberg
robert.ofenloch@
med.uni-heidelberg.de

Präventionsbegriffe in der Berufsdermatologie und der gesetzlichen Unfallversicherung

S. Brandenburg¹ und M. Woltjen²

¹Hauptgeschäftsführer der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) Hamburg, ²Juristischer Referent der Hauptgeschäftsführung der Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW) Hamburg

Schlüsselwörter

Arbeitsbedingte
Gesundheitsgefahren
– Arbeitsschutz –
Berufskrankheiten –
Hauterkrankungen
– Prävention –
Präventionsbegriffe –
Unfallversicherung

Key words

Occupational health
risks – health and safety
at work – occupational
illnesses – skin
disorders – prevention –
definitions of prevention
– accident insurance

Präventionsbegriffe in der Berufsdermatologie und der gesetzlichen Unfallversicherung

Sowohl im arbeitsmedizinischen als auch im sozialversicherungsrechtlichen Zusammenhang existiert kein einheitlicher Präventionsbegriff. Es finden sich hier Bezeichnungen wie Verhaltens- und Verhältnisprävention, Primär-, Sekundär und Tertiärprävention sowie Individual- und Generalprävention. Diese Ausdrücke sind weder selbsterklärend noch werden sie immer einheitlich verwendet. Nachfolgend soll der Ansatz unternommen werden, diese Begriffe aus Sicht der Berufsdermatologie sowie der gesetzlichen Unfallversicherung zu ordnen und zu beschreiben. Hierfür ist es hilfreich, zunächst zu klären, mit welcher konkreten Frage man situationsbezogen an die Prävention herantritt. Je nach Fragestellung ergeben sich unterschiedliche Gegenüberstellungen, die Antworten auf die unterschiedlichen Fragen geben können. Nähert man sich der Prävention über die Frage des zu schützenden Personenkreises, gelangt man zur Gegenüberstellung von General- und Individualprävention. Stellt man hingegen die Frage, ob die Maßnahmen bei den Arbeitsbedingungen oder vielmehr bei der Vermeidung riskanter Verhaltensweisen ansetzen sollen, ergibt sich die Gegenüberstellung von Verhältnis- und Verhaltensprävention. Schließlich kann sich noch die Frage ergeben, bei welchem Grad der individuellen Verwirklichung des arbeitsbedingten Risikos die Prävention zur Verhütung (weiterer) Gesundheitsschäden ansetzt. Die Beantwortung dieser Frage führt zur Differenzierung zwischen Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention. Die dargestellten Gegenüberstellungen bilden keine Gegensätze ab; sie sind vielmehr als unterschiedliche Antworten auf die konkrete Fragestellung zu verstehen. In der Praxis ergeben sich auch Kombinationen unterschiedlicher Präventionsarten. So gibt es in der gesetzlichen Unfallversicherung Programme der sekundären Individualprävention, die der Entstehung bzw. Verschlimme-

rung einer Berufskrankheit entgegenwirken. Diese setzen zum einen bei den Verhältnissen am Arbeitsplatz an; sie wirken aber zum anderen auch auf ein gesundheitsbewusstes Verhalten der betroffenen Beschäftigten hin.

Definitions of prevention in occupational dermatology and statutory accident insurance

There is no consistent definition of prevention, either in occupational medicine or in a legal context pertaining to social insurance. Both fields refer to terms such as behavioural prevention and situational prevention, primary, secondary and tertiary prevention, as well as individual and general prevention. These expressions are neither self-explanatory nor used with any degree of consistency. This paper aims to derive an approach for categorising and describing the terminology from the perspectives of occupational dermatology and statutory accident insurance. To do this, it is first helpful to clarify which question to use when addressing prevention from a situational perspective. Depending on the issue at hand, various juxtapositions arise, which could provide answers to the different questions. Where prevention approaches the question of the group of people to be protected, one comes to the juxtaposition of general versus individual prevention. However, in addressing the question of whether the preventive measures are to address working conditions or the avoidance of risky behaviours, one comes to the juxtaposition of situational versus behavioural prevention. Finally, the question may also arise as to the degree of individual manifestation of a work-related risk at which prevention should be applied to in order to avoid (further) injury to health. Answering these questions leads to a differentiation between primary, secondary and tertiary prevention. The juxtapositions described are not opposites but should rather be seen as different answers to the question at hand. In practice, combinations of different types of prevention often

arise. For example, in statutory accident insurance, there are programmes for secondary individual prevention to counter the occurrence or worsening of an occupational illness. These programmes address situations in the workplace but also work towards establishing health-conscious behaviours of the employees affected.

Einleitung und Problemdarstellung

Herr Prof. Dr. Diepgen hat sich über den üblichen Rahmen hinaus im Bereich der Berufsdermatologie auf allen Ebenen für die Prävention arbeitsbedingter Hauterkrankungen eingesetzt. Sein Engagement reicht – wie nachfolgend aufgezeigt wird – von der Primärprävention über die sekundäre Individualprävention bis hin zur tertiären Individualprävention. Stets ist ihm auch eine exakte systematische Zuordnung der einzelnen Präventionsmaßnahmen wichtig. Dieses Anliegen soll an dieser Stelle aufgegriffen werden.

„Prävention“ ist ein häufig verwendeter Begriff, der im allgemeinen Sprachgebrauch fest verankert ist. Zum Teil ist die Bedeutung selbsterklärend, z.B. bei Drogenprävention und Gewaltprävention. Weder im arbeitsmedizinischen noch im sozialversicherungsrechtlichen Zusammenhang existiert jedoch ein zentraler, einheitlicher Präventionsbegriff. Es finden sich hier vielmehr Begriffe wie Verhaltens- und Verhältnisprävention, Primär-, Sekundär und Tertiärprävention sowie Individual- und Generalprävention. Diese Bezeichnungen sind weder selbsterklärend noch werden sie immer einheitlich verwendet. Je nach Fachrichtung ergeben sich unterschiedliche Ansätze.

In diesem Beitrag soll aus Sicht der gesetzlichen Unfallversicherung der Versuch unternommen werden, einen systematischen Überblick der unterschiedlichen Präventionsbegriffe zu vermitteln und darzustellen, wann und wie die verschiedenen Maßnahmen insbesondere bei berufsbedingten Hauterkrankungen zur Anwendung kommen.

Prävention als primärer gesetzlicher Auftrag der gesetzlichen Unfallversicherung

Im Bereich der gesetzlichen Unfallversicherung zählt die Verhütung von Arbeitsunfällen und Berufskrankheiten sowie arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren mit allen geeigneten Mitteln zu den zentralen Aufgaben der Unfallversicherungsträger. Diese besondere Bedeutung der Prävention für die gesetzliche Unfallversicherung kommt schon durch deren einleitende Stellung im Gesetz (§ 1 Nr. 1 SGB VII) zu Ausdruck. Erst nachfolgend finden die Wiederherstellung der Gesundheit und der Leistungsfähigkeit sowie die Entschädigung in Form von Geldleistungen Erwähnung (§ 1 Nr. 2 SGB VII). Es gilt in der gesetzlichen Unfallversicherung insofern der Programmsatz „Prävention vor Rehabilitation und Entschädigung“. Eine weitergehende Konkretisierung dieses Präventionsauftrags erfolgt durch die §§ 14 ff. SGB VII sowie durch die Unfallverhütungsvorschriften, die von den Unfallversicherungsträgern selbst als autonome Rechtsvorschriften erlassen werden dürfen (§ 15 SGB VII).

Auf dem Gebiet der Berufsdermatologie bezieht sich die Prävention primär auf die Verhütung von Berufskrankheiten der Haut. Ausgehend von den bei den Unfallversicherungsträgern gemeldeten Fällen konzentrieren sich ihre Maßnahmen vorrangig auf die Verhütung

- schwerer oder wiederholt rückfälliger degenerativ toxischer bzw. allergischer Kontaktekzeme (BK-Nr. 5101) sowie
- von Plattenepithelkarzinomen oder multiplen aktinischen Keratosen der Haut durch natürliche UV-Strahlung (BK-Nr. 5103).

Eine besondere Rolle spielen in diesem Zusammenhang die auf der Grundlage des § 3 Berufskrankheitenverordnung (BKV) entwickelten Maßnahmen, die dazu dienen, einer Gefahr der Entstehung, der Verschlimmerung oder des Wiederaufleben einer Berufskrankheit entgegenzuwirken. Auf § 3 BKV sowie die Präventionsangebote, die auf Basis dieser Vorschrift entwickelt wurden, wird an späterer Stelle noch vertieft eingegangen.

Grundlagen einer systematischen Ordnung

Im Bereich der Berufsdermatologie aber auch im unfallversicherungsrechtlichen Zusammenhang finden sich im Wesentlichen folgende Präventionsbegriffe:

- Generalprävention,
- Individualprävention,
- Verhaltensprävention,
- Verhältnisprävention,
- Primärprävention,
- Sekundärprävention und
- Tertiärprävention.

Diese Begriffe sollen nachfolgend systematisch geordnet und skizziert werden. Hierfür ist es aus Sicht der Autoren hilfreich und von entscheidender Bedeutung, zu klären, auf der Grundlage welcher Fragen man sich den dazu passenden systematischen Präventionsansätzen nähern will. Je nach Fragestellung ergeben sich jeweils begriffliche Gegenüberstellungen, die dann Antworten auf die Fragen geben können (Abb. 1). Diese Gegenüberstellungen bilden keine Gegensätze ab; sie sind vielmehr als unterschiedliche Antworten auf die jeweilige konkrete Fragestellung zu verstehen.

Nähert man sich der Prävention über die Frage des zu schützenden Personenkreises (für wen?), gelangt man zur Gegenüberstellung von General- und Individualprävention. Anders ausgedrückt lautet die Frage: Soll die Gesamtheit der Beschäftigten (eines Betriebs) generell vor den gesundheitlichen Risiken am Arbeitsplatz geschützt werden, oder ist es erforderlich, passgenaue Angebote für einzelne Betroffene, die bereits erste Symptome einer beruflich bedingten (Haut-) Erkrankung zeigen, zur Anwendung zu bringen?

Stellt man hingegen die Frage, ob die Präventionsmaßnahmen bei den technischen und organisatorischen Arbeitsbedingungen oder vielmehr bei der Vermeidung gesundheitsriskanter Verhaltensweisen ansetzen sollen, ergibt sich die begriffliche Gegenüberstellung von Verhältnis- und Verhaltensprävention.

Schließlich kann sich noch die Frage ergeben, wann, bzw. bei welchem Grad der individuellen Verwirklichung des arbeitsbedingten Gesundheitsrisikos die Prävention

zur Verhütung (weiterer) Gesundheitsschäden ansetzt. Die Beantwortung dieser Frage führt dann zur Differenzierung zwischen Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention.

Die nachfolgend vorgenommenen Kategorisierungen und scharfen begrifflichen Trennungen zwischen den einzelnen Präventionsbegriffen dienen lediglich der Systematisierung und Zuordnung. Konkrete Präventionsmaßnahmen sind immer mehreren der nachfolgenden Kategorien zuzuordnen. So ist die Umsetzung der Generalprävention zwar grundsätzlich der Primärprävention zuzuordnen. Sie ist aber nicht selten auch ein wichtiger Bestandteil von Handlungsprogrammen im Rahmen der Sekundär-/Tertiärprävention; sie umfassen sowohl die Verhältnis- als auch die Verhaltensprävention. Individualpräventive Angebote setzen in der Praxis oft mit verhaltenspräventiven Inhalten auf der Ebene der Sekundär- bzw. Tertiärprävention an.

Generalprävention/ Individualprävention

Die **Generalprävention** hat den Ansatz, generelle Gesundheitsgefahren am Arbeitsplatz zu reduzieren. Bezogen auf die Berufsdermatologie geht es also darum, die Entstehung von Hauterkrankungen durch schädigende berufliche Einwirkungen für alle Beschäftigten, die hautgefährdend tätig sind, weitestgehend einheitlich zu verhüten.

Bei der Generalprävention geht es vorrangig um die Umsetzung der normierten Pflichten des Arbeitsschutzrechts durch den Arbeitgeber. Die Verpflichtung des Arbeitgebers zur Beachtung des allgemeinen Arbeitsschutzes ergibt sich im Wesentlichen aus dem Arbeitsschutzgesetz (ArbSchG) sowie den einschlägigen Verordnungen, die auf seiner Grundlage von der Bundesregierung erlassen wurden. Für den Bereich des Hautschutzes sind hier insbesondere die Vorschriften der Gefahrstoffverordnung (GefahrStoffV) zu erwähnen, deren Regelungen insbesondere das Ziel verfolgen, Beschäftigte bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen vor den damit verbundenen Gesundheitsschäden zu schützen (vgl. § 1 Abs. 1 Nr. 1 GefahrstoffV). Als Gesundheitsgefahren finden in der Verordnung

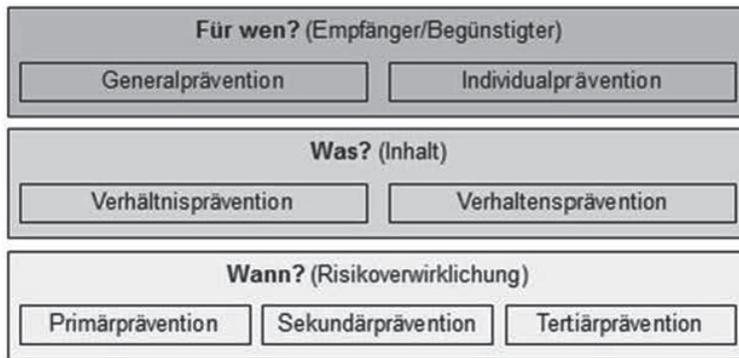


Abb. 1. Präventionsbegriffe in der gesetzlichen Unfallversicherung.

explizit die Sensibilisierung der Haut sowie die Ätz- bzw. Reizwirkung von Stoffen auf die Haut Erwähnung. Im Rahmen einer Gefährdungsbeurteilung (§ 5 ArbSchG i.V.m. § 6 GefahrstoffV) hat der Arbeitgeber in diesem Zusammenhang u.a. auch festzustellen, ob die Beschäftigten Tätigkeiten mit hautgefährdenden Stoffen ausüben. Ausgehend von den hierbei gewonnen Erkenntnissen hat er geeignete allgemeine Schutzmaßnahmen zu ergreifen (§ 8 GefahrstoffV).

Diese erstrecken sich z.B. auf die Gestaltung des Arbeitsplatzes und die Arbeitsorganisation, das Bereitstellen geeigneter Arbeitsmittel, die Begrenzung der am Arbeitsplatz vorhandenen Gefahrstoffe auf die Menge, die für den Fortgang der Tätigkeiten erforderlich ist, sowie auf die Einführung geeigneter Arbeitsmethoden und Verfahren, die die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigen bzw. die (Haut-)Gefährdung so gering wie möglich halten [13]. Soweit diese allgemeinen Schutzmaßnahmen nicht ausreichen sollten, um einer Gefährdung durch hautschädigende Gefahrstoffe entgegenzuwirken, sind weitere zusätzliche Schutzmaßnahmen zu ergreifen (§ 9 GefahrstoffV).

Wie diese, im ArbSchG und in der GefahrstoffV allgemein formulierten arbeitsschutzrechtlichen Anforderungen in der Praxis unter Berücksichtigung des jeweiligen Standes der Wissenschaft und Technik konkret erfüllt werden können, wird in den Technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) beschrieben. Diese Regeln werden durch den beim Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) gebildeten Ausschuss für Gefahrstoffe erarbeitet (vgl. § 20 GefahrstoffV). Dieser Ausschuss

setzt sich aus ehrenamtlichen Vertretern der Arbeitgeber, der Gewerkschaften, der Landesbehörden, der gesetzlichen Unfallversicherung sowie weiteren geeigneten Personen – insbesondere aus der Wissenschaft – zusammen.

Im Zusammenhang mit der Generalprävention zur Vermeidung arbeitsbedingter Hauterkrankungen sind an dieser Stelle insbesondere die TRGS 401 „Gefährdung durch Hautkontakt – Ermittlung, Beurteilung, Maßnahmen“ [1] sowie die TRGS 530 „Friseurhandwerk“ [2] zu erwähnen.

Im Bereich der Generalprävention haben die Unfallversicherungsträger auch die Durchführung der Maßnahmen zur Verhütung von Arbeitsunfällen, Berufskrankheiten, arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren und für eine wirksame Erste Hilfe in den Unternehmen zu überwachen sowie die Unternehmer und die Versicherten zu beraten (§ 17 Abs. 1 SGB VII). Aufgrund der Regelungen der Unfallverhütungsvorschrift „DGUV Vorschrift 1 – Grundsätze der Prävention“ erstreckt sich dieser Überwachungs- und Beratungsauftrag auch auf die Vorgaben des staatlichen Arbeitsschutzes.

Im Gegensatz zur Generalprävention bezieht sich die **Individualprävention** nicht auf den generellen Schutz aller Beschäftigten, die sich in einem bestimmten Risikobereich aufhalten, vor dem Entstehen von Gesundheitsschäden. Gegenstand der Individualprävention sind vielmehr Schutzmaßnahmen für Personen mit einem durch individuelle Umstände erhöhten einschlägigen Erkrankungsrisiko. Insbesondere umfasst sie individuelle Maßnahmen zum Schutz derjenigen, bei denen sich das gesundheitliche Risiko bereits (ansatzweise) verwirklicht hat und die schon erste Symptome einer beruflich bedingten (Haut-) Erkrankung zeigen.

Die Individualprävention gliedert sich im Wesentlichen in die folgenden, jeweils auch unterschiedlichen Rechtsnormen zuzuordnen Erscheinungsformen:

- Arbeitsmedizinische Vorsorge nach der Verordnung zur arbeitsmedizinischen Vorsorge – ArbMedVV (siehe dazu die Erläuterungen bei der Sekundärprävention).
- Maßnahmen des Arbeitgebers nach dem ArbSchG, soweit damit einem besonderen individuellen Risiko in der Person

des Beschäftigten Rechnung getragen wird und die dem Arbeitgeber zuzumuten sind [12].

- Maßnahmenprogramme der Unfallversicherungsträger nach § 3 Berufskrankheitenverordnung (BKV).

Die Unfallversicherungsträger haben nach § 3 BKV im konkreten Einzelfall mit allen geeigneten Mitteln der Gefahr, dass eine Berufskrankheit entsteht, wiederauflebt oder sich verschlimmert, entgegenzuwirken. Als ultima ratio haben sie schließlich sogar darauf hinzuwirken, dass die betroffenen Versicherten ihre gefährdende Tätigkeit dauerhaft unterlassen.

Der individualpräventive Ansatz dieser Regelung wurde auch durch eine Entscheidung des Bundessozialgerichts aus dem Jahre 1993 betont [3]. Demnach muss das von § 3 BKV erfasste Risiko einer Schädigung für den betroffenen Versicherten am konkreten Arbeitsplatz über den Grad hinausgehen, der bei anderen Versicherten bei einer vergleichbaren Beschäftigung besteht.

§ 3 BKV fordert u.a., dass die „Gefahr der Entstehung einer Berufskrankheit“ vorliegen muss. Dies bedeutet, dass nach dem aktuellen Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse ohne die Einleitung geeigneter individualpräventiver Maßnahmen durch den Unfallversicherungsträger voraussichtlich eine Krankheit entstehen wird, die dem Vollbild einer Berufskrankheit, wie es im jeweiligen Tatbestand beschrieben wird, entsprechen wird [4].

Dies setzt zum einen voraus, dass das tatbestandlich vorausgesetzte Krankheitsbild einer Berufskrankheit – trotz Vorliegens erster Krankheitssymptome – noch nicht (dauerhaft) vollständig vorliegt [4]. Bei den Berufskrankheiten der Haut sind damit beispielsweise die Sachverhalte erfasst, in denen eine Erkrankung im Sinne der BK-Nr. 5101 (noch) nicht schwer oder wiederholt rückfällig ist bzw. in Bezug auf die BK-Nr. 5103 bisher lediglich vereinzelte aktinische Keratosen nach beruflicher UV-Lichtexposition aufgetreten sind. Zum anderen müssen am Arbeitsplatz der Betroffenen nach wie vor Expositionsbedingungen vorliegen, die nach Art und Intensität geeignet sind, eine Berufskrankheit zu verursachen, zu verschlimmern oder wiederaufleben zu lassen.

Soweit zur Gefahrenbeseitigung auch Maßnahmen im Sinne der Generalprävention als Teil eines umfassenderen Handlungsprogramms geboten sind (z.B. Hautschutzmaßnahmen nach den oben genannten TRGS 401 und 530), ist zu beachten, dass deren Umsetzung dem Arbeitgeber obliegt. Der Unfallversicherungsträger hat im Rahmen des § 3 BKV dafür zu sorgen, dass der Arbeitgeber dieser Verpflichtung nachkommt. Soweit Einwirkungen noch nicht als berufs-krankheitenrelevant anerkannt sind (z.B. künstliche UV-Strahlung in Bezug auf Hautkrebs), bestehen zwar keine Ansprüche auf Maßnahmen der Individualprävention nach § 3 BKV. Generalpräventive Maßnahmen auf der Grundlage des Arbeitsschutzrechts können aber gleichwohl geboten sein (siehe UV-Schutz-Verordnung – UVSV, die auf der Grundlage des ArbSchG erlassen wurde). Nicht grundsätzlich von der Anwendung des § 3 BKV ausgeschlossen sind die Fälle, in denen konkrete gesundheitliche Risikofaktoren, die rein anlagebedingt sind (d.h., ihrerseits nicht „beruflich“ verursacht), sich aber durch berufs-krankheitenrelevante Einwirkungen verwirklichen können (z.B. Sensibilisierung unklarer Genese bei Kontakt mit dem gleichen Allergen am Arbeitsplatz).

Im Rahmen der Individualprävention nach § 3 BKV kommen alle Präventionsmaßnahmen in Betracht, die objektiv geeignet sind, den Versicherten eine Fortsetzung ihrer bisherigen Tätigkeit am Arbeitsplatz zu ermöglichen. Dazu gehören neben allen Möglichkeiten, die das Ausmaß der Einwirkung am Arbeitsplatz reduzieren, auch Maßnahmen, die zu einem besseren Verständnis der Krankheit und der ihr zugrunde liegenden Mechanismen sowie dem Umgang mit Gefährdungen führen. Außerdem kann der Maßnahmenkatalog auch medizinische Reha-Maßnahmen umfassen, die dem Ziel der Beseitigung der konkreten, individuellen Gefahr bei Ausübung der bisherigen oder einer vergleichbaren versicherten Tätigkeit dienen.

Derzeit befasst sich die gesetzliche Unfallversicherung systematisch mit der Frage, in wie weit auch jenseits der etablierten Maßnahmen nach § 3 BKV Programme der Unfallversicherungsträger zur Individualprävention sinnvoll sein können. Neben Aspekten einer systematischen Individualprä-

vention nach Arbeitsunfällen beziehen sich die Überlegungen auch auf arbeitsbedingte Erkrankungen, die (noch) keine Berufskrankheiten sind. Im Bereich der Berufsdermatosen könnten insoweit folgende Konstellationen relevant sein:

Nach derzeitiger Rechtslage können nur Plattenepithelkarzinome (PEK) und multiple aktinische Keratosen, die durch natürliche UV-Strahlung verursacht werden, als Berufskrankheit (BK-Nr. 5103) anerkannt werden. Für die Aufnahme des Basalzellkarzinoms durch natürliche UV-Strahlung und das Plattenepithelkarzinom durch künstliche UV-Strahlung besteht momentan mangels ausreichender epidemiologischer Erkenntnislage (noch) keine sog. Berufskrankheiten-Reife [6]. Für die Prävention zum Schutz vor der beruflichen Verursachung von Basalzellkarzinomen ist der hier vorgestellte erweiterte Präventionsansatz nur von geringer praktischer Bedeutung, da die gebotenen Maßnahmen mit denen zum Schutz vor der Entstehung einer BK-Nr. 5103 weitestgehend identisch sein dürften. Für den Schutz vor künstlicher UV-Strahlung am Arbeitsplatz können sich jedoch weitere Handlungsfelder auf dem Gebiet der Individualprävention für die gesetzliche Unfallversicherung ergeben.

Verhältnisprävention/ Verhaltensprävention

Ob eine Maßnahme der Verhältnis- oder der Verhaltensprävention zuzuordnen ist, entscheidet sich danach, ob diese bei den technischen und organisatorischen betrieblichen Verhältnissen ansetzt oder ob sie auf eine Vermeidung gesundheitsriskanter Verhaltensweisen der Beschäftigten abzielt [7]. Dabei gilt der allgemeine Grundsatz, dass zunächst die Verhältnisprävention und ihr nachfolgend die Verhaltensprävention umgesetzt werden soll. Dieses Rangverhältnis findet sich bspw. im Ansatz in § 3 Abs. 2 ArbSchG und in einer konkreteren Form in § 4 Abs. 2 Satz 2 der Betriebs-sicherheitsverordnung wieder („*Technische Schutzmaßnahmen haben Vorrang vor organisatorischen, diese haben wiederum Vorrang vor personenbezogenen Schutzmaßnahmen*“).

Die **Verhältnisprävention** setzt bei den Bedingungen in der Arbeitsumwelt an. Ihr Ziel ist es, die Gesundheitsrisiken, die sich aus der Gestaltung des Arbeitsplatzes, der Arbeitsinhalte oder der Arbeitsorganisation ergeben, durch i.d.R. technische und organisatorische Maßnahmen zu verringern.

Exemplarisch sollen hier einige Maßnahmen der Verhältnisprävention, wie sie in der TRGS 530 für das Friseurhandwerk [2] beschrieben sind, dargestellt werden:

- Technische Maßnahme: Für Friseurräume ist eine geeignete Raumlüftung vorzusehen.
- Organisatorische Maßnahme: Der Arbeitgeber hat durch organisatorische Maßnahmen sicherzustellen, dass unvermeidbare Feuchtarbeit (z.B. Haare waschen, Schneiden nasser Haare, aber auch das Tragen flüssigkeitsdichter Handschuhe) soweit wie möglich auf mehrere Beschäftigte verteilt wird, um für den Einzelnen die Exposition zu verringern.

Im Gegensatz zur Verhältnisprävention setzt die **Verhaltensprävention** beim Verhalten der Beschäftigten an. Zum einen hat sie das Ziel, dass ein gesundheitsriskantes Verhalten bei der Arbeit unterlassen wird; zum anderen geht es bei der Verhaltensprävention aber auch darum, die Gesundheitskompetenz und das gesundheitsgerechte Verhalten der Beschäftigten im Rahmen eines interdisziplinären Ansatzes, z.B. durch ärztliche Beratung, Seminare, individuelle Beratung usw. zu fördern.

Um beim Beispiel des Friseurhandwerks zu bleiben, sollen nachfolgend zwei Maßnahmen der Verhaltensprävention, wie sie in der TRGS 530 [2] beschrieben werden, dargestellt werden:

- Arm- oder Handschmuck darf bei der Arbeit nicht getragen werden, da unter dem Schmuck durch Einwirkung von Feuchtigkeit oder Chemikalien die Entstehung von krankhaften Hautveränderungen besonders begünstigt wird.
- Es ist darauf zu achten, dass wässrige Lösungen, die hautschädigende Stoffe oder Zubereitungen enthalten, nicht auf der Haut eintrocknen, sondern abgewaschen werden, da durch das Verdunsten des Wassers die Schadstoffkonzentration auf der Haut stark ansteigt.

Oftmals kann ein optimaler Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz auch nur durch ein Zusammenspiel von Verhältnis- und Verhaltensprävention erreicht werden. So hat der Arbeitgeber nach der TRGS 530 bei definierten Tätigkeiten den Beschäftigten geeignete Schutzhandschuhe zu Verfügung zu stellen (= Verhältnisprävention); die Technische Regel führt aber auch gleichzeitig aus, dass diese Schutzhandschuhe von den Beschäftigten bei diese Tätigkeiten zu tragen sind (= Verhaltensprävention).

Primärprävention/ Sekundärprävention/ Tertiärprävention

Die Unterscheidung zwischen Primär-, Sekundär- und Tertiärprävention ergibt sich, wenn man vom aktuellen Grad der individuellen Verwirklichung eines arbeitsbedingten Gesundheitsrisikos ausgeht.

Bei der **Primärprävention** geht es um die Verhinderung bzw. Minimierung von Krankheitsrisiken [8, 9], die sich aus der Arbeit ergeben können. Positiv ausgedrückt, hat sie das Ziel, die Gesundheit der Beschäftigten zu erhalten. Bezogen auf die Berufsdermatologie geht es also darum, das Entstehen einer beruflichen Hautkrankheit zu verhindern [10]. Primärpräventive Maßnahmen sind grundsätzlich der Generalprävention zuzuordnen. Es besteht jedoch keine vollständige Kongruenz dieser Begriffe, da die Maßnahmen der Generalprävention im Einzelfall auch der Sekundär- bzw. der Tertiärprävention dienen können. Die Generalprävention wird – wie auch die Primärprävention – inhaltlich sowohl durch verhältnis- als auch verhaltenspräventive Ansätze ausgefüllt.

Die **Sekundärprävention** bezieht sich hingegen auf die Entdeckung von eindeutigen Frühstadien einer bereits bestehenden Erkrankung sowie die Einleitung möglichst frühzeitiger Maßnahmen, um eine weitere Chronifizierung und Verschlimmerung oder das Wiederaufleben einer manifest gewordenen (Haut-) Erkrankung zu verhindern [10].

Ein wesentliches Element der Sekundärprävention ist die arbeitsmedizinische Vorsorge nach der ArbMedVV sowie der Ge-

fahrstoffV, die auch für die Früherkennung von Berufsdermatosen eine sehr wichtige Bedeutung hat. Hingewiesen sei insbesondere auf die Pflicht- und Angebotsvorsorge bei Feuchtarbeit (Teil 1, Abs. 1, Nr. 2a sowie Abs. 2, Nr. 2e des Anhangs zur ArbMedVV).

Im Bereich der gesetzlichen Unfallversicherung hat die Sekundärprävention insbesondere auch das Ziel, im Einzelfall die Entstehung einer Berufskrankheit in ihrer im jeweiligen tatbestandlich geforderten Ausprägung zu verhindern (z.B. bei der BK-Nr. 5101: „schwer oder wiederholt rückfällig“).

Eine Maßnahme der sekundären Prävention ist bspw. das zur Früherkennung berufsbedingter Hauterkrankungen zwischen der Kassenärztlichen Bundesvereinigung und den Unfallversicherungsträgern vereinbarte Hautarztverfahren [11]. Dieses Verfahren verpflichtet Ärzte, Versicherte mit krankhaften Hautveränderungen, bei denen die Möglichkeit besteht, dass daraus eine Berufskrankheit im Sinne der BK-Nr. 5101 entsteht, wiederauftaucht oder sich verschlimmert, unverzüglich einem Hautarzt vorzustellen, der wiederum den Unfallversicherungsträger mittels eines Hautarztberichts zeitnah informiert.

Im weiteren Verlauf kommt dem bereits oben im Abschnitt zur Individualprävention dargestellten § 3 BKV eine zentrale Rolle zu. Die Leistungsangebote, die die Unfallversicherungsträger auf der Grundlage dieser Vorschrift als sekundäre Individualprävention (SIP) insbesondere zu den berufsbedingten Hauterkrankungen entwickelt haben, sind ausgesprochen umfangreich und zielen vorrangig auf ein gesundheitsbewusstes Verhalten am Arbeitsplatz ab und sind damit auch der Verhaltensprävention zuzuordnen. So werden die Betroffenen in speziellen Hautsprechstunden durch einen Dermatologen oder in Rahmen von zum Teil mehrtägigen Seminaren unter gesundheitspädagogischer Begleitung sowohl über die Ursachen ihrer Erkrankung aufgeklärt als auch tätigkeitsbezogen über die richtige Anwendung von Hautschutz, Hautreinigung und Hautpflege informiert.

Sekundärprävention wird im Wesentlichen – wie bereits dargelegt – durch Maßnahmen der Individualprävention sowohl in Form der Verhältnis- als auch der Verhal-

Primärprävention	<ul style="list-style-type: none"> • Erhalt der Gesundheit / Vorbeugung von Erkrankungen. • Setzt ein, bevor eine Schädigung / Krankheit eintritt. • Suche nach Risikofaktoren.
Sekundärprävention	<ul style="list-style-type: none"> • Bezieht sich auf die Entdeckung von Frühstadien einer Erkrankung und deren frühzeitige Therapie. • Auch Verhinderung d. Wiedereintritts einer Erkrankung.
Tertiärprävention	<ul style="list-style-type: none"> • Bezieht sich nicht auf die Verhinderung des Schadensereignisses selbst, sondern auf die Vermeidung negativer Folgewirkungen. • Verhütung von Verschlimmerung / Funktionsverlusten.

Abb. 2. Primärprävention/Sekundärprävention/Tertiärprävention.

tensprävention umgesetzt. Die Beseitigung von Defiziten in der betrieblichen Generalprävention (z.B. Umsetzung der TRGS 401) kann aber ebenfalls ein wirksames Mittel der Sekundärprävention darstellen.

Die **Tertiärprävention** setzt ein, wenn bereits eine manifeste berufliche (Haut-) Erkrankung vorliegt [10]. Sie umfasst daher Maßnahmen, die nicht auf die Verhinderung des Schadensereignisses hinwirken. Vielmehr konzentriert sie sich auf die Behandlung der Erkrankung sowie die Vermeidung weiterer negativer Folgewirkungen und bleibender Funktionsverluste. In Fällen, in denen die berufsbedingte Hauterkrankung besonders schwer ausgeprägt ist und sich durch eine ambulante Behandlung nicht mehr kontrollieren lässt, kann im Rahmen der tertiären Prävention auch eine stationäre berufsdermatologische Rehabilitation erforderlich werden. Diese wird von den Unfallversicherungsträgern unter dem Stichwort „Tertiäre Individualprävention – TIP“ in speziellen Zentren mit besonderer Fachkompetenz auf dem Gebiet der Behandlung berufsbedingter Hauterkrankungen erbracht. Diese stationäre rehabilitative Prävention berufsbedingter Hauterkrankungen wird derzeit an den Standorten Bad Reichenhall, Falkenstein, Hamburg, Osnabrück und Heidelberg angeboten. Auf die wissenschaftlichen Darstellungen der Evaluationsergebnisse dieser Maßnahmen, an deren Erstellung auch Herr Prof. Dr. Diepgen maßgeblich beteiligt war, wird verwiesen [14, 15].

In der Praxis der gesetzlichen Unfallversicherung erfolgt die Abgrenzung zwi-

schen Sekundär- und Tertiärprävention bei der präventiven dermatologischen Betreuung im Rahmen des § 3 BKV nicht ganz so trennscharf wie im hier dargestellten Sinne. Vielmehr richtet sich die Zuordnung der jeweiligen Angebote derzeit nach dem Schwerpunkt der Leistungserbringung. Im Rahmen der oben geschilderten ambulanten § 3 BKV-Maßnahmen steht die Verhaltens- und Verhältnisprävention typischerweise im Vordergrund, sodass diese der Sekundärprävention zugerechnet werden. Bei den (teil-)stationären Programmen bildet die nachhaltige Abheilung der Hauterscheinungen den hauptsächlichen Tätigkeitsschwerpunkt, sodass hier die Zuordnung zur Tertiärprävention üblich ist.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

- [1] GMBI v. 19.08.2008. S. 818, zuletzt berichtigt: GMBI v. 30.03.2011, S. 175.
- [2] GMBI v. 27.04.2007, S. 500.
- [3] BSG, UrT. 05.08.1993 – Az.: 2 RU 46/92 – juris.
- [4] BSG, UrT. v. 22.03.2011 – B 2 U 4/10 R, SozR 4-5671 § 3 Nr 5.
- [5] Bereiter-Hahn/Mehrtens, Gesetzliche Unfallversicherung, Berlin, Stand 2/2018, § 14 SGB VII, Anm. 5.2.
- [6] Vgl. wissenschaftliche Begründung des BMAS zur BK-Nr. 5103 v. 01.07.2013, GMBI v. 12.08.2013, S. 1-3.
- [7] *Balikcioglu J.* Psychische Belastungen am Arbeitsplatz. In: Kollmer N, Klindt T, Schucht C. Arbeitsschutzgesetz. 3. Auflage. CH. München; Beck: 2016. p. 28 ff.
- [8] *Tautz A.* Betriebliches Gesundheitsmanagement: Bedeutung von Primär-/Sekundär-/Tertiärprävention. In: Riege M, Hildenbrand S, Nesseler T, Letzel S, Nowak D (Hrsg). Prävention und Gesundheitsförderung an der Schnittstelle zwischen kurativer Medizin und Arbeitsmedizin. Landsberg am Lech; ecomed Medizin: 2016. p. 23-28.
- [9] *Gutzwiller F, Paccaud F.* Prävention und Gesundheitsförderung. In: Gutzwiller F, Paccaud F (Hrsg). Sozial- und Präventivmedizin. 3. Auflage. Bern; Huber: 2007. p. 195-196.
- [10] *Elsner P, Wigger-Alberti W.* Der Hautschutz in der Prävention der Berufsdermatosen. Deutsches Ärzteblatt. 1997; 22: A-1489.

- [11] §§ 41 ff. des Vertrags Ärzte/Unfallversicherungsträger (Stand 01.01.2018). https://www.dguv.de/medien/inhalt/reha_leistung/verguetung/aerzte.pdf (zuletzt aufgerufen am: 02.08.2018).
- [12] *Mehrtens G, Brandenburg S.* Die Berufskrankheitenverordnung (BKV). Berlin, Stand: Januar 2018, G § 3, Anm. 3.3.
- [13] *Diepgen TL, Schmidt A, Kresken J.* Prävention berufsbedingte Handekzeme durch Hautschutzmaßnahmen – Ergebnisse eine betrieblichen Interventionsstudie. ASU. 2004; 39: 307-314.
- [14] *Skudlik C, Weisshaar E, Scheidt R, Wulforth B, Elsner P, Schönfeld M, John SM, Diepgen TL.* Aktueller Stand und Zwischenergebnisse der Multi-Center-Studie „Medizinisch-Berufliches Rehabilitationsverfahren Haut – Optimierung und Qualitätssicherung des Heilverfahrens (ROQ). Dermatologie in Beruf und Umwelt. 2013; 61: 28-31.
- [15] *Skudlik C, Weisshaar E, Ofenloch R, Elsner P, Schönfeld M, John SM, Diepgen TL.* ROQ 2: Langzeit-Evaluation der stationären tertiären Individualprävention bei Patienten mit schweren Berufsdermatosen. DGUV Forum. 2017; 1/2: 51-59.



Prof. Dr. jur. Stephan Brandenburg,
Hauptgeschäftsführer der
Berufsgenossenschaft für
Gesundheitsdienst und
Wohlfahrtspflege (BGW),
Pappelallee 33/35/37,
22089 Hamburg,
stephan.brandenburg@bgw-online.de



Michael Woltjen,
Juristischer Referent der
Hauptgeschäftsführung der
Berufsgenossenschaft für
Gesundheitsdienst und
Wohlfahrtspflege (BGW),
Pappelallee 33/35/37,
22089 Hamburg,
michael.woltjen@bgw-online.de

BK-19 neu – Etablierung eines erfolgreichen Präventionsmodells in Österreich

D. Wilfinger¹, M. Kummer², W. Aberer³, S. Takacs¹ und E. Galli-Novak¹

¹Fachabteilung für Berufskrankheiten und Arbeitsmedizin, AUVA Rehabilitationsklinik Tobelbad, ²Abteilung für Hautkoordination, AUVA Landesstelle Graz, ³Universitätsklinik für Dermatologie und Venerologie, Medizinische Universität Graz

Schlüsselwörter

Berufsdermatologie – Österreich – AUVA – BK19 – Prävention

Key words

occupational dermatology – Austria – AUVA – BK19 – prevention

BK-19 neu – Etablierung eines erfolgreichen Präventionsmodells in Österreich

Hautkrankheiten stellen in Österreich nach der Lärmschwerhörigkeit die zweithäufigste Gruppe an anerkannten Berufskrankheiten dar. Im Jahr 2015 begann die österreichische Allgemeine Unfallversicherungsanstalt (AUVA) in Kooperation mit der Medizinischen Universität Graz die schrittweise Einführung eines Präventionsmodells nach deutschem Vorbild für Patienten mit beruflich bedingten Hauterkrankungen. Ab Juli 2018 stehen diese Maßnahmen der Sekundär- und Tertiärprävention nun Betroffenen in ganz Österreich zur Verfügung. Auf Grund der zeitversetzten Implementierung liegen nun, ca. 2 1/2 Jahre nach Projektstart, erste Zahlen für die „Pilot-Bundesländer“ vor. Es kann gezeigt werden, dass bei steigender Zahl von Meldungen durch Prävention, Schulung und Therapie deutlich mehr Versicherten der Verbleib in ihrem gewählten und erlernten Beruf unter Erhalt der Hautgesundheit ermöglicht werden kann.

BK-19 new – establishment of a successful prevention model in Austria for occupational skin diseases

Skin diseases are the second most common occupational disease group in Austria after noise-induced hearing loss. In 2015, the Austrian General Accident Insurance Institution (AUVA), in cooperation with the Medical University of Graz, began the gradual introduction of a prevention model based on the German model for patients with occupational skin diseases. From July 2018, these secondary and tertiary prevention measures will now be available to those affected throughout Austria. Due to the delayed implementation, the first figures for the “pilot federal states” are now available, approximately two and a half years after the start of the project. It can be shown that with an increasing number of reports through prevention, training and therapy, significantly more insured persons can be allowed to re-

main in their chosen and learned profession while maintaining their skin health.

Im Jahr 2015 erfolgte durch die österreichische Allgemeine Unfallversicherungsanstalt (AUVA) in Kooperation mit der Medizinischen Universität Graz die Einführung eines Präventionsmodells für Patienten mit beruflich bedingten Hauterkrankungen. Dieses Konzept besteht, kurz zusammengefasst, aus Maßnahmen der Sekundärprävention (ambulante Diagnostik, Therapie, Schulung in Hautschutzseminaren und falls nötig am Arbeitsplatz und Bereitstellung optimierter persönlicher Schutzausrüstung) und der Stufe der Tertiärprävention (3-wöchige stationäre dermatologische Rehabilitation mit umfassendem Maßnahmenkatalog und anschließender 3-wöchiger Arbeitsunfähigkeit) und orientiert sich in wesentlichen Merkmalen an dem bereits seit vielen Jahren in Deutschland erfolgreich etablierten System. Die Analogien, Unterschiede und Besonderheiten im Vergleich zu dem als Vorbild dienenden deutschen Modell wurden bereits in der „Dermatologie in Beruf und Umwelt“ Ausgabe 64/4 beschrieben [1].

Wobei an dieser Stelle nochmals festgehalten werden soll, dass das Versicherungssystem der Berufsgenossenschaften in Deutschland mit dem österreichischen System in vielen Punkten gut vergleichbar, aber in manchen auch recht divergent ist. Drei Punkte seien an dieser Stelle herausgestrichen:

- Die AUVA bietet Leistungen der gesetzlichen Unfallversicherung berufsübergreifend für den Großteil der berufstätigen Bevölkerung; ausgenommen sind wenige

Ausrollung des neuen Präventionskonzeptes der AUVA auf ganz Österreich – erste Erfolge sichtbar

Personengruppen wie Landwirte und der öffentliche Dienst.

- Ein Hautarztverfahren im Sinne der DGUV gibt es in Österreich nicht [2].
- Ein dem Hautkrebs BK-Nr. 5103-äquivalentes Verfahren ist in Österreich (noch) nicht eingeführt.

Die Umsetzung des neuen Modells in Österreich erfolgte schrittweise. Mit dem 1. Oktober 2015 begann die Umsetzung in der Landesstelle Graz (zuständig für die Bundesländer Kärnten und Steiermark mit der Rehabilitationsklinik in Tobelbad bei Graz), ab 01.01.2017 fand das „roll out“ auf die Landesstelle Salzburg (zuständig für die Bundesländer Salzburg, Tirol und Vorarlberg mit dem Rehabilitationszentrum Bad Häring) statt. Ab 01. Juni 2018 folgte die Landesstelle Wien, ab 01. Juli 2018 die Landesstelle Linz und damit die restlichen österreichischen Bundesländer.

Die Rehabilitationsklinik in Tobelbad bei Graz nimmt dabei die Rolle eines Kompetenzzentrums ein. Hier erfolgte nicht nur im Sinne eines Pilotprojektes die interdisziplinäre Entwicklung und Implementierung von Strukturen der Sekundär- und Tertiärprävention in Österreich. Auch nach Ausweitung der ambulanten Maßnahmen auf Gesamt-Österreich wird die stationäre Rehabilitation weiterhin für alle österreichischen Versicherten in diesem Zentrum stattfinden. Darüber hinaus besteht hier das Angebot von stationären „Kurz-Aufenthalten“ zur Durchführung umfassender Diagnostik und Abklärung komplexer Hauterkrankungen. Dabei werden auch Epikutan- und Expositionstestungen mit mitgebrachten Arbeitsstoffen der Versicherten durchgeführt. Zur Durchführung von Arbeitssimulation, auch unter optimierter persönlicher Schutzausrüstung, steht eine große ergotherapeutische Abteilung zur Verfügung. Patienten mit organsystemübergreifenden Beschwerden werden in interdisziplinärer Zusammenarbeit mit Lungenspezialisten, Internisten und Unfallchirurgen in der Rehabilitationsklinik betreut. Und für eine weiterführende diagnostische Abklärung auch seltener Differentialdiagnosen besteht eine Kooperation mit der Universitätsklinik für Dermatologie der Medizinischen Universität Graz.

Auf Grund der zeitversetzten Implementierung liegen nun, ca. 2 1/2 Jahre nach Projektstart, erste Zahlen aus der Landesstelle Graz vor. Die österreichische BK 19 (entsprechend der deutschen BK 5101) führt nach der Lärmschwerhörigkeit weiterhin die Liste der Meldungen von Berufskrankheiten an. Österreichweit wurden im Jahr 2016 678 Fälle beruflich bedingter Hauterkrankungen gemeldet, im Jahr 2017 erfolgte ein leichter Anstieg auf 687 Meldungen.

Abbildung 1 zeigt die im Jahr 2016 österreichweit gemeldeten BK 19-Fälle, aufgeteilt nach Berufsgruppen. Unter „Schönheitsberufe“ fallen vor allem Friseur/-innen sowie Kosmetiker/-innen und Fußpfleger/-innen. Hier führt nach wie vor die Kombination aus Feuchtarbeit und Kontakt mit sensibilisierenden Arbeitsstoffen zu dem bekannt hohen Risiko für Berufsekzeme [3].

Interessant ist auch hier der Vergleich zwischen Österreich und Deutschland: Während in Deutschland der „Gesundheitsberufe“ ZahnarzthelferIn das höchste Risiko für Berufsekzeme aufweist, liegen Friseur/-innen, die in Österreich die Statistik anführen, in Deutschland lediglich im Mittelfeld [4], dies wohl aufgrund schon früher einsetzender Schulungs- und somit Präventionsmaßnahmen in Deutschland.

Ein hohes Risiko für Beschäftigte in Gesundheitsberufen ist nicht nur für Deutschland bekannt [5]. In der Statistik der AUVA jedoch ist die Gruppe der „Gesundheitsberufe“ nur mit 7% vertreten, da Angestellte im Gesundheitswesen aktuell überwiegend nicht bei der AUVA versichert sind.

Abbildung 2 zeigt den Verlauf der Meldungen und Anerkennungsraten der BK 19 vor und nach Einführung des neuen Präventionskonzeptes in der Landesstelle Graz. Auch hier fand eine Steigerung der BK-Meldungen in den letzten Jahren statt (159 Meldungen im Jahr 2012, 225 Meldungen im Jahr 2017). Durch Fortbildungen v.a. für Arbeitsmediziner und Dermatologen sowie Schulungen in Betrieben wurde versucht, das Bewusstsein für beruflich bedingte Hauterkrankungen und deren Prävention zu erhöhen und auch die Dunkelziffer nicht-erkannter Betroffener zu reduzieren.

Die Kriterien für die Anerkennung einer BK 19 decken sich weitgehend mit jenen für die Anerkennung der BK 5101 in Deutsch-

Gemeldete BK 19 Fälle nach Berufsgruppen 2016

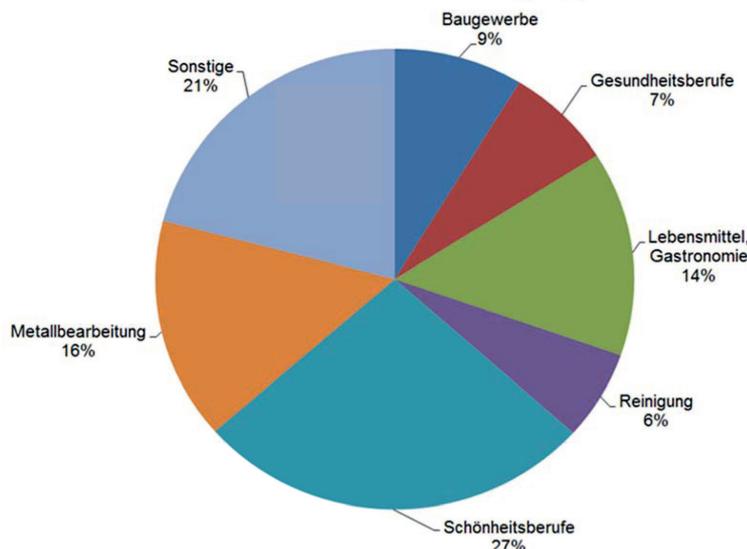


Abb. 1. BK19-Meldungen 2016 nach Berufsgruppen.

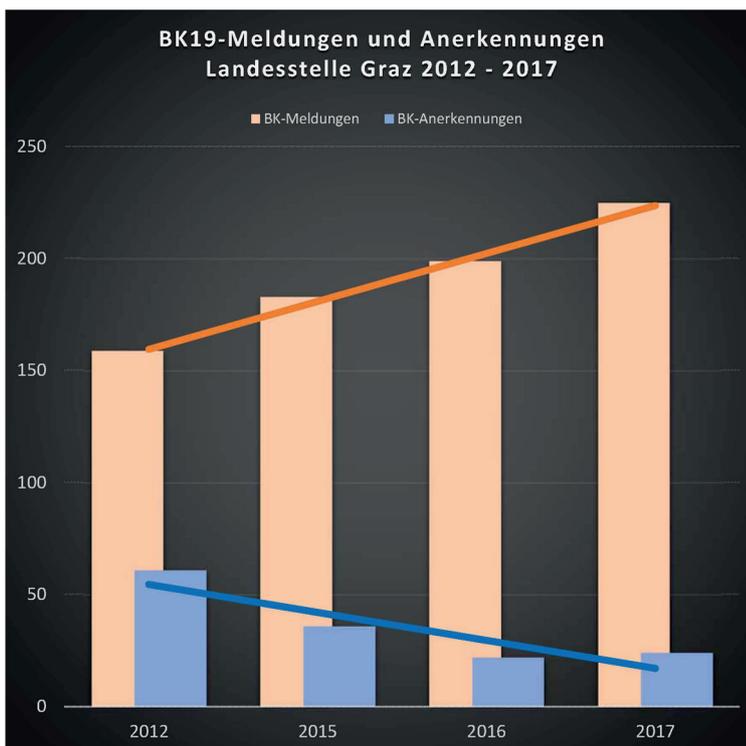


Abb. 2. BK19-Meldungen und Anerkennungen, Landesstelle Graz 2012 – 2017.

land, manche Kriterien wie die „Schwere oder wiederholte Rückfälligkeit“ existieren jedoch in Österreich nicht [6].

Die Anerkennungsrate und somit die Zahl jener Patienten, welche ihren Beruf auf Grund der Hauterkrankung aufgeben mussten, konnte durch die Präventionsmaßnah-

men kontinuierlich gesenkt werden. 2012 lag die Anerkennungsrate bei 38%, in den Jahren 2016 und 2017 konstant bei ca. 11%.

Abbildung 3 zeigt einen Vergleich der Anerkennungsdaten aus dem Jahr 2016 zwischen Gesamt-Österreich und der Landesstelle Graz. Während auch in Gesamt-Österreich die Anerkennungsdaten im Vergleich zu den Vorjahren gesenkt werden konnten, zeigt sich, dass diese Senkung dort, wo das neue Präventionsmodell bereits umgesetzt wurde, deutlich stärker ausfällt. Dies liegt darin begründet, dass mit dem neuen Präventionskonzept erstmals Maßnahmen zur Verfügung stehen, um die Ursachen berufsbedingter Hautveränderungen im Detail zu erkennen, diese nachhaltig zu therapieren und deren Wiederauftreten zu verhindern. Dadurch wird es einem Großteil der Versicherten ermöglicht, dank dieser Schulung und Schutzmaßnahmen in ihrem gewählten und erlernten Beruf und an ihrem Arbeitsplatz zu verbleiben und ohne Hautbeschwerden ihre Tätigkeit fortzusetzen.

Die Berufsaufgabe, eine der Voraussetzungen für die Anerkennung als Berufskrankheit, ist somit nicht erforderlich. Der Erfolg und die Wirksamkeit dieser Maßnahmen konnten für das als Vorbild dienende deutsche Präventionsmodell bereits umfassend gezeigt werden [7].

Abbildung 4 vergleicht die Anerkennungsdaten aller jener Versicherten, welche im Jahr 2016 in der Rehabilitationsklinik Tobelbad behandelt wurden. Die niedrigste Anerkennungsrate von 10,8% zeigt sich bei Patienten aus dem ambulanten Präventionsprozess. Nur wenig höher (11,6%) liegt die Anerkennungsrate bei Versicherten der Landesstelle Graz, welche zusätzlich zur stationären Rehabilitation aufgenommen wurden. Die schwerer und stärker ausgeprägten, teils hochchronischen Hautveränderungen stellen hier die Ursache sowohl für die stationäre Therapie als auch für die leicht höhere Anerkennungsrate dar.

Wesentlich höher (21,6%) lag die Rate anerkannter Berufskrankheiten bei sogenannten „Altfällen“. Dies sind Versicherte aus ganz Österreich, deren Berufskrankheit bereits vor Einführung des neuen Präventionskonzepts gemeldet und teils auch – „großzügig“ und ohne fachliche Unterstützung – anerkannt wurde.

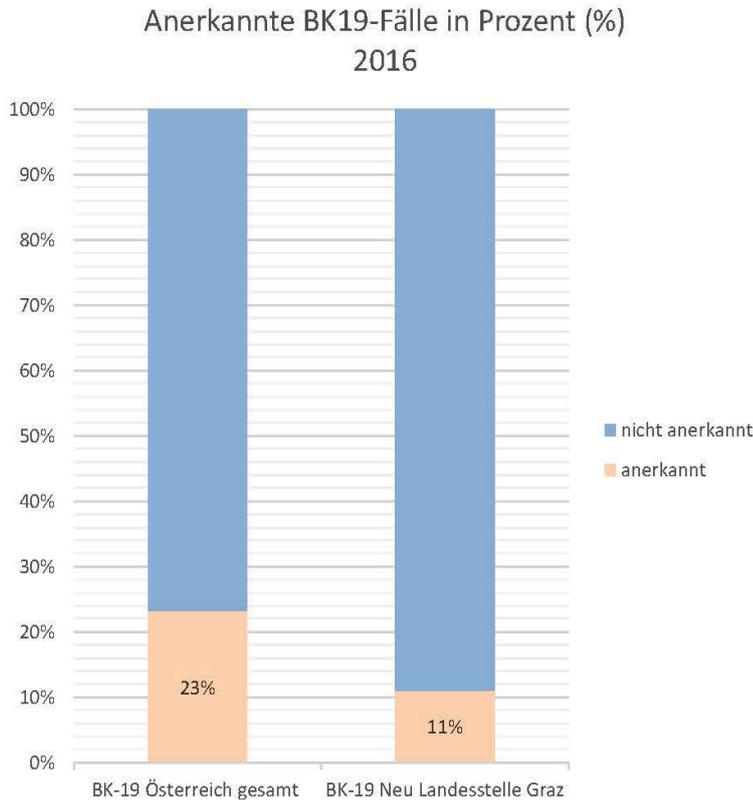


Abb. 3. Anerkannte BK19-Fälle in Prozent (%) im Jahr 2016.

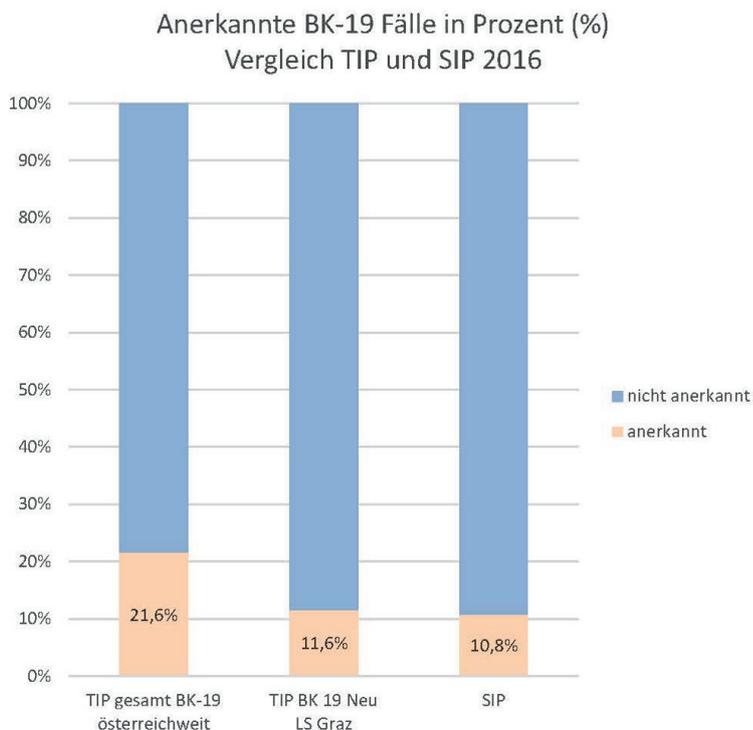


Abb. 4. Anerkannte BK19-Fälle in Prozent (%). Vergleich TIP und SIP 2016.

Zusammenfassend zeichnen diese Zahlen das Bild erster Schritte in die richtige Richtung zur Betreuung von Menschen mit berufsbedingten Hauterkrankungen in Österreich. Im Rahmen der Umsetzung und Ausweitung auf ganz Österreich findet ein kontinuierlicher Lernprozess mit stetiger Verbesserung der bestehenden Strukturen statt. Unterstützt wurde und wird dies durch den laufenden fachlichen Austausch des ärztlichen und gesundheitspädagogischen Personals mit Kollegen aus deutschen dermatologischen Präventionszentren. Hierdurch konnte wesentlich von dem bestehenden Wissen und deren Erfahrung profitiert werden (besonderer Dank an die Kollegen Thomas Diepgen, Heidelberg; Peter Elsner, Jena; Swen Malte John, Osnabrück; um nur einzelne herauszugreifen, danke!). Nicht zuletzt fließen nun auch die österreichischen Daten zu Kontaktallergien in die Datenbank des IVDK ein.

Am Aufbau einer umfassenden berufsdermatologischen Datenbank wird weiterhin gearbeitet, um zukünftig auch medizinisch-wissenschaftliche Fragestellungen bearbeiten zu können.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

- [1] Wilfinger D, Hosemann R, Takacs S, Kroemer S. Neue Wege im Management von Berufsdermatosen in Österreich. *Dermatol Beruf Umw.* 2016; 64: 151-155.
- [2] John SM, Skudlik C, Römer W, Blome O, Brandenburg S, Diepgen TL, Harwerth A, Köllner A, Pohrt U, Rogosky E, Schindera I, Sary A, Worm M. Empfehlung: Hautarztverfahren. *JDDG.* 2007; 5: 1085-1160.
- [3] Diepgen TL, Naldi L, Bruze M, Cazzaniga S, Schuttelaar ML, Elsner P, Goncalo M, Ofenloch R, Svensson Å. Prevalence of Contact Allergy to p-Phenylenediamine in the European General Population. *J Invest Dermatol.* 2016; 136: 409-415.
- [4] Bauer A, Geier J, Mahler V, Uter W. Kontaktallergien bei Erwerbstätigen in Deutschland. *Hautarzt.* 2015; 66: 652-664.
- [5] Hamnerius N, Svedman C, Bergendorff O, Björk J, Bruze M, Pontén A. Wet work exposure and

- hand eczema among healthcare workers: a cross-sectional study. *Br J Dermatol.* 2018; *178*: 452-461.
- [6] *Diepgen TL, Krohn S, Bauer A, Bernhard-Klimt C, Brandenburg S, Drexler H, Elsner P, Fartasch M, John SM, Kleesz P, Köllner A, Letzel St, Merk HF, Mohr P, Münch H, Palsherm K, Pappai W, Palfner S, Römer W, Sacher J, et al.* Empfehlung zur Begutachtung von arbeitsbedingten Hauterkrankungen und Hautkrebskrankungen – Bamberger Empfehlung. *Dermatol Beruf Umw.* 2016; *64*: 89-136.
- [7] *John SM, Diepgen TL.* „Medizinisch-berufliches Rehabilitationsverfahren „Haut“ – Optimierung und Qualitätssicherung des Heilverfahrens“. („ROQ-Studie“; FB0096) Abschlussbericht 31.03.2013.



Prof. Dr. med. W. Aberer
Universitätsklinikum für
Dermatologie und Venerologie
Auenbruggerplatz 8
8036 Graz
Österreich
werner.aberer@medunigraz.at



Dr. Daniel Wilfinger
Fachabteilung für Berufskrankheiten
und Arbeitsmedizin
AUVA Rehabilitationsklinik Tobelbad
Dr.-Georg-Neubauer-Straße 6
8144 Tobelbad
Österreich
Daniel.Wilfinger@auva.at

Testallergene: Aktueller Stand der Verfügbarkeit aus regulatorischer Sicht

V. Mahler

Abteilung Allergologie, Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Schlüsselwörter

Testallergen – Sensitivität – Verfügbarkeit – diagnostische Lücke – Zulassung – AMG – Testung von Eigensubstanzen – Herstellungserlaubnis – öffentliches Interesse – Gebührenreduktion

Key words

test allergen – sensitivity – availability – diagnostic gap – marketing authorization German drug law (AMG) – testing of patient's own materials – manufacturing authorization – public interest – reduction of fees

Testallergene: Aktueller Stand der Verfügbarkeit aus regulatorischer Sicht

Testallergene sind ebenso wie Therapieallergene nach europäischem und deutschem Arzneimittelrecht zulassungspflichtig, weil sie als In-vivo-Diagnostika zu den Fertigarzneimitteln zählen. Für die Zulassung muss nach dem jeweils aktuellen Stand des Wissens belegt werden, dass die Testallergene eine angemessene Qualität besitzen und dass sie wirksam und sicher sind. Alle derzeit in Deutschland zugelassenen Testallergene wurden im Rahmen des nationalen Verfahrens vom Paul-Ehrlich-Institut zugelassen. In den letzten Jahren wurden von den pharmazeutischen Unternehmen zahlreiche bestehende Zulassungen von Testallergenen zur Diagnostik von Typ I- und Typ IV-Allergien zurückgezogen oder sind durch die sogenannte „Sunset Clause“ erloschen. Dies betrifft zum überwiegenden Anteil weniger häufige Allergenquellen, insbesondere Berufsallergene, die aufgrund der Seltenheit der Anwendungsfälle keinen angemessenen wirtschaftlichen Nutzen für die Hersteller erzielen. Die Verfügbarkeit von Testallergenen ist jedoch aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts auch für seltene Allergenquellen von öffentlichem Interesse. Um seltene Testallergene auf dem Markt verfügbar zu halten und damit eine diagnostische Lücke zu vermeiden, wird auf Antrag des Herstellers seitens des Paul-Ehrlich-Instituts eine Gebührenreduktion auf ein Viertel für die wissenschaftliche Beratung, Neuzulassung, Chargenprüfung und die Bearbeitung von Änderungsanzeigen gewährt. Die Verwendung für die Allergiediagnostik von arbeitsplatzbezogenen und patienteneigenen Berufsstoffen, die durch den behandelnden Arzt oder auf Rezeptur durch eine Apotheke hergestellt wurden, stellt eine Möglichkeit dar, die bestehende diagnostische Lücke im Einklang mit dem deutschen Arzneimittelgesetz zu überbrücken. Verschiedene Fallkonstellationen zum möglichen Vorgehen beim Fehlen zugelassener oder verkehrsfähiger Testallergene werden vorgestellt. Eine Harmonisierung der regulatorischen Anforderungen auf eu-

ropäischer Ebene mit einer Differenzierung zwischen seltenen und häufigen Testallergenen wird angestrebt: Diesbezüglich sind eine neue regulatorische Leitlinie im CMDh (Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung) sowie komplementär dazu eine neue wissenschaftliche Leitlinie in der RIWP (Rheumatology/Immunology Working Party des CHMP) in Vorbereitung.

Test allergens: Current state of availability from a regulatory point of view

According to European and German legislation, test allergens used as in vivo diagnostics require a marketing authorization as they are finished medicinal products, just like therapy allergens. To obtain marketing authorization, evidence (according to the current scientific state of the art) for a suitable quality, safety and efficacy of the respective test allergen has to be provided. All test allergens currently available on the German market have received marketing authorization via the national procedure from the Paul-Ehrlich-Institut. During the last few years, many marketing authorizations for test allergens for the diagnosis of type I and type IV allergies have been withdrawn by the marketing authorization holder or their marketing authorizations have expired according to the „sunset clause“. Test allergens for less frequent allergen sources, e.g. occupational allergens, are predominantly affected: Due to their scarce application, no adequate economic benefit can be achieved by the marketing authorization holders. However, according to the view of the Paul-Ehrlich-Institut, the availability of test allergens for infrequent allergen sources is of public interest. To support their availability on the German market and in order to avoid a diagnostic gap, on application of the pharmaceutical company the PEI will provide fee reductions (to one forth) for scientific advice, novel marketing authorization applications, official governmental batch release as well as for variation applications for test allergens for infrequent allergies. The use

of allergen preparations for allergy diagnostics prepared from occupational or patient's own contactants by the treating physician or a pharmacy represents a possibility to cover the existing diagnostic gaps in concordance with the German Drug Law (AMG). Different approaches how to proceed in the case of missing commercially available licensed or marketable test allergens are presented here. An EU-wide harmonization of regulatory requirements differentiating between rare versus frequent test allergens is intended: For this purpose, currently a novel regulatory and a novel scientific guideline, respectively, are being prepared by the CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human) and by the RIWP (Rheumatology/Immunology Working Party of the CHMP (Committee for Medicinal Products for Human Use)).

Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, in Langen (Hessen). Das Paul-Ehrlich-Institut gehört als Bundesoberbehörde zum Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit [12].

Für die Zulassung muss nach dem jeweils aktuellen Stand des Wissens belegt werden, dass die Testallergene eine angemessene *Qualität* besitzen sowie *wirksam* und *sicher* sind. Die Bewertung der Nutzen-Risiko-Bilanz von Testallergenen für die Anwendung am Menschen im Zulassungsverfahren erfolgt basierend auf den geltenden nationalen und europäischen gesetzlichen Grundlagen, sowie dem Stand des Wissens, unter anderem beschrieben in einschlägigen Guidelines der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency; EMA) [5, 6].

**Alle in Deutschland kommerziell vertriebenen Testallergene sind zulassungspflichtige Fertig-
arzneimittel**

Gesetzliche Grundlagen von Testallergenen

Wie alle Arzneimittel unterliegen Allergene seit 1989 europäischem Recht (Richtlinie 89/342/EWG). Nach der gültigen Definition der europäischen Richtlinie 2001/83/EG, die in Europa national umzusetzen ist, sind in den Mitgliedstaaten der Europäischen Union (EU) sowohl Test- als auch Therapieallergene Arzneimittel. Alle in Deutschland kommerziell vertriebenen Testallergene sind zulassungspflichtige Fertig-
arzneimittel. Nach Artikel 6 der o.g. Richtlinie darf ein Arzneimittel in einem EU-Mitgliedstaat erst dann in den Verkehr gebracht werden, wenn die zuständige Behörde dieses Mitgliedstaats die Zulassung erteilt hat oder wenn die Zulassung für alle EU-Mitgliedstaaten nach der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 durch die Europäische Kommission erteilt wurde.

In Deutschland sind die Vorgaben der Richtlinie 2001/83/EG vollständig im Arzneimittelgesetz (AMG) umgesetzt. Gemäß § 21 Abs. 1 AMG dürfen Arzneimittel in Deutschland nur in Verkehr gebracht werden, wenn sie von der zuständigen Bundesoberbehörde zugelassen worden sind oder wenn für sie die o.g. europäische Zulassung nach Durchlaufen des zentralisierten Verfahrens erteilt worden ist.

Zuständig für die Zulassung von Testallergenen ist in Deutschland das Paul-

Zugelassene Testallergene in Deutschland

Alle derzeit in Deutschland zugelassenen Testallergene wurden mittels nationalem Verfahren durch das Paul-Ehrlich-Institut zugelassen. Nach den Anforderungen der „Guideline on the clinical evaluation of diagnostic agents (CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1)“ [6] sind auch für Testallergene erfolgreiche Phase I-, II- und III-Studien erforderlich. Dieser klinische Entwicklungsweg ist eine Herausforderung, weswegen in den letzten Jahren nur wenige Anträge auf Neuzulassung von Testallergenen gestellt wurden.

Zusätzlich wurden in den letzten Jahren von den pharmazeutischen Unternehmen zahlreiche bestehende Zulassungen von Testallergenen für die Diagnostik von Typ I- und Typ IV-Allergien zurückgezogen oder sind durch die sogenannte „Sunset Clause“ erloschen: Gemäß § 31 Abs. 1 Satz 1 Nr. 1 AMG erlischt die Zulassung automatisch, wenn das zugelassene Arzneimittel innerhalb von drei Jahren nach Erteilung der Zulassung nicht in den Verkehr gebracht wird oder wenn sich das zugelassene Arzneimittel, das nach der Zulassung in den Verkehr gebracht wurde, in drei aufeinander folgenden Jahren nicht mehr im Verkehr befindet.

Dieser Verlust von zugelassenen Testallergenen betrifft überwiegend weniger

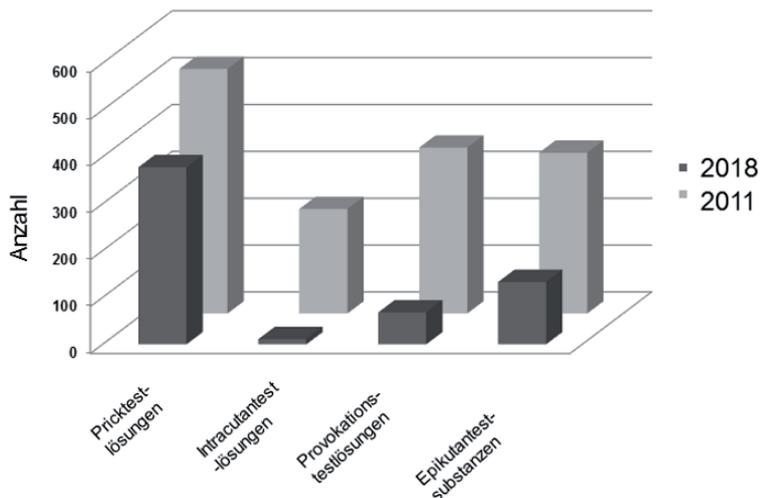


Abb. 1. In Deutschland zugelassene Testallergene (Stand 31.7.2018).

Durch die Rückgabe von Zulassungen entstehen zunehmend Lücken in der allergologischen Abklärung von berufsdermatologischen Fragestellungen

häufige Allergenquellen wie zum Beispiel Berufsallergene und umfasst sowohl Prick-, Intrakutan- und nasale Provokationstestlösungen als auch Epikutantestsubstanzen (Abb. 1; Stand: 30. Juli 2018). Verschiedene maßgebliche Faktoren werden für die Rückgabe der Zulassungen diskutiert [11].

Diagnostische Lücke

Durch die oben genannte Rückgabe von Zulassungen von zahlreichen Testallergenen entstehen zunehmend Lücken in der Verfügbarkeit von kommerziellen Testsubstanzen zur zielgerichteten, leitlinienkonformen allergologischen Abklärung von berufsdermatologischen Fragestellungen [9, 10, 14]: So existieren beispielsweise derzeit in Deutschland keine zugelassenen Testsubstanzen mehr zur Diagnostik von Typ I-Allergien auf Hölzer. Bezüglich der Soforttyp-Allergie gegen Naturgummilatax ist derzeit nur eine verkehrsfähige Testlösung noch tatsächlich verfügbar. Eine weitere zugelassene Latex-Testlösung ist seit mehreren Jahren nicht mehr in Verkehr gebracht worden und ist von der Sunset-Clause bedroht.

Für Berufsallergene wurde ein niedrigerer Cut-off (positiv bereits ab 1,5 mm Quaddelgröße) und teils geringe Sensitivität festgestellt und bei Berufsstoffen eine Paralleltestung mehrerer Testlösungen un-

terschiedlicher Hersteller empfohlen [7, 8]. Aufgrund zunehmender Einschränkungen in der Verfügbarkeit ist diese Paralleltestung damit in praxi nicht mehr realisierbar.

Gleiches gilt auch für die Verfügbarkeit von Epikutantestsubstanzen zur Diagnostik arbeitsbedingter Typ IV-Allergien. Es wird empfohlen, – sofern verfügbar– galenisch geprüfte und als Arzneimittel zugelassene oder verkehrsfähige Allergenzubereitungen für die Diagnostik zu benutzen [1]. Ein relativ umfangreiches Update der Testreihen der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) zum 1. April 2016 war überwiegend durch Änderungen des Angebotes kommerziell erhältlicher Testzubereitungen bedingt [1]. Weitere Updates der DKG-Testreihen (<http://dkg.ivdk.org/testreihen.html>) wurden zwischenzeitlich erforderlich, bedingt durch neue wissenschaftliche Erkenntnisse und gleichermaßen die Verfügbarkeit von zugelassenen Epikutantestsubstanzen [2, 3, 4].

Testung von arbeitsplatzbezogenen und patienteneigenen Berufsstoffen

Infolge von o.g. Einschränkungen in der Verfügbarkeit von zugelassenen oder verkehrsfähigen kommerziellen Testsubstanzen zur Diagnostik von arbeitsbedingten Typ I- und Typ IV-Allergien kommt der Zubereitung von anamnesebezogenen Testsubstanzen durch Arzt und Apotheker zur Abklärung individueller beruflicher Allergien zunehmende Bedeutung zu.

Die Herstellung von Testmaterialien durch den Arzt und Anwendung an seinem Patienten bedarf keiner Zulassung und ist nach § 13 Abs. 2b Satz 1 AMG ohne Herstellungserlaubnis möglich, wenn kein Inverkehrbringen bzw. ein Wechsel der Verfügungsgewalt erfolgt. Es besteht eine Anzeigepflicht bei der zuständigen Überwachungsbehörde. Die Anzeige ist einmalig nach § 67 AMG (Allgemeine Anzeigepflicht) notwendig. Weitere Informationen zur Anzeige nach § 67 Abs. 1 (AMG) und welche Behörde für das jeweilige Bundesland konkret zuständig ist, in dem der Berufsdermatologe tätig ist, kann der DKG-Homepage unter Empfehlungen und Stellungnahmen

Die genehmigungsfreie Herstellung von Testsubstanzen aus Berufsstoffen als Rezeptur- arzneimittel durch eine Apotheke ohne Herstellungserlaubnis ist im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs erlaubt

(<http://dkg.ivdk.org/leitlinien.html>) entnommen werden. Die haftungsrechtlichen Konsequenzen bei der In-vivo-Anwendung von Testsubstanzen basierend auf arbeitsplatzbezogenen und patienteneigenen Berufsstoffen, die vom Arzt hergestellt wurden, sind identisch mit dem Einsatz von kommerziellen Testallergenen [3]. Für alle Epikutantestungen ist eine Aufklärung über Risiken und Nebenwirkungen erforderlich, eine schriftliche Aufklärung wird empfohlen [3].

Alternativ ist die genehmigungsfreie Herstellung von Testsubstanzen aus arbeitsplatzbezogenen und patienteneigenen Berufsstoffen als Rezeptur- arzneimittel durch eine Apotheke ohne Herstellungserlaubnis nach § 13 Abs. 2 Nr. 1 i.V.m. § 13 Abs. 2b Satz 2 Nr. 3 AMG im Rahmen des üblichen Apothekenbetriebs erlaubt. Es ist diesbezüglich jedoch festzustellen, dass nur eine geringe Anzahl an Apotheken hierfür zur Verfügung steht.

Falls eine epidemiologische Untersuchung mit neuen Allergenen zur Untersuchung der Prävalenz der Sensibilisierung (keine klinische Prüfung nach AMG) beabsichtigt ist, ist die Herstellung durch eine Apotheke mit Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG möglich. Für die Testung im Rahmen einer epidemiologischen Studie ist neben einem Ethikvotum zusätzlich auch die Zustimmung der Landesbehörde einzuholen.

Testallergene, die im Ausland – mit oder ohne dortige nationale Zulassung – kommerziell verfügbar sind, sind in Deutschland nicht verkehrsfähig. Die Einfuhr solcher Testsubstanzen ohne Einfuhrerlaubnis aus Drittländern oder das Inverkehrbringen ohne Zulassung in Deutschland stellt nach AMG eine Straftat dar. Dagegen könnte die Anwendung nicht zugelassener Testallergene durch den Arzt prinzipiell unter die ärztliche Therapiefreiheit fallen. Die Testung der Substanz kann anamnesebezogen medizinisch sinnvoll sein, dabei besteht jedoch eine erhöhte Aufklärungs- und Sorgfaltspflicht, was gegebenenfalls (arzt-) haftungsrechtlich und berufsrechtlich, bei unzureichender Aufklärung auch strafrechtlich (im Sinne einer Körperverletzung) relevant werden kann.

Verfügbarkeit von Testallergenen in anderen EU-Mitgliedstaaten

Auch im europäischen Ausland ist eine ähnliche Entwicklung wie in Deutschland festzustellen: Existierende Zulassungen "seltener Allergene" werden von den Herstellern zurückgenommen, während sehr wenige neue Produkte zur Zulassung kommen. Es besteht ein inhomogener regulatorischer Status für In-vivo-Testallergene für Typ I- und Typ IV-Allergien in den unterschiedlichen EU-Mitgliedstaaten, der durch eine inhomogene gesetzliche Umsetzung von Artikel 5 der Richtlinie 2001/83/EG bedingt ist. Eine Harmonisierung wird von der Europäischen Kommission angestrebt. Von CMDh (Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – Human) und dem Ausschuss für Human-Arzneimittel („Committee for Human Medicinal Products“; CHMP) wurden zwei neue komplementäre Guidelines beauftragt, die die Anforderungen an häufige und seltene Test- und Therapieallergene näher beschreiben sollen: Die regulatorische „overarching“ CMDh-Leitlinie wird die regulatorischen Anforderungen für unterschiedliche Test- und Therapieallergene darlegen, während die wissenschaftliche CHMP-Leitlinie eine wissenschaftlich begründete Differenzierung zwischen seltenen und häufigen Allergenen in Europa ermöglichen soll, auf die die regulatorische Guideline anzuwenden sein wird.

Ausblick

Als Gründe für den Verzicht auf Zulassungen werden zum Teil unumwunden ökonomische Gründe von den pharmazeutischen Unternehmen angegeben. Infolge der Seltenheit der Anwendungsfälle kann ein angemessener wirtschaftlicher Nutzen durch die Hersteller der Testallergene der weniger häufigen Allergenquellen nachvollziehbarerweise nicht erzielt werden. Für alle Testallergene, die auf Allergenquellen basieren, die nicht in der sogenannten Therapieallergene-Verordnung (TAV) genannt sind, ist von einer seltenen Anwendung auszugehen.

Die Verfügbarkeit von Testallergenen ist jedoch aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts auch für seltene Allergenquellen von öffentlichem Interesse. Eine hohe Qualität und Standardisierung von Testallergenen sind für die diagnostische Performance von Berufsallergenen wesentlich [7, 8]. Sowohl der Erhalt bestehender Zulassungen als auch Neuzulassung neuer In-vivo-Diagnostika für Typ I- und Typ IV-Allergien ist erforderlich. Um seltene Testallergene auf dem deutschen Markt verfügbar zu halten, kann ab sofort auf Antrag des Herstellers seitens des Paul-Ehrlich-Instituts eine Gebührenreduktion auf ein Viertel für die wissenschaftliche Beratung, Neuzulassung, staatliche Chargenprüfung und die Bearbeitung von Änderungsanzeigen für seltene Testallergene gewährt werden. Neben diesem Signal des Paul-Ehrlich-Instituts werden weitere interessierte Parteien aufgefordert, ihre Möglichkeiten zu prüfen, zum Erhalt der Verfügbarkeit von Testallergenen für weniger häufige Allergien beizutragen [9, 11].

Interessenkonflikt

Die Autorin gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Geier J, Mahler V. Aktuelles zu den Epikutantestreihen der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe. *Dermatol Beruf Umw.* 2016; 64: 70-75.
- [2] Geier J, Uter W, Mahler V. Aktuelles zu den Epikutantestreihen der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe – Update Oktober 2016. *Dermatol Beruf Umw.* 2017; 65: 15-17.
- [3] Geier J, Lessmann H, Mahler V. Aktuelles zu den Epikutantestreihen der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe – Update Juli 2017. *Dermatol Beruf Umw.* 2017; 65: 73-75.
- [4] Geier J, Schnuch A, Brans R, Mahler V. Aktuelles zu den Epikutantestreihen der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe – Update Januar 2018. *Dermatol Beruf Umw.* 2018; 66: 26-27.
- [5] Guideline on Allergen Products: Production and Quality issues (EMA/CHMP/BWP/304831/2007).
- [6] Guideline on the Clinical evaluation of diagnostic agent (CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1).
- [7] van Kampen V, de Blay F, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, Sastre J, Walusiak-Skorupa J, Kotschy-Lang N, Muisken H,

Mahler V, Schliemann S, Ochmann U, Sülztz J, Worm M, Sander I, Zahradnik E, Brüning T, Merget R, et al. Evaluation of commercial skin prick test solutions for selected occupational allergens. *Allergy.* 2013; 68: 651-658.

- [8] van Kampen V, de Blay F, Folletti I, Kobierski P, Moscato G, Olivieri M, Quirce S, Sastre J, Walusiak-Skorupa J, Raulf-Heimsoth M. EAACI position paper: skin prick testing in the diagnosis of occupational type I allergies. *Allergy.* 2013; 68: 580-584.
- [9] Klimek L, Hammerbacher AS, Werfel Th, Vogelberg C, Bieber Th. Allergiediagnostik: Einschränkungen gefährden die Patientenversorgung. *Dtsch Arztebl.* 2016; 113: A-176/B-154/C-154.
- [10] Klimek L, Hammerbacher AS, Hellings PW, Fokkens WJ, Hoffmann HJ, Muraro A, Papadopoulos N. The influence of European legislation on the use of diagnostic test allergens for nasal allergen provocation in routine care of patients with allergic rhinitis. *Rhinology.* 2015; 53: 260-269.
- [11] Klimek L, Zuberbier T. Problematik von Diagnostikallergenen in Deutschland. In: Klimek L, Werfel Th, Vogelberg C (Hrsg). *Weißbuch Allergologie.* Berlin: Springer; 2018.
- [12] Mahler V, Bonertz A, Weber G, Vieths S. Regulation von Allergenprodukten in Deutschland und behördliche Überwachung. In: Klimek L, Werfel Th, Vogelberg C (Hrsg). *Weißbuch Allergologie.* Berlin: Springer; 2018.
- [13] Mahler V, Dickel H, Diepgen TL, Hillen U, Geier J, Kaufmann R, Kreft B, Schnuch A, Szliska C, Bender A. Stellungnahme der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zu haftungsrechtlichen Konsequenzen bei der Epikutantestung mit patienteneigenem Material. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2017; 15: 202-204.
- [14] Mahler V, Schnuch A, Bauer A, Werfel T, Strömer K, Enk A, Bieber T, Klimek L. Eingeschränkte Verfügbarkeit diagnostischer Epikutantest-Allergene gefährdet die Patientenversorgung. *J Dtsch Dermatol Ges.* 2016; 14: 743-745.



Prof. Dr. med. Vera Mahler,
Abteilung Allergologie
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Straße 51 – 59
63225 Langen
vera.mahler@pei.de

Aluminium in dermatologischen Externa – gibt es für den Einsatz Kontraindikationen aufgrund der systemischen Toxizität?

H. Drexler

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der FAU Erlangen-Nürnberg

Schlüsselwörter

Aluminium –
Neurotoxizität –
Alzheimer – Brustkrebs
– Biomonitoring

Key words

aluminum –
neurotoxicity –
Alzheimer's disease
– breast cancer –
biomonitoring

Aluminium in dermatologischen Externa – gibt es für den Einsatz Kontraindikationen aufgrund der systemischen Toxizität?

Aluminium wird u.a. in Antitranspiranten in handelsüblichen Deos und bei Hyperhidrose-Patienten eingesetzt. Die Debatte zur möglichen Toxizität verunsichert nicht nur die Anwender, sondern auch die Ärzteschaft. Die Neurotoxizität von Aluminium auf das zentrale Nervensystem ist durch Erkrankungen, verursacht durch aluminiumbelastete Dialyseflüssigkeiten, und durch arbeitsmedizinische Studien belegt. Enzephalopathien wurden aber nur bei den aluminiumbelasteten Dialysepatienten beschrieben. Die beobachtete Enzephalopathie mit einem dementiellen Syndrom entspricht klinisch nicht der Demenz des Alzheimer-Typs. Die Bedeutung der erhöhten Aluminiumkonzentrationen im Gehirn bei Alzheimer-Patienten ist bisher nicht geklärt (Ursache oder Folge der Alzheimererkrankung). Die Datenlage zur Kanzerogenität scheint kontrovers zu sein. Es liegen derzeit jedoch keine konsistenten Daten vor, die eine Entstehung von Brustkrebs durch Aluminium belegen, und Aluminium ist bislang weltweit von keiner Kommission als krebserzeugend eingestuft. Die Einhaltung von Grenzwerten im Urin bzw. Plasma kann auch subklinische Veränderungen verhindern. Bei einer normalen Umweltexposition gegenüber Aluminium ist nicht mit einer Gefährdung der Gesundheit zu rechnen. Ob durch eine intensive Therapie, beispielweise bei Hyperhidrosis, die Aluminiumexposition messbar zunimmt, lässt sich mit einer Urinprobe überprüfen.

Aluminum in dermatological preparations – is there a contraindication due to systemic toxicity?

Aluminum is used in antiperspirants for the general population as well as for hyperhidrosis patients. The debate on the possible toxicity is unsettling not only the population, but also physicians. The neurotoxicity of aluminum was proven in patients after treatment

with aluminum containing dialysis fluids. However, the observed encephalopathy with dementia syndrome is not to be equated with dementia of Alzheimer's disease. It remains unclear, whether the high aluminum concentrations in the brain of Alzheimer's patients are the cause or consequence of the Alzheimer's pathology. In terms of carcinogenicity there is currently no consistent data confirming a link between aluminum and development of breast cancer. The potentially critical effect of aluminum is the neurotoxicity of the central nervous system observed at very high exposures. Even subclinical changes can be prevented in medical applications by compliance to the urine and plasma limit values.

Einleitung

Seit vielen Jahren wird Aluminium als nebenwirkungsarmes Agens bei pathologischer Hyperhidrose in der medizinischen Anwendung erfolgreich eingesetzt und auch in frei verkäuflichen Deos als Antitranspirant verwendet. Daneben sind Hautschutzmittel auf dem Markt, die Aluminium enthalten. Seit einigen Jahren wird in der Öffentlichkeit eine zum Teil sehr unkritische Diskussion um die neurotoxische Wirkung von Aluminium und eine potenziell krebserzeugende Wirkung geführt, die Patienten und Ärzteschaft gleichermaßen verunsichert. Die europäische Lebensmittelkommission EFSA hat eine TWI (tolerierbare wöchentliche Aufnahme) für Aluminium aus oralen Fütterungsstudien an verschiedenen Spezies (Maus, Ratte, Hund) abgeleitet. Dabei wird aus der niedrigsten noch wirksamen Dosis (LOEL, lowest-observed-effect-level) ein Unsicherheitsfaktor von 300 verwendet. Daraus errechnete sich ein TWI von 1,2 mg/kg

Dieser Artikel ist meinem langjährigen Freund und hochgeschätzten Kollegen Prof. Dr. Th. L. Diepgen zum 65. Geburtstag gewidmet.

Aluminium ist als dritthäufigstes Element der Erdkruste ubiquitär vorhanden

Körpergewicht. Dieser Wert wird aufgrund des ubiquitären Vorkommens von Aluminium bereits durch die Ernährung erreicht und möglicherweise durch die Verwendung von aluminiumhaltigen Antitranspirantien überschritten [3]. TWI-Werte sind als Vorsorgewerte und Langzeitwerte für die Aufnahme eines Stoffes bei Menschen der Allgemeinbevölkerung konzipiert. Für die Beurteilung eines individuellen Risikos ist der TWI nur bedingt geeignet und erlaubt keine Abschätzung der Aluminiumbelastung des Organismus. Die Quantifizierung der inneren Exposition durch die Bestimmung der Aluminiumgehalte im Urin bzw. Plasma ermöglicht hingegen, das Risiko einer Aluminiumbelastung abzuschätzen.

Vorkommen von Aluminium in Umwelt, Arbeitswelt und der medizinischen Anwendung

Aluminium ist das häufigste Metall und dritthäufigste Element in der Erdkruste und ist deshalb in der Umwelt, in Nahrungsmitteln und im Trinkwasser ubiquitär vorhanden. In der Luft erreichen die Aluminiumkonzentrationen auf dem Land bis $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und in der Stadt bis $4 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Zusätzlich zu den natürlichen Quellen resultiert eine Belastung durch verarbeitete Lebensmittel und Bedarfsgegenstände (wie z.B. Alufolie, Kochgeschirr und Backbleche). Daneben wird Aluminium in kosmetischen Produkten (u.a. Hautschutzcremes, Sonnencremes, Antitranspirantien, Zahnpasten) und Medikamenten (Antiexsudativa, Antacida, Impfstoffen) gezielt eingesetzt.

Belastung und Toxizität

Nur etwa 0,1% des oral aufgenommenen Aluminiums ist bioverfügbar [10]. Die inhalative Aluminiumaufnahme der nicht beruflich belasteten Allgemeinbevölkerung ist gering. Je nach individueller Expositionsbedingung werden zwischen 0,01 und $0,2 \mu\text{g}$ Aluminium pro Tag inhalativ aufgenommen, was im Allgemeinen weniger als 5% der Gesamtaufnahme entspricht [22]. Dagegen kommt

es am Arbeitsplatz durch die inhalative Aufnahme zu erheblichen Expositionen und zum Teil zu einer hohen internen Aluminiumbelastung [11].

Bei der beruflich nicht exponierten Bevölkerung beträgt die Konzentration im Serum weniger als $5 \mu\text{g}/\text{l}$ und im Urin liegt der Referenzbereich bei $15 \mu\text{g}/\text{l}$ [9]. Die beruflichen Belastungen sind deutlich größer. An Arbeitsplätzen, wie beim Aluminiumschweißen, während der Elektrolyse in der Aluminiumherstellung oder in der weiterverarbeitenden Industrie, kommt es zur Exposition gegenüber Aluminium. In der Pulverherstellung haben wir in einer Studie innere Belastungen der Exponierten bis 1476 (Median: 16,6; zentraler 68% Bereich: $16,7 - 194,5 \mu\text{g}/\text{l}$ Urin und bis 22,3 (Median: 8,5; zentraler 68% Bereich: $4,8 - 88,8 \mu\text{g}/\text{l}$ Plasma gemessen [15].

Mit der Toxizität des Aluminiums haben wir uns kritisch bei der Ableitung des Biologischen Arbeitsstofftoleranzwertes [8] und in einem Review auseinandergesetzt [14]. Die akute Toxizität von Aluminium ist gering. Bei chronischer Exposition betrifft die kritische Toxizität die Lungen und das zentrale Nervensystem. Die Aluminose ist eine diffuse interstitielle Lungenfibrose nach inhalativer Belastung und wurde bereits Anfang des 20. Jahrhunderts beschrieben und später dann auch in Liste der Berufskrankheiten aufgenommen. Sie entwickelt sich bevorzugt in den Ober- und Mittelfeldern der Lunge und kann im fortgeschrittenen Stadium zu subpleuralen Emphyseblasen und zum Spontanpneumothorax führen.

Weiterhin wurden bei Arbeitern kognitive Veränderungen beobachtet, als deren Ursache die neurotoxische Wirkung von Aluminium anzusehen ist. Jedoch wurde selbst nach hoher beruflicher Aluminiumexposition bislang von keiner manifesten Enzephalopathie berichtet [7]. Erste subklinische, durch neuropsychologische Testverfahren auf Gruppenbasis nachweisbare Veränderungen finden sich ab einer Konzentration von $100 \mu\text{g}$ Aluminium/g Kreatinin im Urin. Die Gesamtheit der vorliegenden Studien spricht dafür, dass derartige Effekte unter $50 \mu\text{g}/\text{g}$ Kreatinin im Urin nicht zu erwarten sind [8].

Klinisch relevante neurotoxische Effekte durch Aluminium wurden bei Dialysepatienten beschrieben, die erhöhte Aluminium-

Die Toxizität von Aluminium ist gut untersucht

Konzentrationen im Hirngewebe aufweisen [1]. Die Betroffenen zeigten Verwirrtheit, Gedächtnisstörungen und im fortgeschrittenen Stadium eine Demenz [17]. Die Verursachung der Dialyseenzephalopathie durch Aluminium ist wissenschaftlich unbestritten.

Aluminium ist als Arbeitsstoff weder in Deutschland noch in einem anderen Land als krebserzeugend oder in einer Krebs-Verdachtsgruppe eingestuft. Die komplexe berufliche Exposition während der Aluminiumherstellung, die von der IARC als Grundlage für die Einstufung als Humankarzinogen (Kategorie 1) herangezogen wurde, ist nicht mit einer krebserzeugenden Wirkung von Aluminium gleichzusetzen, da an diesen Arbeitsplätzen während des Herstellungsprozesses auch Expositionen gegenüber bekanntermaßen krebserzeugenden Arbeitsstoffen wie polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen auftreten.

Zur Verunsicherung der Patienten haben jedoch weniger die wissenschaftlich nachgewiesenen toxischen Wirkungen von Aluminium als vielmehr die in den Medien postulierten Kausalzusammenhänge zwischen Aluminium und M. Alzheimer bzw. Brustkrebs geführt.

Aluminium und Alzheimer

Bei der Dialyseenzephalopathie kommt es zu Sprachstörungen, zur Apraxie sowie im längeren Verlauf zu einem dementiellen Syndrom mit teils fokalen und teils generalisierten Krampfanfällen. Als charakteristisch und diagnoseweisend haben sich spezifische EEG-Veränderungen gezeigt. Es wurde über Anämie und dem Aluminiumnachweis im Gewebe berichtet [20], ohne dass M. Alzheimer-typische Veränderungen im Gehirn (Amyloid-Plaques, neurofibrilläre Tangles) beschrieben wurden. Das Krankheitsbild der aluminiumverursachten Dialyseenzephalopathie unterscheidet sich somit von dem des M. Alzheimer, bei dem Störungen des Gedächtnisses, der Orientierung und des Geruchssinns im Vordergrund stehen. In mehreren Studien konnte jedoch gezeigt werden, dass sich in den Gehirnen von Alzheimer-Patienten erhöhte Aluminiumgehalte finden lassen, oft assoziiert mit zerebraler Amyloid-

Angiopathie (CAA) [2] oder auch im Zentrum seniler Plaques [4]. Es ist aber unklar, ob es sich dabei um die Ursache oder die Folge eines M. Alzheimer handelt [14].

Aluminium und Brustkrebs

Sehr beunruhigend ist die in den Medien diskutierte Frage, ob aluminiumhaltige Antitranspirantien zu Brustkrebs führen könnten [5]. Als Argument für einen kausalen Zusammenhang wird aufgeführt, dass die meisten Tumore im oberen äußeren Quadranten der Brust, also in räumlicher Nähe zur Axilla, diagnostiziert werden, in der Brustflüssigkeit von an Brustkrebs erkrankten Frauen signifikant erhöhte Aluminiumkonzentrationen beobachtet wurden und bei der Untersuchung von bösartig verändertem Brustgewebe z.T. signifikant erhöhte Gehalte an Aluminium bestimmt wurden [14].

Allerdings spricht vieles dafür, dass Aluminium nicht Auslöser der Tumorerkrankung ist, sondern im Rahmen der Tumorentstehung Aluminium und andere Metalle verstärkt ins Gewebe eingelagert werden. Im Tierversuch führte die Fütterung einer kanzerogenen, nicht aluminiumhaltigen Substanz (2,7-Dimethylbenz(a)anthracen) zu Brustdrüsentumoren, in denen signifikant höhere Aluminium-Konzentrationen gemessen wurden [19]. Auch das Auftreten der meisten Tumore im oberen äußeren Quadranten ist als Argument wenig belastbar. Zum einen findet sich im oberen äußeren Quadranten der Brust mehr Drüsengewebe als in den anderen Quadranten, weswegen dort auch die meisten Tumore zu erwarten sind, zum anderen wird Aluminium in den Papillarspitzen der Haut in die Blutbahn aufgenommen, so dass eine höhere Aluminiumkonzentration im oberen äußeren Quadranten durch die Hautresorption in der Axilla nicht zu erwarten ist.

Eine Auswertung der vorliegenden epidemiologischen Studien nach den Kriterien von Bradford-Hill stützte die These eines erhöhten Brustkrebsrisikos nach der Verwendung von Antitranspirantien [18] nicht. Nach derzeitigem Stand der wissenschaftlichen Literatur liefern die vorhandenen Studien mögliche Hinweise auf einen Beitrag von Aluminium zum Brustkrebsri-

Für einen Kausalzusammenhang zwischen Aluminium und Brustkrebs oder M. Alzheimer gibt es derzeit keine wissenschaftlich belastbaren Daten

siko. Derzeit liegen aber keine konsistenten Daten vor, die eine Entstehung von Brustkrebs durch Aluminium belegen [14].

Aluminium in Externa

Bereits seit 1903 werden Aluminiumverbindungen in Antitranspirantien kommerziell verwendet. Die Aluminiumsalze bewirken einen Verschluss der Schweißkanäle. Bei Hyperhidrose werden sie bisher als geeignetste Therapie mit den geringsten Nebenwirkungen angesehen. Aluminiumsalze sind daher wirksamer Bestandteil vieler handelsüblicher Antitranspirantien. Bei der Therapie der pathologischen Hyperhidrosis werden Aluminiumsalze aufgrund ihrer schweißhemmenden Wirkung in deutlich höheren Konzentrationen (10 – 30% Aluminiumchloridhexahydrat) eingesetzt als in den frei verkäuflichen Produkten. Aluminium kann durch die Haut aufgenommen werden [21]. Durch den temporären Verschluss der Ausführungsgänge der Schweißkanäle (Bildung eines gelartigen Protein-Komplexes) ist jedoch eine deutliche Selbstlimitation dieses Prozesses zu diskutieren. Eigene Ex-vivo-Untersuchungen scheinen diese Hypothese zu bestätigen. Aluminium wurde in drei verschiedenen, je um den Faktor 10 höheren Konzentrationen (0,248, 2,48, 24,80 mg/cm²) epidermal appliziert. Bei allen drei Konzentrationen penetrierten vergleichbare Mengen an Aluminium durch die Haut in die Rezeptorlösung, was am besten mit der postulierten Penetrationslimitierung durch Aluminium selbst zu erklären wäre [13]. Diese Untersuchungen sind aber noch nicht abgeschlossen.

Nach dermalen Applikation von Antitranspirantien wurde die Penetrationsrate von Aluminiumchlorhydrat von etwa 0,014% in vivo bei Probanden berechnet [12]. In vitro-Versuchen wurden nach Schädigung der Hautbarriere höhere Aluminiumkonzentrationen in der Haut [21] beschrieben. Hierbei war die Datenlage aufgrund geringer Probandenzahlen bzw. Versuchsreihen jedoch äußerst limitiert. Unsere Studie [13] steht in guter Übereinstimmung mit der In-vivo-Studie. In der Pilotphase einer Probandenstudie konnten wir eine eindeutige quantitative

Erhöhung der systemischen Aluminium-Belastung durch verwendete aluminiumhaltige Deos über die Hintergrundbelastung hinaus bei den untersuchten Probanden nicht nachweisen. Die Messwerte lagen alle unterhalb der Referenzwerte der Allgemeinbevölkerung. Die dermale Penetration scheint daher keinen messbaren zusätzlichen Beitrag zur Gesamtbelastung zu liefern [16].

Empfehlungen für die Praxis

In der Regel befürchten Patienten, Aluminium könnte Brustkrebs oder M. Alzheimer auslösen. Sehr hilfreich für eine sachliche Diskussion ist hier die Stellungnahme der DFG:

„Aluminium steht in der Diskussion: Die Frage, ob das vielfältig eingesetzte Metall Brustkrebs oder Alzheimer hervorrufen kann, verunsichert viele Menschen. Die Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) der DFG hat nun mit einem neuen Biologischen Arbeitsstoff-Toleranzwert (BAT-Wert) für Aluminium im Urin einen Beitrag für die Risikobewertung am Arbeitsplatz und darüber hinaus geliefert. Solange dieser Wert im Körper unterschritten bleibt, sind auch langfristig keine negativen Wirkungen wie Schädigungen des Nervensystems durch Aluminium zu befürchten. ...“ (Pressemitteilung der DFG 2017, http://www.dfg.de/dfg_magazin/forschungspolitik/gesundheitschutz_arbeitsplatz/1708_aluminium/index.html).

Sollte der Patient in Sorge sein, dass die Applikation zu einer erhöhten inneren Belastung führt, kann dies nur mittels individuellem Biomonitoring objektiviert werden, da belastbare Studien, die eine allgemeingültige und verlässliche Einschätzung der Belastung bei Anwendung von aluminiumhaltigen Externa zulassen, derzeit nicht vorliegen. Wichtige Indikatoren der inneren Belastung sind die Aluminiumkonzentrationen im Serum bzw. Plasma und im Urin. Die renale Aluminiumausscheidung ist als Expositionsindikator zur Abschätzung der Exposition gut geeignet, weswegen sich der Referenz- und arbeitsmedizinische Grenzwert darauf beziehen. Die Analysen werden mit der elektro-

Mit einer qualitätsgesicherten Analyse von Aluminium im Urin lässt sich die Frage beantworten, ob eine erhöhte Belastung der Patienten vorliegt

thermalen Atomabsorptionsspektroskopie, der Neutronenaktivierungsanalyse und der induktiv gekoppelten Plasma-Emissionsspektroskopie durchgeführt und liefern mit allen drei genannten Methoden verlässliche Ergebnisse. Allerdings muss gewährleistet sein, dass das Labor unter Beachtung der qualitätssichernden Maßnahmen arbeitet und ein Zertifikat für die erfolgreiche Teilnahme an Ringversuchen für Aluminium besitzt. Die Konzentrationen, die hier bewertet werden müssen, liegen um den Faktor 1.000 niedriger als diejenigen, die sonst in der klinischen Chemie i.d.R. gemessen werden. Für zuverlässige Analyseergebnisse müssen insbesondere aber auch die verschiedenen Kontaminationsmöglichkeiten beachtet werden, denn Aluminium ist in der Umwelt ubiquitär vorhanden. Es kommt auch als Verunreinigung in vielen, im medizinisch-analytischen Labor verwendeten Utensilien, wie Punktionsnadeln, Pipettenspitzen usw. vor. Für die Aluminiumbestimmung im Urin sind speziell gereinigte Einmalgefäße zu verwenden, die ein geeignetes Labor auf Wunsch zur Verfügung stellen wird.

Die im Titel enthaltene Frage hat im Prinzip schon Herr Kollege Theophrastus Bombast von Hohenheim, besser bekannt als Paracelsus (1493 – 1541), beantwortet: „...alle ding sind giftig und nichts ohn giftig, allein die dosis macht das ein ding kein giftig ist ...“. Da sich die Dosis exakt bestimmen lässt, kann somit auch eine verlässliche Aussage zur potentiellen individuellen Gefährdung getroffen werden.

Interessenskonflikt

Der Autor hat eigenfinanzierte und vom Paul-Ehrlich-Institut finanzierte Projekte zur Aluminiumbelastung und arbeitet innerhalb der DFG Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe mit am Riskassessment von Aluminium.

Literatur

- [1] *Alfrey AC, LeGendre GR, Kaehny WD.* The dialysis encephalopathy syndrome. Possible aluminum intoxication. *N Engl J Med.* 1976; 294: 184-188.
- [2] *Bhattacharjee S, Zhao Y, Hill JM, Culicchia F, Kruck TP, Percy ME, Pogue AI, Walton JR, Lukiw WJ.* Selective accumulation of aluminum in cerebral arteries in Alzheimer's disease (AD). *J Inorg Biochem.* 2013; 126: 35-37.
- [3] *BfR.* Aluminiumhaltige Antitranspirantien tragen zur Aufnahme von Aluminium bei. Stellungnahme Nr. 007/2014 des Bundesinstituts für Risikobewertung vom 26. Februar 2014. <http://www.bfr.bund.de/cm/343/aluminiumhaltige-antitranspirantien-tragen-zur-aufnahme-von-aluminium-bei.pdf>.
- [4] *Candy JM, Oakley AE, Klinowski J, Carpenter TA, Perry RH, Atack JR, Perry EK, Blessed G, Fairbairn A, Edwardson JA.* Aluminosilicates and senile plaque formation in Alzheimer's disease. *Lancet.* 1986; 1: 354-357.
- [5] *Darbre PD.* Underarm cosmetics and breast cancer. *J Appl Toxicol.* 2003; 23: 89-95.
- [6] *Drexler H, Hartwig A.* Addendum zu Aluminium. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg). *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR).* 16. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH; 2009.
- [7] *Drexler H, Hartwig A.* Aluminium. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg). *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR).* 16. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH; 2009. <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/3527600418.bb742990vere1615/full>.
- [8] *Drexler H, Hartwig A.* Addendum zu Aluminium. *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR),* 23. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH; 2018.
- [9] *Drexler H, Hartwig A.* BAR für Aluminium. *Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR) (in Vorbereitung).*
- [10] *EFSA.* Safety of aluminium from dietary intake, Scientific Opinion of the Panel on Food Additives, Flavourings, Processing Aids and Food Contact Materials (AFC). *EFSA J.* 2008; 754: 1-34.
- [11] *Greim H.* Aluminium. *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten.* 43. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH; 2007.
- [12] *Guillard O, Fauconneau B, Olichon D, Dedieu G, Deloncle R.* Hyperaluminemia in a woman using an aluminum-containing antiperspirant for 4 years. *Am J Med.* 2004; 117: 956-959.
- [13] *Kilo S, Hahn T, Bitz E, Dennerlein K, Göen T, Drexler H.* Ex-vivo Studie zur Aluminiumpenetration in und durch Humanhaut, DGAUM – 58. WISSENSCHAFTLICHE JAHRESTAGUNG

2018. Sonderpublikation von DGAUM und ASU. p. 148-149.
- [14] *Klotz K, Weistenhöfer W, Neff F, Hartwig A, van Thriel C, Drexler H.* The Health Effects of Aluminum Exposure. *Dtsch Arztebl Int.* 2017; *114*: 653-659.
- [15] *Letzel S, Angerer J, Drexler H, Mohr W, Peschel T, Schaller K-H, Weber A, Weltle D.* Biological Monitoring in Blut und Urin bei Aluminiumexposition, Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin e.V. Stuttgart: Gentner Verlag; 1992. p. 426-431.
- [16] *Letzel M, Hiller J, Drexler H.* Systemische Aluminium-Aufnahme aus aluminiumhaltigen Antitranspirantien. DGAUM – 58. WISSENSCHAFTLICHE JAHRESTAGUNG 2018. Sonderpublikation von DGAUM und ASU. p. 148-149.
- [17] *Mardini J, Lavergne V, Ghannoum M.* Aluminum transfer during dialysis: a systematic review. *Int Urol Nephrol.* 2014; *46*: 1361-1365.
- [18] *Namer M, Luporsi E, Gligorov J, Lokiec F, Spielmann M.* [The use of deodorants/antiperspirants does not constitute a risk factor for breast cancer]. *Bull Cancer.* 2008; *95*: 871-880.
- [19] *Ogoshi K, Yanagi S, Moriyama T, Arachi H.* Accumulation of aluminum in cancers of the liver, stomach, duodenum and mammary glands of rats. *J Trace Elem Electrolytes Health Dis.* 1994; *8*: 27-31.
- [20] *Parkinson IS, Ward MK, Kerr DN.* Dialysis encephalopathy, bone disease and anaemia: the aluminum intoxication syndrome during regular haemodialysis. *J Clin Pathol.* 1981; *34*: 1285-1294.
- [21] *Pineau A, Guillard O, Favreau F, Marraud A, Fauconneau B.* In vitro study of percutaneous absorption of aluminum from antiperspirants through human skin in the Franz™ diffusion cell. *J Inorg Biochem.* 2012; *110*: 21-26.
- [22] *Wilhelm M.* Metalle/Aluminium (Metals/Aluminium). In: Wichmann HE, Schlipkötter H, W, Füllgraß G (Hrsg). *Handbuch der Umweltmedizin (Handbook of Environmental Medicine)*. Landsberg/Lech: ecomed (Publ); 1994. p. 1-17.



Prof. Dr. med. Hans Drexler
Institut und Poliklinik für
Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der FAU Erlangen-Nürnberg
Henkestraße 9 – 11
91054 Erlangen
hans.drexler@fau.de

Heller Hautkrebs als BK-Folge: Berücksichtigung von dermatologischen Zweittumoren

M. Fartasch, W. Zschiesche und T. Brüning

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der DGUV, Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA)

Schlüsselwörter

Lymphome – Benzol
– Immunsuppression
– heller Hautkrebs –
Prognose

Key words

Lymphoma – Benzene
– Immunosuppression
– non-melanoma skin
cancer – prognosis

Heller Hautkrebs als BK-Folge: Berücksichtigung von dermatologischen Zweittumoren

Im Rahmen einer gutachterlichen Untersuchung stellte sich ein Versicherter mit hellem Hautkrebs vor, der bereits eine anerkannte beruflich bedingte chronisch lymphatische B-Zell-Leukämie (NHL = non Hodgkin Lymphom) hatte. Die durchgeführte berufsdermatologische Begutachtung ergab, dass die Hautkrebserkrankung als eine BK-Folge der bereits bestehenden hämatologischen malignen Erkrankung anzusehen ist. Studien habe zudem gezeigt, dass bei vorbestehenden Lymphomen mit und ohne Chemotherapie, der Verlauf des hellen Hautkrebses besonders ungünstig sein kann. Dies betrifft sowohl die Rezidivfreudigkeit von Basalzellkarzinomen als auch die schnellere Umwandlung von aktinischen Keratosen in Plattenepithelkarzinome sowie die Metastasierungstendenz von Plattenepithelkarzinomen. Bei Versicherten mit einem berufsbedingten NHL sollte daher frühzeitig eine Lichtschutzberatung angeboten sowie eine engmaschige Kontrolle erfolgen.

Non-melanoma skin cancer as secondary malignancy as consequence of a preexisting occupational disease (non-Hodgkin lymphoma due to benzene)

An insured person with non-melanoma skin cancer who had already been recognized as work-related chronic lymphocytic B-cell leukemia (NHL = non-Hodgkin lymphoma) was assessed. The occupational dermatological assessment carried out showed that the non-melanoma skin cancer is to be regarded as a consequence of the malignant hematological disease that already existed. Studies have also shown that in pre-existing lymphomas with and without chemotherapy, the course of non-melanoma skin cancer can be particularly unfavourable. This concerns both the recurrence of basal cell carcinoma and the faster conversion of actinic keratoses into squamous cell carcinoma as well as the metastatic tendency of squamous cell carcinoma. Insured persons with a work-related NHL should therefore be offered UV protection advice at an early stage and be closely monitored.

Einleitung

Die Entstehung von hellem Hautkrebs kann durch beruflich bedingte Erkrankungen mittelbar und unmittelbar begünstigt werden. So kann die Kombination einer hämatologisch malignen Erkrankung mit Immunsuppression zu vermehrtem Auftreten des hellen Hautkrebses in UV-exponierten Arealen der Haut führen, der dann außerdem ein aggressiveres Verhalten aufweist. In Folge wird anhand eines Gutachtenfalles diese Problematik dargestellt.

Fall

Bei einem 64-jährigen, ehemaligen Maschinenschlosser eines Chemiewerks (bis 2009) besteht seit 2007 (im Alter von 57 Jahren) eine Anerkennung nach BK Nr. 1318 aufgrund des Auftretens einer chronisch lymphatischen Leukämie (CLL) Stadium Binet A. Der Versicherte hatte aufgrund des Auftretens von hellem Hautkrebs einen Verschlimmerungsantrag gestellt. Durch die Begutachtung sollte nun geklärt werden, ob die Hautkrebserkrankung als wesentliche Änderung der Erkrankungsfolgen der Leukämie anzusehen sei und insofern die Rente neu festzusetzten wäre oder ob es sich um eine eigenständige Erkrankung handeln würde und insofern eine BK 5103 zu prüfen wäre.

Spezielle arbeitsmedizinische Anamnese

Der Versicherte hatte als Schlosser in einem Chemiewerk bis 2009 im Schichtdienst in Innenräumen gearbeitet. Die Diagnose einer CLL erfolgte 2007. Im Alter von 57 Jah-

Teile dieser Arbeit wurden bereits im IPA-Journal publiziert. 2017; 3: 6-10.

Zweittumor bei BK Nr. 1318

ren ging er in Altersteilzeit. Zwischen 1966 und 1977 war es zu einer beruflichen Exposition gegen Benzol in Höhe von 12 ppm Benzoljahren gekommen, s.d. im Rahmen eines Feststellungsverfahrens zur BK Nr. 1318 am IPA eine Anerkennung empfohlen wurde und eine MdE von 20% geschätzt wurde. Über die Jahre folgten mehrere Immunchemotherapien (01 – 04/2011 (4 Zyklen); 07 – 12/2012 (6 Zyklen mit anschließender Erhaltungsdosis Rituximab über 2 Jahre) und 07 – 08/2015 (zwei Zyklen der Immuno/Chemotherapie mit Bendamustin und Rituximab). Je nach internistisch-hämatologischem Befund und Klinik schwankte die Schätzung der MDE zwischen 20 und 30%.

Berufsdermatologische relevante Anamnese

Die Familien- und Eigenanamnesen des zum Zeitpunkt der Untersuchung 64-jährigen Versicherten (2015) waren bezüglich maligner Erkrankungen der Haut unauffällig. Der Versicherte ist in Deutschland geboren und aufgewachsen. Weitere anamnestiche Erhebungen zielten auf zusätzliche UV-Strahlungsbelastungen:

Ausgedehnte Urlaube in südlichen Ländern hat der Versicherte nicht unternommen. Outdoor-Sportarten wurden ebenfalls nicht für längere Zeit betrieben.

Ab dem 57. Lebensjahr befand sich der Versicherte im Vorruhestand. Bereits seit 1976 besitzt der Versicherte ein ca. 800 m² großes Grundstück mit Haus. Der dazugehörige große Garten wird nach eigenen Aussagen von ihm (im Sommer meist mit kurzer Hose) gepflegt. Sonnenschutzmittel wurden nicht angewendet. Eine Kopfbedeckung wurde eher selten getragen.

Auftreten des hellen Hautkrebses

2015 (8 Jahre nach der Diagnose CLL) stellte sich nun der Versicherte aufgrund von Hautveränderungen im Kopfbereich sowie am rechten Unterschenkel bei einem Hautarzt vor. Durch Probepbiopsien an der Nase wurde histologisch eine hypertrophe aktinische Keratose (AK), sowie am rechten Schienbein proximal ein hypertropher Morbus Bowen (Carcinoma in situ) und di-

stal ein multifokales superfizielles Basalzellkarzinom (BZK) histologisch diagnostiziert. Eine Nachexzision des BZK erfolgte dann im März 2015 in einer chirurgischen Praxis. Eine erneute Nachexzision in Vollnarkose erfolgte dann in April 2015, wobei diesmal histologisch eine „in sano“-Entfernung vorlag.

Dermatologische Befunde

Augenfarbe blau, Haarfarbe vormals braun. Androgenetische Alopezie Grad III nach Hamilton-Norwood. Lichttyp nach Fitzpatrick Typ II – III.

Kopf: Im Bereich der parietalen oberen Stirn (Geheimratsecken) sowie im gesamten Wangenbereich deutliche Hyperpigmentierung (im Sinne einer Sonnenbräune) mit Hypopigmentierungen. Zusätzlich im Bereich der rechten Schläfe erbsgroßes, rötlich hyperkeratotisches Areal mit festhaftender Schuppung i.S. einer aktinischen Keratose sowie am Nasenabgang links an der Stelle im Areal eines vorbehandelten Morbus Bowen rötliche Hyperkeratose bei V.a. Rezidiv in diesem Areal mit Vorexzision.

Stamm: Eine Hyperpigmentierung (Sonnenbräune) mit hypopigmentierten Arealen und Teleangiektasien i.S. einer chronischen Lichtschädigung fand sich im Bereich des Dekolletés und des oberen Rückens.

Extremitäten: Beide Arme waren sonnengebräunt und wiesen dabei eine typische follikuläre Akzentuierung auf mit einer entsprechenden Hautatrophie – dies galt auch für Bereiche ab mittlerem Oberschenkel nach distal bis zu den Unterschenkel. Im Bereich der Schienbeinstreckseite rechts zwei pigmentierte Narben. Die obere Narbe von medial oben zum Schienbein hin. Die 2. Narbe von proximal nach distal rechts reichend. Nebenbefundlich im Bereich des rechten Unterschenkels (Außenseite) 0,3 cm kleine flach erhabene lichenoid Hyperkeratose i.S. einer gutartigen lichenoiden Keratose.

Verteilung der Lichtschädigung: Die Verteilung der chronischen Lichtschädigung, die nicht nur in den klassischen exponierten Kopfarealen, Unterarmstreckseiten und Handrücken nachweisbar waren, sondern auch im Bereich des Stammes und der Beine, sprechen für eine freizeitbedingte UV-Strahlungsbelastung.

**Die häufigsten
Zweittumore bei
Lymphomen sind
Basalzellkarzino-
me und Platten-
epithelkarzinome**

Diskussion

Hautkrebs kann als Berufskrankheit (BK) anerkannt werden, wenn z.B. eine berufliche Exposition gegenüber Arsen oder dessen Verbindungen (BK Nr. 1108), ionisierende Strahlung (BK Nr. 2402) sowie gegen Ruß, Rohparaffin, Teer, Anthrazen, Pech oder ähnlichen Stoffen (BK Nr. 5102) mit den entsprechenden Tatbeständen der jeweiligen BK-Nummern vorliegt.

Da die UV-Strahlung der wichtigste exogene ursächliche Faktor bei der Entstehung des hellen Hautkrebses (PEK und BZK der Haut) ist und verschiedene in den letzten Jahren publizierte Studien eindeutig auf einen signifikanten Zusammenhang zwischen Außenarbeitsplätzen (sog. outdoor-worker) und der Entstehung von nichtmelanozytärem Hautkrebs hinweisen, kann seit 2015 unter bestimmten Voraussetzungen das Auftreten von PLKs und dessen Frühformen – den aktinischen Keratosen (AKs) und Morbus Bowen – als BK Nr. 5103 anerkannt werden [5, 6, 7, 8].

Bei dem Versicherten kam es nun zum Auftreten eines superfiziellen BZK und eines Morbus Bowen (Carcinoma in situ) im Bereich des rechten Schienbeins. Zusätzlich wurde eine AK an der Nase diagnostiziert. Bei der klinischen Untersuchung während der Begutachtung ließ sich klinisch eine neue AK im Bereich der rechten Schläfe sowie ein Rezidiv der AK im Bereich der Nase nachweisen.

Die arbeitstechnischen Voraussetzungen lagen weder für eine BK Nr. 1108 noch BK Nr. 2402 oder Nr. 5102 vor. Der Versicherte hatte in Innenräumen gearbeitet. Eine intensive berufliche UV-Exposition war nicht gegeben. Die Verteilung der chronischen Lichtschädigung und „Sonnenbräune“ (Pigmentierung) wies jedoch auf eine Freizeitbelastung hin. Die medizinischen Voraussetzungen für eine BK Nr. 5103 waren ebenfalls nicht erfüllt, da weder mindestens 6 AKs noch ein PEK oder eine Feldkanzerisierung von größer 4 cm² vorlagen.

Zusammenhang zwischen CLL und hellem Hautkrebs: Erhöhtes Risiko und Rezidivrate.

Bei dem Versicherten war eine CLL bereits 2007 als BK Nr. 1318 anerkannt worden. Es galt zu klären inwieweit ein

Zusammenhang zwischen der nachgewiesenen CLL und dem Auftreten der malignen Hauttumore bestehen könnte. Die CLL wird bekanntlich nach der in der Hämatologie üblichen internationalen WHO-Klassifikation [17, 18] zu den Non-Hodgkin-Lymphomen (NHL) gerechnet. Hierbei handelt es sich um maligne klonale Neoplasien, die von den B- oder (in Europa seltener) T-Lymphozyten oder lymphatischem Gewebe ausgehen [1, 21]. Bevölkerungsbezogen stellen die B-Zell-Non-Hodgkin-Lymphome jedoch den Rang 7 aller Tumorerkrankungen, mit einer jährlichen Inzidenz von ca. 16/100.000. Es gibt 76 unterschiedliche Typen der lymphoproliferativen Malignome. Die CLL, die zu den niedrigmalignen B-Zell-Lymphomen gehört, stellt 30% aller Leukämien und damit 10% aller NHL mit einer Inzidenz von 3 – 5/100.000 mit einem durchschnittlichen Erkrankungsalter von 72 Jahren. Bei einem kleineren Prozentsatz (anerkannte Fälle der BK Nr. 1318 (2016): n = 355) kann ein Zusammenhang zu einer beruflichen Benzolexposition hergestellt werden. Die Berufskrankheit Nr. 1318 umfasst ausschließlich Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol. Die Einwirkung entsprechender Mengen Benzols am Arbeitsplatz kann Erkrankungen des Nervensystems nach den BK Nr. 1317, Erkrankungen anderer Organe (z.B. Nieren und Leber) nach BK Nr. 1303 verursachen. Auch der berufliche Umgang mit 1,3-Butadien (Vinylethylen-Gas) kann zu chronisch lymphatischen Leukämien führen (BK Nr. 1320).

Durch Benzol entstehen keine malignen Veränderungen der Haut. Bei NHL/CLL ist jedoch das Auftreten von sogenannten Zweittumoren bekannt; die Haut ist davon am häufigsten betroffen, daneben auch Lunge und Gehirn.

Bei den NHL, einschl. der CLL, liegt ein 8- bis 13-fach erhöhtes Hautkrebsrisiko vor [12, 16], wobei die PEK meistens im Vergleich zu den BZK überwiegen. Hinzu kommt, dass ein PEK bei gleichzeitigem NHL ein aggressives Wachstumsverhalten aufweist, mit hoher Rezidiv- und Metastasierungsrate [2, 15]. Auch die BZKs weisen nach Exzision mit histologischer Randkontrolle eine hohe Rezidivrate auf (14-fache Rezidivrate im Vergleich zu BZK – Patienten

Erhöhte Rezidivfreudigkeit der Basalzellkarzinome und erhöhte Metastasierungstendenz bei Plattenepithelkarzinomen bei gleichzeitig vorliegenden non-Hodgkin Lymphomen

ohne NHL). So musste bei dem Versicherten aufgrund des BZKs mehrfache Nachexzisionen durchgeführt werden – was auf das aggressive Verhalten des BZKs bei CLL hinweisen könnte.

Auch PEKs, die normalerweise nach Exzision ein niedriges Metastasierungsrisiko aufweisen (0,3 – 6% [14]), zeigen bei Vorliegen einer CLL/NHL ein erhöhtes Metastasierungsrisiko von bis zu 30%. Auch die lokale Rezidivrate nach histologischer Randkontrolle bzw. serieller Aufarbeitung der Histologiepräparate zeigt eine 7-fach erhöhte Rezidivrate im Vergleich zu Patienten ohne NHL [15].

Als verursachende Faktoren für das Auftreten der Zweittumore der Haut bei den NHLs werden zum einem die Dysfunktion des Immunsystems, die bereits primär durch die Erkrankung entsteht, zum anderem die Therapie mit Immunsuppressiva und der mutagene Effekt von Chemotherapien und Radiotherapien, die zusätzlich zu einer Risikohöherung führen, und zwar proportional zur Häufigkeit, Gesamtdauer und Intensität der Therapien. Untersuchungen haben jedoch auch gezeigt [2], dass die CLLs mit einem erhöhten Krankheitsrisiko für den hellen Hautkrebs einhergehen auch wenn aufgrund des stabilen Verlaufes zunächst keine Immuno-/Chemotherapie durchgeführt wurde.

Weitere Erkrankungen und Therapien, die zum hellen Hautkrebs beitragen können

Diese Problematik ist nicht nur auf die NHL beschränkt. So ist bekannt, dass z.B. bei Organtransplantation [4] und der dabei notwendigen Immunsuppression und Medikation [11, 13], das Risiko an PEK zu erkranken, um das 65- bis 250-fach erhöht ist. Das Risiko für BZK dagegen nur um das 10-fache [9, 10, 13].

Aus Sicht der Begutachtung arbeitsmedizinischer Fallkonstellationen kann z.B. bei Zustand nach einer benzolbedingten Nierenschädigung und einer notwendigen Nierentransplantation, bei Auftreten des hellen Hautkrebses, hier eine BK-Folge diskutiert werden.

Wo tritt der helle Hautkrebs bevorzugt auf? Sonnenschutz als erfolgreiche Prävention zur Verhinderung von hellem Hautkrebs bei Immunsupprimierten

Ein vermehrtes Auftreten des hellen Hautkrebses in UV-exponierten Arealen [3] kann bei Patienten mit NHL bereits innerhalb weniger Monate beobachtet werden. Hierbei scheinen vor allen Dingen die Lichttypen I-II nach Fitzpatrick, mit bereits klinisch sichtbarer Lichtschädigung besonders davon betroffen zu sein [3]. Australische Studien konnten überzeugend zeigen, dass durch UV-Schutzmittel weniger Tumore im Kollektiv der immunsupprimierten Patienten auftraten – seit dieser Zeit werden Sonnenschutzmitteln im Rahmen eines Standardvorgehens in Australien zur Verfügung gestellt [19, 20].

Das schnelle, vermehrte Auftreten und das aggressive Verhalten des hellen Hautkrebses in diesen Fällen sollte daher auch Anlass für eine arbeitsmedizinische/berufsdermatologische Beratung (Prävention) zu UV-Schutz-Maßnahmen geben. Eine frühzeitige Aufklärung des CLL-Patienten über die Risiken, die durch eine zusätzliche UV-Strahlungsbelastung im beruflichen aber auch – wie in unserem Falle – im Freizeitbereich auftreten können, sollte stets sichergestellt werden.

Auch bei unserem Patienten mit CLL und Immuno-/Chemotherapien, ist mit einem aggressiven Verhalten der Hauttumore, auch des BZKs, das zu lokalen Rezidiven neigt, zu rechnen. Außerdem kann es zur schnelleren Entwicklung von neuen Hauttumoren kommen. Hierbei spielt – wie oben bereits ausgeführt – eine UV-Exposition eine große Rolle. Anhand der bei der klinischen Untersuchung beobachteten Verteilung der chronischen Lichtschädigung mit Bräunung der Oberarme, des Rückens und der Beine bei dem Versicherten (Pflege eines großen Gartens), ist zu schließen, dass der Versicherte bis dato diesbezüglich keine Schulung zum Lichtschutzverhalten erhalten haben dürfte, da er offensichtlich im Freizeitbereich stärker exponiert war. Es sollte daher eine engmaschige klinische Kontrolle nach den vorgeschriebenen Intervallen wie bei organtransplantierten bzw. immunsupprimierten Patienten erfolgen.

Versicherungsrechtlich ist das Auftreten von Zweittumoren als BK-Folge anzusehen

Zusammenfassende gutachterliche Beurteilung des Falles

Auf Grund der Evidenz in der Literatur schätzten wir die BZK/PEK und Frühformen der PEKs (Carcinomata in situ wie AKs und Morbus Bowen) der Haut als wahrscheinliche, mittelbare Folge der CLL und deren Therapie ein. Im Hinblick auf die MdE-Einschätzung in diesem Fall schlugen wir vor, analog zur BK Nr. 5102 bezüglich der Schätzung der MdE zu verfahren [5]. Nach der publizierten MdE-Tabelle der neuen „Bamberger Empfehlung“, Teil 2 für die BK Nr. 5102, 1108 und 2402 können neben Plattenepithelkarzinomen und ihren Vorstufen ebenfalls Basalzellkarzinome anerkannt werden. Aufgrund des BZK und der 3 Carcinomata in situ, die bei dem Versicherten aufgetreten sind, geht man dann bezüglich der Krankheitsaktivität von einer geringen Intensität bzw. Aktivität aus. Hier wäre eine MdE von 0% zu schätzen.

Fazit für die Praxis

- Das Auftreten von malignen Hauttumoren kann Folge des beruflich erworbenen NHL sein und sollte bei der Begutachtung Berücksichtigung finden.
- Durch immunsuppressive/chemotherapeutische Therapien wird das Risiko weiter erhöht. Die Tumore zeigen ein aggressives Wachstum mit Lokalrezidiven und schnelleren Metastasierungen.
- Liegt eine berufsbedingtes NHL (oder eine Organtransplantation) bei einem Versicherten vor, so sollte dieser frühzeitig einer Lichtschutzberatung zugeführt werden, da die malignen Tumore vorzugsweise in UV-exponierten Areale auftreten.
- Eine engmaschige dermatologische Kontrolle muss daher in kürzeren Intervallen erfolgen.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

- [1] Bek. des BMAS: Merkblatt zur Berufskrankheit Nummer 1318. „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“. vom 30.12.2009 – IVa4-45222-1318 – GMBI 5/6/2010. 2010. p. 94 ff.
- [2] Brewer JD, Shanafelt TD, Khezri F, Sosa Seda IM, Zubair AS, Baum CL, Arpey CJ, Cerhan JR, Call TG, Roenigk RK, Smith CY, Weaver AL, Otley CC. Increased incidence and recurrence rates of nonmelanoma skin cancer in patients with non-Hodgkin lymphoma: a Rochester Epidemiology Project population-based study in Minnesota. *J Am Acad Dermatol.* 2015; 72: 302-309.
- [3] Buoy AG, Yoo S, Alam M, Ortiz S, West DP, Gordon EJ, Robinson JK. Distribution of skin type and skin cancer in organ transplant recipients. *Arch Dermatol.* 2010; 146: 344-346.
- [4] Diepgen TL. Hautkrebsrisiko bei Immunsuppression. *Dermatol Beruf Umw.* 2010; 58: 178-184.
- [5] Diepgen TL, Bauer A, Klimt C, Elsner P, Drexler H, Fartasch M, John SM, Köllner A, Letzel S, Merk H, Mohr P, Skudlik C, Ulrich C, Wehrmann W, Worm M. Minderung der Erwerbsfähigkeit bei arbeitsbedingten Hautkrebskrankungen. *Dermatol Beruf Umw.* 2017; 65: 7-12.
- [6] Diepgen TL, Krohn S, Bauer A, Bernhard-Klimt C, Brandenburg S, Drexler H, Elsner P, Fartasch M, John SM, Kleesz P, Köllner A, Letzel S, Merk HF, Mohr P, Münch H, Palsherm K, Pappai W, Palfner S, Römer W, Sacher J, et al. Empfehlung zur Begutachtung von arbeitsbedingten Hauterkrankungen und Hautkrebskrankungen – Bamberger Empfehlung. *Dermatol Beruf Umw.* 2016; 64: 89-136.
- [7] Fartasch M, Diepgen TL, Schmitt J, Drexler H. The relationship between occupational sun exposure and non-melanoma skin cancer: clinical basics, epidemiology, occupational disease evaluation, and prevention. *Dtsch Arztebl Int.* 2012; 109: 715-720.
- [8] Fartasch M, Zaghow M, Brüning T. Heller Hautkrebs und arbeitsbedingte solare ultraviolette Strahlung. Aktuelle Entwicklungen für die medizinische Begutachtung und Sekundärprävention. *IPA-Journal.* 2014; 1: 6-11.
- [9] Green AC, Olsen CM. Cutaneous squamous cell carcinoma: an epidemiological review. *Br J Dermatol.* 2017; 177: 373-381.
- [10] Jenni D, Hofbauer GFL. Keratinocyte cancer and its precursors in organ transplant patients. *Curr Probl Dermatol.* 2015; 46: 49-57.
- [11] Krisl JC, Doan VP. Chemotherapy and Transplantation: The Role of Immunosuppression in Malignancy and a Review of Antineoplastic Agents in Solid Organ Transplant Recipients. *Am J Transplant.* 2017; 17: 1974-1991.
- [12] Levi F, Randimbison L, Te VC, La Vecchia C. Non-Hodgkin's lymphomas, chronic lymphocytic leukaemias and skin cancers. *Br J Cancer.* 1996; 74: 1847-1850.
- [13] Madeleine MM, Patel NS, Plasmeijer EI, Engels EA, Bouwies Bavinck JN, Toland AE, Green AC; the Keratinocyte Carcinoma Consortium (KeraCon) Immunosuppression Working Group. Epidemiology of keratinocyte carcinomas after organ transplantation. *Br J Dermatol.* 2017; 177: 1208-1216.

- [14] *Martinez JC, Otley CC.* The management of melanoma and nonmelanoma skin cancer: a review for the primary care physician. *Mayo Clin Proc.* 2001; *76*: 1253-1265.
- [15] *Mehrany K, Weenig RH, Pittelkow MR, Roenigk RK, Otley CC.* High recurrence rates of Basal cell carcinoma after mohs surgery in patients with chronic lymphocytic leukemia. *Arch Dermatol.* 2004; *140*: 985-988.
- [16] *Perez-Reyes N, Farhi DC.* Squamous cell carcinoma of head and neck in patients with well-differentiated lymphocytic lymphoma. *Cancer.* 1987; *59*: 540-544.
- [17] *Swerdlow SH.* WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. [... reflects the views of a working group that convened for an Editorial and Consensus Conference at the International Agency for Research on Cancer (IARC), Lyon, October 25 – 27, 2007]. International Agency for Research on Cancer; Editorial and Consensus Conference at the International Agency for Research on Cancer (IARC). 4. ed. Lyon: Internat. Agency for Research on Cancer (World Health Organization classification of tumours, 2 (der 4. ed.)) (2008).
- [18] *Swerdlow SH, Campo E, Pileri SA, Harris NL, Stein H, Siebert R, Advani R, Ghielmini M, Salles GA, Zelenetz AD, Jaffe ES.* The 2016 revision of the World Health Organization classification of lymphoid neoplasms. *Blood.* 2016; *127*: 2375-2390.
- [19] *Ulrich C, Jürgensen JS, Degen A, Hackethal M, Ulrich M, Patel MJ, Eberle J, Terhorst D, Sterry W, Stockfleth E.* Prevention of non-melanoma skin cancer in organ transplant patients by regular use of a sunscreen: a 24 months, prospective, case-control study. *Br J Dermatol.* 2009; *161 (Suppl 3)*: 78-84.
- [20] *Ulrich C, Arnold R, Frei U, Hetzer R, Neuhaus P, Stockfleth E.* Skin changes following organ transplantation: an interdisciplinary challenge. *Dtsch Arztebl Int.* 2014; *111*: 188-194.
- [21] *Wissenschaftliche Begründung zur BK Nr. 1318: Wissenschaftliche Begründung zur Berufskrankheit Nummer 1318. „Erkrankungen des Blutes, des blutbildenden und des lymphatischen Systems durch Benzol“.* GMBI 5/&/. 2010: p. 974 ff. 2007: p. 94 ff.

Prof. Dr. med. Manigé Fartasch
Abteilung für klinische und
experimentelle Berufsdermatologie,
Institut für Prävention und
Arbeitsmedizin der DGUV,
Institut der Ruhr-Universität
Bochum (IPA),
Bürkle-de-la-Camp Platz 1
44789 Bochum
Fartasch@ipa.ruhr-uni-bochum.de