

Individuelle Risikofaktoren für beruflich bedingte Handekzeme

Individual Risk Factors for Occupational Hand Eczema

Autoren

R. Brans, S. M. John

Institut

Fachgebiet Dermatologie, Umweltmedizin, Gesundheitstheorie, Institut für interdisziplinäre Dermatologische Prävention und Rehabilitation (iDerm) an der Universität Osnabrück, Niedersächsisches Institut für Berufsdermatologie (NIB)

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1391268>
Akt Dermatol 2015; 41: 20–24
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0340-2541

Korrespondenzadresse

Dr. med. Richard Brans
Fachgebiet Dermatologie,
Umweltmedizin,
Gesundheitstheorie
Institut für interdisziplinäre
Dermatologische Prävention
und Rehabilitation (iDerm)
an der Universität Osnabrück
Niedersächsisches Institut für
Berufsdermatologie (NIB)
Sedanstr. 115
49090 Osnabrück
rbrans@uos.de

Zusammenfassung

Beim beruflich bedingten Handekzem handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen, an dem nicht nur exogene, sondern auch individuelle Faktoren beteiligt sind. Hierzu zählen u.a. die atopische Disposition, genetische Polymorphismen und der Zigarettenkonsum. Die Identifikation von Personen mit erhöhter Suszeptibilität könnte dazu dienen, möglichst frühzeitig geeignete Präventionsmaßnahmen einzuleiten. Möglicherweise kann dadurch die Entstehung der Erkrankung verhindert bzw. deren Verlauf positiv beeinflusst werden.

Einleitung

Berufsbedingte Hauterkrankungen zählen zu den häufigsten im Beruf erworbenen Erkrankungen [1] und gehen mit immensen volkswirtschaftlichen Folgekosten einher [2]. Ein erhöhtes Erkrankungsrisiko besteht u.a. im Friseurhandwerk, in Pflegeberufen, in der Nahrungsmittelverarbeitung, der Metallindustrie oder im Baugewerbe [3]. Die häufigste berufsbedingte Hauterkrankung ist das Handekzem. Es entsteht hauptsächlich durch Hautirritationen (irritatives oder kumulativ-subtoxisches Kontaktekzem), gefolgt von Allergien auf der Basis von Typ-IV-Sensibilisierungen (allergisches Kontaktekzem). Häufig handelt es sich um ein multifaktorielles Geschehen [4]. Die Exposition gegenüber Hautbelastungen (z.B. Irritationen, Kontaktallergene) am Arbeitsplatz stellt dabei die Grundvoraussetzung für die Entstehung beruflich bedingter Handekzeme dar. Wichtige zusätzliche Einflussfaktoren sind die physikalischen und chemischen Eigenschaften der Hautbelastungen sowie die Frequenz, Dauer und Intensität der Einwirkungen (z.B. Konzentration der Noxe, Größe der Kontaktfläche). Co-Fak-

toren am Arbeitsplatz (u.a. eine geringe Luftfeuchtigkeit, Wärme, Kälte, mechanische Faktoren und Okklusion) können den Effekt von Hautirritationen oder Allergenen verstärken [5,6]. Auch das gleichzeitige oder aufeinander folgende Auftreten von verschiedenen Hautbelastungen kann die Einzeleffekte potenzieren [6,7]. Es nehmen jedoch nicht nur exogene, sondern auch individuelle Faktoren Einfluss darauf, ob jemand ein beruflich bedingtes Handekzem entwickelt [4]. Dies erklärt, warum bestimmte Personen unter ähnlichen Expositionsbedingungen erkranken, während andere verschont bleiben. Auch Unterschiede hinsichtlich des Zeitpunkts der Entstehung, der Schwere, des Verlaufs und der Prognose können durch derartige individuelle Faktoren (mit-)bedingt sein. Zu den möglichen Einflussfaktoren zählen u.a. das Alter, das Geschlecht, ein besonderes Risikoverhalten (z.B. Zigaretten- oder Alkoholkonsum), begünstigende Vorerkrankungen oder genetische Faktoren. In unserer Abteilung haben wir uns zusammen mit unseren Kooperationspartnern in den letzten Jahren im Rahmen von epidemiologischen Fall-/Kontrollstudien und prospektiven Kohortenstudien mit der Erforschung des Einflusses genetischer Risikofaktoren auf die Entstehung und Prognose des beruflich bedingten irritativen Handekzems beschäftigt. Dabei wurden u.a. die Auswirkungen genetischer Polymorphismen in Kandidatengen untersucht. Bei einem Polymorphismus handelt es sich um eine genetische Variation einer spezifischen DNS-Sequenz, die bei mehr als 1% der Bevölkerung auftritt. Unabhängig hiervon wurde überprüft, ob sich das Rauchverhalten auf die Schwere und die Prognose des beruflich bedingten Handekzems auswirkt.

Genetische Risikofaktoren



Atopische Disposition

Bei der atopischen Disposition handelt es sich um eine vererbte Neigung zu Erkrankungen des atopischen Formenkreises (atopische Dermatitis, Rhinokonjunktivitis allergica und allergisches Asthma bronchiale). Sie geht u.a. mit einer konstitutionellen Minderung der epidermalen Barrierefunktion einher, die die Hautpenetration von Allergenen und Irritantien begünstigt [8, 9]. Darüber hinaus weisen Atopiker eine niedrigere Irritationschwelle auf als Nicht-Atopiker [10]. Dies fördert insbesondere die Entstehung von irritativen Kontaktekzemen. Im Gegensatz dazu ist weiterhin unklar, ob die atopische Disposition auch mit einem erhöhten Risiko für Typ-IV-Sensibilisierungen einhergeht [11].

Die atopische Disposition stellt insgesamt den wichtigsten individuellen Risikofaktor für die Entstehung eines beruflich bedingten Handekzems dar [12, 13]. In einer großen Kohortenstudie aus Deutschland wiesen 37% aller Patienten mit einer beruflich bedingten Hauterkrankung eine atopische Disposition auf. Dies waren doppelt so viele wie in der Allgemeinbevölkerung [14]. Andere Studien belegen, dass bei Atopikern beruflich bedingte Handekzeme nicht nur besonders häufig, sondern auch schon relativ früh, in vielen Fällen schon während der Ausbildung, auftreten [13]. Darüber hinaus ist die Prognose des beruflich bedingten Handekzems bei Atopikern deutlich schlechter als bei Nicht-Atopikern [15].

Filaggrin

Das Protein Filaggrin unterstützt durch die Vernetzung der Keratin-Filamente im *Stratum corneum* die Barrierefunktion der Epidermis [16]. Filaggrin-Abbauprodukte sind darüber hinaus wichtige Bestandteile des sog. „Natural Moisturizing Factors“ (NMF), welcher die Feuchtigkeit und den pH-Wert der Haut reguliert [16–18]. Es sind mehrere Polymorphismen im Filaggrin-Gen (*FLG*) bekannt, die zu einem verminderten Gehalt an Filaggrin und NMF in der Epidermis führen [19]. Hierzu passend sind *FLG*-Mutationen mit einem erhöhten transepidermalen Wasserverlust (TEWL) und pH-Wert der Haut assoziiert [20, 21]. Zusätzlich wird durch einen Filaggrin-Mangel auch die Freisetzung von pro-inflammatorischen Zytokinen der IL-1-Familie gefördert, was möglicherweise zu einer erhöhten Entzündungsneigung der Haut beiträgt [18]. *FLG*-Mutationen sind ursächlich für die Ichthyosis vulgaris und mit der atopischen Dermatitis assoziiert [16, 22]. Die häufigsten 2 Mutationen (R501X und 2282del4) lassen sich bei 7–10% der allgemeinen Bevölkerung in Mittel- und Nordeuropa nachweisen. Sie finden sich jedoch bei ca. 20–30% der Personen mit atopischer Dermatitis. Ca. zwei Drittel der Patienten in Nordeuropa mit atopischer Dermatitis und einer *FLG*-Mutation entwickeln ein Handekzem [23]. Dieses tritt bei Vorliegen einer *FLG*-Mutation besonders früh auf und verläuft häufig chronisch [23]. Darüber hinaus gehen *FLG*-Mutationen mit einer trockenen, rissigen Haut, insbesondere an der Dorsal-seite der Hände [24], und palmarer Hyperlinearität [22, 25] einher.

In Zusammenarbeit mit unseren Kooperationspartnern vom Coronel Institute am Amsterdamer Academic Medical Center in den Niederlanden wurden in unserer Abteilung Zusammenhänge zwischen der atopischen Disposition, *FLG*-Mutationen und dem beruflich bedingten irritativen Kontaktekzem untersucht. In einer Fall-/Kontrollstudie konnte gezeigt werden, dass Personen mit einer atopischen Disposition häufiger ein beruflich bedingtes

irritatives Kontaktekzem der Hände entwickeln. Dieses Risiko war unabhängig hiervon auch beim Vorliegen einer *FLG*-Mutation signifikant erhöht [26, 27]. Das höchste Erkrankungsrisiko hatten Personen mit einer atopischen Disposition bei gleichzeitigem Vorliegen einer *FLG*-Mutation. Auch in einer prospektiven Kohortenstudie aus den Niederlanden zeigte sich, dass Auszubildende in Pflegeberufen mit atopischer Dermatitis in der Vorgeschichte und *FLG*-Mutation am häufigsten ein beruflich bedingtes irritatives Kontaktekzem entwickeln [26]. Im Rahmen einer weiteren prospektiven Studie wurden in unserer Abteilung 459 Patienten mit beruflich bedingtem irritativen Kontaktekzem der Hände nach Teilnahme an einem modifizierten stationären Heilverfahren über 3 Jahre begleitet [28]. Es zeigte sich anhand der regelmäßigen Nachuntersuchungen, dass nach der Maßnahme Patienten mit einer atopischen Disposition eine schlechtere Prognose aufweisen und häufiger ihren Beruf wegen der Hauterkrankung aufgeben als ohne. Bei gleichzeitigem Vorliegen einer *FLG*-Mutation war dieser Effekt besonders groß. Hierbei ist auch zu beachten, dass gemäß einer Studie aus Dänemark Personen mit *FLG*-Mutationen häufig bereits in der Kindheit Handekzeme entwickeln bzw. eine erhöhte Irritierbarkeit ihrer Haut bemerken und aus diesem Grund später hautbelastende berufliche Tätigkeiten meiden. Dies führt dazu, dass *FLG*-Mutationsträger in hautbelastenden Berufen unterrepräsentiert sind [29].

Ob auch ein Zusammenhang zwischen *FLG*-Mutationen und Typ-IV-Sensibilisierungen besteht, ist weiterhin unklar [11]. Dies wäre aufgrund einer erleichterten Allergenpenetration bei eingeschränkter Hautbarrierefunktion vorstellbar. Es wurde eine positive Assoziation zwischen *FLG*-Mutationen und einer Typ-IV-Sensibilisierung gegenüber Nickel bei einhergehender Modeschmuckunverträglichkeit beschrieben [30]. Andere fanden eine derartige Assoziation nur bei Frauen ohne Piercings in der Vorgeschichte [31]. In einer weiteren Untergruppe von Individuen mit atopischer Dermatitis und rezidivierenden Handekzemen zeigte sich bei Vorliegen einer *FLG*-Mutation häufiger eine Typ-IV-Sensibilisierung (unabhängig von Nickel) [32]. Bei 496 Patienten mit beruflich bedingten Kontaktekzemen der Hände aus unserer Abteilung konnte hingegen keine generell erhöhte Rate von Typ-IV-Sensibilisierungen beim Vorliegen einer *FLG*-Mutation nachgewiesen werden [33]. Es zeigten sich bei diesen Personen jedoch häufiger Typ-IV-Sensibilisierungen gegenüber Wollwachsalkoholen, was möglicherweise weniger auf eine erhöhte Suszeptibilität, sondern auf eine erhöhte Anwendung von Wollwachsalkoholhaltigen Pflegeprodukten bei trockener Haut zurückzuführen ist, und überraschenderweise gegenüber *para*-tertiär-Butylphenolformaldehydharz. Die Aussagekraft dieser Studie war jedoch durch die geringe Fallzahl deutlich eingeschränkt.

Entzündungsmediatoren

Die individuelle Entzündungsbereitschaft der Haut wird möglicherweise durch Polymorphismen in Genen beeinflusst, die für Zytokine kodieren. Zusammen mit unseren Kooperationspartnern vom Coronel Institute am Amsterdamer Academic Medical Center haben wir daher in einer Fall-Kontroll-Studie untersucht, ob Polymorphismen in den Genen für die pro-inflammatorischen Zytokine Interleukin (IL)-1 α , IL-1 β , IL-8 und Tumornekrosefaktor (TNF)- α sowie das anti-inflammatorische Zytokin IL-10 Einfluss auf das individuelle Risiko nehmen, ein beruflich bedingtes irritatives Kontaktekzem der Hände zu entwickeln [34]. In der Patientengruppe mit geringer Hautbelastung konnte das *TNFA*-308A-Allel, welches mit einer erhöhten TNF- α -Synthese einhergeht, häufiger nachgewiesen werden. Die mit diesem Allel ver-

bundene erhöhte Entzündungsbereitschaft der Haut führt somit möglicherweise bereits bei geringen Belastungen zur Entstehung eines irritativen Kontaktekzems. Hierzu passend konnten andere belegen, dass Träger des *TNFA-308A*-Allels in experimentellen Irritationstests mit Wasser, Natriumlaurylsulfat und Benzalkoniumchlorid eine niedrigere Irritationsschwelle aufweisen [35, 36]. In einer Folgestudie aus unserer Abteilung konnte an einem größeren Kollektiv erneut gezeigt werden, dass das *TNFA-308A*-Allel mit einem erhöhten Risiko für die Ausbildung eines beruflich bedingten irritativen Kontaktekzems der Hände einhergeht. Darüber hinaus wurde festgestellt, dass im Gegensatz dazu das *TNFA-238A*-Allel möglicherweise protektiv wirkt [37]. Weitere Untersuchungen zusammen mit unseren Kooperationspartnern zeigten, dass Auszubildende in hautbelastenden Berufen mit dem *IL1A-889T*-Allel seltener ein beruflich bedingtes irritatives Kontaktekzem der Hände entwickeln als diejenigen mit dem Wildtyp-Allel [34, 38]. Hierzu passend wurde berichtet, dass Individuen mit dem *IL1A-889T*-Allel geringere Mengen des proinflammatorischen Zytokins IL-1 α im *Stratum corneum* und somit eine möglicherweise geringere Entzündungsbereitschaft aufweisen [39].

Andere Arbeitsgruppen haben sich mit dem Einfluss genetischer Polymorphismen in Zytokingenen auf die Entstehung des allergischen Kontaktekzems beschäftigt. Es wurde beim Vorliegen des *TNFA-308A*-Allels ein erhöhtes, wenngleich auch nicht signifikant erhöhtes, Risiko für die Entwicklung multipler Typ-IV-Sensibilisierungen (Polysensibilisierung) beschrieben [40]. Ein Zusammenhang mit Polymorphismen in weiteren Zytokin-Genen (IL-1 β , IL-1RA und IL-6) konnte nicht festgestellt werden. In einer weiteren Studie zeigte sich ein erhöhtes Risiko für eine Polysensibilisierung bei Vorliegen eines Polymorphismus im IL-16-Gen (*IL-16-295 C/C*) [41]. Andere Forschungsgruppen fanden ebenfalls einen Zusammenhang zwischen dem *TNFA-308A*-Allel und einer Typ-IV-Sensibilisierung gegenüber *para*-Phenylendiamin [42] sowie einer Chromat-Allergie bei Zementarbeitern [43].

Weitere Polymorphismen

Auch weitere Polymorphismen nehmen möglicherweise Einfluss auf das individuelle Risiko an einem beruflich bedingten Handekzem zu erkranken. So wurden z. B. Polymorphismen in den Genen für die an der epidermalen Barriere beteiligten sog. Tight Junctions untersucht. Dabei konnte gezeigt werden, dass sich Polymorphismen im Claudin-Gen (*CLDN1*) häufiger bei Patienten mit atopischer Dermatitis [44] finden und mit Typ-IV-Sensibilisierungen gegenüber Duftstoffen und Nickel bei Personen ohne Piercings assoziiert sind [45]. Darüber hinaus wird möglicherweise die Sensibilisierungsneigung auch durch die individuelle Fähigkeit zur Fremdstoff-Metabolisierung beeinflusst. So konnten u. a. Zusammenhänge zwischen Typ-IV-Sensibilisierungen und Variationen in Genen für die Enzyme Glutathion-S-Transferase (*GST*) oder N-Acetyltransferase (*NAT1/NAT2*) festgestellt werden [13, 46].

Lebenswandel/Gesundheitsgefährdendes Verhalten

Auch der individuelle Lebenswandel nimmt möglicherweise Einfluss auf die Entstehung und den Verlauf des Handekzems. Ein Zusammenhang zwischen Alkoholkonsum und der Prävalenz von Handekzemen konnte jedoch in Studien aus Dänemark weder in der allgemeinen Bevölkerung [47] noch in Zwillingsuntersuchungen [48] festgestellt werden. Eine Studie aus Schwe-

den zeigte hingegen, dass Stress, Übergewicht und mangelnde Bewegung mit dem Auftreten von Handekzemen assoziiert sind [49]. Eine größere Anzahl von Studien hat sich mit der Frage beschäftigt, ob sich Zigarettenkonsum ungünstig auf die Entstehung von Handekzemen auswirkt. Dies ist vorstellbar, da es beim Rauchen von Zigaretten zur Freisetzung bzw. Ausbildung von Stoffen kommt, die entzündliche Prozesse in der Haut fördern wie z. B. Nikotin, Sauerstoffradikale oder Stickstoffmonoxid [50]. Mehrere epidemiologische Studien konnten einen Zusammenhang zwischen Zigarettenkonsum und dem Vorkommen von Handekzemen in der allgemeinen Bevölkerung feststellen [49, 51–53], während andere keinen derartigen Zusammenhang fanden [54, 55]. In einer Studie aus Schweden zeigte sich ein erhöhtes Risiko nur für diejenigen, die mehr als 15 Zigaretten pro Tag rauchen [56]. Nur wenige Studien haben den Einfluss des Rauchverhaltens auf die Prävalenz beruflich bedingter Handekzeme untersucht. Hierbei kam es ebenfalls zu widersprüchlichen Ergebnissen [51, 52, 57, 58]. Noch weniger ist bekannt, ob Zigarettenkonsum die Schwere des Handekzems beeinflusst. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass in der Metallindustrie Raucher mit irritativen Handekzemen höhere Handekzemscore-Werte bezüglich Rötung und Bläschenbildung aufweisen als Nichtraucher [59]. Im Rahmen der prospektiven Multicenter-Studie ROQ [60, 61] haben wir zusammen mit unseren Kooperationspartnern überprüft, ob das Rauchverhalten Einfluss auf die Schwere, den Verlauf und die Prognose des beruflich bedingten Handekzems nimmt [62]. Hierfür wurden an den beteiligten Zentren 1799 Patienten, die an einem modifizierten stationären Heilverfahren im Rahmen der tertiären Prävention von Berufsdermatosen teilgenommen haben, über 3 Jahre nachverfolgt. In der Gruppe der Patienten mit Handekzemen (n=1608) wurden die Raucher und Nichtraucher miteinander verglichen. Während des stationären Aufenthaltes nahm die Schwere des Handekzems sowohl bei Nichtrauchern als auch bei Rauchern ab. Jedoch waren zu allen Untersuchungszeitpunkten bis 3 Jahre nach der Maßnahme die Handekzeme bei den Rauchern immer signifikant schwerer ausgeprägt als bei den Nichtrauchern. Dieser Zusammenhang war unabhängig von der Anzahl der täglich gerauchten Zigaretten. Raucher hatten eine signifikant höhere Anzahl an Arbeitsunfähigkeitstagen im Jahr vor und nach der Maßnahme als Nichtraucher. Darüber hinaus wurde die berufliche Tätigkeit von Rauchern aufgrund des Handekzems nach der Maßnahme signifikant häufiger aufgegeben. Es konnte somit belegt werden, dass beruflich bedingte Handekzeme bei Rauchern schwerer und hartnäckiger verlaufen, Zigarettenkonsum mit einer schlechteren Prognose des beruflich bedingten Handekzems assoziiert ist und sich ungünstig auf den Erfolg von Präventionsmaßnahmen auswirkt.

Andere Faktoren

Auch andere Faktoren, wie z. B. das Alter, das Geschlecht, Bildung und sozioökonomischer Status, haben möglicherweise Einfluss auf das individuelle Risiko ein beruflich bedingtes Handekzem zu entwickeln. Häufig überschneidet sich deren Einfluss jedoch mit hieran gekoppelten unterschiedlichen Expositionen gegenüber Hautirritationen und Allergenen. Hierzu zählen z. B. geschlechtsspezifische Unterschiede hinsichtlich der Hautbelastungen am Arbeitsplatz [63]. So gibt es weiterhin Berufe, die vorwiegend von Männern (z. B. Tätigkeiten in der Bau- und Metallindustrie) bzw. von Frauen (z. B. Pflege- und Friseurberuf) ausgeübt

werden. Insgesamt verrichten dabei Frauen mehr Feuchtarbeit als Männer [64]. Auch die Handwaschfrequenz ist bei Frauen in Beruf und Freizeit höher als bei Männern [65, 66]. Entsprechend entwickeln Frauen häufiger irritative Kontaktekzeme als Männer [6]. Auch das Auftreten von Kontaktallergien ist wahrscheinlich eher auf geschlechts- und altersspezifische unterschiedliche Allergen-Expositionen zurückzuführen.

Schlussfolgerung

Die Entstehung und der Verlauf von beruflich bedingten Handekzemen werden auch durch individuelle Faktoren beeinflusst. Hierzu zählen u. a. die atopische Disposition, genetische Polymorphismen und Zigarettenkonsum. Die Identifikation von Personen mit erhöhter Suszeptibilität könnte dazu dienen, möglichst frühzeitig geeignete Präventionsmaßnahmen einzuleiten. Möglicherweise kann dadurch die Entstehung der Erkrankung verhindert bzw. deren Verlauf positiv beeinflusst werden. Dies sollte in weiteren Studien überprüft werden.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Abstract

Individual Risk Factors for Occupational Hand Eczema

Not only environmental, but also individual factors are involved in the pathogenesis of occupational hand eczema. It has been demonstrated that the presence of atopy, genetic polymorphisms and tobacco smoking have an influence on the development and course of the disease. Identifying individuals at risk may help to implement preventive measures at an early stage.

Literatur

- Diepgen TL. Occupational skin-disease data in Europe. *Int Arch Occup Environ Health* 2003; 76: 331–338
- Batzdorfer L, Schwantitz HJ. Direkte und indirekte Kosten berufsbedingter Hauterkrankungen. *Arbeitsmed, Sozialmed, Umweltmed* 2004; 11: 578–582
- Dickel H, Kuss O, Blesius CR et al. Occupational skin diseases in Northern Bavaria between 1990 and 1999: a population-based study. *Br J Dermatol* 2001; 145: 453–462
- Coenraads PJ. Hand eczema is common and multifactorial. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 1568–1570
- Basketter DA, Jefferies D, Safford BJ et al. The impact of exposure variables on the induction of skin sensitization. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 178–185
- Slodownik D, Lee A, Nixon R. Irritant contact dermatitis: a review. *Australas J Dermatol* 2008; 49: 1–9; quiz 10–1
- Johansen JD, Skov L, Volund A et al. Allergens in combination have a synergistic effect on the elicitation response: a study of fragrance-sensitized individuals. *Br J Dermatol* 1998; 139: 264–270
- Jakasa I, Koster ES, Calkoen F et al. Skin barrier function in healthy subjects and patients with atopic dermatitis in relation to filaggrin loss-of-function mutations. *J Invest Dermatol* 2011; 131: 540–542
- Jakasa I, de Jongh CM, Verberk MM et al. Percutaneous penetration of sodium lauryl sulphate is increased in uninvolved skin of patients with atopic dermatitis compared with control subjects. *Br J Dermatol* 2006; 155: 104–109
- Nassif A, Chan SC, Storrs FJ et al. Abnormal skin irritancy in atopic dermatitis and in atopy without dermatitis. *Arch Dermatol* 1994; 130: 1402–1407
- Thyssen JP, McFadden JP, Kimber I. The multiple factors affecting the association between atopic dermatitis and contact sensitization. *Allergy* 2014; 69: 28–36
- Coenraads PJ, Diepgen TL. Risk for hand eczema in employees with past or present atopic dermatitis. *Int Arch Occup Environ Health* 1998; 71: 7–13
- Kezic S, Visser MJ, Verberk MM. Individual susceptibility to occupational contact dermatitis. *Ind Health* 2009; 47: 469–478
- Dickel H, Bruckner TM, Schmidt A et al. Impact of atopic skin diathesis on occupational skin disease incidence in a working population. *J Invest Dermatol* 2003; 121: 37–40
- Cahill J, Keegel T, Nixon R. The prognosis of occupational contact dermatitis in 2004. *Contact Dermatitis* 2004; 51: 219–226
- Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD et al. Filaggrin in the frontline: role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci* 2009; 122: 1285–1294
- Kezic S, O'Regan GM, Yau N et al. Levels of filaggrin degradation products are influenced by both filaggrin genotype and atopic dermatitis severity. *Allergy* 2011; 66: 934–940
- Kezic S, O'Regan GM, Lutter R et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with enhanced expression of IL-1 cytokines in the stratum corneum of patients with atopic dermatitis and in a murine model of filaggrin deficiency. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: 1031–1039
- Kezic S, Kemperman PM, Koster ES et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene lead to reduced level of natural moisturizing factor in the stratum corneum. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 2117–2119
- Flohr C, England K, Radulovic S et al. Filaggrin loss-of-function mutations are associated with early-onset eczema, eczema severity and transepidermal water loss at 3 months of age. *Br J Dermatol* 2010; 163: 1333–1336
- Jungersted JM, Scheer H, Mempel M et al. Stratum corneum lipids, skin barrier function and filaggrin mutations in patients with atopic eczema. *Allergy* 2010; 65: 911–918
- Palmer CN, Irvine AD, Terron-Kwiatkowski A et al. Common loss-of-function variants of the epidermal barrier protein filaggrin are a major predisposing factor for atopic dermatitis. *Nat Genet* 2006; 38: 441–446
- Thyssen JP, Carlsen BC, Menne T et al. Filaggrin null mutations increase the risk and persistence of hand eczema in subjects with atopic dermatitis: results from a general population study. *Br J Dermatol* 2010; 163: 115–120
- Thyssen JP, Carlsen BC, Johansen JD et al. Filaggrin null-mutations may be associated with a distinct subtype of atopic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 528
- Barker JN, Palmer CN, Zhao Y et al. Null mutations in the filaggrin gene (FLG) determine major susceptibility to early-onset atopic dermatitis that persists into adulthood. *J Invest Dermatol* 2007; 127: 564–567
- Visser MJ, Landeck L, Campbell LE et al. Impact of Loss-of-function Mutations in the Filaggrin Gene and Atopic Dermatitis on the Development of Occupational Irritant Contact Dermatitis. *Br J Dermatol* 2012; 168: 326–332
- de Jongh CM, Khrenova L, Verberk MM et al. Loss-of-function polymorphisms in the filaggrin gene are associated with an increased susceptibility to chronic irritant contact dermatitis: a case-control study. *Br J Dermatol* 2008; 159: 621–627
- Landeck L, Visser M, Skudlik C et al. Clinical course of occupational irritant contact dermatitis of the hands in relation to filaggrin genotype status and atopy. *Br J Dermatol* 2012; 167: 1302–1309
- Bandier J, Ross-Hansen K, Carlsen BC et al. Carriers of filaggrin gene (FLG) mutations avoid professional exposure to irritants in adulthood. *Contact Dermatitis* 2013; 69: 355–362
- Novak N, Baurecht H, Schafer T et al. Loss-of-function mutations in the filaggrin gene and allergic contact sensitization to nickel. *J Invest Dermatol* 2008; 128: 1430–1435
- Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A et al. The association between null mutations in the filaggrin gene and contact sensitization to nickel and other chemicals in the general population. *Br J Dermatol* 2010; 162: 1278–1285
- Thyssen JP, Linneberg A, Ross-Hansen K et al. Filaggrin mutations are strongly associated with contact sensitization in individuals with dermatitis. *Contact Dermatitis* 2013; 68: 273–276

- 33 Landeck L, Visser M, Skudlik C et al. No remarkable differences in rates of sensitization to common type I and IV allergens between FLG loss-of-function mutation carriers and wild-type subjects. *Contact Dermatitis* 2014; 70: 27–34
- 34 de Jongh CM, John SM, Bruynzeel DP et al. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to chronic irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 269–277
- 35 Davis JA, Visscher MO, Wickert RR et al. Influence of tumour necrosis factor-alpha polymorphism-308 and atopy on irritant contact dermatitis in healthcare workers. *Contact Dermatitis* 2010; 63: 320–332
- 36 Allen MH, Wakelin SH, Holloway D et al. Association of TNFA gene polymorphism at position -308 with susceptibility to irritant contact dermatitis. *Immunogenetics* 2000; 51: 201–205
- 37 Landeck L, Visser M, Kezic S et al. Impact of tumour necrosis factor-alpha polymorphisms on irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2012; 66: 221–227
- 38 Landeck L, Visser M, Kezic S et al. IL1A-889 C/T gene polymorphism in irritant contact dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012; 27: 1040–1043
- 39 de Jongh CM, Khrenova L, Kezic S et al. Polymorphisms in the interleukin-1 gene influence the stratum corneum interleukin-1 alpha concentration in uninvolved skin of patients with chronic irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 263–268
- 40 Westphal GA, Schnuch A, Moessner R et al. Cytokine gene polymorphisms in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 93–98
- 41 Reich K, Westphal G, Konig IR et al. Association of allergic contact dermatitis with a promoter polymorphism in the IL16 gene. *J Allergy Clin Immunol* 2003; 112: 1191–1194
- 42 Blomeke B, Brans R, Dickel H et al. Association between TNFA-308 G/A polymorphism and sensitization to para-phenylenediamine: a case-control study. *Allergy* 2009; 64: 279–283
- 43 Wang BJ, Shiao JS, Chen CJ et al. Tumour necrotizing factor-alpha promoter and GST-T1 genotype predict skin allergy to chromate in cement workers in Taiwan. *Contact Dermatitis* 2007; 57: 309–315
- 44 De Benedetto A, Rafaels NM, McGirt LY et al. Tight junction defects in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2011; 127: 773–786
- 45 Ross-Hansen K, Linneberg A, Johansen JD et al. The role of glutathione S-transferase and claudin-1 gene polymorphisms in contact sensitization: a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 2013; 168: 762–770
- 46 Schnuch A, Westphal G, Moessner R et al. Genetic factors in contact allergy – review and future goals. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 2–23
- 47 Thyssen JP, Johansen JD, Menne T et al. Effect of tobacco smoking and alcohol consumption on the prevalence of nickel sensitization and contact sensitization. *Acta Derm Venereol* 2010; 90: 27–33
- 48 Lerbaek A, Kyvik KO, Ravn H et al. Incidence of hand eczema in a population-based twin cohort: genetic and environmental risk factors. *Br J Dermatol* 2007; 157: 552–557
- 49 Anveden Berglind I, Alderling M, Meding B. Life-style factors and hand eczema. *Br J Dermatol* 2011; 165: 568–575
- 50 Ortiz A, Grandio SA. Smoking and the skin. *Int J Dermatol* 2012; 51: 250–262
- 51 Meding B, Alderling M, Albin M et al. Does tobacco smoking influence the occurrence of hand eczema? *Br J Dermatol* 2009; 160: 514–518
- 52 Montnemery P, Nihlen U, Lofdahl CG et al. Prevalence of hand eczema in an adult Swedish population and the relationship to risk occupation and smoking. *Acta Derm Venereol* 2005; 85: 429–432
- 53 Thyssen JP, Linneberg A, Menne T et al. The effect of tobacco smoking and alcohol consumption on the prevalence of self-reported hand eczema: a cross-sectional population-based study. *Br J Dermatol* 2010; 162: 619–626
- 54 Bo K, Thoresen M, Dalgard F. Smokers report more psoriasis, but not atopic dermatitis or hand eczema: results from a Norwegian population survey among adults. *Dermatology* 2008; 216: 40–45
- 55 Veien NK, Hattel T, Laurberg G. Hand eczema: causes, course, and prognosis I. *Contact Dermatitis* 2008; 58: 330–334
- 56 Meding B, Alderling M, Wrangsjö K. Tobacco smoking and hand eczema: a population-based study. *Br J Dermatol* 2010; 163: 752–756
- 57 Berndt U, Hinnen U, Iliev D et al. Hand eczema in metalworker trainees – an analysis of risk factors. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 327–332
- 58 Sprince NL, Palmer JA, Popendorf W et al. Dermatitis among automobile production machine operators exposed to metal-working fluids. *Am J Ind Med* 1996; 30: 421–429
- 59 Kutting B, Uter W, Weistenhofer W et al. Does smoking have a significant impact on early irritant hand dermatitis in metal workers? *Dermatology* 2011; 222: 375–380
- 60 Skudlik C, Weisshaar E, Scheidt R et al. First results from the multicentre study rehabilitation of occupational skin diseases – optimization and quality assurance of inpatient management (ROQ). *Contact Dermatitis* 2012; 66: 140–147
- 61 Weisshaar E, Skudlik C, Scheidt R et al. Multicentre study ‘rehabilitation of occupational skin diseases – optimization and quality assurance of inpatient management (ROQ)’ – results from 12-month follow-up. *Contact Dermatitis* 2013; 68: 169–174
- 62 Brans R, Skudlik C, Weisshaar E et al. Association between tobacco smoking and prognosis of occupational hand eczema: a prospective cohort study. *Br J Dermatol* 2014; 171: 1108–1115
- 63 Bryld LE, Hindsberger C, Kyvik KO et al. Risk factors influencing the development of hand eczema in a population-based twin sample. *Br J Dermatol* 2003; 149: 1214–1220
- 64 Meding B. Differences between the sexes with regard to work-related skin disease. *Contact Dermatitis* 2000; 43: 65–71
- 65 Mollerup A, Veien NK, Johansen JD. An analysis of gender differences in patients with hand eczema – everyday exposures, severity, and consequences. *Contact Dermatitis* 2014; 71: 21–30
- 66 Meding B, Lindahl G, Alderling M et al. Is skin exposure to water mainly occupational or nonoccupational? A population-based study. *Br J Dermatol* 2013; 168: 1281–1286