

Aus der Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Feuchtigkeitsbedingte Hautschäden und Hautbarriere im Alter

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sabrina Gabriel

aus Leipzig

Datum der Promotion: 04.06.2021

## Inhaltsverzeichnis

Abstract .....	3
Abstract (deutsch) .....	3
Abstract (English) .....	4
Einführung .....	6
Hintergrund .....	6
Fragestellungen .....	9
Teilprojekt 1 (Publikation 1) .....	10
Methoden .....	10
Ergebnisse .....	10
Limitationen .....	11
Teilprojekt 2 (Publikation 2) .....	12
Methoden .....	12
Ergebnisse .....	13
Limitationen .....	13
Teilprojekt 3 (Publikation 3) .....	14
Methoden .....	14
Ergebnisse .....	15
Limitationen .....	15
Diskussion .....	16
Teilprojekt 1 .....	16
Teilprojekt 2 .....	17
Teilprojekt 3 .....	18
Schlussfolgerung .....	21
Literaturverzeichnis .....	22
Eidesstattliche Versicherung .....	27
Anteilerklärung an den erfolgten Publikationen .....	28
Druckexemplare der ausgewählten Publikationen .....	29
Lebenslauf .....	72
Publikationsliste .....	73
Danksagung .....	74

# Abstract

## ***Abstract (deutsch)***

**Einleitung:** Zunehmendes Lebensalter und funktionelle Einschränkungen führen zu Veränderungen der Hautbarriere und erhöhen das Risiko für sogenannte feuchtigkeitsbedingte Hautschäden (Moisture-associated Skin Damages) wie zum Beispiel Intertrigo oder Inkontinenz-assoziierte Dermatitis (IAD). Der transepidermale Wasserverlust (TEWL) gilt als wichtiger Hautbarriereparameter in der klinischen Forschung. Ziele dieser Arbeit waren TEWL-Referenzwerte bei gesunden Erwachsenen zusammenzufassen, die Prävalenz von Intertrigo im Pflegeheimsetting zu bestimmen und Messinstrumente für die Endpunktdomäne Erythem für die klinische IAD Forschung zu ermitteln und zu beurteilen.

**Methoden:** Eine systematische Übersichtsarbeit zu TEWL-Referenzwerten wurde aktualisiert. Eingeschlossen wurden primäre Humanstudien zu quantitativen TEWL-Messungen in vivo auf gesunder Haut unter Berücksichtigung von Alter, Messareal und Streuungsparametern und Vergleich der Werte zwischen Jüngeren und Älteren. Um die Prävalenz von Intertrigo im Pflegeheimsetting zu ermitteln, wurden Daten aus einer deskriptiven Querschnittstudie mit 223 Pflegeheimbewohnern ausgewertet. Im Rahmen einer systematischen Übersicht wurde Literatur gesucht, um Messinstrumente für Erythem im Rahmen von IAD zu ermitteln. Die methodologische Qualität der eingeschlossenen Studien wurde anhand der COSMIN-Kriterien (COnsensus-based Standards for the selection of health status Measurement INstruments) bewertet.

**Ergebnisse:** Insgesamt wurden für 86 Hautstellen TEWL-Werte identifiziert. Im Allgemeinen waren die TEWL-Werte der älteren Gruppe niedriger als in der jüngeren Altersgruppe. Der Unterschied zwischen unterschiedlichen Messgeräten schien nicht klinisch relevant zu sein. Jeder sechste Pflegeheimbewohner war von Intertrigo betroffen. Zunehmendes Alter war mit dem Auftreten von Intertrigo assoziiert. Es zeigte sich eine Assoziation zwischen Intertrigo und der Abhängigkeit von der Körperpflege (Duschen/Baden). Übergewicht, Geschlecht und hautphysiologische Parameter waren nicht mit Intertrigo assoziiert. Insgesamt wurden zehn Messinstrumente zur IAD-Beurteilung gefunden und bewertet. Kein Instrument erfasste ausschließlich den Endpunkt Erythem. Erythem wurde in fünf Instrumenten separat erfasst.

**Diskussion:** TEWL-Werte bei älteren Menschen scheinen im Vergleich mit Jüngeren niedriger zu sein. Kein TEWL-Messgerät scheint einem anderen Messgerät überlegen zu sein. Intertrigo ist im Pflegeheimsetting weit verbreitet. Zunehmendes Lebensalter und Abhängigkeit von der Körperpflege sind mit Intertrigo assoziiert. Standardisierte Hautpflegestrategien sind notwendig, um Intertrigo vorzubeugen und zu therapieren. Basierend auf der verfügbaren Evidenz kann derzeit kein Instrument zur Messung von Erythem bei IAD empfohlen werden. Eine denkbare Option in der Zukunft besteht in der Entwicklung eines neuen Instruments, welches ausschließlich die Domäne Erythem bei IAD misst oder in Kombination mit den anderen Domänen.

### ***Abstract (English)***

**Introduction:** Increasing age and functional restrictions lead to skin barrier changes and increase the risk of moisture-associated skin damages such as intertrigo or incontinence-associated dermatitis (IAD). Transepidermal water loss (TEWL) is considered to be an important skin barrier parameter in clinical research. The aims of this work were to summarize TEWL reference values in healthy adults, to measure the prevalence of intertrigo in nursing home settings and to identify and assess outcome measurement instruments for erythema associated with IAD.

**Methods:** A systematic review was updated to summarize TEWL reference values. Primary studies in healthy adults providing quantitative estimates of TEWL measurements including measures of spread with clear reporting of skin areas and age were included. TEWL values were compared between younger and elderly individuals. To measure the prevalence of intertrigo, data from a descriptive cross-sectional study with 223 nursing home residents were analysed. A systematic review was conducted to examine which outcome measurement instruments for erythema associated with incontinence-associated dermatitis are available. The COSMIN (COnsensus-based Standards for the selection of health status Measurement INstruments) Risk of Bias checklist was applied to evaluate the methodological quality of the studies.

**Results:** TEWL reference estimates for 86 skin areas were provided. TEWL in elderly people seems to be generally decreased compared with younger individuals. Differences between TEWL measurement devices and methods do not seem to be clinically relevant. Every sixth nursing home resident was affected by intertrigo. Older age and care dependency in cleansing activities were associated with intertrigo. Obesity, sex and skin functional parameters were not associated with intertrigo. Ten instruments measuring IAD

were found and evaluated. No instrument measuring exclusively erythema exists. Erythema was captured as a separate concept in five instruments.

**Discussion:** There seems to be a decrease of TEWL with ageing. The data indicate that no TEWL measurement instrument outperforms others. There is a high load of intertrigo in long-term care setting. Older age and care dependency in cleansing activities are associated with intertrigo. Structured skin care regimens are needed to prevent and treat intertrigo. Based on the available evidence, no instrument for measuring erythema in IAD can currently be recommended. Development of an instrument to measure only erythema associated with IAD or in combination with the other domains is one option to go in the future.

# Einführung

## *Hintergrund*

Der Hautbarriere kommt eine wesentliche Funktion in Bezug auf Schutz, Abwehr und Regulation zu. Einerseits stellt sie einen Schutz gegenüber äußeren Einflüssen dar, andererseits limitiert sie den Wasserverlust der Haut nach außen. Die Hautbarriere wird vorwiegend durch die äußerste Schicht der Epidermis, dem Stratum Corneum (SC), gebildet (1). Das SC besteht aus ca. 15 bis 20 Schichten Corneozyten, d.h. aus ausdifferenzierten, flachen, verhornten, kernlosen Keratinozyten (2). Diese sind eingebettet in eine lamellär angeordnete Lipid-Matrix und regulieren die Wasserdiffusion und die Wasserretention (3). In den Corneozyten befindet sich der Natural Moisturizing Factor (NMF), welcher wesentlich verantwortlich für das Wasserbindungsvermögen des SC ist. Dabei handelt es sich um ein komplexes Gemisch aus wasserlöslichen Verbindungen wie Aminosäuren, Laktat und Urea (2).

Ein Indikator für den Zustand der Hautbarriere ist der transepidermale Wasserverlust (TEWL). Dabei handelt es sich um die Menge an Wasser, die von der Dermis und Epidermis durch das SC an die Hautoberfläche diffundiert und evaporiert (4). Diese Wassermenge kann mittels verschiedener Messinstrumente gemessen werden, die entweder ein geschlossenes oder ein offenes Kammersystem aufweisen. Ob ein Instrument einem anderen überlegen ist, ist nicht bekannt (5, 6).

Erhöhte TEWL-Werte können auf eine gestörte Barriere hinweisen. Eine intakte Barriere ist durch niedrige TEWL-Werte gekennzeichnet (1, 7, 8). Wie hoch TEWL-Referenzwerte einer gesunden und intakten Hautbarriere sind, war bis vor kurzem nicht bekannt. Im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit wurden 2013 zum ersten Mal die verfügbaren empirischen Daten zu TEWL bei gesunden Erwachsenen zusammengefasst (9). Seither wurden zahlreiche neue Studien zu TEWL-Messungen veröffentlicht. Somit bestand der Bedarf an einer Aktualisierung dieser Daten.

Der Zustand der Hautbarriere wird sowohl durch intrinsische (physiologische, chronologische) als auch extrinsische (umweltbedingte) Faktoren und Prozesse beeinflusst (3, 10). Die Barrierefunktion kann zum Beispiel durch länger andauernde Exposition gegenüber Feuchtigkeit gefährdet werden. In Folge können feuchtigkeitsbedingte Hautschäden (Moisture-associated Skin Damages, MASD) auftreten. Dabei handelt es sich um Entzündungen der Haut, die durch Erythem,

Erosionen, Mazeration und Schmerzen gekennzeichnet sein können und daher die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen können (11). Zu den MASD gehören unter anderem die Inkontinenz-assoziierte Dermatitis (IAD) und die Intertrigo. IAD wird durch eine langandauernde Exposition der Haut gegenüber Urin bzw. Stuhl verursacht, Intertrigo durch erhöhte Feuchtigkeit, Okklusion und Reibung in den Körperfalten (11). Übermäßige Hautfeuchtigkeit führt zu einer Hyperhydratation des SC. Corneozyten vergrößern sich, Lipidstrukturen brechen auf (12). Die Hautbarrierefunktion ist beeinträchtigt.

Auch mit zunehmendem Alter verändert sich der Zustand der Hautbarriere (13), die Zellerneuerung verlangsamt sich, die Anzahl der interzellulären Lamellenlipide verringert sich (14, 15). Aufgrund verminderter NMFs nimmt die Feuchtigkeit des SC ab. Zudem ist mit dem Alter die Wundheilung, Thermoregulation und die Immunfunktion beeinträchtigt (13).

Somit ist die Haut im Alter vulnerabel gegenüber extrinsischen Faktoren wie übermäßige Hautfeuchtigkeit und somit auch für das Auftreten von dermatologischen Erkrankungen wie MASD. Eine ausgeprägte Pflegebedürftigkeit, Immobilität, Inkontinenz, funktionelle und psychische Einschränkungen sind Risikofaktoren für das Auftreten von MASD wie Intertrigo oder IAD (16-21).

Sowohl IAD als auch Intertrigo scheinen im Pflegesetting weit verbreitet zu sein (20, 22, 23). Die Angaben zur Prävalenz der IAD variieren stark je nach Studienpopulation und Setting (17, 20, 24). Daher sind die Daten auch nur bedingt vergleichbar. Erschwerend ist zudem die Verwendung unterschiedlicher diagnostischer Kriterien und Messinstrumente in klinischen IAD-Studien (24). Studien berichten, dass im Pflegesetting IAD bis zu 46% bei inkontinenten Patienten vorkommen kann (20). Die epidemiologischen Daten zur Prävalenz bei Intertrigo sind noch unzureichender, obwohl Intertrigo im Pflegesetting häufig vorzukommen scheint (21, 25). Im Rahmen einer Pflegequalitätserhebung in Österreich lag die Prävalenz von Intertrigo bei 4% bis 9% bei Patienten in geriatrischen Kliniken und Pflegeheimen (25). In den Niederlanden lag der Anteil an Intertrigo-Betroffenen in Pflegeheimen bei 7% und bei häuslicher Pflege bei 10% (21). Bei Patienten in akuten Pflegeeinrichtungen in den USA wurde einer Intertrigo Prävalenz von 40% berichtet (20, 22, 23). In Deutschland liegen keine Daten zur Prävalenz von Intertrigo im Pflegeheimsetting vor.

Vor allem im Pflegeheimsetting stellen die MASD eine besondere Herausforderung für die Pflegenden dar. In Deutschland waren im Jahr 2017 insgesamt

3,4 Millionen Menschen pflegebedürftig im Sinne des Pflegeversicherungsgesetzes, fast ein Viertel (24%) wurde vollstationär in Pflegeheimen betreut (26). Zwei Jahre zuvor lag die Zahl der Pflegebedürftigen bei 2,9 Millionen (27). Diese starke Zunahme von fast 20% hängt einerseits mit der Einführung des neuen, weiter gefassten Pflegebedürftigkeitsbegriff zusammen, wodurch seit 2017 Pflegebedürftige nicht mehr einer der drei bisherigen Pflegestufen zugeordnet werden, sondern einer von fünf Pflegegraden unter Berücksichtigung psychisch bedingter Einschränkungen wie Demenzerkrankungen und mit dem Fokus auf Unterstützungsbedarf und Grad der Selbstständigkeit (26, 28). Andererseits nimmt die Zahl der Pflegebedürftigen im Laufe der Jahre zu, da der Anteil der Älteren an der Bevölkerung deutlich steigt. Von den Ergebnissen der 13. Bevölkerungsvorausberechnung ausgehend wird es 2035 ca. 4,2 Millionen Pflegebedürftige geben (28).

Fast jeder vierte Pflegebedürftige wird vollstationär in Pflegeheimen durch Pflegende betreut (26). Bei keinem anderen Pflegesetting spielt die Hautpflege eine größere Rolle, Hautpflegeinterventionen sind das Kerngeschäft der Pflegenden. Ärzte werden nur bei Bedarf hinzugezogen, die Hauptverantwortung verbleibt bei den Pflegenden. Zudem ist der überwiegende Anteil der Pflegebedürftigen inkontinent (29), was adäquate Hautpflegeintervention zusätzlich erschwert.

Die Hautbarriere wiederherzustellen und zu erhalten ist ein elementarer Baustein in der Prävention und Therapie von dermatologischen Veränderungen wie MASD (30). Dabei kommen strukturierten Hautpflegeregimes, welche schonende Hautreinigung, Hautschutzmittel und Hautpflegemittel umfassen, einer wesentlichen Bedeutung zu (24, 31). Für die Prävention und Therapie von MASD stehen eine Reihe von Produkten und Interventionen zur Verfügung (24). Dennoch, das Wissen über die Wirksamkeit von Interventionen in der IAD-Therapie ist limitiert (24). Ein Grund liegt in der Verwendung nicht vergleichbarer Endpunkte (Outcomes) und Messinstrumente in klinischen IAD-Studien. Daher ist es nicht möglich die Studienergebnisse miteinander zu vergleichen. Deshalb wurde die Entwicklung eines Core Outcome Sets (COS) in diesem Bereich begonnen. Ein COS ist die Mindestanzahl von Outcomes, die in klinischen Studien in einem bestimmten Bereich erhoben werden sollten (32). Im Rahmen dessen entstand das CONSIDER-Projekt (33). Dabei handelt es sich um ein internationales IAD-Forschungsprojekt zur Standardisierung von relevanten Endpunkten, welche messbar sind (Outcome Domänen), und Messinstrumenten zur Erhebung dieser Domänen.

CONSIDER ist Teil der Cochrane Skin Group – Core Outcome Set Initiative, einer Initiative zur Entwicklung hochwertiger COS für die gesamte Dermatologie (34).

In einem ersten Schritt des CONSIDER-Projekts wurden mit Hilfe von systematischer Literaturrecherche, Experten- und Patienteninterviews sowie eines internationalen und multidisziplinären Delphiverfahrens die Outcome Domänen identifiziert, die im Rahmen der IAD-Messung in klinischen Studien essentiell sind: Erythem, Erosion, Mazeration, IAD-assoziierte Schmerzen und Patientenzufriedenheit (35). Die Identifizierung adäquater Messinstrumente für jede Domäne steht noch aus.

### ***Fragestellungen***

Folgende Fragestellungen wurden in der vorliegenden Arbeit im Rahmen von drei Teilprojekten untersucht:

- a. Was sind aktuelle TEWL-Referenzwerte bei gesunden Erwachsenen? Welche Unterschiede existieren bezüglich Alter, Körperstellen und Messgeräten?
- b. Wie hoch ist die Prävalenz von Intertrigo im Pflegeheimsetting in Deutschland? Welche Faktoren sind mit Intertrigo assoziiert?
- c. Welche Messinstrumente für die Domäne Erythem im Rahmen von IAD existieren? Wie sind diese Messinstrumente methodologisch zu beurteilen?

## **Teilprojekt 1 (Publikation 1)**

### ***Methoden***

Eine bestehende systematische Übersichtsarbeit (9) wurde aktualisiert. Literatur wurde systematisch mit Hilfe der Datenbanken MEDLINE und Embase durchsucht. Insgesamt wurde der Zeitraum zwischen 1947 und 13. April 2017 abgedeckt. Eingeschlossen wurden primäre Humanstudien zu quantitativen TEWL-Messungen in vivo auf gesunder Haut mit eindeutigen Angaben zu Durchschnittsalter, Messareal und Streuungsparametern, publiziert in deutscher oder englischer Sprache. Die Daten wurden pro Hautbereich erfasst und statistisch gepoolt. Zwei Altersgruppen wurden gebildet, um mögliche Unterschiede in Bezug auf das Alter festzustellen. Die verwendeten Messgeräte wurden ebenfalls erfasst, um deren Einfluss zu untersuchen. Nicht überlappende 95%-Konfidenzintervalle wurden als statistisch signifikant unterschiedlich interpretiert.

### ***Ergebnisse***

Nach Auswertung von 195 Volltexten, konnten 45 Studien zusätzlich in die Übersichtsarbeit eingeschlossen werden. Das häufigste Ausschlusskriterium war die fehlende Angabe von Streuungsparametern und TEWL-Baselinewerten. Die Ergebnisse der bestehenden (9) und neuen Analyse wurden zusammengefasst, so dass insgesamt 212 Studien in der vorliegenden Arbeit berücksichtigt werden konnten. Insgesamt wurden für 86 Hautstellen TEWL-Werte identifiziert. Der niedrigste Wert von 2,3 g/m<sup>2</sup>/h (95% KI 1,9 – 2,7) wurde an der Brust gemessen, der höchste Wert von 48,9 g/m<sup>2</sup>/h (95% KI 39,9 – 57,9) am Daumen. Die Größe der Stichprobe variierte zwischen n = 4 und n = 4013. Am häufigsten wurde am mittleren rechten Unterarm gemessen (6,8 g/m<sup>2</sup>/h (95% KI 6,5 – 7,0)). Daher wurde dieses Hautareal verwendet, um die Werte nach den unterschiedlichen Messinstrumenten miteinander zu vergleichen. Überwiegend wurde mit dem Evaporimeter (ServoMed) und dem Tewameter 210 (Courage + Khazaka) gemessen. Beide Geräte weisen ein offenes System auf. Der gepoolte TEWL-Wert für den Evaporimeter lag bei 5,1 g/m<sup>2</sup>/h (95% KI 4,8 – 5,4), für das Tewameter 210 bei 8,1 g/m<sup>2</sup>/h (95% KI 7,4 – 8,8) und für das Vapometer mit geschlossenem System bei 7,5 g/m<sup>2</sup>/h (95% KI 6,6 – 8,3).

Vergleiche zwischen den beiden Altersgruppen waren für 24 Hautareale möglich. Im Allgemeinen waren die TEWL-Werte der älteren Gruppe (> 64-Jährige) niedriger als in der jüngeren Altersgruppe (18- bis 64-Jährige). Für 13 Hautstellen waren die Unterschiede statistisch signifikant.

### ***Limitationen***

Eine Limitation ist der allgemein genutzte Begriff „gesunde Probanden“. Es ist nicht auszuschließen, dass Probanden zu einem früheren Zeitpunkt dermatologische Erkrankungen aufwiesen, die sich zum Zeitpunkt der Erhebung auf die Hautbarrierefunktion auswirkten. Eine weitere Limitation ist die mitunter nicht eindeutige Abgrenzung und Zuordnung der Messareale. Daher erfolgte die Unterscheidung der Messareale so detailliert wie möglich.

## **Teilprojekt 2 (Publikation 2)**

### ***Methoden***

Die Daten stammen aus einer deskriptiven Querschnittstudie, die zwischen September 2014 und Mai 2015 in Berlin durchgeführt wurde, mit dem Fokus die Prävalenz von dermatologischen Erkrankungen bei älteren Personen im Pflegeheimsetting zu erheben. Insgesamt wurden zehn vollstationäre Pflegeheime randomisiert ausgewählt. Pflegeheimbewohner ab 65 Jahren mit vorliegender Einwilligungserklärung wurden in die Studie eingeschlossen. Patienten am Ende ihres Lebens wurden von der Studie ausgeschlossen.

Demographische Variablen, wie Geschlecht und Alter, wurden erfasst. Hautärzte führten dermatologische Ganzkörperuntersuchungen bei den Pflegeheimbewohnern durch. Dermatologische Erkrankungen wurden anhand der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten (ICD)-10 codiert und erfasst. Begleiterkrankungen wurden systemisch nach Fachgebieten anhand ICD-10 dokumentiert.

Um die Fähigkeiten im Bereich der Aktivitäten des täglichen Lebens zu messen, wurde der Barthel-Index erfasst (36). Die Skala reicht von 0 (weitgehend pflegeabhängig) bis 100 (komplette Selbstständigkeit). Auf der Grundlage des Items „Baden/Duschen“ des Barthel-Index wurden die Pflegeheimbewohner in „unabhängig bei Baden/Duschen“ und „nicht selbstständig bei Baden/Duschen“ unterschieden. Der Barthel-Index wurde unter anderem deshalb verwendet, weil er international weit verbreitet ist und um die Stichprobe mit Stichproben anderer Arbeiten vergleichbar zu machen.

Die Pflegeheimbewohner wurden hautphysiologischen Messungen unterzogen. An den Extremitäten wurden TEWL, die Stratum Corneum Hydratation (SCH) und der pH-Wert gemessen.

Zwischen Pflegeheimbewohnern mit und ohne Intertrigo wurden Odds Ratios und Mittelwertdifferenzen berechnet. Statistisch signifikante OR oder OR kleiner 0,5 oder größer 2,0 wurden als möglicherweise assoziiert betrachtet. Wegen des explorativen Ansatzes dieser Arbeit lag der Fokus nicht auf statistische Signifikanz, sondern auf der Stärke von Assoziationen.

## ***Ergebnisse***

Zehn von insgesamt 55 kontaktierten Pflegeheimen stimmten der Teilnahme zu. Insgesamt entsprachen 811 Bewohner den Einschlusskriterien. Letztendlich konnten 223 Bewohner eingeschlossen werden, die zur Studienteilnahme schriftlich einwilligten. Im Schnitt waren die Bewohner 83,6 Jahre alt. Der Anteil an Frauen lag bei 67,7%. Der BMI lag durchschnittlich bei 25,3 kg/m<sup>2</sup>. Die Prävalenz von Intertrigo betrug 16,1% (95% KI 11,6%-21,2%). Am häufigsten betroffen war die Hautfalte unter der Brust (9,9%), gefolgt von der Leistengegend (9,4%), Achselhöhle (0,5%) und dem Bauchbereich (0,5%).

Zunehmendes Alter war mit dem Auftreten von Intertrigo (OR 1,052; 95% KI 1,004-1,102) assoziiert. Des Weiteren zeigte sich eine Assoziation zwischen Intertrigo und der Abhängigkeit von der Körperpflege in Bezug auf das Baden und Duschen (OR 3,400 (95% KI 0,438-26,414)). Übergewicht, Geschlecht und hautphysiologische Parameter waren nicht mit Intertrigo assoziiert.

## ***Limitationen***

Die Daten für diese Arbeit stammen aus einer Studie, in der nicht explizit nur Intertrigo untersucht wurde, sondern die Prävalenz aller dermatologischen Erkrankungen erhoben wurde. Die hautphysiologischen Messungen wurden standardmäßig an den Extremitäten vorgenommen und nicht an Körperstellen, die für Intertrigo prädisponiert sind. Begleiterkrankungen der Bewohner wurden systemisch nach Fachgebieten erfasst (Hierarchieebene 1, Kapitel, ICD-10) und nicht spezifiziert, daher können im Rahmen dieser Arbeit keine Aussagen zwischen Diabetes mellitus und Intertrigo getroffen werden.

Eine Stichprobenverzerrung ist nicht auszuschließen, da Unterschiede zwischen teilnehmenden und nicht-teilnehmenden Pflegeheimen existierten und Bewohner am Lebensende nicht eingeschlossen wurden.

Insgesamt wurden zehn anstatt, wie ursprünglich vorgesehen, sieben Pflegeheime in die Studie eingeschlossen, weil die Anzahl der Teilnehmer pro Einrichtung niedriger war als erwartet. Trotz diesem erhöhten Rekrutierungsaufwand waren nur 223 von 811 in Frage kommende Pflegeheimbewohner bereit an der Studie teilzunehmen, somit ist ein Non-Response-Bias nicht auszuschließen. Des Weiteren handelt es sich um eine Querschnittsstudie, Aussagen zur Kausalität sind nicht möglich.

## Teilprojekt 3 (Publikation 3)

### *Methoden*

Grundlage für das Vorgehen in dieser systematischen Übersichtsarbeit waren die COSMIN Guidelines von Prinsen et al. (37). Zunächst wurde Literatur in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE, CINAHL und CENTRAL bis einschließlich Dezember 2018 durchsucht. Die Suche beinhaltete Begriffe für die Begriffe Hautrötung, Messinstrumente, IAD oder reizende Kontaktdermatitis und Messeigenschaften. Um nach zusätzlicher Literatur zu suchen, wurden insgesamt 151 internationale IAD-Experten konsultiert.

Studien wurden eingeschlossen, die zur Entwicklung oder zur Beurteilung von Messeigenschaften oder zur Evaluation der Interpretierbarkeit eines Messinstruments für Erythem im Rahmen von IAD berichteten, unabhängig von Alter, geografischer Herkunft oder Hautfarbe. Studien wurden ausgeschlossen, wenn Erythem unabhängig von IAD gemessen wurde oder keine Informationen zu Messeigenschaften vorlagen.

Folgende Daten wurden unter anderem erfasst: Beschreibung der Messinstrumente (Zielgruppe, Nutzergruppe, verfügbare Sprachen), Merkmale der eingeschlossenen Studien (Anwender, Patienten, Setting) sowie Ergebnisse der Messeigenschaften.

Die methodologische Qualität der Studien und Instrumente wurde anhand der COSMIN-Kriterien (COnsensus-based Standards for the selection of health status Measurement INstruments) bewertet. COSMIN ist eine Initiative eines internationalen multidisziplinären Forscherteams, um mit Hilfe von Tools und Checklisten die methodologische Qualität von Studien und Messinstrumenten zu bewerten (37, 38). Folgende Messeigenschaften wurden anhand dieser Kriterien untersucht: Inhaltsvalidität, strukturelle Validität, interne Konsistenz, kulturelle Validität, Reliabilität, Messfehler, Kriteriumsvalidität, Hypothesentestung und Responsivität.

Da in den COSMIN Guidelines von Prinsen et al. (37) nicht aufgeführt, wurden folgende Mindestmaße im Rahmen dieser Arbeit ergänzt: für die Reliabilität ein Kappa Koeffizient  $\geq 0,7$ ; für den Messfehler eine prozentuale Übereinstimmung  $\geq 0,7$ ; für die Kriteriumsvalidität eine Sensitivität  $\geq 0,7$  und Spezifität  $\geq 0,7$ .

Ein Poolen der Daten sowie einer Evidenzbeurteilung nach Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE), wie von

COSMIN vorgeschlagen (37), war nicht möglich, da die Messeigenschaften für verschiedene Instrumente in unterschiedlichen Studien untersucht wurden.

## ***Ergebnisse***

Nach Screening von 1628 Studien konnten letztendlich 14 Studien in die Übersichtsarbeit aufgenommen werden, die insgesamt zehn Messinstrumente zur IAD-Beurteilung beschreiben: das Ghent-Global-IAD-Categorization-Tool (GLOBIAD) (39), das Ghent-Global-IAD-Monitoring-Tool (GLOBIAD-M) (40), das Incontinence-associated-Dermatitis-and-its-Severity-Instrument (IADS) (41), das IAD-and-its-Severity-Instrument-D (IADS-D) (42), das Incontinence-associated-Skin-Damage-Severity-Instrument (IASD.D.2) (43), das Perineal-Assessment-Tool (PAT) in englischer (44), deutscher (45, 46) und portugiesischer (47) Sprache, der Diaper-Dermatitis-Scale (DDS) (48), das deutschsprachige Inkontinenz-assozierte Dermatitis-Interventions-Tool (IADIT-D) (49, 50), das RDIC-Lac-Instrument (RDIC-Lac) (51) und der Diaper-Dermatitis-Scale-Spanish (DDS-Spanish) (52). Fünf dieser zehn Instrumente erfassten Erythem separat (GLOBIAD-M, IADS, IADS-D, IASD.D.2, DDS). Keines der untersuchten Instrumente zur IAD-Beurteilung maß ausschließlich Erythem. Inhaltsvalidität wurde in zwölf Studien untersucht. Insgesamt wurde die Inhaltsvalidität aller Instrumente als ausreichend bewertet. Reliabilität wurde in neun Studien gemessen, Messfehler und Kriteriumsvalidität jeweils in vier Studien.

Empirische Nachweise zu Messeigenschaften bei Erythem lagen für den DDS (48) und GLOBIAD-M (40) vor.

Für GLOBIAD, IADS, IADS-D, IASD.D.2 und den DDS wurden die Messeigenschaften indirekt anhand von Fotos untersucht. Für PAT, PAT-D und IADIT-D erfolgte direkte Hautbeobachtung, für GLOBIAD-M beides. Kein Instrument war einem anderen Messinstrument überlegen.

## ***Limitationen***

Die COSMIN-Kriterien sind komplex und wurden ursprünglich für die Bewertung von Patient Reported Outcomes entwickelt. Bei Erythem handelt es sich um ein Clinician Reported Outcome. Nicht alle COSMIN-Kriterien sind bei jedem klinischen Symptom wie Erythem anwendbar, auch wenn die COSMIN-Guidelines (53) explizit empfohlen werden, um Instrumente für COS auszuwählen.

# Diskussion

## *Teilprojekt 1*

Insgesamt konnten für 86 Hautareale aktuelle TEWL-Referenzwerte ermittelt werden. Die Werte sind vergleichbar mit den Werten der vorangegangenen Metaanalyse (9). Daher ist davon auszugehen, dass die vorliegenden Ergebnisse generalisierbar sind.

Die klinische Relevanz von TEWL zu interpretieren stellt eine Herausforderung dar. Sowohl zwischen den Ergebnissen der einzelnen Studien als auch intraindividuell besteht eine große Heterogenität der Werte. Es ist bekannt, dass viele Faktoren (z.B. Raumtemperatur und Luftfeuchtigkeit) TEWL beeinflussen können (54). Daher sind standardisierte Bedingungen auch eine Grundvoraussetzung zur Messung von TEWL. Es ist davon auszugehen, dass die relativen Veränderungen über die Zeit bzw. zwischen verschiedenen Interventionen relevant sind und nicht die absoluten Werte (55).

Ältere Menschen wiesen niedrigere TEWL-Werte auf als jüngere Menschen. Die Gründe dafür sind umstritten (9, 55). Mögliche Ursachen sind eine verlangsamte Proliferation der Epidermiszellen, was zu größeren Corneozyten führt, eine Verringerung des NMF und Veränderungen der interzellulären Lipide (14, 15). Hautalterungsprozesse basieren auf komplexen intrinsischen und extrinsischen Vorgängen, daher ist die klinische Relevanz dieser Ergebnisse in Bezug auf die Hautbarrierefunktion unklar.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass es keinen systematischen Unterschied zwischen offenen und geschlossenen Messgeräten existiert. Der Unterschied zwischen dem Evaporimeter mit offenem System (TEWL 5,1 g/m<sup>2</sup>/h, 95% KI 4,8–5,4) und dem Vapometer mit geschlossenem System (TEWL 7,5 g/m<sup>2</sup>/h, 95% KI 6,6–8,3) scheint nicht klinisch relevant zu sein. Somit scheinen beide Geräte für die Erfassung von TEWL gleichberechtigt geeignet zu sein.

Die fehlenden Angaben von Streuungsparametern bzw. TEWL-Baselinewerten waren der häufigste Grund, weshalb Studien in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt werden konnten. Zukünftige TEWL-Studien sollte daher in Hinblick auf die Angabe dieser Daten verbessert werden.

Mit dieser Übersichtsarbeit liegt eine aktualisierte Zusammenfassung der empirischen Evidenz zu TEWL bei gesunden Erwachsenen vor. Diese Referenzwerte sind nützlich für die Planung von Studien, die Interpretation von Ergebnissen und die Bewertung des TEWL bei dermatologischen Erkrankungen.

## **Teilprojekt 2**

Mit dieser Arbeit handelt es sich um die erste Prävalenzstudie zu Intertrigo bei Pflegeheimbewohnern in Deutschland. Jeder 6. Bewohner war von Intertrigo betroffen. Dies zeigt wie verbreitet diese Hauterkrankung im Pflegeheimsetting ist. In früheren Studien in Österreich und den Niederlanden war die Prävalenz von Intertrigo mit 4% bis 10% im vergleichbaren Setting geringer (25, 56, 57), in einer Studie in akuten Pflegeeinrichtungen in den USA mit einer Prävalenz von 40% höher (23). Die Daten dieser Arbeit mit einer Prävalenz von 16% liegen zwischen diesen Studienergebnissen. Ein großer Vorteil der vorliegenden Studie liegt in der systematischen dermatologischen Ganzkörperuntersuchung durch Dermatologen – im Gegensatz zu Österreich, den Niederlanden und den USA, wo die Untersuchungen durch Gesundheits- und Krankenpfleger/-innen erfolgten. Dadurch kam es möglicherweise zu Unterschieden in der diagnostischen Genauigkeit.

Zunehmendes Alter war statistisch signifikant mit Intertrigo assoziiert. Im Durchschnitt waren die Pflegeheimbewohner mit Intertrigo drei Jahre älter als die Bewohner ohne Intertrigo, was klinisch relevant ist. Chronologisches Altern ist der stärkste Prädiktor für den natürlichen Verlauf von Hautalterung, auch intrinsisches Altern genannt (58). Dieser intrinsische Alterungsprozess erhöht das Risiko für Hauterkrankungen (59), wie zum Beispiel Intertrigo.

Etlliche Studien zeigten, dass Übergewicht mit Intertrigo assoziiert ist (11, 16). Diese Assoziation konnte im Rahmen dieser Studie nicht gezeigt werden. Möglicherweise spielen in dieser älteren und pflegeabhängigen Population andere Faktoren eine größere Rolle. Des Weiteren war auch der Anteil an übergewichtigen Personen in der Studienpopulation wesentlich geringer als in der allgemeinen Bevölkerung. Zum Beispiel wurde im Rahmen der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland für 60- bis 79-Jährige ein durchschnittlicher BMI von 29 kg/m<sup>2</sup> angegeben (60). Der durchschnittliche BMI in der Studienpopulation der Prävalenzstudie betrug 25,3 kg/m<sup>2</sup>.

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass Pflegeheimbewohner, welche selbstständig Baden und Duschen können und nicht auf Hilfe angewiesen sind, weniger von Intertrigo betroffen sind. Dies stimmt mit den Ergebnissen einer Studie im Pflege- und Krankenhaussetting überein, in der Pflegeabhängigkeit, insbesondere in Bezug auf Hygiene, mit dem Auftreten von Intertrigo assoziiert war (21). Diese Ergebnisse decken sich auch mit Studien, die eine Assoziation zwischen trockener Haut und

Pflegeabhängigkeit zeigten (61, 62). Es scheint, dass im Pflegesetting Unabhängigkeit in der Körperpflege protektiv gegenüber Hauterkrankungen ist. Eine mögliche Erklärung ist, dass die Hautpflege im Pflegeheimsetting nicht optimal in Bezug auf die Prävention von Intertrigo ist (63). Ungeeignete Pflegeprodukte könnten zum Beispiel das Risiko für Intertrigo erhöhen. Abhängigkeit in der Körperpflege ist möglicherweise auch ein Indikator für erhöhte Anfälligkeit von dermatologischen Erkrankungen. Die Ergebnisse betonen wie wichtig ein adäquates Hautpflegeregime ist, um Hauterkrankungen wie Intertrigo vorzubeugen.

Bezüglich hautphysiologischer Parameter konnten keine Assoziationen festgestellt werden. Dies weist darauf hin, dass TEWL, SCH und pH-Wert in dieser vulnerablen Populationsgruppe limitierten diagnostischen Wert für die Risikoabschätzung von Intertrigo haben.

Die demographischen Daten dieser Arbeit sind vergleichbar mit den Daten des Statistischen Bundesamtes zur Pflegestatistik in Deutschland (27). Bei den pflegebedürftigen  $\geq 65$ -Jährigen im Jahr 2015 lag der Anteil an Frauen ebenfalls wie in dieser Arbeit bei 67,7%. Die Verteilung der Pflegestufen ist ebenfalls vergleichbar (Pflegestufe 1: 38,6% vs. 38,8% bei Pflegebedürftigen in vollstationären Heimen bundesweit; Pflegestufe 2: 40,8% vs. 39,6%; Pflegestufe 3: 18,4% vs. 20,5%). Des Weiteren sind Stichprobenmerkmale vergleichbar mit vorangegangenen Studien in vergleichbarer Population (61, 63). Auch wenn generalisierbare Aussagen bei nicht repräsentativen Stichproben nur bedingt möglich sind, ist daher davon auszugehen, dass externe Validität vorliegt.

### ***Teilprojekt 3***

Erythem stellt ein wesentliches Symptom der IAD da und wurde im Rahmen des CONSIDER-Projekts als eines der essentiellen Endpunktdomänen für klinische IAD-Studien identifiziert, welches neben den Symptomen Mazeration und Erosion die höchste Zustimmung im Delphi-Verfahren erhielt (35). Im Rahmen dieser Arbeit konnte kein IAD-Messinstrument ausfindig gemacht werden, welches ausschließlich Erythem bei IAD misst. Von den zehn Messinstrumenten zur IAD-Beurteilung, die in dieser Arbeit eingeschlossen werden konnten, erfassten lediglich fünf Instrumente Erythem separat (GLOBIAD-M, IADS, IADS-D, IASD.D.2, DDS). Bei GLOBIAD, PAT, IADIT-D, RDIC-Lac und DDS-Spanish ist Erythem nur Teil des Gesamtkonzepts. Zum Beispiel wird beim PAT der Item „Hautzustand“ nach den drei Merkmalsausprägungen „bestehender Hautdefekt

mit oder ohne Dermatitis“, „Rötung/Dermatitis mit oder ohne Pilzinfektion“ und „rein und intakt“ unterschieden.

Validität und Reliabilität sind wesentliche Kriterien um die Qualität von Messinstrumenten zu beurteilen (64). Leider werden im Rahmen von IAD zu häufig Messinstrumente verwendet, bei denen Validität und Reliabilität unklar sind (65). Instrumente, wie zum Beispiel der Perineal-Dermatitis-Grading-Scale (66), das IAD-Intervention-Tool (67) und das University-College-London/Svenska-Cellulosa-Aktiebolaget-Tool (68) konnten nicht in diese Arbeit eingeschlossen werden, da keine Messeigenschaften wie Validität oder Reliabilität angegeben wurden.

Mitunter werden auch im Rahmen von IAD Messinstrumente verwendet, bei denen Messeigenschaften bestimmt wurden, allerdings unter Verwendung unpassender Koeffizienten. Anstelle der Korrelation mit dem Goldstandard oder die Sensitivität und Spezifität zu berechnen, wurde für die Kriteriumsvalidität zum Beispiel bei IADS und IADS-D der Intraklassen-Korrelationskoeffizient angewandt. Daher konnte zum Beispiel im Rahmen dieser Arbeit für die Messinstrumente IADS, IADS-D und IASD.D.2 die Kriteriumsvalidität nur mit unzureichend bewertet werden.

Lediglich zwei Studien lieferten empirische Nachweise zu Messeigenschaften bei Erythem: Buckley et al. (48) für den DDS und Van den Bussche et al. (40) für GLOBIAD-M. Die Inhaltsvalidität als auch die interne Konsistenz des DDS wurden als ausreichend bewertet. Basierend auf den Richtlinien von Prinsen et al. (37) kann daher der DDS zur Beurteilung des Schweregrads einer unkomplizierten Windeldermatitis bei Säuglingen empfohlen werden. Da Buckley et al. die Reliabilität und Validität nur in einer kleinen Stichprobe von neun Prüfern durch indirekte Hautbeobachtung untersucht haben, sollte der DDS zukünftig weiteren testtheoretischen Qualitätsprüfungen unterzogen werden. Ebenso sollten bei GLOBIAD-M vor allem in Hinblick auf direkte Hautbeobachtung und unterschiedliche Pflegesettings weitere testtheoretische Qualitätsprüfungen durchgeführt werden.

Die Messeigenschaften wurden für verschiedene Instrumente in separaten Studien untersucht. Daher waren Vergleiche zwischen verschiedenen Studien desselben Instruments nicht möglich, somit auch keine Zusammenfassung und Bewertung der Evidenz nach dem Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) System wie in den COSMIN Guidelines von Prinsen et al. vorgeschlagen (37). Bei GRADE handelt es sich um ein System, das von einer internationalen Arbeitsgruppe, bestehend aus Leitlinienentwicklern, Klinikern und

Methodikern, erarbeitet wurde (69, 70). GRADE bietet einen strukturierten und transparenten Prozess, um relevante Endpunkte auszuwählen und zu priorisieren, um die Qualität der Evidenz in systematischen Übersichtsarbeiten und Leitlinien einzuschätzen sowie hieraus Handlungsempfehlungen abzuleiten (69, 71). Die Verwendung der gleichen Outcomes bzw. Messinstrumenten über verschiedene Studien hinweg ist eine Voraussetzung, um GRADE anzuwenden (65, 69). Daher ist es mitunter in systematischen Übersichtsarbeiten nicht möglich GRADE anzuwenden, obwohl ursprünglich vorgesehen (65, 72) – wie auch in dieser Arbeit. Die Outcomes der untersuchten Studien sind zu heterogen.

Meta-Analysen sind ein wichtiges Mittel, um Daten zu Poolen und Studienergebnisse miteinander zu vergleichen (73). Etliche von der Cochrane Skin Group veröffentlichte systematische Übersichtsarbeiten waren nicht für Meta-Analysen geeignet, auf Grund zu großer Heterogenität der Outcomes und Messinstrumente (24, 65, 74). Dies unterstreicht die Bedeutung Outcomes zu standardisieren und COS zu entwickeln, um letztendlich evidenzbasierte Empfehlungen und adäquate klinische Entscheidungen treffen zu können.

Diese Übersichtsarbeit stellt somit einen weiteren wichtigen Schritt in diesem komplexen Gesamtprozess dar, ein COS in der IAD-Forschung zu entwickeln. Somit wurden Messinstrumente für die erste der fünf essentiellen Domänen systematisch zusammengefasst und beurteilt. Mit der Festlegung einer minimalen Anzahl relevanter Endpunkte und Standardisierung der Messungen werden Studienergebnisse miteinander vergleichbar. Somit werden fundierte Ableitungen für die klinische Praxis möglich, was letztendlich zu einer besseren Versorgung von IAD-Patienten führt.

## Schlussfolgerung

- Insgesamt konnten für 86 Hautstellen TEWL-Werte identifiziert werden. Diese können als derzeit gültige Referenzwerte für die Planung von Studien und Interpretation von Studienergebnissen und Hautzuständen angesehen werden. TEWL-Werte sind abhängig von der Hautstelle. TEWL-Werte bei älteren Menschen scheinen im Vergleich mit Jüngeren niedriger zu sein. Verfügbare Evidenz dazu ist unzureichend. Kein Messgerät scheint einem anderen Messgerät überlegen zu sein. Werden TEWL-Werte gemessen, sollten diese umfassend und transparent inklusive Baselinewerten und Streuungsparametern beschrieben werden.
- Jeder sechste ältere Pflegeheimbewohner in Deutschland ist von Intertrigo betroffen. Höheres Alter scheint mit einem höheren Risiko für Intertrigo assoziiert zu sein. Pflegeheimbewohner, welche selbstständig Baden und Duschen können, scheinen weniger von Intertrigo betroffen zu sein. Der Stellenwert einer adäquaten Hautpflege durch Pflegekräfte für die Prävention und Behandlung von Intertrigo ist hoch. Strukturierte Hautpflegestrategien sind notwendig, um die Pflegekräfte dabei zu unterstützen.
- Es existieren fünf Messinstrumente, welche Erythem im Rahmen von IAD separat erfassen. Kein Instrument zur IAD-Beurteilung misst Erythem separat. Basierend auf der verfügbaren Evidenz kann derzeit kein Instrument empfohlen werden, welches die Domäne Erythem bei IAD misst. Daher ist zukünftig die Entwicklung eines neuen Instruments denkbar, das ausschließlich Erythem misst oder in Kombination mit den anderen Domänen Erosion, Mazeration, IAD-assoziierte Schmerzen und Patientenzufriedenheit.

## Literaturverzeichnis

1. Boer M, Duchnik E, Maleszka R, Marchlewicz M. Structural and biophysical characteristics of human skin in maintaining proper epidermal barrier function. *Postepy dermatologii i alergologii*. 2016;33(1):1-5.
2. Kottner J BD, Vogt A, Blume-Peytavi U. Skin health and integrity. In: A G, editor. *Innovations and Emerging Technologies in Wound Care*. Amsterdam, the Netherlands: Elsevier; 2020. p. 183- 96.
3. Rawlings A, Harding C. Moisturization and skin barrier function. *Dermatologic therapy*. 2004;17:43-8.
4. Baker H, Kligman AM. Measurement of transepidermal water loss by electrical hygrometry. Instrumentation and responses to physical and chemical insults. *Archives of dermatology*. 1967;96(4):441-52.
5. Steiner M, Aikman-Green S, Prescott GJ, Dick FD. Side-by-side comparison of an open-chamber (TM 300) and a closed-chamber (Vapometer) transepidermal water loss meter. *Skin Res Technol*. 2011;17(3):366-72.
6. De Paepe K, Houben E, Adam R, Wiesemann F, Rogiers V. Validation of the VapoMeter, a closed unventilated chamber system to assess transepidermal water loss vs. the open chamber Tewameter. *Skin Res Technol*. 2005;11(1):61-9.
7. Tagami H, Kobayashi H, Zhen XS, Kikuchi K. Environmental effects on the functions of the stratum corneum. *J Investig Dermatol Symp Proc*. 2001;6(1):87-94.
8. Kligman AM. Corneobiology and corneotherapy--a final chapter. *Int J Cosmet Sci*. 2011;33(3):197-209.
9. Kottner J, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U. Transepidermal water loss in young and aged healthy humans: a systematic review and meta-analysis. *Arch Dermatol Res*. 2013;305(4):315-23.
10. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Intrinsic and extrinsic factors in skin ageing: a review. *Int J Cosmet Sci*. 2008;30(2):87-95.
11. Black JM, Gray M, Bliss DZ, Kennedy-Evans KL, Logan S, Baharestani MM, Colwell JC, Goldberg M, Ratliff CR. MASD part 2: incontinence-associated dermatitis and intertriginous dermatitis: a consensus. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2011;38(4):359-70; quiz 71-2.
12. Warner RR, Stone KJ, Boissy YL. Hydration disrupts human stratum corneum ultrastructure. *The Journal of investigative dermatology*. 2003;120(2):275-84.
13. Chang AL, Wong JW, Endo JO, Norman RA. Geriatric dermatology review: Major changes in skin function in older patients and their contribution to common clinical challenges. *Journal of the American Medical Directors Association*. 2013;14(10):724-30.
14. Boireau-Adamezyk E, Baillet-Guffroy A, Stamatias GN. Age-dependent changes in stratum corneum barrier function. *Skin Res Technol*. 2014;20(4):409-15.
15. Rawlings AV. The Stratum Corneum and Aging. In: Farage MA, Miller KW, Maibach HI, editors. *Textbook of Aging Skin*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2010. p. 55-75.
16. Janniger CK, Schwartz RA, Szepletowski JC, Reich A. Intertrigo and common secondary skin infections. *Am Fam Physician*. 2005;72(5):833-8.
17. Kottner J, Blume-Peytavi U, Lohrmann C, Halfens R. Associations between individual characteristics and incontinence-associated dermatitis: a secondary data analysis of a multi-centre prevalence study. *International journal of nursing studies*. 2014;51(10):1373-80.

18. Kalra MG, Higgins KE, Kinney BS. Intertrigo and secondary skin infections. *Am Fam Physician*. 2014;89(7):569-73.
19. Wang X, Zhang Y, Zhang X, Zhao X, Xian H. Incidence and risk factors of incontinence-associated dermatitis among patients in the intensive care unit. *Journal of clinical nursing*. 2018;27(21-22):4150-7.
20. Gray M, Giuliano KK. Incontinence-Associated Dermatitis, Characteristics and Relationship to Pressure Injury: A Multisite Epidemiologic Analysis. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing : official publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society*. 2018;45(1):63-7.
21. Kottner J, Everink I, van Haastregt J, Blume-Peytavi U, Schols J. Prevalence of intertrigo and associated factors: A secondary data analysis of four annual multicentre prevalence studies in the Netherlands. *International journal of nursing studies*. 2020;104:103437.
22. Bliss DZ, Zehrer C, Savik K, Smith G, Hedblom E. An economic evaluation of four skin damage prevention regimens in nursing home residents with incontinence: economics of skin damage prevention. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing : official publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society*. 2007;34(2):143-52; discussion 52.
23. Arnold-Long M, Johnson E. Epidemiology of Incontinence-Associated Dermatitis and Intertriginous Dermatitis (Intertrigo) in an Acute Care Facility. *Journal of wound, ostomy, and continence nursing : official publication of The Wound, Ostomy and Continence Nurses Society*. 2019;46(3):201-6.
24. Beeckman D, Van Damme N, Schoonhoven L, Van Lancker A, Kottner J, Beele H, Gray M, Woodward S, Fader M, Van den Bussche K, Van Hecke A, De Meyer D, Verhaeghe S. Interventions for preventing and treating incontinence-associated dermatitis in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;11:Cd011627.
25. Lohrmann C. Europäische Pflegequalitätserhebung 8. April 2014. Institut für Pflegewissenschaft, Medizinische Universität Graz. 2014.
26. Pflegestatistik 2017. Pflege im Rahmen der Pflegeversicherung Deutschlandergebnisse. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt (Destatis); 2020.
27. Pflegestatistik 2015. Pflege im Rahmen der Pflegeversicherung Deutschlandergebnisse. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt; 2017.
28. Sonnenburg A, Schröder A. Pflegewirtschaft in Deutschland. Entwicklung der Pflegebedürftigkeit und des Bedarfs an Pflegepersonal bis 2035. GWS mbH Osnabrück. 2019.
29. Lahmann N, Tannen A, Kottner J, Schmitz G, Kuntz S, Raeder K, Centmayer R, Ludwig O, Fehling P, Kühn V, Supplieth J, Klemm M, Lichtenfeld A, Dassen T. Pflegeprobleme in Deutschland. Ergebnisse von 15 Jahren Forschung in Pflegeheimen und Kliniken 2001–2015. Charité – Universitätsmedizin Berlin. 2015.
30. Kottner J, Surber C. Skin care in nursing: A critical discussion of nursing practice and research. *International journal of nursing studies*. 2016;61:20-8.
31. Voegeli D. Prevention and management of moisture-associated skin damage. *Nursing standard (Royal College of Nursing (Great Britain))* : 1987). 2019;34(2):77-82.
32. Williamson PR, Altman DG, Blazeby JM, Clarke M, Devane D, Gargon E, Tugwell P. Developing core outcome sets for clinical trials: issues to consider. *Trials*. 2012;13:132.
33. Van den Bussche K, De Meyer D, Van Damme N, Kottner J, Beeckman D. CONSIDER - Core Outcome Set in IAD Research: study protocol for establishing a core set of outcomes and measurements in incontinence-associated dermatitis research. *J Adv Nurs*. 2017;73(10):2473-83.

34. Cochrane Skin - Core Outcome Set Initiative 2020 [Available from: <http://cs-cousin.org>].
35. Van den Bussche K, Kottner J, Beele H, De Meyer D, Dunk AM, Ersser S, Lange T, Petrovic M, Schoonhoven L, Smet S, Van Damme N, Verhaeghe S, Van Hecke A, Beeckman D. Core outcome domains in incontinence-associated dermatitis research. *J Adv Nurs*. 2018;74(7):1605-17.
36. Mahoney FI, Barthel DW. FUNCTIONAL EVALUATION: THE BARTHEL INDEX. *Maryland state medical journal*. 1965;14:61-5.
37. Prinsen CAC, Mokkink LB, Bouter LM, Alonso J, Patrick DL, de Vet HCW, Terwee CB. COSMIN guideline for systematic reviews of patient-reported outcome measures. *Qual Life Res*. 2018;27(5):1147-57.
38. Terwee CB, Prinsen CA, Chiarotto A, de Vet HCW, Bouter LM, Alonso J, Westerman MJ, Patrick DL, Mokkink LB. COSMIN methodology for assessing the content validity of PROMs. 2018.
39. Beeckman D, Van den Bussche K, Alves P, Arnold Long MC, Beele H, Ciprandi G, Coyer F, de Groot T, De Meyer D, Deschepper E, Dunk AM, Fourie A, Garcia-Molina P, Gray M, Iblasi A, Jelnes R, Johansen E, Karadag A, Leblanc K, Kis Dadara Z, Meaume S, Pokorna A, Romanelli M, Ruppert S, Schoonhoven L, Smet S, Smith C, Steininger A, Stockmayr M, Van Damme N, Voegeli D, Van Hecke A, Verhaeghe S, Woo K, Kottner J. Towards an international language for incontinence-associated dermatitis (IAD): design and evaluation of psychometric properties of the Ghent Global IAD Categorization Tool (GLOBIAD) in 30 countries. *Br J Dermatol*. 2018;178(6):1331-40.
40. Van den Bussche K, Verhaeghe S, Van Hecke A, Beeckman D. The Ghent Global IAD Monitoring Tool (GLOBIAD-M) to monitor the healing of incontinence-associated dermatitis (IAD): Design and reliability study. *Int Wound J*. 2018;15(4):555-64.
41. Borchert K, Bliss DZ, Savik K, Radosevich DM. The incontinence-associated dermatitis and its severity instrument: development and validation. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2010;37(5):527-35.
42. Bliss DZ, Hurlow J, Cefalu J, Mahlum L, Borchert K, Savik K. Refinement of an instrument for assessing incontinent-associated dermatitis and its severity for use with darker-toned skin. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2014;41(4):365-70.
43. Bliss DZ, Gurvich OV, Hurlow J, Cefalu JE, Gannon A, Wilhems A, Wiltzen KR, Gannon E, Lee H, Borchert K, Trammel SH. Evaluation of Validity and Reliability of a Revised Incontinence-Associated Skin Damage Severity Instrument (IASD.D.2) by 3 Groups of Nursing Staff. *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2018;45(5):449-55.
44. Nix DH. Validity and reliability of the Perineal Assessment Tool. *Ostomy Wound Manage*. 2002;48(2):43-6, 8-9.
45. Jukic-Puntigam M, Steininger A, Urban W, Müller G. The inter-rater reliability of the German version of the Perineal Assessment Tool (PAT-D). A tool for nurses to assess the risk of Incontinence Associated Dermatitis (IAD). *Pflegewissenschaft*. 2011;13(11):590-6.
46. Steininger A, Jukic-Puntigam M, Urban W, Müller G. Übersetzung, Anpassung und Prüfung der Inhaltsvalidität des Instruments "Perineales Assessment Tool" (PAT). *ProCare*. 2011;16(4):11-6.
47. Brandão ACMAG, Gambin CC, Majado CA, Kunitake N, Alexandre NMC, Dantas SRPE. Adaptation of "Perineal Assessment Tool" for Brazilian culture. *Revista Estima*. 2018;16(1).
48. Buckley BS, Mantaring JB, Dofitas RB, Lapitan MC, Monteagudo A. A New Scale for Assessing the Severity of Uncomplicated Diaper Dermatitis in Infants: Development and Validation. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(6):632-9.

49. Braunschmidt B, Muller G, Jukic-Puntigam M, Steininger A. The inter-rater reliability of the incontinence-associated dermatitis intervention tool-D (IADIT-D) between two independent registered nurses of nursing home residents in long-term care facilities. *J Nurs Meas.* 2013;21(2):284-95.
50. Steininger A. As Delphi-study to validate the German incontinence associated dermatitis intervention tool (IADIT-D). *Pflegewissenschaft.* 2012;14(2):85-92.
51. Garcia Hernandez MN, Garcia Moreno V, Mahtani Chugani V, Garcia Andres MC. [Construction of an Instrument of Risk Assessment and Injury Severity for the Diaper Area in Infants: RDIC-Iac]. *Rev Enferm.* 2017;40(4):20-6.
52. Garcia Molina P. Diaper dermatitis scale\_Spanish. Unpublished work. 2018.
53. Prinsen CA, Vohra S, Rose MR, Boers M, Tugwell P, Clarke M, Williamson PR, Terwee CB. How to select outcome measurement instruments for outcomes included in a "Core Outcome Set" - a practical guideline. *Trials.* 2016;17(1):449.
54. Honari G, Maibach H. Chapter 1 – skin structure and function. In: Maibach H, Honari G, editors. *Applied Dermatotoxicology.* Boston: Academic Press; 2014. p. 1-10.
55. Kottner J, Vogt A. Transepidermal water loss. In: Baran R, Maibach H, editors. *Textbook of Cosmetic Dermatology.* 5. Boca Raton: CRC Press; 2017. p. 28-31.
56. Halfens RJG, Meesterberends E, Neyens JCL, Rondas AALM, Rijcken S, Wolters S, Schols JMGA. Landelijke Prevalentiemeting Zorgproblemen - Rapportage resultaten 2015. Universiteit Maastricht, CAPHRI, Department of Health Service Research. 2015.
57. Halfens RJ, Meesterberends E, van Nie-Visser NC, Lohrmann C, Schonherr S, Meijers JM, Hahn S, Vangelooven C, Schols JM. International prevalence measurement of care problems: results. *Journal of advanced nursing.* 2013;69(9):e5-17.
58. Trojahn C, Dobos G, Lichterfeld A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Characterizing facial skin ageing in humans: disentangling extrinsic from intrinsic biological phenomena. *Biomed Res Int.* 2015;2015:318586.
59. Blume-Peytavi U, Kottner J, Sterry W, Hodin MW, Griffiths TW, Watson RE, Hay RJ, Griffiths CE. Age-Associated Skin Conditions and Diseases: Current Perspectives and Future Options. *Gerontologist.* 2016;56 Suppl 2:S230-42.
60. Mensink GB, Schienkiewitz A, Haftenberger M, Lampert T, Ziese T, Scheidt-Nave C. [Overweight and obesity in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz.* 2013;56(5-6):786-94.
61. Lichterfeld-Kottner A, Lahmann N, Blume-Peytavi U, Mueller-Werdan U, Kottner J. Dry skin in home care: A representative prevalence study. *Journal of Tissue Viability.* 2018.
62. Lichterfeld A, Lahmann N, Blume-Peytavi U, Kottner J. Dry skin in nursing care receivers: A multi-centre cross-sectional prevalence study in hospitals and nursing homes. *Int J Nurs Stud.* 2016;56:37-44.
63. Kottner J, Boronat X, Blume-Peytavi U, Lahmann N, Suhr R. The epidemiology of skin care provided by nurses at home: a multicentre prevalence study. *J Adv Nurs.* 2015;71(3):570-80.
64. Kimberlin CL, Winterstein AG. Validity and reliability of measurement instruments used in research. *American journal of health-system pharmacy : AJHP : official journal of the American Society of Health-System Pharmacists.* 2008;65(23):2276-84.
65. Schmitt J, Deckert S, Alam M, Apfelbacher C, Barbaric J, Bauer A, Chalmers J, Chosidow O, Delamere F, Doney E, Eleftheriadou V, Grainge M, Johannsen L, Kottner J, Le Cleach L, Mayer A, Pinart M, Prescott L, Prinsen CA, Ratib S, Schlager JG, Sharma M, Thomas KS, Weberschock T, Weller K, Werner RN, Wild T, Wilkes SR, Williams HC.

- Report from the kick-off meeting of the Cochrane Skin Group Core Outcome Set Initiative (CSG-COUSIN). *The British journal of dermatology*. 2016;174(2):287-95.
66. Brown DS. Perineal dermatitis: can we measure it? *Ostomy Wound Manage*. 1993;39(7):28-30, 1.
  67. Junkin J, Selekof JL. Beyond "diaper rash": Incontinence-associated dermatitis: does it have you seeing red? *Nursing*. 2008;38(11 Suppl):56hn1-10; quiz 56hn10-1.
  68. Clarke-O'Neill S, Farbroth A, Lagerstedt Eidrup ML, Cottenden A, Fader M. Is it Feasible to Use Incontinence-Associated Dermatitis Assessment Tools in Routine Clinical Practice in the Long-term Care Setting? *J Wound Ostomy Continence Nurs*. 2015;42(4):379-88.
  69. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, Schünemann HJ. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ (Clinical research ed)*. 2008;336(7650):924-6.
  70. Kunz R, Burnand B, Schünemann HJ. [The GRADE System. An international approach to standardize the graduation of evidence and recommendations in guidelines]. *Der Internist*. 2008;49(6):673-80.
  71. Langer G, Meerpohl JJ, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann H. [GRADE guidelines: 1. Introduction - GRADE evidence profiles and summary of findings tables]. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 2012;106(5):357-68.
  72. Roekevisch E, Spuls PI, Kuester D, Limpens J, Schmitt J. Efficacy and safety of systemic treatments for moderate-to-severe atopic dermatitis: a systematic review. *The Journal of allergy and clinical immunology*. 2014;133(2):429-38.
  73. Sacks HS, Berrier J, Reitman D, Ancona-Berk VA, Chalmers TC. Meta-analyses of randomized controlled trials. *The New England journal of medicine*. 1987;316(8):450-5.
  74. Eleftheriadou V, Thomas KS, Whitton ME, Batchelor JM, Ravenscroft JC. Which outcomes should we measure in vitiligo? Results of a systematic review and a survey among patients and clinicians on outcomes in vitiligo trials. *The British journal of dermatology*. 2012;167(4):804-14.

## **Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Sabrina Gabriel, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Feuchtigkeitsbedingte Hautschäden und Hautbarriere im Alter“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

---

Sabrina Gabriel  
Doktorandin

## Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Sabrina Gabriel hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Akdeniz M\*, **Gabriel S\***, Lichterfeld-Kottner A, Blume-Peytavi U, Kottner J, Transepidermal water loss in healthy adults: a systematic review and meta-analysis update, British Journal of Dermatology, 2018.

\*geteilte Erstautorenschaft

Beitrag im Einzelnen: Abstract- und Volltext-Screening der identifizierten Literatur, Datenextraktion, wesentliche Mitwirkung an der statistischen Auswertung, Interpretation der Daten und Synthese der Ergebnisse, Erstellen aller Abbildungen und Tabellen in Zusammenarbeit mit M. Akdeniz, wesentliche Mitwirkung beim Schreiben der Publikation, einschließlich Einreichung und Revision des Manuskriptes.

Publikation 2: **Gabriel S**, Hahnel E, Blume-Peytavi U, Kottner J, Prevalence and associated factors of intertrigo in aged nursing home residents: a multi-center cross-sectional prevalence study, BMC Geriatrics, 2019.

Beitrag im Einzelnen: Statistische Auswertung, Erstellung aller Tabellen, Interpretation der Daten, Federführung beim Schreiben der Publikation, einschließlich Einreichung und Revision des Manuskriptes.

Publikation 3: De Meyer D, **Gabriel S**, Kottner J, Van Damme N, Van den Bussche K, Verhaeghe S, Van Hecke A, Beeckman D, Outcome measurement instruments for erythema associated with incontinence-associated dermatitis, Journal of Advanced Nursing, 2019.

Beitrag im Einzelnen: Volltext-Screening der identifizierten Literatur, Bewertung der methodologischen Qualität der Studien und Instrumente anhand der COSMIN-Kriterien, Datenextraktion, Erstellen aller Tabellen in Zusammenarbeit mit D. De Meyer, Revision des Manuskriptes.

Datum

---

Sabrina Gabriel  
Doktorandin

## Druckexemplare der ausgewählten Publikationen

Publikation 1:

Akdeniz M\*, **Gabriel S\***, Lichterfeld-Kottner A, Blume-Peytavi U, Kottner J.  
Transepidermal water loss in healthy adults: a systematic review and meta-analysis  
update. Br J Dermatol. 2018;179(5):1049-1055.

\*geteilte Erstautorenschaft

<https://doi.org/10.1111/bjd.17025>

Impact Factor: 6,714 (2018)

Publikation 2:

**Gabriel S**, Hahnel E, Blume-Peytavi U, Kottner J. Prevalence and associated factors of intertrigo in aged nursing home residents: a multi-center cross-sectional prevalence study. BMC Geriatr. 2019;19(1):105.

<https://doi.org/10.1186/s12877-019-1100-8>

Impact Factor: 3,077 (2019)

Publikation 3:

De Meyer D, **Gabriel S**, Kottner J, Van Damme N, Van den Bussche K, Verhaeghe S, Van Hecke A, Beeckman D, Outcome measurement instruments for erythema associated with incontinence-associated dermatitis: Systematic review. J Adv Nurs. 2019;75:2393–2417.

<https://doi.org/10.1111/jan.14102>

Impact Factor: 2,561 (2019)

## **Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## Publikationsliste

### Originalarbeiten

Akdeniz M\*, **Gabriel S\***, Lichterfeld-Kottner A, Blume-Peytavi U, Kottner J. Transepidermal water loss in healthy adults: a systematic review and meta-analysis update. *Br J Dermatol.* 2018;179(5):1049-1055.

\*geteilte Erstautorenschaft

**Gabriel S**, Hahnel E, Blume-Peytavi U, Kottner J. Prevalence and associated factors of intertrigo in aged nursing home residents: a multi-center cross-sectional prevalence study. *BMC Geriatr.* 2019;19(1):105.

De Meyer D, **Gabriel S**, Kottner J, Van Damme N, Van den Bussche K, Verhaeghe S, Van Hecke A, Beeckman, D. Outcome measurement instruments for erythema associated with incontinence-associated dermatitis: Systematic review. *J Adv Nurs.* 2019;75:2393–2417.

### Vorträge

**Gabriel S**, Hahnel E, Blume-Peytavi U, Kottner J. Prävalenz und assoziierte Faktoren der Intertrigo bei Pflegeheimbewohnern in Deutschland. Eine multizentrische deskriptive Querschnittsstudie. Deutscher Wund- und Bremer Pflegekongress (DEWU), Bremen, 2019.

De Meyer D, **Gabriel S**, Kottner J, Van Damme N, Van den Bussche K, Verhaeghe S, Van Hecke A, Beeckman, D. Instrumente zur Messung von Erythemen bei Inkontinenz-assoziiertes Dermatitis: eine systematische Übersichtsarbeit. Deutscher Wund- und Bremer Pflegekongress (DEWU), Bremen, 2019.

## **Danksagung**

An dieser Stelle möchte ich mich bei all denen bedanken, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. rer. cur. Jan Kottner für die Überlassung dieses interessanten Themas, seiner hervorragenden und engagierten Betreuung, seinem Enthusiasmus für die Wissenschaft, anregenden Diskussionen sowie seinem unentwegten Ansporn. Jede Phase dieser Arbeit wurde von ihm intensiv, professionell und vertrauensvoll begleitet.

Ein großer Dank gebührt Frau Prof. Dr. med. Ulrike Blume-Peytavi für die Möglichkeit meine Dissertation durchzuführen, den jederzeit gewährten wertvollen Input sowie ihrer fachlichen Expertise.

Außerdem danke ich allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Clinical Research Center for Hair and Skin Science für ihre Hilfsbereitschaft und die kollegiale Zusammenarbeit, insbesondere Frau Dr. med. Merve Akdeniz, Frau Anna Lechner und Frau Tsenka Tomova-Simitchieva danke ich für den wertvollen wissenschaftlichen Austausch, ihre Unterstützung und Motivation.

Ich danke Frau Dorien De Meyer für eine bereichernde, konstruktive und unkomplizierte Zusammenarbeit über die große Distanz hinweg.

Ein großes Dankeschön gilt meiner Familie für ihre Unterstützung und Zuversicht. Insbesondere danke ich meinem Freund Markus – für seine Kraft, Ruhe und Vertrauen.