

Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen und Arzneimitteln

AWMF-Register-Nr.: 013-018, 2019

Schlagworte: Epikutantest; Indikationen; Technik; Einflussfaktoren;
Nebenwirkungen; patch testing; indications; technique;
influencing factors; adverse reactions

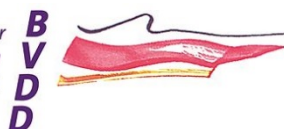
Zitation der Leitlinie: AWMF-S3-Leitlinie. Durchführung des
Epikutantests mit Kontaktallergenen und
Arzneimitteln. 2019

Stand: 20.03.2019

Gültig bis: 31.12.2021



Berufsverband der
Deutschen **Dermatologen**
e. V.



Inhaltsverzeichnis

Tabellenverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Abkürzungen.....	VI
1 Empfehlungen.....	1
2 Klinische Einleitung	1
3 Hintergrundtexte mit Empfehlungen.....	1
3.1 Kapitel 1: Anamnese und Aufklärung des Patienten – Expertenkonsens.....	2
3.2 Kapitel 2: Indikation zur Epikutantestung – 1. Schlüsselfrage.....	3
3.3 Kapitel 3: Auswahl und Applikation von Testsubstanzen (inkl. Testung mit nichtzugelassenen Substanzen/Eigensubstanzen) – Expertenkonsens.....	12
3.4 Kapitel 4: Testort, Applikationszeitpunkt, Expositionsdauer und Ablesezeitpunkte – 2. Schlüsselfrage	15
3.5 Kapitel 5: Ablesung der Testung und Interpretation von Testreaktionen (insbesondere auch negative und fragliche Testreaktionen, sowie Problemallergene) – Expertenkonsens	20
3.6 Kapitel 6: Diagnostische Validität: Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte; Reproduzierbarkeit– 3. Schlüsselfrage.....	29
3.7 Kapitel 7: Allergentestmenge, Konzentration, Kammergröße und Kammerbefüllung – Expertenkonsens	41
3.8 Kapitel 8: Einfluss von patientenseitigen Einflüssen	46
3.8.1 Zyklusabhängigkeit – 4. Schlüsselfrage	46
3.8.2 Interferenz von Medikamenten mit Epikutantestreaktionen – 5. Schlüsselfrage	48
3.9 Kapitel 9: Exogene Einflüsse (Temperatur, Jahreszeit, Klima) – Expertenkonsens.....	58
3.10 Kapitel 10: Abriss-Epikutantest – Expertenkonsens.....	63
3.11 Kapitel 11: Risiken und Nebenwirkungen – 6. Schlüsselfrage	70
3.12 Kapitel 12: Testung bei besonderen Personengruppen (Kinder, Schwangere, Immunsupprimierte) – Expertenkonsens	77
3.13 Kapitel 13: Abschließende Patienteninformation und Allergiepass – Expertenkonsens.....	82
4 Implementierung	84
4.1 Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen	84
4.2 Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren	85
5 Limitationen der Leitlinie	86
6 Forschungsbedarf	86
7 Informationen zu dieser Leitlinie	86
7.1 Projektdaten	86
7.2 Expertenkommission und Methodengruppe	87

7.3	Hinweise zur Anwendung von Leitlinien	89
7.4	Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie	89
7.5	Beteiligung von Interessengruppen	90
7.6	Finanzierung	90
7.7	Umgang mit Interessenkonflikten.....	90
8	Methodik	91
9	Referenzen numerisch	92

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Indikation zur Epikutantestung.....	4
Tabelle 2: Indikation zur Epikutantestung bei Arzneimittelreaktionen.....	6
Tabelle 3: Kategorisierung von Epikutantestreaktionen nach morphologischen Kriterien mit teils impliziter, teils expliziter Interpretation als allergisch, irritativ oder unklarer Genese, nach der DKG [Schnuch et al. 2008] ¹ bzw. ICDRG, zitiert nach [Lindberg & Matura 2011] ⁷⁴	21
Tabelle 4: Zusammenfassung von Studien zu Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten (weitere Kommentare siehe Text) mit verschiedenen Außenkriterien	31
Tabelle 5: Konkordanz bei synchroner Applikation von 10 wichtigen Allergenen der Standardreihe [Uter et al. 2002] ⁸⁹	36
Tabelle 6: Nach Herstellerangaben optimale Kammerbefüllung (Menge der Testpräparation: Spalte 3 und 4) kommerziell verfügbarer Testkammersysteme.	42
Tabelle 7: Hinweise auf Interferenz von Medikamentengruppen mit Epikutantestreaktionen.....	48
Tabelle 8: Eliminationshalbwertszeiten exemplarischer H1-Rezeptorantagonisten [Anonymus, Fachinfoservice 2016] ²⁰⁸	54
Tabelle 9: Problemallergene (niedriger Reaktionsindex, hohe Positivity Ratio) nach [Geier et al. 2010] ²⁴⁶	59
Tabelle 10: Protokoll zur Durchführung des Abriss-Epikutantests (übersetzt nach [Dickel et al. 2004] ²⁷⁵); bildliche Darstellung in [Dickel et al. 2011] ²⁹⁶	64
Tabelle 11: Validitätsschätzer beim Abriss-Epikutantest für Nickelsulfat 5,0 % Vas., Kaliumdichromat 0,5 % Vas. und Wollwachsalkohole 30 % Vas.....	66
Tabelle 12: Potentielle Risiken und Nebenwirkungen der Epikutantestung	74
Tabelle 13: Mitglieder der Expertenkommission und Methodengruppe.....	87

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der Epikutantestung. *1. Ablesung alternativ -bei eingeschränkter Sensitivität-: an d1; **2. Ablesung an d3 (alternativ an d4); ***3. Ablesung d8-d10..... 18

Abkürzungen

AGEP	Akute Generalisierte Exanthematische Pustulose
AE	atopisches Ekzem
APT	Atopie-Patchtest
CART	Classification and Regression Tree (CART)
CM	Compositae-Mix
DKG	Deutsche Kontaktallergie-Gruppe
DM	Duftstoff-Mix
DRESS	Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms
DTH	delayed type hypersensitivity
EA	Ethylacrylat
EAACI	European Academy of Allergy and Clinical Immunology
ECT	Epikutantest
ECVAM	European Centre for the Validation of Alternative Methods
EECDRG	European Environmental and Contact Dermatitis Research Group
EEM	Erythema exsudativum multiforme
EGDEMA	Ethylenglycol-dimethacrylat
ENDA	European Network on Drug Allergy
ESCD	European Society of Contact Dermatitis
HEA	Hydroxyethylacrylate
HEMA	Hydroxyethylmethacrylat
HICC	Hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde
HIV	Humane Immundefizienz-Virus
HLA	humanes Leukozytenantigen
HPA	Hydroxypropylacrylate
HSR	Hypersensitivitätsreaktion
ICDRG	International Contact Dermatitis Research Group
IPPD	N-Isopropyl-N'-phenyl-p-phenylendiamin
IVDK	Informationsverbund Dermatologischer Kliniken
KI	Konfidenzintervall
LDF	Laser-Doppler-Flowmetrie
MBT	Mercaptobenzothiazol
MCI	Chlormethylisothiazolinon
MI	Methylisothiazolinon

NPV	negativ prädiktiver Wert
NSAID	Non steroidal anti-inflammatory drugs
OCEBM	Oxford Center for Evidence-based Medicine
QR	Quick response
PPD	Paraphenylendiamin
PPV	positiv prädiktiver Wert
PTBC	p-tertiäres-Butylcatechol
PTBPF	p-tert-Butylphenol-Formaldehydharz
PUT	Provocative Use Test
ROAT	Repetitiver Offener AnwendungsTest
SDRIFE	Symmetrical Drug Related Intertriginous and Flexural Exanthema
SL	Sesquiterpenlacton
SLS	Natriumlaurylsulfat (engl.: Sodium lauryl sulfate)
SJS	Stevens-Johnson-Syndrom
TBC	Tuberkulose
TEN	Toxisch Epidermale Nekrolyse
TEWL	transepidermaler Wasserverlust

1 Empfehlungen

Im Text der Leitlinie werden alle Empfehlungen durch Boxen hervorgehoben. Es werden immer die Konsensstärke sowie die Empfehlungsstärken angegeben. Die Evidenzgrundlage im Falle von evidenz- und konsensusbasierten Empfehlungen wird jeweils eindeutig unterhalb der Box zitiert.

Empfehlungsstärken – Wortwahl und Symbolik

Empfehlungsgrad	Syntax	Symbol
starke Empfehlung	wird empfohlen	↑↑
Empfehlung	kann empfohlen werden	↑
Empfehlung offen	kann erwogen werden	0
negative Empfehlung	wird nicht empfohlen	↓

2 Klinische Einleitung

[Die Hintergrundtexte beinhalten alle relevanten Informationen.]

3 Hintergrundtexte mit Empfehlungen

In der vorliegenden Leitlinie werden die Begriffe Hapten und Kontaktallergen synonym verwendet, unbeschadet der Tatsache, dass in vivo das immunologisch wirksame Kontaktallergen erst durch Bindung des Haptens an körpereigene Proteine entsteht.

3.1 Kapitel 1: Anamnese und Aufklärung des Patienten – Expertenkonsens

Mahler (Koordinatorin), John (ABD), Pleschka (DAAB), Portisch (Assistenzpersonal)

Statement	Zustimmung
Vor jeder Epikutantestung ist eine eingehende Anamneseerhebung durch einen allergologisch geschulten Arzt notwendig als Grundlage für eine individuelle Testung.	Starker Konsens (100 %)

Die Anamnese muss wenigstens Informationen zu bestehenden Beschwerden (Lokalisation der Hauterscheinungen, zeitlichem Verlauf), arbeitsplatzbezogenen und außerberuflichen Expositionen (Irritantien und möglichen Allergen-Kontakten), atopischer Diathese, vorbestehenden (Haut)erkrankungen und (Begleit)Medikation erfassen. Dabei können berufsspezifische Anamneseauxilia hilfreich sein [Schnuch et al. 2008]¹. Basierend auf den anamnestischen Angaben wird das patienteneigene, individuelle Testprogramm nach der ärztlichen Praxis zusammengestellt [Schnuch et al. 2008; Johansen et al. 2015; Geier et al. 2009; Mahler 2013]^{1,2,3,4}, wobei eine Berücksichtigung der publizierten Empfehlungen der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) sinnvoll ist (siehe Homepage der DKG: dkg.ivdk.org/).

Statement	Zustimmung
Jeder Patient muss vor der Testung über den Zweck, den Ablauf und mögliche Risiken und Nebenwirkungen (Kapitel 11, Tabelle 12) des Epikutantests sowie über die relevanten datenschutzrechtlichen Bedingungen aufgeklärt werden, am besten schriftlich.	Starker Konsens (100 %)

Literaturhinweis: Mahler et al. 2017⁵

Das Einverständnis zur Durchführung des Tests und zur weiteren Verwendung der Daten muss vor der Testung eingeholt werden. Eine Dokumentation des Aufklärungsgesprächs ist dringend zu empfehlen (insbesondere im Hinblick auf die Beweislastverteilung nach § 630h Abs. 2 BGB) und es ist dem Patienten eine Kopie der schriftlichen Aufklärung sowie der unterschriebenen Einwilligungserklärung auszuhändigen (§ 630e Abs. 2 BGB) [Mahler et al. 2017]⁵. Eine Empfehlung der DKG zur schriftlichen Aufklärung und Einverständniserklärung findet sich auf der Homepage der DKG (https://dkg.ivdk.org/dok/Patientenaufklaerung_ECT_Patchtest_2017_10_30.pdf, zuletzt aufgerufen 10.1.2019).

Literatur

Geier J, Krautheim A, Lessmann H. Allergologische Diagnostik und aktuelle Allergene in der Berufsdermatologie. *Hautarzt* 2009; 60: 708-17.

Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015; 73: 195-221.

Mahler V. Epikutantests mit patienteneigenen und zugelassenen Testsubstanzen. *Dtsch Dermatol* 2013; 61: 295-301.

Mahler V, Dickel H, Diepgen TL, et al. Stellungnahme der Deutschen Kontaktallergie- Gruppe (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zu haftungsrechtlichen Konsequenzen bei der Epikutantestung mit patienteneigenem Material. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15: 202-204.

Schnuch A, Aberer W, Agathos M et al. Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 770-5.

3.2 Kapitel 2: Indikation zur Epikutantestung – 1. Schlüsselfrage

Becker (DKG), Kreft (DKG), Spornraft-Ragaller (DKG), Werfel (DGAKI)

Der Epikutantest (ECT) untersucht durch die kontrollierte Applikation von Kontaktallergenen unter standardisierten Bedingungen, ob eine spezifische verzögerte Immunreaktion gegen das jeweilige Allergen auslösbar ist. Hierbei wird eine Kontaktsensibilisierung in Form einer umschriebenen immunologisch bedingten Ekzemreaktion nachgewiesen. Aus dem Nachweis der Sensibilisierung kann bei hierzu passender Anamnese und Klinik auf die Verursachung einer entzündlichen Reaktion der Haut und Schleimhäute durch den Kontakt zu dem betreffenden Allergen geschlossen werden. Ohne die Einbindung in das klinische Bild und die Anamnese zur Allergenexposition darf das Testergebnis lediglich als mögliche Ursache der klinischen Erkrankung sowie als potentiell Risiko einer kontaktallergischen Reaktion in der Zukunft gewertet werden.

Der ECT wurde vor mehr als 100 Jahren als diagnostische Methode etabliert und hat sich seitdem fortentwickelt. Die grundsätzliche Fähigkeit, ein allergisches Kontaktekzem als Grunderkrankung festzustellen und die ursächlichen Auslöser zu identifizieren, wird in der Literatur nicht hinterfragt (zu Sensitivität und Spezifität des ECT: s. Kapitel 6). Die beachtlich große Zahl von epidemiologischen Untersuchungen, Fallsammlungen und Kasuistiken zum ECT beschreiben Aspekte wie die Auswahl der Allergene, deren Testkonzentrationen und die Relevanz der Ergebnisse. Basierend auf langjährigem Erfahrungswissen und klinischer Diagnostik nach der ärztlichen Praxis besteht ein sehr breiter Konsens bezüglich der Fähigkeit des ECT, unter standardisierten Bedingungen eine krankheitsursächliche Sensibilisierung gegen definierte Allergene aufzudecken.

Ein weiteres Qualitätskriterium des ECT ist die Betrachtung, welcher medizinische und wirtschaftliche Nutzen aus der Diagnostik abzuleiten ist oder umgekehrt formuliert, wie groß der Schaden eines nicht oder inkorrekt ausgeführten ECT sein kann. In einer monozentrischen retrospektiven Auswertung von Testdaten wurde der Wert einer sorgfältigen Indikationsstellung sowohl in Bezug auf die Auswahl der Patienten als auch des Testspektrums herausgearbeitet [van der Valk et al. 2003]⁶. Aus einer Auswertung multizentrisch erhobener Daten zum Verlauf von Kontaktekzemen, die zu unterschiedlichen Zeitpunkten mittels ECT untersucht wurden, bzw. keine Diagnostik erhielten, ergab sich eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität und eine Reduktion der Behandlungskosten für Patienten, die frühzeitig getestet wurden [Rajagopalan & Anderson 1997; Rajagopalan et al. 1998]^{7,8}.

Eine häufige Fragestellung ist auch die Verursachung von Beschwerden im Mundraum durch zahnprothetische Materialien. Auch für diese Indikation wird in der sehr heterogenen Literatur allgemein nur der Epikutantest zur in vivo Diagnostik verwendet und empfohlen [Raap et al. 2009]⁹. Es muss betont werden, dass die Testung nur bei Krankheitsbildern mit sichtbaren Entzündungszeichen der Schleimhaut oder Lippen sinnvoll ist und eine besonders kritische Relevanzbewertung der Testergebnisse erfordert.

Tabelle 1: Indikation zur Epikutantestung

Indikation	Evidenzgrad/Literatur	Zustimmung Konsens	Abgeleitete Empfehlung	Stärke
V.a. ein allergisches Kontaktekzem der Haut, allergische Kontaktreaktion der Übergangsschleimhaut oder Mundschleimhaut, z.B. auf zahnprothetische Materialien mit Schleimhautveränderungen	Standardverfahren in der Literatur [4 nach OCEBM/ Rajagopalan & Anderson 1997; 4 nach OCEBM/ Rajagopalan et al. 1998; 4 nach OCEBM/van der Valk et al. 2003; 4 nach OCEBM/Raap et al. 2009] ^{6,7,8,9}	Starker Konsens (100%)	wird empfohlen	↑↑
V.a. verzögerte Immunreaktion gegen Bestandteile von Implantatmaterialien mit lokaler entzündlicher Reaktion auf das Implantat	[4 nach OCEBM/Schallock et al. 2011; 4 nach OCEBM/Thomas et al. 2015] ^{10,11} . Expertenkonsens	Starker Konsens (100%)	kann empfohlen werden	↑
Abklärung soforttypallergischer, vegetativer, neurologischer oder internistischer Beschwerdebilder	Expertenkonsens	Starker Konsens (100%)	wird nicht empfohlen	↓
„prophetische“ [prädiktive] Testung ohne anamnestische allergische Symptome zur Vorhersage der Entstehung einer Sensibilisierung	Expertenkonsens	Konsens (92%)	wird nicht empfohlen	↓
Testung ohne anamnestische allergische Symptome bei zu erwartender Exposition zur Überprüfung einer bestehenden stummen Sensibilisierung	Expertenkonsens	Konsens (75%)	kann im Einzelfall erwogen werden	0

Auch Kontaktallergene in Implantaten sind prinzipiell epikutan testbar, es bleibt in jedem Einzelfall die schwierige Frage zu beantworten, ob die nachgewiesene Sensibilisierung tatsächlich pathogenetisch die Ursache der Unverträglichkeit gegen ein Implantat ist. Aus diesem Grund wird in der Literatur die Bedeutung der Testergebnisse für die klinische Praxis heterogen bewertet. Die grundsätzliche Fähigkeit des ECT, die Sensibilisierung an sich nachzuweisen, wird jedoch nicht bezweifelt. Als höchstes Evidenzniveau finden sich für diese Indikation Empfehlungen auf der Basis eines Expertenkonsenses [Schallock et al. 2011; Thomas et al. 2015]^{10,11}.

Ungeeignet ist der ECT hingegen zur Untersuchung von soforttypallergischen, vegetativen, neurologischen oder internistischen Beschwerdebildern. Die pathophysiologischen Abläufe der kontaktallergischen Reaktion führen nicht plausibel zu entsprechenden Krankheitserscheinungen. Es ist daher unerheblich, ob sich gegen vermutete Allergene eine Reaktion im Test nachweisen lässt, eine ursächliche Verknüpfung des Testergebnisses mit dem klinischen Geschehen ist nicht ableitbar. Über Koinzidenzen zwischen Beschwerden anderer Organsysteme und einer Häufung bestimmter Kontaktsensibilisierungen hinaus bietet die Literatur hierfür auch keine Belege.

Der ECT weist grundsätzlich eine bestehende Sensibilisierung nach. Die Vorhersage einer zukünftigen potentiellen Sensibilisierung ist pathophysiologisch unmöglich und eine Testung somit kontraindiziert.

Eine Testung zum Ausschluss einer Sensibilisierung, die anamnestisch hätte entstehen können aber bisher keine nachvollziehbare Erkrankung hervorgerufen hat (stumme Sensibilisierung), kann im individuellen Einzelfall im Sinne einer Ausschlussdiagnostik erwogen werden. Eine solche Situation läge vor, wenn eine relevante Exposition in Zukunft erwartet wird und die Unterlassung der Testung zu

erheblichen Nachteilen für die Patienten führen würde (z.B. Verweigerung eines Arbeitsplatzes oder einer medizinischen Maßnahme).

Eine Proteinkontaktdermatitis unterscheidet sich ätiopathogenetisch von der kontaktallergischen Reaktion. Das diagnostische Vorgehen unterscheidet sich dementsprechend z.T. erheblich vom standardisierten ECT und wird fortlaufend von Expertengruppen mit dem Ziel einer definierten Empfehlung zum Vorgehen evaluiert. Die Indikation und das Vorgehen erfordern eine eigenständige Betrachtung außerhalb dieser Leitlinie.

Bei V.a. auf eine photoallergische oder phototoxische Reaktion ist ein modifiziertes Testverfahren (Photopatchtest) indiziert, das außerhalb dieser Leitlinie separat zu bewerten ist.

Epikutantest bei Arzneimittelüberempfindlichkeit (auf systemisch verabreichte Medikamente)

Der Epikutantest wird eingesetzt zur Diagnostik T-Zell-medierter Arzneimittelreaktionen (Typ IV-Reaktion nach Coombs und Gell, Arzneimittelreaktion vom Spättyp; Sensibilisierungslatenz 5-10 Tage, Auftreten bei Reexposition frühestens 1-6 Stunden nach Arzneimittelzufuhr [Brockow et al. 2002; Brockow et al. 2013]^{12,13}. Die Methodik basiert hierbei auf umfangreichem Erfahrungswissen. Systematische Studien zur Methodik (geeignete Testkonzentration, Testvehikel, Ablesung) fehlen weitgehend; weiterhin ist die Spezifität und Sensitivität des Epikutantestes für die meisten Arzneimittel noch unbekannt. Erschwert wird die Diagnostik durch die komplexe, z.T. interindividuell unterschiedliche Metabolisierung, unterschiedliche Kofaktoren und im Vergleich zur Haut andersartige immunologische Abläufe bei Reaktionen auf viele Arzneimittel.

An dieser Stelle sei auch auf die S2k-Leitlinie „Diagnostik bei Verdacht auf eine Betalaktamantibiotika-Allergie“, AWMF-Reg.-Nr. 061/032, hingewiesen, die zeitnah zur Verfügung stehen soll.

Indikation

Tabelle 2: Indikation zur Epikutantestung bei Arzneimittelreaktionen

Indikation	Evidenzgrad / Lit.	Zustimmung Konsens	Abgeleitete Empfehlung	Stärke
Makulo-papulöses Exanthem	5 nach OCEBM; [Barbaud A et al. Curr Allergy Asthma Rep 2014; 14:442]¹⁴. 3b nach OCEBM; [Lammintausta K & Kortekangas-Savolainen O. Br J Dermatol 2005; 152:968-974]¹⁵. 3b nach OCEBM; [Osawa J et al. J Dermatol 1990; 17:235-239]¹⁶. 5 nach OCEBM; [Barbaud A. Toxicology 2005; 209:209-216]¹⁷. 5 nach OCEBM; [Barbaud A. Immunol Allergy Clin North Am 2009; 29: 517-535]¹⁸. 2b nach OCEBM; [Barbaud A et al. Br J Dermatol 1998; 139:49-58]¹⁹.	Starker Konsens (100%)	Kann empfohlen werden	↑
SDRIFE	5 nach OCEBM ; [Barbaud A. Immunol Allergy Clin North Am 2009; 29: 517-535] ¹⁸ .	Konsens (92%)	Kann empfohlen werden	↑
AGEP	5 nach OCEBM; [Barbaud A. Curr Allergy Asthma Rep 2014; 14:442]¹⁴. 2b nach OCEBM; [Barbaud A et al. Br J Dermatol 2013; 168:555-562]²⁰. 4 nach OCEBM; [Duong T et al. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2010; 42:62-63]²¹. 2b nach OCEBM; [Wolkenstein P et al. Contact Dermatitis 1996; 35:234-236]²².	Starker Konsens (100%)	Kann empfohlen werden	↑
DRESS	5 nach OCEBM; [Barbaud A. Curr Allergy Asthma Rep 2014; 14:442]¹⁴. 2b nach OCEBM; [Barbaud A et al. Br J Dermatol 2013; 168:555-562]²⁰.	Starker Konsens (100%)	Kann erwogen werden	0
SJS/TEN	5 nach OCEBM; [Barbaud A. Immun Allergy Clin North Am 2009; 29:517-535]¹⁸. 2b nach OCEBM; [Barbaud A et al. Br J Dermatol 2013; 168:555-562]²⁰.	Starker Konsens (100%)	Kann erwogen werden	0

	2b nach OCEBM; [Wolkenstein P et al. Contact Dermatitis 1996; 35:234-236] ²² . 2b nach OCEBM; [Barbaud A et al. Br J Dermatol 1998; 139:49-58] ¹⁹ .			
Immunkomplex-vermittelte Vaskulitis	5 nach OCEBM; [Barbaud A. Toxicology 2005; 209: 209-16] ¹⁷	Starker Konsens (100%)	Wird nicht empfohlen	↓
Purpura pigmentosa progressiva, spät auftretende urtikarielle Reaktionen	5 nach OCEBM; [Brockow K et al.; Allergy 2002; 57:45-51] ¹² .	Starker Konsens (100%)	Kann erwogen werden	0
Fixes AME	3b nach OCEBM; [Brahimi N et al. Eur J Dermatol 2010; 20:461-464] ²³ . 4 nach OCEBM; [Duong T et al. Eur Ann Allergy Clin Immunol 2010; 42:62-63] ²¹ 5 nach OCEBM; [Barbaud A. Curr Allergy Asthma Rep 2014;14:442] ¹⁴ . 3b nach OCEBM; [Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. Br J Dermatol 2005; 152:968-974] ¹⁵ . 2b nach OCEBM; [Barbaud A et al. Br J Dermatol 1998; 139:49-58] ¹⁹ 5 nach OCEBM; [Barbaud A. Immun Allergy Clin North Am 2009; 29:517-535] ¹⁸	Starker Konsens (100%)	Kann empfohlen werden (Testung in loco)	↑
Multiforme Exantheme	2b nach OCEBM; [Barbaud A et al. Br J Dermatol 1998; 139:49-58] ¹⁹ .	Starker Konsens (100%)	Kann erwogen werden	0

Zu den durch systemisch verabreichte Arzneimittel verursachten allergischen Spättypreaktionen zählen das am häufigsten zu beobachtende makulo-papulöse Arzneimittelexanthem, die generalisierte/systemische Kontaktdermatitis, lokalisierte Spättyp-allergische Reaktionen auf subkutan injizierte Heparine, das **Symmetrical Drug Related Intertriginous and Flexural Exanthema (SDRIFE)** - vormals auch als „Baboon-Syndrom“ bezeichnet, die **Akute Generalisierte Exanthematische Pustulose (AGEP)**, das fixe Arzneimittelexanthem (Epikutantestung in loco) und die Photosensitivität. Bei den obengenannten Arzneimittelreaktionen wird der Epikutantest (bzw. Photopatchtest bei Photosensitivität) als hilfreich erachtet [Brockow et al. 2002; Barbaud 2009]^{12,18} und wird im Allgemeinen auch zur Abklärung schwerer und potenziell vital bedrohlicher T-Zell-mediierter Arzneimittelreaktionen wie der **Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS)** und dem **Stevens-Johnson-Syndrom (SJS)** bzw. der **Toxischen Epidermalen Nekrolyse (TEN)** als nützlich und sicher bewertet [Barbaud 2009; Barbaud et al. 2013; Tanno et al. 2011; Duong et al. 2010]^{18,20,21,24}. Dabei

ist zu beachten, dass durch den Epikutantest mit Arzneimitteln ein Wiederaufflammen des stattgehabten Arzneimittelexanthems zwar selten aber grundsätzlich möglich ist [Barbaud 2009; Wolkenstein et al. 1996; Barbaud 2005; Barbaud et al. 2013; Barbaud et al. 1998; Barbaud 2014]^{14,17,18,19,20,22}. Darüber ist der Patient aufzuklären. Die Wertigkeit des Epikutantestes ist dabei abhängig vom Arzneimittel und der Art der stattgehabten unerwünschten Arzneimittelreaktion [Barbaud et al. 2013]²⁰. Bei Immunkomplex-vermittelter Vaskulitis, Purpura pigmentosa progressiva und bei spät auftretenden urtikariellen Reaktionen kann ein Epikutantest grundsätzlich erwogen werden [Brockow et al. 2002]¹², wird aber als wenig aussagekräftig erachtet [Barbaud 2005]¹⁷.

Die Abklärung eines fixen Arzneimittelexanthems durch einen Epikutantest in loco kann empfohlen werden, insbesondere wenn ursächlich Paracetamol oder andere NSAIDs beteiligt sind [Brahimi et al. 2010]²³. Multiple Spättypsensibilisierungen auf verwandte Arzneimittel wurden im Epikutantest erfolgreich nachgewiesen [Liippo et al. 2013]²⁵, so dass der Epikutantest sinnvoll erscheint (Empfehlung offen), um immunologische Kreuzreaktivitäten auf Arzneimittel ähnlicher chemischer Struktur nachzuweisen.

Durchführung

Generell sollten Hauttests frühestens einen Monat nach Abheilung einer nicht IgE-vermittelten unerwünschten Arzneimittelreaktion stattfinden, jedoch innerhalb des auf die stattgehabte unerwünschte Arzneimittelreaktion folgenden Jahres [Barbaud 2014]¹⁴. Die Ablesung erfolgt im Allgemeinen nach den Leitlinien zur Durchführung des Epikutantestes der ESCD (siehe dazu Kapitel 4 und [Johansen et al. 2015]²).

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Falls anamnestisch eine Sofort-Reaktion insbesondere auf Beta-Lactam-Antibiotika nicht sicher auszuschließen ist, werden zur Sicherheit Untersuchungen zum Ausschluss einer Soforttyp-Sensibilisierung (z.B. Sofortablesung nach epikutaner Applikation, Nachweis spez. IgE Antikörper, Pricktest, i.c. Test) empfohlen , bevor eine Epikutantestung durchgeführt wird.	↑↑	Starker Konsens (100 %)

Evidenzgrundlage: Barbaud et al. 2005 (5 nach OCEBM); Brockow et al. 2015 (5 nach OCEBM); Brockow et al. 2002 (5 nach OCEBM)^{12,17,26}

Ableseintervall

Bestimmte Arzneimittelgruppen (Glukokortikosteroide, Heparine, Röntgen-Kontrastmittel) erfordern Spätablesungen auch über die übliche Beurteilung nach 72 Stunden. So sollten bei der Epikutantestung mit Heparinen [Bircher et al. 2006]²⁷ aufgrund der Möglichkeit sehr später Reaktionen, bei der Epikutantestung mit unverdünnten Kontrastmitteln [Brockow et al. 2005]²⁸ sowie bei Glukokortikosteroiden aufgrund paradoxer Testreaktionen durch lokale Immunsuppression mit stärkeren Reaktionen bei geringeren Dosierungen nach längeren Zeitintervallen, Spätablesungen nach 4-7 Tagen empfohlen werden [Bircher et al. 1995; Brockow et al. 2013; Isaksson et al. 1999; Soria et al. 2011]^{13,29,30,31}.

Testvehikel

Das am besten geeignete Vehikel wurde bisher nicht systematisch evaluiert; gängige und bis auf weiteres empfohlene Praxis ist das Zermörsern von Tabletten zu feinem Pulver und Einarbeiten, auch flüssiger Substanzen, meist in Vaseline zu 5-30% [Brockow et al. 2013]¹³ oder auch in 0,9% NaCl [Brockow et al. 2002]¹². Zur Testung von Östrogenen und Gestagenen scheint neben Aqua oder Vaseline

auch Alkohol eine geeignete Grundlage zu sein [Barbaud et al. 2001]³². Bei Testung von Östrogenen in Wasser oder Vaseline wurden allerdings auch falsch-negative Ergebnisse beobachtet [Barbaud et al. 2001]³².

Testkonzentrationen

Da nur für wenige Arzneimittel geeignete, nicht irritative Testkonzentrationen bekannt sind, müssten idealerweise Kontrollpersonen getestet werden, was jedoch bei gesunden Personen die Zustimmung einer Ethik-Kommission erfordert. Das ENDA (European Network on Drug Allergy) ist daher bestrebt, Daten über geeignete Kontrollpersonen zu sammeln, um sichere und reproduzierbare Hauttests zu ermöglichen. Kürzlich wurden in einem Positionspapier des ENDA und der EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology) nach umfangreicher Literaturrecherche und nach Erfahrung der beteiligten Zentren Hauttestkonzentrationen für einige systemisch verabreichte Medikamente publiziert [Brockow et al. 2013]¹³. Dort werden unter anderem für den Epikutantest nicht-irritative Arzneimittelkonzentrationen mit höchstmöglicher Spezifität (>95%) angegeben. Diese bewegen sich zwischen 5% für Penizilline und Cephalosporine sowie 10% (-30%) für nichtsteroidale Antiphlogistika und Antikonvulsiva (10%) - vorwiegend in Vaseline als Testvehikel. Für einige Arzneimittel sind bei 30%iger Konzentration (z.B. Captopril, Omeprazol, Chloroquin) und auch bei 10%iger Konzentration (z.B. Colchicin, Desloratadin) falsch-positive Testreaktionen beschrieben [Barbaud et al. 2001]³². Zur Vermeidung falsch-positiver Epikutantestreaktionen wird empfohlen, Celecoxib 5% und 10% in Vaseline zu testen [Kleinhans et al. 2002]³³. Grundsätzlich sollen nach Barbaud kommerzielle Präparate in einer Konzentration von 30% und Reinsubstanzen zu 10% getestet werden, sofern nicht anderslautende Testempfehlungen für bestimmte Arzneimittel bzw. Arzneimittelgruppen vorliegen. Wenn möglich und verfügbar, sollten auch die Zusatzstoffe getestet werden [Barbaud et al. 2001]³².

Risiken

Obwohl der Epikutantest eine relativ sichere Hauttestmethode zur Evaluation von Spättypreaktionen auf Arzneimittel darstellt, ist bei zahlreichen Medikamenten ein erneutes Auftreten generalisierter Hautreaktionen („flare-up“) im Zusammenhang mit einer Epikutantestung beschrieben. Patienten mit schweren Arzneimittelreaktionen wie SJS oder TEN haben bei der Hauttestung hierfür möglicherweise ein höheres Risiko [Brockow et al. 2002; Barbaud 2009]^{12,18}. Hier sollte nach Leitlinien des ENDA erwogen werden, ein längeres Intervall zwischen stattgehabter unerwünschter Arzneimittelreaktion und Testung zu wählen, ferner zunächst offen epikutan zu testen und etwaige Intrakutantests erst im Anschluss an die Epikutantestung durchzuführen [Brockow et al. 2002]¹². Auch epikutane Schwellentestungen, beginnend mit 0,1% werden empfohlen [Brockow et al. 2002; Barbaud et al. 2005; Barbaud et al. 2001]^{12,17,32}.

Sensitivität, Spezifität, Klinische Relevanz,

Sensitivität und Spezifität der Epikutantestung variieren sowohl in Abhängigkeit von der stattgehabten Reaktion als auch vom getesteten Arzneimittel. Der Anteil positiver Reaktionen im Epikutantest bei der Abklärung T-Zell-mediierter Arzneimittelreaktionen liegt im allgemeinen bei 30-40% [Osawa et al. 1990; Brockow K et al. 2009; Barbaud A et al. 2001]^{16,34,35}; diesbezüglich wird auf die AWMF-Leitlinie „Allergologische Diagnostik von Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel“ [Brockow et al. 2015]²⁶ und die kurz vor Fertigstellung stehende S2k-Leitlinie „Diagnostik bei Verdacht auf eine Betalaktamantibiotika-Allergie“, AWMF-Reg.-Nr. 061/032, verwiesen. In Bezug auf das makulo-papulöse Arzneimittellexanthem wird der Anteil positiver Testreaktionen im Epikutantest noch höher angegeben [Barbaud et al. 1998]¹⁹. Eine retrospektive Auswertung kutaner Arzneimittelreaktionen von 200 Patienten (unter Ausschluss von TEN, SJS, DRESS, Vaskulitis, sowie urtikarieller Reaktionen nach NSAID) fand bei negativem Hauttest (u.a. 403 Epikutantests) nach oraler Provokation (n=403) 42 positive

Reaktionen (10,4%), was einem negativen prädiktiven Wert der Hauttestung von 89,6% entsprach [Waton et al. 2009]³⁶. In einer Studie an über 900 Patienten, bei denen Hauttests (einschließlich Epikutantest) überwiegend mit Antibiotika durchgeführt wurden, reagierten von 229 Hauttest-Negativen insgesamt 9,6% der Patienten auf eine orale Provokation. Dabei wurden auch 16 Patienten mit positivem Epikutantest oral provoziert, wovon 13 (81,2%) reagierten [Lammintausta & Kortekangas-Savolainen 2005]¹⁵.

Bisher dazu durchgeführte Untersuchungen legen eine hohe Sensitivität und Spezifität nahe. Offenbar ist in Abhängigkeit vom auslösenden Arzneimittel die Sensitivität des Epikutantestes bei der Abklärung einer AGEP höher als bei SJS/TEN [Tanno et al. 2011; Wolkenstein et al. 1996; Barbaud et al. 2013]^{20,22,24}. Bei DRESS wurden wiederholt auch falsch-negative Testergebnisse gesehen, beispielsweise bei der Epikutantestung mit Allopurinol [Barbaud et al. 2014]¹⁴.

Literatur (Indikation zur ECT ohne Arzneimittelreaktionen)

Raap U, Stiesch M, Reh H, et al. Investigation of contact allergy to dental metals in 206 patients. *Contact Dermatitis* 2009; 60: 339-43.

Rajagopalan R, Anderson R. Impact of patch testing on dermatology-specific quality of life in patients with allergic contact dermatitis. *Am J Contact Dermat* 1997; 8: 215-21.

Rajagopalan R, Anderson RT, Sarma S, et al. An economic evaluation of patch testing in the diagnosis and management of allergic contact dermatitis. *Am J Contact Dermat* 1998; 9: 149-54.

Schalock PC, Menné T, Johansen JD, et al. Hypersensitivity reactions to metallic implants – diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. *Contact Dermatitis* 2011; 66: 4-19.

Thomas P, Geier J, Dickel H, et al. DKG statement on the use of metal alloy discs for patch testing in suspected intolerance to metal implants. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015; 13: 1001-4.

Van der Valk PGM, Devos SA, Coenraads P-J. Evidence-based diagnosis in patch testing. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 121-25.

Literatur (ECT bei Arzneireaktionen)

Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005; 209: 209-16.

Barbaud A. Skin testing in delayed reactions to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 517-35.

Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. *Curr Allergy Asthma Rep* 2014; 14: 442.

Barbaud A, Collet E, Milpied B, Assier H, Staumont D, Avenel-Audran M, Grange A, Amarger S, Girardin P, Guinépain MT, Truchetet F, Lasek A, Waton J; Toxidermies group of the French Society of Dermatology. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013; 168: 555-62.

Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A; European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 321-8.

Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Tréchet P, Jacquin-Petit MA, Ehlinger A, Noirez V, Faure GC, Schmutz JL, Béné MC. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998; 139: 49-58.

Barbaud A, Trechet P, Reichert-Penetrat S, Commun N, Schmutz JL. Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 265-8.

Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy* 2006; 61: 1432-40.

Bircher AJ, Thürlimann W, Hunziker T, Pasche-Koo F, Hunziker N, Perrenoud D, Elsner P, Schultheiss R. Contact hypersensitivity to corticosteroids in routine patch test patients. A multi-centre study of the Swiss Contact Dermatitis Research Group. *Dermatology* 1995; 191: 109-14.

Brahimi N, Routier E, Raison-Peyron N, Tronquoy AF, Pouget-Jasson C, Amarger S, Machet L, Amsler E, Claeys A, Sassolas B, Leroy D, Grange A, Dupuy A, Cordel N, Bonnetblanc JM, Milpied B, Doutre MS, Guinépain MT, Barbaud A, Chosidow O, Roujeau JC, Lebrun-Vignes B, Descamps V. A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 461-4.

Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, Barbaud A, Bircher A, Dewachter P, Guéant JL, Rodriguez Guéant RM, Mouton-Faivre C, Ring J, Romano A, Sainte-Laudy J, Demoly P, Pichler WJ; ENDA; EAACI interest group on drug hypersensitivity. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005; 60: 150-8.

Brockow K, Garvey LH, Aberer W, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bilo MB, Bircher A, Blanca M, Bonadonna B, Campi P, Castro E, Cernadas JR, Chiriac AM, Demoly P, Grosber M, Gooi J, Lombardo C, Mertes PM, Mosbech H, Nasser S, Pagani M, Ring J, Romano A, Scherer K, Schnyder B, Testi S, Torres M, Trautmann A, Terreehorst I; ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy* 2013; 68: 702-12.

Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, Fuchs T, Jakob T, Lange L, Pfützner W, Mockenhaupt M, Ott H, Pfaar O, Ring J, Sachs B, Sitter H, Trautmann A, Treudler R, Wedi B, Worm M, Wurpts G, Zuberbier T, Merk HF. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J Int* 2015; 24: 94-105.

Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P, Faria E, Kanny G, Lerch M, Pichler WJ, Ring J, Rodrigues Cernadas J, Tomaz E, Demoly P, Christiansen C; European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. *Allergy* 2009; 64: 234-41.

Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45-51.

Duong T, Lee H, Assier H, Haddad C, Le Gouvello S, Wolkenstein P, Roujeau JC, Valeyrie-Allanore L. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions: A study of 111 patients. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2010; 42: 62-63.

Isaksson M, Bruze M, Goossens A, Lepoittevin JP. Patch testing with budesonide in serial dilutions: the significance of dose, occlusion time and reading time. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 24-31.

Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, Cannavó A, Giménez-Arnau A, Gonçalves M, Goossens A, John SM, Lidén C, Lindberg M, Mahler V, Matura M, Rustemeyer T, Serup J, Spiewak R, Thyssen JP, Vigan M, White IR, Wilkinson M, Uter W. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015; 73: 195-221.

Kleinhans M, Linzbach L, Zedlitz S, Kaufmann R, Boehncke WH. Positive patch test reactions to celecoxib may be due to irritation and do not correlate with the results of oral provocation. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 100-2.

Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. *Br J Dermatol* 2005; 152: 968-74.

Liippo J, Pummi K, Hohenthal U, Lammintausta K. Patch testing and sensitization to multiple drugs. *Contact Dermatitis* 2013; 69: 296-302.

Osawa J, Naito S, Aihara M, Kitamura K, Ikezawa Z, Nakajima H. Evaluation of skin test reactions in patients with non-immediate type drug eruptions. *J Dermatol* 1990; 17: 235-9.

Soria A, Baeck M, Goossens A, Marot L, Duveille V, Derouaux AS, Nicolas JF, Tennstedt D. Patch, prick or intradermal tests to detect delayed hypersensitivity to corticosteroids? *Contact Dermatitis* 2011; 64: 313-24.

Tanno L, Ensina L, Aun W, Mello J, Kalil J, Motta A. Drug patch test in severe cutaneous adverse reactions: Is it useful for clinical practice? *Allergy* 2011; 66: 86.

Watson J, Tréchet P, Loss-Ayav C, Schmutz JL, Barbaud A. Negative predictive value of drug skin tests in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2009; 160: 786-94.

Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet ML, Robbiola O, Paul M, Dumé L, Revuz J, Roujeau JC. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 234-6.

3.3 Kapitel 3: Auswahl und Applikation von Testsubstanzen (inkl. Testung mit nicht-zugelassenen Substanzen/Eigensubstanzen) – Expertenkonsens

Mahler (Koordinatorin), Köllner (BvDD), Drexler (DGAUM)

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Unabhängig von einer grundsätzlich Anamnese-geleiteten Auswahl der Testallergene wird die Testung der „Standardreihe“ empfohlen .	↑↑	Starker Konsens (100 %)

Es gilt grundsätzlich die Regel, daß die Auswahl der zu testenden Allergene "Anamnese-geleitet" sein soll, d. h. diejenigen Expositionen berücksichtigt, die durch die Anamnese ermittelt wurden [Schnuch et al. 2008; Geier J et al. 2009]^{1,3}. Die alleinige Testung des vermuteten Auslösers ist jedoch in der Regel nicht ausreichend, da häufig auch unerwartete Kontaktallergene als relevante Auslöser einer bestehenden Kontaktallergie identifiziert werden. Daher wird zusätzlich zur individuellen Anamnese und Exposition die regelhafte Testung der sogenannten Standardreihe empfohlen, die Kontaktallergene enthält, die entweder weit verbreitet sind oder auf die Sensibilisierungen häufig sind (> 0,5–1,0% in Epikutantestkollektiven mit Verdacht auf Kontaktdermatitis) [Johansen et al. 2015; Bruynzeel et al. 1995; Bruze et al. 1999]^{2,37,38}.

Die Anpassung einer Standardreihe an lokale Gegebenheiten ist in Abständen erforderlich [Lachapelle et al. 1997; Castelain et al. 2014; Mahler et al. 2014; Uter et al. 2015]^{39,40,41,42}. Die aktuelle Standardreihe und weitere Testreihen der DKG sind der Homepage der DKG (dkg.ivdk.org/) zu entnehmen.

Die Testung von Mixen (z.B. Duftstoffmix I, II, Thiurammix) ist als Screening platzsparend. Sowohl falsch-positive als auch falsch-negative Reaktionen kommen vor.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Im Fall von positiven Epikutantestreaktionen auf Mixe wird eine nachfolgende Aufschlüsselung der darin enthaltenen Kontaktallergene empfohlen . Bei klarem anamnestischem Verdacht wird empfohlen , die Einzelallergene eines Mixes (sowie ggf. weitere potentielle Allergene) primär zu testen.	↑↑	Starker Konsens (100 %)

Testallergene sind nach § 4 Abs. 5 AMG Arzneimittel im Sinne von § 2 Abs. 1 AMG [Anonymus 2012]⁴³. Nicht alle Testzubereitungen, die anamnesebasiert sinnvoll und notwendig für die allergologische Abklärung sind, sind als zugelassene bzw. verkehrsfähige Testsubstanzen in Deutschland kommerziell verfügbar.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen , -sofern verfügbar- galenisch geprüfte und als Arzneimittel zugelassene oder verkehrsfähige Allergenzubereitungen zu benutzen.	↑↑	Starker Konsens (100 %)

Es kann sich die Notwendigkeit ergeben, neben der Standardreihe und anamnesebezogenen Spezialreihen Produkte oder Stoffe zu testen, die nicht als Testpräparation kommerziell angeboten werden, sondern die der Patient benutzt hat und zur Testung mitbringt ("Patienteneigenes Material") [Mahler 2013]⁴. Insbesondere neue Kontaktallergene werden durch die Testung mit kommerziellen Testreihen nicht erfasst.

Statement	Zustimmung
Die Anwendung aus patienteneigenem Material hergestellter Testsubstanzen unterliegt nach § 67 AMG der einmaligen Anzeigepflicht bei der jeweiligen Länderbehörde (GCP-Inspektorate).	Starker Konsens (100 %)

Der behandelnde Arzt ist nach der Ausnahmenvorschrift in § 13 Abs. 2b AMG befugt [Anonymus 2012]⁴³, ohne arzneimittelrechtliche Herstellungserlaubnis „zum Zwecke der persönlichen Anwendung bei einem bestimmten Patienten“ ein Arzneimittel herzustellen. Von der Zulassungspflicht ebenfalls nicht erfasst ist die Herstellung von Testallergen-Präparationen durch eine öffentliche Apotheke oder Krankenhausapotheke auf Anforderung des behandelnden Arztes, der die Rezeptur als Sprechstundenbedarf auf Rezept anfordert und an seinen Patienten anwendet. Die Anwendung aus patienteneigenem Material hergestellter Testsubstanzen erfordert -wie die Testung von kommerziellen Testsubstanzen auch- eine Patienten-Einwilligung nach Aufklärung und unterliegt zusätzlich nach § 67 AMG (Allgemeine Anzeigepflicht) der einmaligen Anzeigepflicht. Zuständig sind die GCP-Inspektorate [Mahler et al. 2017]⁵.

Die Testung patienteneigenen Materials –insbesondere Festlegung der geeigneten Testkonzentration- folgt besonderen Regeln, die nicht Gegenstand dieser Leitlinie sind [Frosch et al. 1997; Frosch et al. 2011; Johansen et al. 2015; De Groot 2008]^{2,44,45,46}.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Die Testung mit Stoffen oder Stoffgemischen unbekannter chemischer Identität oder unbekannter biologischer Wirkung wird nicht empfohlen und ist abzulehnen.	↓	Starker Konsens (100 %)

Durch geeignete Maßnahmen (kühle Lagerung, Lichtschutz, Aufbewahrung in geschlossenen Gefäßen, Beachtung des Verfallsdatums) ist sicherzustellen, dass die Testpräparate zum Zeitpunkt der Anwendung qualitativ einwandfrei sind.

Als Trägersysteme werden kommerziell erhältliche Produkte empfohlen, die ebenfalls standardisiert und ausreichend klinisch erprobt sein sollen (s. dazu Kapitel 7). Vor der Epikutantestung und Aufbringen der Trägersysteme muss der Hautzustand auf seine Testfähigkeit geprüft werden. Es muss gewährleistet sein, dass eine ausreichende Menge der Testpräparation für die vorgesehene Expositionsdauer der Haut fest anliegt.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Um die Irritabilität der Haut zum Zeitpunkt der Testung zu erfassen, kann empfohlen werden , zeitgleich das obligate Irritans Natriumlaurylsulfat (synonym: Sodium lauryl sulfate (SLS); 0,25 %ig in Aqua.) zu applizieren.	↑	Konsens (83 %)

Literaturhinweis: Löffler et al. 2005⁴⁷

Eine Rötung nach 24-48 stündiger okklusiver Applikation von 0,25% SLS zeigt eine unspezifisch erhöhte Hautempfindlichkeit zum Zeitpunkt der Testung am Testort (Rücken) an, mit der Folge, dass Erytheme oder einfach positive Reaktionen auf Kontaktallergene mit inhärentem Irritationspotential eher zurückhaltend als allergische Genese interpretiert werden [Löffler et al. 2005]⁴⁷.

Literatur

Anonymus. Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 19.10.2012 (sog. „16. AMG-Novelle“) im Bundesgesetzblatt verkündet (BGBl I S. 2192) am 25.10.2012.

Bruynzeel DP, Andersen KE, Camarasa JG, et al. The European standard series. European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (EECDRG). Contact Dermatitis 1995; 33: 145-148.

Bruze M, Condé-Salazar L, Goossens A, et al. Thoughts on sensitizers in a standard patch test series. The European Society of Contact Dermatitis. Contact Dermatitis 1999; 41: 241-250.

Castelain M, Assier H, Baeck M, et al. The European Standard Series and its additions: are they of any use in 2013? Eur J Dermatol. 2014; 24: 15-22.

Frosch PJ, Geier J, Uter W, Goossens A (2011). Patch testing with the Patients' own Products. In: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP (Hrsg.): Contact Dermatitis, Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2011; S. 1107-1119.

Frosch PJ, Pilz B, Peiler D, et al.. Die Epikutantestung mit patienteneigenen Produkten. In: Plewig G, Przybilla B (Hrsg): Fortschr prakt Dermatologie und Venerologie, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 1997; 15: 166-181.

Geier J, Krautheim A, Lessmann H. Allergologische Diagnostik und aktuelle Allergene in der Berufsdermatologie. Hautarzt 2009; 60: 708-17.

De Groot A. Patch Testing. Test Concentrations and Vehicles for 4350 Chemicals. acdegroot publishing, Wapserveen, The Netherlands; 2008.

Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, et al.. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. Contact Dermatitis 2015; 73: 195-221.

Lachapelle JM, Ale SI, Freeman S, et al. Proposal for a revised international standard series of patch tests. Contact Dermatitis 1997; 36: 121-123.

Löffler H, Becker D, Brasch J, Geier J for the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). Simultaneous sodium lauryl sulfate testing improves the diagnostic validity of allergic patch tests. Results from a prospective multicentre study of the German Contact Dermatitis Research Group (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe, DKG). Br J Dermatol 2005; 152: 709-719.

Mahler V. Epikutantests mit patienteneigenen und zugelassenen Testsubstanzen. Dtsch Dermatol 2013; 61: 295-301.

Mahler V, Geier J, Schnuch A. Neue Entwicklungen zum Thema Epikutantest – aktuelle Daten aus der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) und Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK). J Dtsch Dermatol Ges 2014; 12: 583-92.

Mahler V, Dickel H, Diepgen TL, et al. Stellungnahme der Deutschen Kontaktallergie- Gruppe (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zu haftungsrechtlichen Konsequenzen bei der Epikutantestung mit patienteneigenem Material. J Dtsch Dermatol Ges 2017; 15: 202-204.

Schnuch A, Aberer W, Agathos M et al. Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen. J Dtsch Dermatol Ges 2008; 6: 770-5.

Uter W, Gefeller O, Giménez-Arnau A, et al. Characteristics of patients patch tested in the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA) network, 2009-2012. Contact Dermatitis 2015; 73: 82-90.

3.4 Kapitel 4: Testort, Applikationszeitpunkt, Expositionsdauer und Ablesezeitpunkte – 2. Schlüsselfrage

Breuer (ÄDA), Elsner (ABD), Ott (GPA)

Applikationsort

Es wurden bislang nur wenige Untersuchungen publiziert, in denen die Epikutantestreaktivität an unterschiedlichen Körperarealen vergleichend überprüft wurde.

Die Applikation von Nickelsulfat führte bei nickelsensibilisierten Testpersonen in Abhängigkeit von der Testlokalisation zu unterschiedlich stark ausgeprägten Testreaktionen; die Testreaktivität nahm vom Kinn über den Rücken, den Hals, die Oberarme, die Oberschenkel und die Handteller ab [Lindelöf 1992]⁴⁸. Eine höhere Epikutantestreaktivität am Rücken im Vergleich zum Unterarm konnte in einer weiteren Untersuchung an nickelsensibilisierten Testpersonen bestätigt werden [Memon & Friedmann 1996]⁴⁹.

Nach Applikation von Testallergenen am oberen und unteren Rücken bei vorbekannt sensibilisierten Testpersonen ließ sich mittels Testablesung nach Augenschein kein Unterschied in der Epikutantestreaktivität zwischen beiden Lokalisationen erkennen [van Strien & Korstanje 1994]⁵⁰. Ähnlich fanden sich bei simultaner Applikation von Nickelsulfat am oberen und unteren Rücken von Testpersonen keine Unterschiede in der Beurteilung von Hauttestreaktionen nach Augenschein [Simonetti et al. 1998]⁵¹.

Mithilfe von Laser-Doppler-Flussmessungen konnte allerdings im Bereich der Testareale am oberen Rücken im Mittel ein höherer Blutfluss im Vergleich zu Testarealen am unteren Rücken gemessen werden [van Strien & Korstanje 1994]⁵⁰.

Unterschiede in der Epikutantestreaktivität zwischen verschiedenen Körperarealen könnten unter anderem sowohl in einer unterschiedlichen Dichte antigenpräsentierender Zellen in der Haut [Ashworth et al. 1986]⁵² als auch in der unterschiedlichen Dicke der Epidermis bzw. des Stratum corneum begründet sein.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Die Applikation der Epikutantestallergene am Rücken wird aus praktischen Gründen empfohlen .	↑↑	Starker Konsens (100 %)
Eine Applikation an Oberarmen oder Oberschenkeln kann erwogen werden .	0	

Evidenzgrundlage: Lindelöf 1992 (**3b nach OCEBM**)⁴⁸; Memon & Friedmann 1996 (**3b nach OCEBM**)⁴⁹; van Strien & Korstanje 1994 (**3b nach OCEBM**)⁵⁰; Simonetti et al. 1998 (**3b nach OCEBM**)⁵¹

Literatur

Ashworth J, Turbitt ML, Mackie R. The distribution and quantification of the Langerhans cell in normal human epidermis. Clin Exp Dermatol 1986; 11: 153-58.

Lindelöf B. Regional variations of patch test response in nickel-sensitive patients. Contact Dermatitis 1992; 26: 202-203.

Memon AA, Friedmann PS. Studies on the reproducibility of allergic contact dermatitis. Br J Dermatol 1996; 134: 208-14.

Simonetti V, Manzini BM, Seidenari S. Patch testing with nickel sulfate: comparison between 2 nickel sulfate preparations and 2 different test sites on the back. Contact Dermatitis 1998; 39: 187-191.

Van Strien GA, Korstanje MJ. Site variations in patch test responses on the back. Contact Dermatitis 1994; 31: 95-96.

Expositionsdauer

Sollte die Exposition (Okklusion) für 24 Stunden (=1 Tag (d)) oder 48 Stunden (2d) erfolgen?

Eine kürzere Expositionsdauer (Okklusionszeit) von 1d führte im Vergleich zu einer längeren Expositionsdauer von 2d zu einem geringeren Anteil fraglicher und irritativer Testreaktionen [Brasch et al. 1994; Brasch et al. 1995]^{53,54}. Auf der anderen Seite konnte durch eine Expositionsdauer von 2d im Vergleich zu 1d die Sensitivität hinsichtlich der Detektion allergischer Testreaktionen verbessert werden [Kalimo & Lamintausta 1984]⁵⁵. Uter et al. fanden bei Exposition über 2d im Vergleich zur Exposition über 1d signifikant mehr Crescendoreaktionen (Reaktion negativ an Tag 2, positiv an Tag 3), was unterstreicht, dass eine kurze Okklusionszeit zu falsch-negativen Testergebnissen führen könnte, möglicherweise aufgrund einer unzureichenden Penetration von Allergenen [Uter et al. 1996]⁵⁶. Keine Verbesserung der Sensitivität hinsichtlich der Detektion allergischer Testreaktionen fand sich hingegen in den Untersuchungen von Goh und Skog [Goh et al. 1994; Skog & Forsbeck 1978]^{57,58}; beide Publikationen weisen jedoch methodische Einschränkungen auf. Eine längere Allergenexposition führt zusammenfassend zu einer höheren Sensitivität hinsichtlich des Auftretens allergischer Testreaktionen, während das Risiko irritativer und fraglicher Testreaktionen zunimmt.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Im Hinblick auf eine hohe Sensitivität wird eine Expositionsdauer von 2d empfohlen .	↑↑	Starker Konsens (100 %)
Im Hinblick auf eine hohe Spezifität kann erwogen werden , die Expositionsdauer auf 1d zu begrenzen.	0	

Evidenzgrundlage: Brasch et al. 1994 (**3b nach OCEBM**); Brasch et al. 1995 (**4 nach OCEBM**)^{53,54}; Kalimo & Lamintausta 1984 (**3b nach OCEBM**)⁵⁵; Uter et al. 1996 (**4 nach OCEBM**)⁵⁶; Goh et al. 1994 (**3b nach OCEBM**); Skog & Forsbeck 1978 (**3b nach OCEBM**)^{57,58}

Literatur

Brasch J, Henseler T, Aberer W, Bäumler G, Frosch PJ, Fuchs T, Fünfstück V, Kaiser G, Lischka GG, Pilz B, et al. et al. Reproducibility of patch tests. A multicenter study of synchronous left-versus right-sided patch tests by the German Contact Dermatitis Research Group. J Am Acad Dermatol 1994; 31: 584-91.

Brasch J, Geier J, Henseler T. Evaluation of patch test results by use of the reaction index. An analysis of data recorded by the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). Contact Dermatitis 1995; 33: 375-80.

Goh CL, Wong WK, Ng SK. Comparison between 1-day and 2-day occlusion times in patch testing. Contact Dermatitis 1994; 31: 48-50.

Kalimo K, Lamintausta K. 24 and 48h allergen exposure in patch testing. Comparative study with 11 common contact allergens and NiCl₂. Contact Dermatitis 1984; 10: 25-29.

Skog E, Forsbeck M. Comparison between 24- and 48-hour exposure time in patch testing. Contact Dermatitis 1978; 4: 362-64.

Uter WJC, Geier J, Schnuch A. Good Clinical Practice in Patch Testing: Readings Beyond Day 2 Are Necessary: A Confirmatory Analysis. Am J Contact Dermatitis 1996; 7: 231-37.

Ablesezeitpunkte

Eine erste Ablesung wird üblicherweise mindestens 15 Min nach Entfernen der Testpflaster (in der Regel nach 48 h) durchgeführt.

Notwendigkeit einer 2. Ablesung nach der Erstablesung: nach 72h (=d3) / 96h (=d4)?

-Bis zu 1/3 aller positiven Testreaktionen der Standardreihe manifestieren sich erst nach der d2-Ablesung bei einer d3 oder d4-Ablesung [Uter et al. 1996; Shehade et al. 1991; Soni 1997; Thyssen et al. 2008]^{56,59,60,60B}. Es besteht also die Gefahr, dass der Epikutantest bei einer ausschließlichen 48-Stunden-Ablesung falsch-negativ ausfällt.

-Bei einer alleinigen 48-Stunden-Ablesung ohne spätere Ablesungen besteht darüber hinaus die Gefahr, dass irritative Reaktionen (positiv nach 48 Stunden, aber negativ nach 72 Stunden) bei einer alleinigen d2-Ablesung fälschlicherweise als allergische Reaktionen interpretiert werden [Uter et al. 1996; Rietschel et al. 1988, Soni 1997]^{56,60,61}.

-Ablesungen nach 72 Stunden resultierten in höheren Reaktionsindices als Ablesungen nach 48 Stunden, was darauf hinweist, dass bei der 72-Stunden-Ablesung weniger irritative Testreaktionen gesehen werden als bei der 48-Stunden Ablesung [Brasch et al. 1995]⁵⁴.

2. Sollte die 2. Ablesung nach 96-Stunden (d4) oder nach 72 Stunden (d3) durchgeführt werden?

In einer Untersuchung von Geier et al. war eine zweite Ablesung an d3 einer zweiten Ablesung an d4 in der Erfassung positiver Testreaktionen überlegen [Geier et al. 1999]⁶². Dagegen waren in einer Studie aus dem IVDK d3-Ablesung und d4-Ablesung gleich gut geeignet, positive Testreaktionen zu erfassen [Uter et al. 1996]⁵⁶. Mit einer einzelnen d4-Ablesung gelang es auf der anderen Seite, mehr positive Testreaktionen zu erfassen als mittels einer einzelnen d3-Ablesung (95% vs. 85%) [Todd et al. 1996]⁶³.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Eine weitere Ablesung im Anschluss an die Erstablesung ist obligat und wird an d3 oder d4 empfohlen .	↑↑	Starker Konsens (100 %)

Evidenzgrundlage: Uter et al. 1996 (**4 nach OCEBM**)⁵⁶; Shehade et al. 1991 (**4 nach OCEBM**)⁵⁹; Soni 1997 (**4 nach OCEBM**)⁶⁰; Thyssen et al. 2008 (**3b nach OCEBM**)^{60B}; Rietschel et al. 1988 (**4 nach OCEBM**)⁶¹; Brasch et al. 1995 (**4 nach OCEBM**)⁵⁴; Geier et al. 1999 (**4 nach OCEBM**)⁶²; Todd et al. 1996 (**3b nach OCEBM**)⁶³

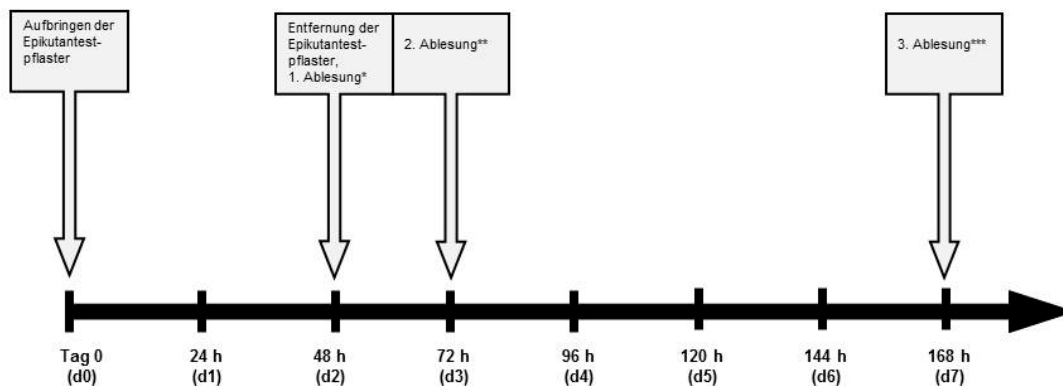
3. Ist eine dritte Ablesung (Spätablesung) nach 7-10 Tagen sinnvoll?

Bis zu 15% der positiven Reaktionen werden bei Testung eines breiten Panels an Allergenen nicht erfasst, wenn eine Ablesung später als an d3 nicht mehr erfolgt (15% [Dickel et al. 2000]⁶⁴; 13,5% [Madsen & Andersen 2012]⁶⁵; 12,8% [Higgins & Collins]^{65B}; 3% [Saino et al. 1995]⁶⁶.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Eine Ablesung nach 7-10 Tagen kann empfohlen werden .	↑	Starker Konsens (100 %)

Evidenzgrundlage: Dickel et al. 2000 (**4 nach OCEBM**)⁶⁴; Madsen & Andersen 2012 (**4 nach OCEBM**)⁶⁵; Saino et al. 1995 (**4 nach OCEBM**)⁶⁶

Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der Epikutantestung. *1. Ablesung alternativ -bei eingeschränkter Sensitivität-: an d1; **2. Ablesung an d3 (alternativ an d4); ***3. Ablesung d8-d10



4. Bei welchen Allergenen sind Spätablesungen nach 7-10 Tagen sinnvoll?

Allergene mit einem hohen Anteil an Spätreaktionen:

- Kortikosteroide [Davis et al. 2005 (**4 nach OCEBM**); Isaksson 2000 (**3b nach OCEBM**); Jonker & Bruynzeel 2000 (**4 nach OCEBM**); Madsen & Andersen 2012 (**4 nach OCEBM**)]^{65,67,68,69}.
- Antibiotika: Neomycin [Dickel et al. 2000 (**4 nach OCEBM**); Jonker & Bruynzeel 2000 (**4 nach OCEBM**); MacFarlane et al. 1989 (**3b nach OCEBM**); Massone et al. 1989 (**4 nach OCEBM**); Madsen & Andersen 2012 (**4 nach OCEBM**); Matiz et al. 2011 (**3b nach OCEBM**)]^{64,65,69,70,70B,71}.
- Formaldehyd, Formaldehydabspalter, Formaldehydharze [Dickel et al. 2000 (**4 nach OCEBM**); Jonker & Bruynzeel 2000 (**4 nach OCEBM**); MacFarlane et al. 1989 (**3b nach OCEBM**); Massone et al. 1989 (**4 nach OCEBM**); Madsen & Andersen 2012 (**4 nach OCEBM**); Matiz et al. 2011 (**3b nach OCEBM**)]^{64,65,69,70,70B,71}.
- *p*-Phenylendiamin [Dickel et al. 2000 (**4 nach OCEBM**); Madsen & Andersen 2012 (**4 nach OCEBM**); MacFarlane et al. 1989 (**3b nach OCEBM**)]^{64,65,70}.
- (Dental)metalle [Koch & Bahmer 1999 (**3b nach OCEBM**)]⁷².

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Eine Ablesung nach 7-10 Tagen wird insbesondere bei Verdacht auf Sensibilisierungen gegenüber Kortikosteroiden, Aminoglycosiden, Formaldehyd, Formaldehydabspaltern, Formaldehydharzen, <i>p</i> -Phenylendiamin und Metallen empfohlen .	↑↑	Starker Konsens (100 %)

Literatur

Brasch J, Geier J, Henseler T. Evaluation of patch test results by use of the reaction index. An analysis of data recorded by the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). Contact Dermatitis 1995; 33: 375-80.

Davis MDP, Richardson DM, Farmer SA. Low Yield for Extended Reading of Patch Tests with Topical Corticosteroids. Dermatitis 2005; 16: 124-26.

Dickel H, Taylor JS, Evey P, Merk HF. Delayed Readings of a Standard Screening Patch Test Tray: Frequency of "Lost", "Found", and "Persistent" Reactions. Am J Contact Dermatitis 2000; 11: 213-17.

Geier J, Gefeller O, Wiechmann K, Fuchs T. Patch test reactions of D4, D5 and D6. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 119-26.

Higgins E, Collins P. The Relevance of 7-Day Patch Test Reading. *Dermatitis* 2013; 24: 237-40.

Isaksson M. Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 27-35.

Jonker MJ, Bruynzeel DP. The outcome of an additional patch-test reading on days 6 or 7. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 330-35.

Koch P, Bahmer FA. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: A clinical, allergological, and histological study. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:422-430

MacFarlane AW, Curley RK, Graham RM, Lewis-Jones MS, King CM. Delayed patch test reactions at days 7 and 9. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 127-32.

Madsen JT, Andersen KE. Outcome of a second patch test reading of TRUE Tests® on D6/7. *Contact Dermatitis* 2012; 68: 94-97.

Massone L, Anonide A, Borghi S, Isola V. 4-day patch test reactions to neomycin and formaldehyde. *Contact Dermatitis* 1989; 21: 344-45.

Matiz C, Russell K, Jacob SE. The Importance of Checking for Delayed Reactions in Pediatric Patch Testing. *Pediatric Dermatology* 2011; 28: 12-14.

Rietschel RL, Adams RM, Maibach HI, Storrs FJ, Rosenthal LE. The case for patch test readings beyond day 2. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 42-45.

Saino M, Rivara GP, Guarrera M. Reading patch tests on day 7. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 312-13.

Shehade SA, Beck MH, Hillier VF Epidemiological survey of standard series patch test results and observations on day 2 and day 4 readings. *Contact Dermatitis* 1991; 24: 119-122.

Soni A. Patch test reading at day 2 will not suffice. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 188-189.

Thyssen JP, Jensen CS, Johansen JD, Menné T. Results from additional nickel patch test readings in a sample of schoolgirls from the general population. *Contact Dermatitis* 2008; 59:317-8.

Todd DJ, Handley J, Metwali M, Allen GE, Burrows D. Day 4 is better than day 3 for a single patch test reading. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 402-4.

Uter W, Geier J, Schnuch A. Good Clinical Practice in Patch Testing: Readings Beyond Day 2 Are Necessary: A Confirmatory Analysis. *Am J Contact Dermatitis* 1996; 7: 231-37.

Applikationszeitpunkt

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Die Durchführung des Epikutantests wird auf der Basis klinischer Erfahrungen idealerweise erst nach Abheilen akuter Ekzemmorphen empfohlen , da ansonsten mit einem Auftreten von Angry-Back-Reaktionen und Flare-up-Reaktionen zu rechnen ist.	↑↑	Starker Konsens (100 %)

3.5 Kapitel 5: Ablesung der Testung und Interpretation von Testreaktionen (insbesondere auch negative und fragliche Testreaktionen, sowie Problemallergene) – Expertenkonsens

Uter (IVDK) Geier (IVDK), Drexler (DGAUM)

Vorbemerkung: Dieses Kapitel beinhaltet nicht die Frage des/der optimalen Ablesezeitpunkt(e) – siehe Kapitel 4 oder die diagnostische Güte des Epikutantests – siehe Kapitel 6.

Suchterme: „patch test“ AND (reading OR interpretation) ergab 200 Treffer. Davon wurden nach Sichtung der Abstracts 183 als nicht thematisch relevant ausgesondert und 17 Publikationen im Volltext analysiert. Sechs weitere fanden Eingang durch Berücksichtigung der Referenzlisten oder anderweitige Recherche.

Wie wird die Epikutantestreaktion auf Kontaktallergene abgelesen?

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen , die Ablesung der Epikutantestung streng nach den morphologischen Kriterien (Tabelle 3) durchzuführen.	↑↑	Starker Konsens (100 %)

Analog zur dermatologischen Erhebung des klinischen Befundes eines Kontaktekzems ist das primäre Beurteilungskriterium der Epikutantestreaktion die visuelle Inspektion. Diese Analogie ergibt sich aus der Tatsache, dass die Exposition im Rahmen der Epikutantestung bei Sensibilisierten letztlich ein allergisches Kontaktekzem hervorruft. Bei dunkler Haut ist die Erkennung von Erythemen erschwert [Ben-Gashir & Hay 2002]⁷³. Falls Papeln oder ein Infiltrat nicht eindeutig sichtbar sind, kann die Palpation hilfreich sein. Die primär klinisch-morphologisch basierte Beurteilung wird von keiner aktuellen Leitlinie oder methodischen Publikation in Frage gestellt. Zu jedem Ablesezeitpunkt (siehe Kapitel 4) muss für alle individuell applizierten Allergene abgelesen und dokumentiert werden, ob eine klinisch unveränderte Haut vorliegt (negative Reaktion) oder eine morphologische Veränderung besteht. Die Veränderung wird anhand der festgelegten morphologischen Kriterien (Tab. 3 [Lindberg & Matura 2011]⁷⁴) klassifiziert. Bei dieser ausschließlich morphologisch orientierten Klassifikation ist eine Kenntnis der Substanz nicht erforderlich. Es hat sich anhand der Bewertung digitaler Bilder von Epikutantest-Reaktionen, zusammen mit der Information, ob ein palpables Infiltrat vorliegt oder nicht, sogar gezeigt, dass die Kenntnis der auslösenden Testzubereitung zu Verfälschungen bei der rein morphologisch geleiteten Klassifikation führen kann [Uter et al. 2009]⁷⁵. Überdies ist eine (implizite) Interpretation als allergisch, irritativ oder Reaktion unklarer Ätiologie erst bei der abschließenden Ablesung erforderlich (s.u.). Virtuelle online-Tools [Uter et al. 2009]⁷⁵ oder Kurse mit Epikutantest-Patienten [Svedman et al. 2012]⁷⁶ sind eingesetzt worden, um die individuelle „Kalibrierung“ bei der Ablesung zu verbessern, d.h. die Standardisierung zu fördern. Die Auswertung entsprechender Daten identifiziert Defizite insbesondere bei der Beurteilung irritativer, fraglicher und schwach positiver Reaktionen [Svedman et al. 2012; Uter et al. 2009]^{75,76}.

Tabelle 3: Kategorisierung von Epikutantestreaktionen nach morphologischen Kriterien mit teils impliziter, teils expliziter Interpretation als allergisch, irritativ oder unklaren, nach der DKG [Schnuch et al. 2008]¹ bzw. ICDRG, zitiert nach [Lindberg & Matura 2011]⁷⁴

DKG		ICDRG		
Symbol	Morphologische Beschreibung*	Symbol	Morphologische Beschreibung	Übliche Interpretation
-	Unveränderte Haut	Neg.	Unveränderte Haut	negativ
?	Nur Erythem	?+	Schwaches Erythem („fragliche Reaktion“)	Unklar (allergisch oder irritativ)
f	wenige follikuläre Papeln			Unklar (allergisch oder irritativ)
+	Erythem, Infiltration, evtl. diskrete Papeln	+	Erythem, Infiltration, evtl. Papeln	Schwach positiv (allergisch)
++	Erythem, Infiltration, Papeln, Vesikel	++	Erythem, Infiltration, Papeln, Vesikel	Stark positiv (allergisch)
+++	Erythem, Infiltration, konfluierende Vesikel	+++	Ausgeprägtes Erythem und Infiltration mit konfluierenden Vesikeln	Extrem positiv (allergisch)
ir	**	IR	Irritative Reaktionen verschiedenen Typs	irritativ
n.t.		NT		Nicht getestet

*es handelt sich bei den angegebenen morphologischen Aspekten innerhalb der einzelnen Reaktionsstärken um Inklusiva, keine Auswahlliste.

**Unterschiedlich je nach Irritanz, Konzentration, Kontaktzeit usw.; z.B. Seifeneffekt, Ringeffect, Erythem, Erosionen, Blase, Nekrose

Vereinfachte Ableseschemata, z.B. dreistufig als negativ (einschließlich fraglich), positiv (allergisch) oder irritativ [Ivens et al. 2007]⁷⁷ haben sich nicht durchgesetzt – nicht zuletzt, weil zwar nach den begrenzten empirischen Daten zur Anwendung eine bessere Konkordanz zu verzeichnen war als mit dem ICDRG-Schema [Ivens et al. 2007]⁷⁷, jedoch erythematöse Reaktionen sowie die Intensität einer allergischen Reaktion Informationen beinhalten, die sowohl für die individuelle Patientenversorgung als auch für die wissenschaftliche Auswertung von Bedeutung sind.

Welchen Stellenwert haben instrumentelle Verfahren bei der Ablesung des Epikutantests?

Einige instrumentelle Verfahren sind mit dem Ziel erprobt worden, die normale visuelle und ggf. palpatorische Ablesung zu unterstützen oder sie gar in ihrer Aussagekraft zu übertreffen. Bis heute hat sich jedoch keines dieser Verfahren, welche nach der Erstbeschreibung in der Regel nicht in unabhängigen Studien validiert wurden, durchgesetzt. Daher erfolgt an dieser Stelle nur eine kurze Auflistung aus historischem Interesse:

- Konfokale Laser-Mikroskopie soll helfen können, insbesondere bei fraglichen Reaktionen Charakteristika von allergischen und irritativen Reaktionen zu differenzieren [Sakanashi et al. 2010]⁷⁸ – allerdings wurde diese mutmaßliche Einordnung nicht an einer nennenswerten Zahl

von Patienten verifiziert.

- In einer ECVAM Studie wurde Laser-Doppler-Flowmetrie (LDF), transepidermaler Wasserverlust (TEWL) und Colorimetrie (Minolta ChromaMeter CR 300 ®) mit visuell auf einer modifizierten Ableseskala klassifizierten epikutanen Testreaktionen verglichen [Zuang et al. 2000]⁷⁹. Spezifität (korrekte Klassifikation einer negativen Reaktion) der verschiedenen komplexen Classification and Regression Tree (CART) Modelle betrug allerdings nur 85-89%, was angesichts fehlender (Kreuz-)Validierung der Prädiktoren womöglich noch optimistisch ist, so dass eine wirkliche Praxisrelevanz nicht erkennbar ist.
- Ein durch Bildanalyse-Software aus digitalen Bildern berechneter „Erythem-Index“ (Vergleich des Erythems im Testareal mit umliegender Haut) korreliert sehr gut mit visueller Gradierung von Epikutantest-Reaktionen [Ohshima et al. 2011]⁸⁰; der Zusatznutzen für die klinische Anwendung, auch im Vergleich zur colorimetrischen Messung, ist nicht belegt.
- Profilometrische Zählung von Papeln oder Vesikeln auf der Basis eines Silikon-Abdrucks von Testreaktionen [Peters & Serup 1987]⁸¹.
- Semi-Quantifizierung der Entzündungsreaktion durch Kontakt-Thermographie [Jarisch et al. 1976]⁸²

Wie werden nicht-negative Epikutantestreaktionen interpretiert?

Bei der letzten Ablesung erfolgt eine Einordnung aller Testreaktionen bezüglich ihrer Ätiologie. Diese Beurteilung berücksichtigt die Morphologie der Testreaktion, die applizierte Substanz, einschließlich des Effekts von Konzentration und Vehikel, sowie den zeitlichen Verlauf der Reaktion (Reaktionsdynamik). Der konventionellen Ableseskala (Tab. 3 [Lindberg & Matura 2011]⁷⁴) entsprechend werden morphologisch als +, ++ oder +++ eingeordnete Reaktionen in der Regel als allergisch aufgefasst und rein erythematöse Reaktionen ohne Papeln und ohne tastbares Infiltrat als Reaktionen unklarer Ätiologie, also als „fragliche“ Reaktionen. In vielen Fällen, bei gut validierten Testzubereitungen, sind solche rein erythematösen Reaktionen irritativer Natur. In manchen Fällen kann jedoch auch eine rein erythematöse Reaktion Ausdruck einer Kontaktsensibilisierung sein, und zwar dann, wenn die Testkonzentration im Verhältnis zur individuellen Auslöseschwelle unter Epikutantest-Bedingungen zu niedrig für eine „konventionell allergische“ Morphologie wie + oder stärker ist. Dies ist beispielsweise oft der Fall bei Schwellentestungen, bei denen auf höhere Testkonzentrationen „normale“, klar kontaktallergische Testreaktionen auftreten, auf niedrigere Testkonzentrationen jedoch schwächere, erythematöse – die gleichwohl allergischer Natur sind. Umgekehrt können + Reaktionen, ausnahmsweise und bei wenigen Reizstoffen wie Krotonöl, Kerosin u.ä. auch Reaktionen mit zusätzlicher Vesikulation [Serup 1984]⁸³, auch irritative Reaktionen darstellen. Der zeitliche Verlauf der Testreaktion, der bei der finalen Ablesung in seiner Gesamtheit überblickt werden kann, kann eine partielle Hilfe bei der Einordnung der Reaktion als allergisch oder irritativ darstellen: ein rasches Decrescendo, z.B. von einer + Reaktion an Tag 1 oder Tag 2 auf ein „?“ am Tag 3 oder 4 weist mit Wahrscheinlichkeit auf eine irritative Genese hin. Eine spätere Abnahme ab Tag 4 bis 7 (bei + oder mehr bis Tag 3) kann dagegen als vereinbar mit einer abklingenden kontaktallergischen Reaktion gewertet werden, vor allem, wenn die stärkste Reaktionsausprägung lediglich + war.

Als Crescendo-Reaktionen werden Testreaktionen bezeichnet, deren Intensität im Verlauf der ersten Tage nach Expositionsbeginn zunimmt. Ein „Crescendo“ alleine ist kein Beweis für eine allergische Ätiologie, ebenso wenig wie das Fehlen eines Crescendo-Charakters gegen eine allergische Reaktion

spricht. Ein Crescendo z.B. von negativ an Tag 1 oder 2 zu erythematös, evtl. sogar mit Infiltration, an Tag 3 oder 4, tritt beispielsweise typischerweise auf das Irritant Natriumlaurylsulfat in niedriger Konzentration (0,25% in Aqu.) [Schwitulla et al. 2014]⁸⁴ auf.

Sehr selten können nicht-ekzematöse Testreaktionen beobachtet werden, z.B. lymphomatoid, lichenoid, EEM-artig, granulomatös [Goon & Goh 2011]⁸⁵.

Wie wird eine negative Epikutantestreaktion interpretiert?

Eine Kontaktsensibilisierung gegen die betreffenden getesteten Stoffe kann bei sachgerechter Durchführung (d.h. unter Ausschluss der in dieser Leitlinie genannten Fehlerquellen) bei negativem Ausfall einer Testung mit standardisierten Allergenen mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Auch dies kann für den Patienten ein wichtiges Ergebnis darstellen. Ein in gewissen Sinne falsch-negatives Ergebnis erhält man allerdings, wenn nicht mit der Form des *Allergens getestet wird, die zur Sensibilisierung geführt hat*, z.B. mit einem nicht oxidierten Duftstoff-Terpen (z.B. Limonen, Linalool), dessen Oxidationsprodukt(e), v.a. Hydroperoxide, den eigentlichen Sensibilisator darstellen [Karlberg et al. 2013]⁸⁶. Ähnliches gilt, wenn mit einer reinen Substanz getestet wird als derjenigen, gegenüber der eine auslösende Exposition bestand, und tatsächlich nicht die Substanz selbst, sondern eine Verunreinigung den Sensibilisator darstellt [Schnuch et al. 2011]⁸⁷.

Wie sind irritative Epikutantestreaktionen zu erkennen und welche Aussagekraft haben sie?

Eine mit Sicherheit irritative Testreaktion liegt vor, wenn der Auslöser ein Irritant, und kein Allergen ist, z.B. im Falle von Natriumlaurylsulfat.

Von einer mit hoher Wahrscheinlichkeit irritativen Testreaktion kann ausgegangen werden, wenn (i) der Auslöser ein deutliches irritatives Potenzial besitzt (z.B. oberflächenaktive Substanzen, mitgebrachtes Shampoo oder Flüssigseife) und (ii) die Reaktion Kennzeichen einer Irritation aufweist, wie z.B. „zigarettenpapier-artige“ Fältelung oder craquelé-artige feine Risse der Hautoberfläche, Glanz, punktförmige Erosionen oder Krusten, scharfe Begrenzung oder Schuppung. Treten derartige Morphologien bei der Testung kommerziell erhältlicher Testallergene auf, die eine Validierung erfahren haben, muss an die Möglichkeit einer Verwechslung oder an Artefakte gedacht werden. Eine Ausnahme stellt Kobaltchlorid-hexahydrat in Vaseline dar, das im Laufe der Lagerung auskristallisiert, und dann durch die Kristalle mechanisch-irritativ zu besonderen Reaktionen führen kann, die petechialen Einblutungen ähneln [Hausen & Schubert 2002]⁸⁸, und Unerfahrenen evtl. Schwierigkeiten bei der Interpretation bereiten. Stärker irritative, bereits toxisch zu nennende Testreaktionen mit scharf begrenzter Entzündung, Blasenbildung und späterer Ulzeration sollten bei Beachtung der in der Leitlinie dargestellten Kautelen auch bei Epikutantestung von patienteneigenem Material nicht vorkommen und daher keine Abgrenzungsschwierigkeiten z.B. zu extrem positiven allergischen Reaktion (+++) bieten. Eine Differenzierung irritativer Epikutantestreaktionen wird üblicherweise nicht vorgenommen, und das Kürzel IR umfasst alle Grade der Irritation. Dies ist dadurch begründet, dass eine irritative Reaktion gegen eine Testsubstanz oder ein (verdünntes) Produkt unter den Bedingungen des für den Nachweis von Kontaktsensibilisierungen optimierten Epikutantests nichts aussagt über die Verträglichkeit dieses Stoffes oder Stoffgemisches unter tatsächlichen Expositionsbedingungen – hierfür sind andere Testmethoden geeignet. Eine gewisse Ausnahme stellt das als „Irritant-Kontrolle“ in der Standardreihe der DKG getestete Natriumlaurylsulfat (0,25% Aqu.) dar, bei dem prinzipiell fünf verschiedene

Schweregrade der irritativen Reaktion unterschieden werden [Löffler et al. 2005]⁴⁷; in der Praxis werden diese Schweregrade jedoch meistens zusammengefasst [Schwitulla et al. 2014]⁸⁴.

Wie werden fragliche (rein erythematöse) Epikutantestreaktionen interpretiert?

Mit fraglicher Reaktion (Symbol „?“) werden gemeinhin erythematöse Testreaktionen bezeichnet, deren Ätiologie unklar ist. Allerdings kann in bestimmten Fällen mit Sicherheit, oder zumindest hoher Wahrscheinlichkeit eine erythematöse Reaktion als allergisch bzw. irritativ eingeordnet werden:

1. eine allergische Reaktion liegt mit Sicherheit vor, wenn höhere Testkonzentrationen der Substanz bei gleichzeitiger oder früherer Testung eindeutig allergische Reaktionen hervorrufen bzw. hervorgerufen haben. Sie liegt mit Wahrscheinlichkeit vor, wenn andere Allergene aus derselben „Allergengruppe“ [Uter et al. 2002]⁸⁹ zu eindeutig allergischen Reaktion(en) geführt haben, oder wenn die gleichzeitige Testung in einem Mix (z.B. Duftstoff-Mixe) zu einer eindeutig allergischen Reaktion geführt hat.
2. Eine irritative Reaktion ist anzunehmen, wenn sich zusätzliche morphologische Hinweise finden oder die Substanz ein klares irritatives Potenzial aufweist (s.o.).
3. Der Ablesezeitpunkt muss berücksichtigt werden: Eine erythematöse Reaktion an Tag 7 ist mit wesentlich höherer Wahrscheinlichkeit allergisch als eine erythematöse Reaktion an Tag 2 oder 3 [Carlson et al. 2010]⁹⁰.

In den meisten Fällen wird eine rein erythematöse Reaktion allerdings nicht eindeutig als allergisch oder irritativ eingeordnet werden können und ist damit „fraglich“ im Sinne einer unklaren Ätiologie, d.h. sie entspricht der impliziten ätiologischen Klassifikation der ? Reaktion im konventionellen Ableseschema (Tab. 3). Im individuellen Fall kann keine eindeutige Schlussfolgerung aus erythematösen Reaktionen unklarer Ätiologie gezogen werden. Bei großer Bedeutung der Substanz, z.B. auch im beruflichen Kontext, ist ggf. eine erneute Testung nach einer angemessenen Karenzzeit oder auch ein Anwendungstest zur definitiven diagnostischen Klärung zu erwägen. Überdies besteht die Möglichkeit, dass ein Allergen in der Epikutantestung nur eine erythematöse Reaktion hervorruft, bei klinischer (alltäglicher) Exposition, gemischt mit Irritantien, Emulgatoren sowie weiteren Allergenen, sowie bei Vorschädigung der Haut jedoch zu einer Elizitation führt.

Wann wird eine epikutane Testzubereitung als „Problemallergen“ bezeichnet, und welche Konsequenzen ergeben sich daraus?

Eine ideale Testzubereitung ruft klare allergische Reaktionen nicht zu großer Stärke bei Sensibilisierten hervor und keinerlei Reaktionen bei Nicht-Sensibilisierten (100% Sensitivität und Spezifität), siehe Kapitel 6. In der Realität werden jedoch z.B. bei einigen Testzubereitungen in der epidemiologischen Analyse relativ häufig + (und fast nie ++ oder gar +++) Reaktionen beobachtet, und gleichzeitig ein im Verhältnis zu den + bis +++ Reaktionen hoher Anteil von „?“ oder IR Reaktionen. Der prozentuale Anteil von + an der Gesamtmenge der +, ++ und +++ Reaktionen wurde als „Positivity Ratio“ (PR) [Geier et al. 2003]⁹¹ und das Verhältnis von +, ++ und +++ Reaktionen zu „?“ oder IR Reaktionen als „Reaction Index“ (RI) [Brasch & Henseler 1992]⁹² numerisch zusammengefasst. Bei der Interpretation schwach positiver Testreaktionen (+) auf Allergenzubereitungen mit hoher PR und niedrigem RI herrscht im individuellen Fall oft Unsicherheit bei der Bewertung der Reaktion als allergisch oder irritativ. Dieses Problem wird nicht selten noch dadurch verschärft, dass Bemühungen, eine klinische Relevanz (siehe unten) solcher Reaktionen zu finden oft fruchtlos sind. Solche Testzubereitungen

werden auch „Problemallergene“ genannt (siehe dazu auch Kapitel 9, Tabelle 9). Im Idealfall sollte in geeigneten Studien, in der Regel mit Vergleichen zu Verifikationstests wie ROAT oder PUT („Provocative Use Test“), versucht werden, eine bessere Testzubereitung für die routinemäßige Anwendung zu konzipieren. Eine Absenkung der Testkonzentration sollte zwar den Anteil „positiver“ - und damit auch mutmaßlich falsch-positiver -Reaktionen (sowie fraglicher Reaktionen) verringern, ist jedoch nicht immer adäquat, da auch eine im Verhältnis zur durchschnittlichen Elizitationsschwelle bei Sensibilisierten zu niedrige Testkonzentration zu einem Überwiegen (i) schwacher allergischer bzw. (ii) fraglicher Testreaktionen führen kann, also einer hohen PR und einem negativen RI, in dieser Situation jedoch eine Erhöhung der Testkonzentration [Bruze et al. 2012]⁹³ angemessen wäre. Allein das häufige Auftreten eindeutig irritativer Reaktionen weist unmittelbar auf die Notwendigkeit einer Absenkung der Testkonzentration hin.

Während das Auftreten rein erythematöser Testreaktionen bei „Problemallergenen“ (oder anderen Testzubereitungen) in der Regel nicht als Ausdruck einer bestehenden Kontaktsensibilisierung gewertet werden wird (Diskussion von Ausnahmen s.o.), stellen erythematös-infiltrierte (nominell also +) Reaktionen, die möglicherweise falsch-positiv sind, ein größeres Problem dar. Um insbesondere bei der Ablesung von „Problemallergenen“ einen Anhalt für die aktuelle Irritabilität des Patienten (die das Auftreten sowohl fraglicher, als auch derartiger falsch-positiver Testreaktionen mutmaßlich fördert) zu bekommen, wird Natriumlaurylsulfat 0,25% in Wasser als sog. Irritanz-Kontrolle in der DKG-Standardreihe [Löffler et al. 2005]⁴⁷ getestet. Zwischen irritativen Reaktionen auf SLS und fraglichen, irritativen und teils auch (schwach) positiven Reaktionen auf manche Allergene ist eine deutliche statistische Assoziation beobachtet worden. Daher wird eine irritative SLS-Reaktion den Untersucher eher dazu führen, morphologisch schwach positive Allergen-Testreaktionen als falsch-positiv zu werten, als wenn keine gesteigerte Irritabilität vorliegt. Es muss jedoch darauf hingewiesen werden, dass (i) die irritative SLS-Reaktion nur einen Anhalt bietet, und nicht etwa beweisend dafür ist, dass einige oder gar alle + Reaktionen falsch-positiv sind und (ii) weitere Informationen zu dem Stoff (frühere Exposition, frühere Unverträglichkeit – siehe Beurteilung der klinischen Relevanz) herangezogen werden müssen, um die Frage vorläufig zu klären, ob es sich um eine irritative oder doch um eine allergische Reaktion handelt. Eine definitive Klärung wird in der Regel nur durch einen Bestätigungstest (v.a. ROAT, s. dazu Kapitel 6) zu erreichen sein.

Was ist klinische Relevanz, und wie wird sie ermittelt?

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen , alle nicht-negativen Reaktionen hinsichtlich ihrer Ätiopathogenese zu bewerten (allergisch/irritativ/unklar). Es wird empfohlen, allergische Reaktionen bezüglich ihrer klinischen Relevanz zu bewerten.	↑↑	Starker Konsens (100 %)

Mit „klinischer Relevanz“ wird die Bedeutung einer positiven (allergischen) Epikutantestreaktion für einen Patienten beschrieben. Die allergische Testreaktion wird als relevant bezeichnet, wenn die festgestellte Sensibilisierung die aktuelle oder eine frühere Episode eines allergischen Kontaktekzems durch Exposition gegenüber dem Allergen „erklärt“. Derartige Expositionen müssen durch eine gezielte (Nach-)Anamnese identifiziert werden. Der Erfolg dieses Prozesses hängt allgemein ab von

- der Einsichtsfähigkeit, Aufmerksamkeit und Sorgfalt des Patienten,

- der Kenntnis des Dermatologen hinsichtlich der in Betracht kommenden Expositionen,
- der Deklaration (oder anderweitigen Kenntlichmachung) von Inhaltsstoffen, die im Bereich der Kosmetika weit fortgeschritten ist, im industriell-handwerklichen Bereich jedoch als noch unzulänglich anzusehen ist.

Im Allgemeinen wird die klinische Relevanz in erster Linie unterteilt in „aktuell“, „früher“ oder „unklar“. Häufig wird aktuelle oder frühere Relevanz zusätzlich unterschieden in „berufliche“ bzw. „außerberufliche“ Relevanz. Sowohl in der individuellen Patientenversorgung als auch für die Auswertung epidemiologischer Daten ist darüber hinaus eine Abschätzung der Sicherheit der Attribuierung sinnvoll, etwa in den Kategorien „sicher“, „wahrscheinlich“ und „möglich“ [Zug et al. 2009]⁹⁴. Es ist festzustellen, dass bezüglich eines einzigen Stoffes durchaus die Möglichkeit besteht, dass dieser in mehrerlei Hinsicht relevant war, z.B. eine „sichere frühere berufliche“ und eine „wahrscheinliche aktuelle außerberufliche“ Relevanz einer Chromat-Sensibilisierung bei einem früheren Bauarbeiter, der wegen eines Handekzems (durch Chromat in Zement) umschulte und aktuell an einem Fußekzem (durch Chromat in Leder) leidet.

Kann keine frühere oder aktuelle Exposition gegenüber dem Allergen festgestellt werden, auf das im Epikutantest eine allergische Reaktion beobachtet wurde, so bleibt die klinische Relevanz unklar. Die Feststellung, dass *mit Sicherheit* keine klinische Relevanz vorlag, dürfte im Einzelfall kaum zutreffend sein, da immer mit einer Restunsicherheit bzgl. der stattgehabten Exposition gerechnet werden muss (siehe oben). Sofern jedoch die allergische Testreaktion ausschließlich auf eine immunologische Kreuzreaktivität mit einem anderen Allergen, gegen das eine Sensibilisierung diagnostiziert wurde, zurückzuführen ist, oder eine aktive Sensibilisierung durch den Epikutantest erfolgte (Kapitel 11), kann man davon ausgehen, dass im Allgemeinen keine klinische Relevanz im o.g. Sinne vorliegt.

In jedem Fall bezieht sich die Einschätzung der klinischen Relevanz auf frühere oder aktuelle Erkrankungen und nicht auf die Zukunft. Dies impliziert, dass eine aktuell festgestellte Sensibilisierung mit „unklarer“ Relevanz in Zukunft durchaus relevant werden kann, wenn eine zur Auslösung eines allergischen Kontaktekzems ausreichende Exposition gegeben ist. Daher sollte auch eine Sensibilisierung unklarer Relevanz in die Patientenaufklärung zur Substanzmeidung einbezogen werden [Carlson et al. 2010]⁹⁰.

Einige Follow-up Studien widmen sich der Frage, inwieweit bei sensibilisierten Patienten der weitere Verlauf des Kontaktekzems durch die Aufklärung, einschließlich der Diskussion der klinischen Relevanz, beeinflusst wurde. Eine US-Studie verglich zu diesem Zweck die dermatologisch festgestellte klinische Relevanz mit der Einschätzung des Patienten, dass in der Folge eine Meidung notwendig gewesen sei, um Ekzemrezidive zu vermeiden. Hierbei zeigte sich bei Formaldehyd und Formaldehyd-Abspaltern eine große Übereinstimmung (21 von 24 Patienten mit relevanten Reaktionen bestätigten die Notwendigkeit einer Meidung), während diese bei Neomycinsulfat etwas geringer war (14/16), gefolgt von Nickel (13/16), Duftstoff-Mix (21/31) und Gold (Natriumthiosulfataurat; 7/9). Immer außer bei erstgenannter Allergengruppe kamen jedoch einige Patienten zu dem Ergebnis, dass dermatologischerseits als nicht relevant erachtete Allergene gemieden werden mussten [Gipson et al. 2010]⁹⁵. Überdies ist die Stärke der epikutanen Testreaktion (in dem Fall: an Tag 7) mit einer Besserung des Ekzems um mehr als 80% infolge der Allergenmeidung assoziiert: 12/12 Allergene mit +++ Reaktionen, 27/32 mit ++ Reaktion und 94/110 mit + Reaktion führten bei Meidung zur Besserung. Interessant ist die Beobachtung, dass auch bei 54/68 (79,4%) der Allergene, die an Tag 7 eine fragliche Reaktion zeigten, eine Meidung zur Besserung führte [Carlson et al. 2010]⁹⁰ (aus der Veröffentlichung ist nicht ersichtlich, welche Reaktion auf diese Allergene an Tag 3 aufgetreten war). Eine Studie aus Genua zeigte, dass nach den Ergebnis der

Nachbefragung von 506 Patienten mit als klinisch relevant erachteten epikutanen Testreaktionen 85,2% eine Rezidivfreiheit oder deutliche Besserung durch Allergenmeidung angaben, und nur bei 3,4% trotz Meidung des Allergens keine Besserung zu verzeichnen war (die restlichen Patienten litten an anderen Dermatosen oder hatten „ihr“ Allergen nicht gemieden) [Gallo et al. 2010]⁹⁶ (Ergebnisse zu als nicht klinisch relevant erachteten Sensibilisierungen wurden nicht berichtet).

Literatur

Ben-Gashir MA, Hay RJ. Reliance on erythema scores may mask severe atopic dermatitis in black children compared with their white counterparts. *Br J Dermatol* 2002; 147: 920-5.

Brasch J, Henseler T. The reaction index: a parameter to assess the quality of patch test preparations. *Contact Dermatitis* 1992; 27: 203-204.

Bruze M, Svedman C, Andersen KE, Bruynzeel D, Goossens A, Johansen JD, Matura M, Orton D, Vigan M. Patch test concentrations (doses in mg/cm²) for the 12 non-mix fragrance substances regulated by European legislation. *Contact Dermatitis* 2012; 66: 131-136.

Carlson S, Gipson K, Nedorost S. Relevance of doubtful ("equivocal") late patch-test readings. *Dermatitis* 2010; 21: 102-108.

Gallo R, Baldari M, Fausti V, Montinari M, Santoro F, Christana K, Rosso R, Cozzani E, Parodi A. Measurement of a possible patch-testing outcome indicator. *Contact Dermatitis* 2010; 62: 150-156.

Geier J, Uter W, Lessmann H, Schnuch A. The positivity ratio--another parameter to assess the diagnostic quality of a patch test preparation. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 280-282.

Gipson KA, Carlson SW, Nedorost ST. Physician-patient agreement in the assessment of allergen relevance. *Dermatitis* 2010; 21: 275-279.

Goon A, Goh CL. Noneczematous Contact Reactions. In: Johansen JD, Frosch P, Lepoittevin JP (Hrsg.): *Contact Dermatitis*, 5. Auflage, Springer Heidelberg, 2011, S. 415-27.

Hausen B, Schubert B. False Reading of Skin Tests from Cobalt Chloride. *Akt Dermatol* 2002; 28: 410-414.

Ivens U, Serup J, O'goshi K. Allergy patch test reading from photographic images: disagreement on ICDRG grading but agreement on simplified tripartite reading. *Skin Res Technol* 2007; 13: 110-113.

Jarisch R, Diem E, Kucera H. [Improvement of the patch-test reading through contact thermography]. *Hautarzt* 1976; 27: 595-598.

Karlberg AT, Börje A, Johansen JD, Lidén C, Rastogi S, Roberts D, Uter W, White IR. Activation of non-sensitizing or low-sensitizing fragrance substances into potent sensitizers- prehapten and prohaptens. *Contact Dermatitis* 2013; 69: 323-334.

Löffler H, Becker D, Brasch J, Geier J. Simultaneous sodium lauryl sulphate testing improves the diagnostic validity of allergic patch tests. Results from a prospective multicentre study of the German Contact Dermatitis Research Group (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe, DKG). *Br J Dermatol* 2005; 152: 709-719.

Lindberg M, Matura M. Patch Testing. In: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP (Hrsg.): *Contact Dermatitis*, Springer 2011, S. 439-464.

Ohshima H, Takiwaki H, Washizaki K, Ishiko A, Itoh M, Kanto H. Quantitative evaluation of patch test reactions: a comparison between visual grading and erythema index image analysis. *Skin Res Technol* 2011; 17: 220-225.

Peters K, Serup J. Papulo-vesicular count for the rating of allergic patch test reactions. A simple technique based on polysulfide rubber replica. *Acta Derm Venereol* 1987; 67: 491-495.

Sakanashi EN, Matsumura M, Kikuchi K, Ikeda M, Miura H. A comparative study of allergic contact dermatitis by patch test versus reflectance confocal laser microscopy, with nickel and cobalt. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 705-711.

Schnuch A, Aberer W, Agathos M, Becker D, Brasch J, Elsner P, Frosch PJ, Fuchs T, Geier J, Hillen U, Löffler H, Mahler V, Richter G, Szliska C. Durchführung des Epikutantests mit Kontakallergenen. *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 770-775.

Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Uter W. Is cocamidopropyl betaine a contact allergen? Analysis of network data and short review of the literature. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 203-211.

Schwitulla J, Brasch J, Löffler H, Schnuch A, Geier J, Uter W. Skin irritability to sodium lauryl sulfate is associated with increased positive patch test reactions. *Br J Dermatol* 2014; 171: 115-23.

Serup J. Reading positive patch test reactions. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 194-195.

Svedman C, Isaksson M, Björk J, Mowitz M, Bruze M. 'Calibration' of our patch test reading technique is necessary. *Contact Dermatitis* 2012; 66: 180-187.

Uter W, Frosch PJ, Becker D, Schnuch A, Pfahlberg A, Gefeller O. The importance of context information in the diagnostic rating of digital images of patch test reactions. *Br J Dermatol* 2009; 161: 554-559.

Uter W, Lessmann H, Rothe A. Kreuzsensibilisierung / Gruppenallergie. In: Aberer, W. & Fuchs, T. (Ed.): *Kontaktekzem und Berufsdermatosen*. Dustri, Deisenhofen, 2002, S. 1-24

Zuang V, Archer G, Rona C, Vignini M, Mosca M, Berardesca E. Predicting visual assessment of allergic patch test reactions by non-invasive measurements. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2000; 13: 39-51.

Zug, KA, Warshaw EM, Fowler Jr JF, Maibach HI, Belsito DL, Pratt MD, Sasseville D, Storrs FJ, Taylor JS, Mathias CGT, Deleo VA, Rietschel RL, Marks J. Patch-test results of the North American Contact Dermatitis Group 2005-2006. *Dermatitis* 2009; 20: 149-160.

3.6 Kapitel 6: Diagnostische Validität: Sensitivität, Spezifität, prädiktive Werte; Reproduzierbarkeit– 3. Schlüsselfrage

Uter (IVDK); Becker (DKG); Brasch (DKG); Schnuch (IVDK); Merk (ÄDA); Dickel (DGAKI)

Vorbemerkung: Dieses Kapitel beinhaltet nicht die Frage der sinnvollen Indikationsstellung für den Epikutantest – siehe Kapitel 2 oder technische Aspekte (Kapitel 7), die selbstverständlich einen Einfluss auf die Validität und Präzision des Epikutantests haben können. Ebenso sind Ansätze zur Epikutantestung bei Soforttyp-Sensibilisierung (z.B. „Atopie-Patchtest“ oder verschiedene epikutane Tests bei immunologischer Kontakturtikaria/Proteinkontaktdermatitis) und die Photopatchtestung hier ausgeklammert. Eingreifende Modifikationen des Epikutantests (siehe dazu Kapitel 10) sowie Testung von Irritanzen werden in diesem Kapitel nicht behandelt. Arzneimittel-Testungen werden berücksichtigt, insoweit ein unmodifizierter Epikutantest durchgeführt wird, d.h. umgekehrt z.B. dass die in-loco Epikutantestung bei fixem Arzneimittlexanthem [Andrade et al. 2011]⁹⁷ nicht behandelt wird. In einigen Fällen wurde untersucht, inwieweit bestimmte Komponenten des epikutanen Testprogramms zu der Feststellung einer Kontaktallergie-Diagnose beitragen, z.B. durch Vergleich zwischen der ausschließlichen Testung einer Standardreihe und einem erweiterten Testprogramm mit expositionsbezogen ausgewählten Spezialreihen. Während eine derartig globale (nicht allergenbezogene) Betrachtung interessante Einblicke in sinnvolle Teststrategien geben kann, werden an dieser Stelle derartige Studien nicht berücksichtigt, sondern auf Ausführungen in Kapitel 2 und 3 verwiesen.

Ergänzende statistische Analysen wurden, soweit auf der Grundlage der Publikation möglich, mit dem statistischen Programmpaket R (Version 3.1.2, www.r-project.org) und unter Berücksichtigung statistischer Grundlagen (z.B. [Gefeller et al. 2013]⁹⁸) durchgeführt.

Suchterme: Die Suchanfrage zu Validierung des Epikutantests, Spezifität, Sensitivität und positivem Patientennutzen in den Datenbanken, die im allgemeinen Methodenteil aufgeführt sind, ergab 1961 Treffer. Davon wurden nach Sichtung der Abstracts durch zwei Experten, nach Konsensualisierung, 1927 als nicht thematisch relevant ausgesondert und 34 Publikationen¹ in die Volltextanalyse einbezogen. Im Anhang des Leitlinienreports sind die 7 Publikationen aufgeführt, die nicht eingeschlossen wurden, mit entsprechender Begründung. 11 weitere fanden Eingang durch Berücksichtigung der Referenzlisten oder anderweitige Recherche.

Gibt es einen „Goldstandard“, mit dem das Ergebnis eines Epikutantests verglichen werden kann?

Die Quantifizierung der diagnostischen Güte eines Tests im Sinne von Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten setzt den Vergleich mit einem sogenannten Goldstandard voraus, der den wahren Erkrankungsstatus angibt. Im Falle des Epikutantests als zu evaluierenden diagnostischen Test ist somit zunächst ein „Goldstandard“ zu identifizieren, der den „wahren Zustand“, nämlich das individuelle Vorliegen einer Kontaktsensibilisierung gegen eine spezifische Substanz, anzeigt. Außer dem Epikutantest existiert jedoch derzeit keine Methode, die eine spezifische Kontaktsensibilisierung

1 Die derart identifizierte Literatur umfasst [Ackermann L et al. 2011] [Andersen et al. 2001] [Andrade et al. 2011] [Astarita et al. 2001] [Böhm et al. 1997] [Brockow et al. 2009] [Bruze et al. 2005] [Frosch et al. 1995] [Gay et al. 1994] [Goksel et al. 2011] [Holness & Nethercott 1997] [Johansen et al. 1997] [Niinimäki 1995] [Dickel et al. 2010] [Dotterud & Falk 1994] [Schnuch et al. 2009] [Brockow 2003] [Frosch et al. 2005] [Jensen et al. 2005] [Johansen et al. 1996] [Möller et al. 1996] [Rietschel et al. 2007] [Waton et al. 2009] [Brasch et al. 1994] [Brasch et al. 2001] [Memon & Friedmann 1996] [Mimesh & Pratt 2006] [Mortz et al. 2013] [Schiessl et al. 2004] [Lachapelle 1989] [Lindelöf 1990] [Fartasch et al. 1999] [Hauksson et al. 2011] [Johansen et al. 1996b]

mindestens so korrekt und zuverlässig diagnostizieren kann – weshalb der Epikutantest als diagnostischer Standard bezeichnet wurde [Johansen et al. 2015]². Angesichts dessen kann daher keine befriedigende Evaluation der diagnostischen Güte des Epikutantests, die im übrigen für jedes einzelne Allergen differenziert werden muss, durchgeführt werden. Als Goldstandards im weiteren Sinne, oder besser „Aussenkriterien“, wurden allerdings (i) Anwendungstests oder (ii) anamnestische Angaben verwendet.

Anwendungstests [Johansen et al. 2011]⁹⁹ erscheinen insofern theoretisch geeignet, den korrekten Sensibilisierungsstatus anzuzeigen, da sie durch wiederholte Allergenapplikation unter offenen, d.h. i.d.R. als nicht-irritativ anzusehenden Bedingungen, die Reaktivität auf den Stoff im Sinne einer daher als allergisch anzusehenden Kontaktdermatitis erkennen lassen. Dies setzt allerdings voraus, dass die (kumulierte) Flächendosis des Stoffes in der gewählten Matrix ausreichend hoch ist (die Frage der „üblichen“ Einsatzkonzentration in Produkten und die damit verbundene Frage der „klinischen Relevanz“ sind hier unerheblich) und dass die Anwendungsdauer ausreichend lang ist. Insbesondere die Flächendosis wird teilweise an tatsächlichen oder intendierten Produkt-Einsatzkonzentrationen ausgerichtet (s.u.) und nicht vorrangig, um jeden Sensibilisierten zu elizitieren (was die Intention des Epikutantests ist). Dies kann dazu führen, dass für schwächer Sensibilisierte die Elizitationsschwelle nicht überschritten wird. In solchen Fällen ist der ROAT als eingeschränkt sensitives Außenkriterium zu betrachten (siehe Kommentare zu Tab. 4).

Überdies werden Anwendungstests wie der Repetitive Offene Anwendungstest (ROAT), „Provocative Use Test“ (PUT) oder systemische Provokation (bei V.a. hämatogenes Kontaktekzem/Arzneimittlexanthem) i.d.R. nicht unabhängig von einem meist vorgeschalteten Epikutantest durchgeführt: überwiegend werden in Klinik und Forschung Patienten mit früheren positiven Epikutantest-Reaktionen untersucht. Somit kann oft nur der positive prädiktive Wert zuverlässig geschätzt werden.

In der klinischen Praxis kommt der ROAT zur gezielten Überprüfung der klinischen Relevanz von Epikutantestreaktionen gegen Allergene zur Anwendung, wenn vom Nachweis bzw. Ausschluss derselben erheblichen Konsequenzen ausgehen. Aus Untersuchungen zu Dosis-Wirkungs-Beziehungen im ROAT werden außerdem Erkenntnisse gewonnen, die vor allem zur Festlegung von Grenzwerten bestimmter Allergene in Endprodukten beitragen. Auch wenn für einzelne Allergene Unterschiede in der Auslösekonzentration zwischen dem Epikutantest und dem ROAT beschrieben wurden [Gruvberger et al. 2005; Hauksson et al. 2011; Fischer et al. 2007; Fischer et al. 2008]^{100,101,102,103}, kann generell von einer überwiegend guten Übereinstimmung der Ergebnisse gesprochen werden [Zaghi & Maibach 2008]¹⁰⁴.

Anamnestische Angaben erscheinen als Außenkriterium im Sinne eines Goldstandards nur in den Situationen geeignet, in denen ein bestimmter Stoff (welcher im Epikutantest zu einer positiven Reaktion führte) vom Patienten bzw. dem betreuenden Dermatologen in früher verwendeten Produkten identifiziert werden kann, die anamnestisch zu Auslösung oder Verschlimmerung einer Kontaktdermatitis geführt haben. Diese „klinische Relevanz“ (siehe Kapitel 5) erlaubt in der klinischen Routineanwendung jedoch wiederum nur eine Validierung im Sinne des positiven prädiktiven Wertes. Wenn allerdings in einem prospektiven Ansatz *a priori* sämtliche (epikutan getestete) Patienten systematisch und einheitlich auf entsprechende Unverträglichkeiten befragt wurden, ist eine volle Evaluation möglich. Als erhebliche Einschränkung des Nutzens ist jedoch zu werten, dass Patienten in der Regel nicht nur gegenüber einem einzigen potenziellen Allergen exponiert sind, sondern mehreren,

so dass eine eindeutige Zuordnung von Allergen zur Unverträglichkeitsreaktion oft nicht möglich ist. Parfüm oder parfümierte Produkte enthalten beispielsweise oft eine Vielzahl von Duftstoffen, die überwiegend noch nicht einmal ersichtlich sind. Bei Auftreten einer positiven Epikutantestreaktion auf einen der deklarierten Duftstoffe, der in einem zuvor nicht vertragenen Produkt enthalten ist, kann zwar mit gewisser Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass tatsächlich eine („klinisch relevante“) Kontaktallergie gegen diesen Stoff besteht. Es ist jedoch theoretisch auch möglich, dass die früher beobachtete Unverträglichkeit sich gegen einen anderen, möglicherweise gar nicht getesteten Stoff richtet, und dass die aufgetretene Epikutantest-Reaktion in Wirklichkeit falsch-positiv ist.

Wie gut ist die Fähigkeit des Epikutantests, Kontaktsensibilisierungen zu diagnostizieren (Sensitivität), und wie gut ist die Fähigkeit des Epikutantests, Patienten ohne Kontaktsensibilisierungen als gesund zu diagnostizieren (Spezifität)?

Anwendungstests

In Ermangelung eines Goldstandards im engeren Sinne werden hierzu Surrogate berücksichtigt. Ein Überblick über Ergebnisse verschiedener Studien findet sich in Tab. 4. Im Folgenden werden weitere Studien im Text dargestellt, wenn ausführlichere Erläuterungen (z.B. zum Vorgehen bei der nachträglichen Berechnung der Kenngrößen) erforderlich sind.

Tabelle 4: Zusammenfassung von Studien zu Sensitivität, Spezifität und prädiktiven Werten (weitere Kommentare siehe Text) mit verschiedenen Außenkriterien

Substanz/Allergen	Epikutantest	Außenkriterium	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	Quelle
Mepivacain	1% Aq.	Intradermale /subkut. Prov.	1 von 1	100% (95,9-100%)	1 von 1	100% (95,9-100%)	[Astarita et al. 2001] ¹²⁹
Diverse Arzneimittel	1% bis 20% Vas.	Anamnese und Klinik ²	0,5% (0-2,9%)	b)	b)	b)	[Andrade et al. 2011] ⁹⁷
Diverse Arzneimittel	10% bis 30% Vas. oder Aq.	Standard. Anamnese/ Klinik	c)	c)	c)	89,6% (85,3-93%)	[Watson et al. 2009] ³⁶
Iodhaltige Rö.-KM	Pur	Anamnese (verzög. Reaktion)	14,3% (0,4-57,9%)	100% (92,2-100%)	1 von 1	86,0% (72,1-94,7%)	[Goksel et al. 2011] ¹³⁰
Iodhaltige Rö.-KM	Pur	Anamnese	27,8% (18,1-39,1%)	100% (96,4-100%)	100% (87,3-100%)	58,0 (50,3-67,3%)	[Brockow et al. 2009] ³⁴
Isoeugenol	≤ 2% Eth.	Axillärer ROAT	100% (74,1-100%)	76,9% (46,2-95,0%)*	76,9% (46,2-95,0%)	100% (74,1-100%)	[Bruze et al. 2005] ¹³¹
Isoeugenol	≤ 2% Eth.	ROAT 0,05 bzw. 0,2% / Eth.	100% (82,9-100%)	46,7% (21,3-73,4%)	66,7% (44,7-84,4%)	100% (65,2-100%)	[Andersen et al. 2001] ¹³²
Isoeugenol	≤ 2% Vas.	ROAT 0,2% Eth.	100% (80,7-100%)	74,1% (53,7-88,9%)	63,2% (38,4-83,7%)	100% (86,1-100%)	[Johansen et al. 1996] ¹³³
HICC	5% Vas.	Crete ROAT Unterarm	94,1% (83,8-98,8%)	57,1% (18,4-90,1%)*	94,1% (83,8-98,8%)	57,1% (18,4-90,1%)	[Schnuch et al. 2009] ¹³⁴

Cinnamal	≤ 2% Vas.	ROAT ≤ 0,8% / Eth.	100% (79,4-100%)	80,0% (59,3-93,2%)	72,2% (46,5-90,3%)	100% (86,1-100%)	[Johansen et al. 1996b] ¹³⁵
Formaldehyd	2% Aq.	ROAT 2000 ppm / Creme	100% (71,7-100%)	70,4% (49,8-86,2%)	52,9% (27,8-77,0%)	100% (85,4-100%)	[Hauksson et al. 2011] ¹⁰¹
CAPB	1% Aq.	PUT 25% /Shampoo	a)	a)	0% (0-25,9%)	a)	[Fartasch et al. 1999] ¹³⁶
Gold (Na.-thiosulfat)	5% Aq.	i.m. Injektion 10 mg Na.-auratothiomalat	a)	a)	90% (55,5-99,7%) ³	a)	[Möller et al. 1996] ¹³⁷
MDBGN	0,3% Vas.	ROAT 0,01 bis 0,04%	100% (80,7-100%)	70,6% (44-89,7%)	73,7% (48,8-90,9%)	100% (77,9-100%)	[Jensen et al. 2005] ¹³⁸

Aq.: Wasser; CAPB: Cocamidopropylbetain; Eth.: Ethanol; HICC: Hydroxyisohexyl 3-cyclohexencarboxaldehyd (z.B. LyrallTM); MDBGN: Methylidibromoglutaronitril; Rö.-KM: intravasales Röntgen-Kontrastmittel; ROAT: Repetitiver Offener Anwendungstest; Vas.: Vaseline

* Schätzer für Spezifität beruhen in diesen Studien auf der meist geringen Zahl von Teilnehmern, die (als explizite „Kontrollen“ oder als nicht auf den Gebrauchstest reagierende) als „nicht krank“ klassifizierbar sind.

a) Da nur Epikutantest-Positive untersucht wurden, kann nur der PPV angegeben werden

b) Da nur Erkrankte untersucht werden, kann nur die Sensitivität angegeben werden

c) Da nur Test-negative provoziert wurden, kann nur der NPV angegeben werden

Anamnese

Wird die Anamnese von allergenbezogenen ekzematösen Unverträglichkeitsreaktionen als Außenkriterium herangezogen, so können Studien berücksichtigt werden, bei denen prospektiv anamnestische Kriterien definiert wurden, die Teilnehmer (Patienten) als „erkrankt“ kategorisieren, bevor das Epikutantest-Ergebnis vorliegt.

In einer prospektiven Studie an 884 konsekutiven Patienten in 4 dänischen Abteilungen bzw. Praxen wurde die anamnestische Angabe von Haut-Unverträglichkeiten nach dem Gebrauch parfümierter Produkte mit dem Epikutantest-Ergebnis des Duftstoff-Mix I verglichen. Danach betrug die Sensitivität 13,5% (10,5-17%) und die Spezifität 95,9% (93,6-97,6%) [Johansen et al. 1997]¹⁰⁵. Es ist wahrscheinlich, dass eine spezifischere Anamnese zu höheren Sensitivitätsschätzern geführt hätte, bzw. es lässt sich das Ergebnis auch so interpretieren, dass der Duftstoff-Mix I bei weitem nicht alle relevanten Sensibilisierungen als „Marker“ abbildet.

In der europäischen Multicenter-Studie, in der der Duftstoff-Mix II entwickelt wurde, um die oben konstatierte „diagnostische Lücke“ etwas weiter zu schließen, wiesen beispielsweise nur 25,3% der Patienten mit einer „sicheren“ und 15,3% derjenigen mit einer „wahrscheinlichen“ Duftstoff-Unverträglichkeit positive Reaktionen auf den Duftstoff-Mix I auf; bei dem neu entwickelten Duftstoff-Mix II (14% in Vas.) betrugen diese Anteile 13,5 bzw. 9,5% [Frosch et al. 1997]⁴⁴. Einschränkend muss festgestellt werden, dass sich die Anamnese global auf Kontaktdermatitiden gegen Duftstoffe bezog, und nicht gezielt auf die Inhaltsstoffe der jeweiligen Mixe, da eine Deklaration selbiger erst am Ende der Studienperiode zur Verfügung stand. Auch hier ist es wahrscheinlich, dass eine spezifischere Anamnese zu höheren Sensitivitätsschätzern geführt hätte. In dieser Studie betrug der Anteil von Patienten, die explizit keine frühere Duftstoff-Unverträglichkeit aufwiesen und die negativ auf Duftstoff-Mix I

reagierten (Spezifität), 90,6%; beim Duftstoff-Mix II (14% Vas.) betrug dieser Anteil 92,9%. Bei einer „fraglichen“ Anamnese waren die entsprechenden Werte 79,0% bzw. 86,5% [Frosch et al. 1997]⁴⁴.

In einer ähnlich angelegten Untersuchung aus Odense, Dänemark, wurden 949 konsekutive Patienten analysiert, die sowohl mit dem Duftstoff-Mix I des TRUE Test® als auch mit dem Allergen 8% in Vas. getestet worden waren; 43 Patienten wiesen auf erstere, 80 Patienten auf die letztgenannte Allergenzubereitung eine positive Reaktion auf. Bei „sicherer“ versus „keiner“ Anamnese bezüglich einer Duftstoff-Unverträglichkeit betrug die Sensitivität für das TRUE Test® Material 28,6% (25,5-31,7%) und für DM I in Vas. 38,6% (35,1-42,1%), die Spezifität 98% (96,9-99%) bzw. 96% (94,6-97,4%) [Schollhammer et al. 2012]¹⁰⁶.

In einer multizentrischen DKG-Studie, die der Validierung des Abriss-Epikutantests (siehe Kapitel 10) gewidmet war, wurde die diagnostische Güte von Testreaktionen auch von nicht-vorbehandelten Epikutantests mit den drei Studienallergenen gegenüber einem komplexen anamnestischen Außenkriterium untersucht [Dickel et al. 2010]¹⁰⁷. Dabei fanden sich folgende Sensitivitäts-Schätzer: Nickel: 50,8% (95% KI: 42,0-59,6%); Dichromat: 35,7% (20,4-54,6%); Wollwachsalkohole: 0% (95% KI: 0-31,2%). Die Spezifitäts-Schätzer betrugen: Nickel: 92,5% (95% KI: 90,2-94,3%); Dichromat: 96,4% (94,9-97,5%); Wollwachsalkohole: 99,1% (95% KI: 98,1-99,6%).

Bei einem Vergleich der anamnestischen Angabe einer „Metallunverträglichkeit“ bei 424 routinemäßig epikutan getesteten norwegischen Schulkindern [Dotterud & Falk 1994]¹⁰⁸, welche hier als „Goldstandard“ definiert wird, ergab der Epikutantest mit Nickel, Kobalt und Dichromat (positives Ergebnis auf mindestens eines der Metalle) eine Sensitivität von 34,2% (95% KI: 23,9-45,7%) und eine Spezifität von 86,7% (95% KI: 82,6-90,1%). Eine ähnliche Untersuchung war in Bonn mit 160 Handekzem-Patienten durchgeführt worden, mit einer Sensitivität von 43,6% (32,4-55,3%) und einer Spezifität von 85,4% (75,8-92,2%) [Böhm et al. 1997]¹⁰⁹. Da der Anteil der drei Metalle an der „globalen Reaktivität“ oder die verwendeten anamnestischen Items in beiden Studien jedoch nicht publiziert wurden, erscheint deren Aussagekraft begrenzt.

Wie groß ist der Anteil von Epikutantest-Positiven, die tatsächlich an einem allergischen Kontaktekzem erkrankt waren (positiver prädiktiver Wert) und wie groß der Anteil von als nicht-sensibilisiert Diagnostizierten, die kein allergisches Kontaktekzem aufwiesen (negativer prädiktiver Wert)?

Die prädiktiven Werte (positiv wie negativ) hängen von der Prävalenz der Erkrankung in der untersuchten Population ab. Daher sind PV Schätzer nicht auf andere Settings übertragbar, wohl aber auf solche mit ähnlicher Erkrankungsprävalenz.

In einer einfach-blinden, kontrollierten ROAT-Studie mit einer Creme, die 100 ppm Methylisothiazolinon (MI) enthielt, konnte in einer finnischen Studie bei 10 von 33 MI-Sensibilisierten ein allergisches Kontaktekzem ausgelöst werden; alle 10 Patienten hatten auf 1000 ppm MI, aber nur 6 auf 300 ppm MI (jeweils in Wasser) im vorherigen Epikutantest positiv reagiert [Ackermann et al. 2011]¹¹⁰. Somit betrug der positive prädiktive Wert (PPV) in dieser Studie 10/33 (30,3%, 95% KI: 15,6-48,7%).

In der europäischen Multicenter-Studie zum Duftstoff-Mix II (s.o.) [Frosch et al. 1997]⁴⁴ betrug der positive prädiktive Wert (PPV), wenn „sichere“ und „wahrscheinliche“ Duftstoff-Unverträglichkeit als Außenkriterium zusammengefasst werden, für den Duftstoff-Mix I 52,2% und für den Duftstoff-Mix II 66%. Der negative prädiktive Wert (NPV) betrug, wenn „fragliche“ und „fehlende“ Duftstoff-

Unverträglichkeit als Außenkriterium zusammengefasst werden, für den Duftstoff-Mix I 86,5% und für den Duftstoff-Mix II 85,8%. Fragliche Reaktionen auf die Mixe wurden jeweils nicht berücksichtigt.

In der DKG-Studie zum Abriss-Epikutantest (s.o.; [Dickel et al. 2010]¹⁰⁷) wurden neben Sensitivität und Spezifität auch die prädiktiven Werte bestimmt. Der PPV für Nickel war 55,4% (95% KI: 46,1-64,3%), für Dichromat 27,0% (15,2-43,3%) und für Wollwachsalkohole 0% (95% KI: 0-34,8%). Der NPV für Nickel war 91,1% (95% KI: 88,7-93,0%), für Dichromat 97,6% (96,2-98,5%) und für Wollwachsalkohole 99,0% (95% KI: 98,0-99,5%).

In der o.g. norwegischen Studie [Dotterud & Falk 1994]¹⁰⁸ war der PPV positiver Epikutantest-Reaktionen auf Nickel, Kobalt oder Dichromat in Bezug auf das Außenkriterium „Metallunverträglichkeit“ 37,0% (95% KI: 26,0-49,1%) und der NPV 85,2% (95% KI: 81,0-88,7%).

Ergebnisse weiterer Studien sind in Tab. 4 zusammengefasst.

Wie sind die diagnostischen Eigenschaften von Allergen-Mixen verglichen mit den betreffenden Einzelallergenen als Goldstandard?

Zu diesem testimmanenten Problem wurde eine gesonderte selektive Literaturrecherche durchgeführt mit den Termen „patch test mix sensitivity specificity“, die 75 Treffer ergab. Nach Sichtung der Abstracts bzw. z.T. der Volltexte wurden 6 zusätzliche Publikationen identifiziert und eingeschlossen.

In einer älteren Studie der EECDRG – wiesen in einer Multicenter-Studie mit 709 konsekutiven Patienten 73 eine anamnestische Duftstoff-Unverträglichkeit auf. Von diesen reagierten 39 positiv auf den Duftstoff-Mix I (Sensitivität 53,4%, 95% KI: 41,4-65,2%); die Spezifität kann aus den publizierten Resultaten nicht berechnet werden [Frosch et al. 1995]¹¹¹.

In der Studie zur Validierung des Duftstoff-Mix II betrug bei dessen 14%iger Konzentration die Sensitivität bezogen auf positive Reaktionen auf irgendeinen seiner Bestandteile 92,3% (95% KI: 74,9-99,1), die Spezifität 98,4% (95% KI: 97,7-99,0%), der PPV 48,0% (95% KI: 33,7-62,6%) und der NPV 99,9 (95% KI: 99,5-100%) [Frosch et al. 2005]¹¹².

Einer Multicenter-Studie der ungarischen Kontaktallergie-Gruppe an 565 konsekutiven Patienten zufolge reagierten 97 von diesen (17,2%) positiv auf Duftstoff-Mix II, und 47 dieser Patienten auch auf Einzelbestandteile. Unter den negativen Patienten fanden sich 26, die auf mindestens einen Einzelbestandteil positiv reagierten (davon 5 auf HICC) [Ponyai et al. 2012]¹¹³. Damit lässt sich eine Sensitivität von 64,4% (52,3-75,3%) und eine Spezifität von 89,8% (86,8-92,4%) errechnen.

In St. John's, London, wurden 1951 konsekutive Patienten nicht nur mit Duftstoff-Mix I und II regelmäßig getestet, sondern auch mit allen Inhaltsstoffen dieser Mixe, wobei bis auf Zimtaldehyd (Cinnamal) die Inhaltsstoffe des Duftstoff-Mix I in doppelter Konzentration (2% in Vas.) getestet wurden [Mann et al. 2014]¹¹⁴. Für den Duftstoff-Mix I errechnet sich aus dem Vergleich der Reaktionen eine Sensitivität von 58,3% (95% KI: 48,7-67,4%), eine Spezifität von 96,9% (95% KI: 96,0-97,6%), ein PPV von 54,0% (95% KI: 44,9-63,0%) und ein NPV von 97,4% (95% KI: 96,5-98,1%). Für den Duftstoff-Mix II betrugen die entsprechenden Kennzahlen 52,4% (95% KI: %), 97,8% (95% KI: 97,0-98,4%), 34,4% (95% KI: 22,9-47,3%) und 98,9% (95% KI: 98,4-99,4%).

Bei 530 Patienten, bei denen wegen Verdacht auf Kontaktallergie gegen Gummi-Inhaltsstoffe der Thiuram-Mix (1% Vas.) der Standardreihe parallel mit dessen Einzelbestandteilen sowohl 0,25% als auch

1% in Vas. getestet worden waren, fand sich gegenüber den 0,25%igen Einzelsubstanzen eine Sensitivität von 84,8% (68,1-94,9%) und eine Spezifität von 98,4% (96,9-99,3%); bei den 1%igen Einzelbestandteilen betrug die Sensitivität 86,1% (70,5-95,3%) und die Spezifität 99% (97,7-99,7%) [Geier et al. 2002]¹¹⁵.

Anhand der Daten von 7198 IVDK-Patienten, die mit dem Mercapto-Mix 1% Vas. (ohne MBT), 2% MBT und den 3 Bestandteilen des Mixes getestet worden waren [Geier et al. 2002]¹¹⁶, wurde festgestellt, dass die Sensitivität des Mixes gegenüber den Einzelbestandteilen 60%, die von MBT jedoch 69% betrug. Beide Screening-Allergene zusammen konnten die Sensitivität auf 77% steigern.

Wie gut ist die Reproduzierbarkeit des Epikutantests (innerhalb eines Testsystems)?

Während angesprochene Aspekte der Validität (Sensitivität, Spezifität usw.) den Vergleich des Epikutantest-Ergebnisses mit einem externen Kriterium erfordern, kann die Reproduzierbarkeit ohne ein derartiges „Goldstandard“-Kriterium quantifiziert werden. Prinzipiell kann zwischen metachroner Reproduzierbarkeit (Übereinstimmung bei zeitlich versetzter Testung) und synchroner Reproduzierbarkeit (Übereinstimmung bei gleichzeitiger Testung) unterschieden werden. Der erstgenannte Ansatz ist jedoch für die Bestimmung der Reproduzierbarkeit der Testmethode an sich weniger geeignet, da es zu Veränderungen kommen kann, die nicht auf der Variabilität der Testmethode beruhen, sondern auf z.B. intraindividuellen Schwankungen der Elizitationsschwelle, oder, als systematischer Effekt, vor allem dem Neuerwerb von Kontaktsensibilisierungen [Uter et al. 2007]¹¹⁷. Unter bestimmten Bedingungen kann es jedoch auch zu einem „Verlust“ von früheren positiven Testreaktionen kommen, was in der Kinder-Kohorte aus Odense bei 19 von 21 Kindern mit „positiven“ Nickel-Testreaktionen im Alter von 12 oder 18 Monaten bis zum 3 oder 6 Lebensjahr beobachtet wurde [Mortz et al. 2013]¹¹⁸; vermutlich hatte es sich initial um falsch-positive Reaktionen gehandelt. Nur die synchrone Reproduzierbarkeit ist daher zur Evaluation der Reproduzierbarkeit des Epikutantests geeignet. Zusätzlich ist eine Beschränkung auf die Verwendung identischer Testsysteme erforderlich, um technische Einflüsse (v.a. Vehikel, Allergen-Flächendosis; siehe Kapitel 7) als Störgrößen auszuschließen.

In einer Multicenter-Studie der DKG wurden 1285 Patienten synchron mit 10 ausgewählten Allergenen der Standardreihe mittels Untersucher-beladener Testkammern epikutan getestet [Brasch et al. 1994]⁵³. Die Ergebnisse, quantifiziert als Cohen's kappa Koeffizient, sind in Tab. 5 dargestellt, geschichtet für die Dauer der Exposition, die allerdings nur bei Kaliumdichromat einen signifikanten Einflussfaktor auf kappa darstellte [Uter et al. 2002]⁸⁹. Insgesamt ist die Reproduzierbarkeit als gut bis sehr gut zu betrachten, ausser bei den beiden untersuchten wassergelösten Allergenen. Dies könnte auf technische Probleme bei der gleichmäßigen Dosierung wässriger Allergenzubereitungen (siehe Kapitel 7) hinweisen.

Tabelle 5: Konkordanz bei synchroner Applikation von 10 wichtigen Allergenen der Standardreihe [Uter et al. 2002]⁸⁹

Allergen	24 h (n=652)		48 h (n=640)	
	κ	95% KI	κ	95% KI
Nickelsulfat	0,87	0,83-0,92	0,85	0,80-0,91
p-Phenylendiamin	0,85	0,75-0,94	0,87	0,79-0,96
Kobaltchlorid	0,80	0,72-0,88	0,84	0,75-0,93
Perubalsam	0,80	0,73-0,88	0,81	0,72-0,91
Duftstoff-Mix	0,76	0,69-0,84	0,81	0,72-0,89
Thiomersal	0,74	0,57-0,91	0,89	0,81-0,96
Kaliumdichromat	0,72	0,63-0,82	0,89	0,81-0,96
Wollwachsalkohole	0,70	0,52-0,88	0,74	0,59-0,90
Formaldehyd	0,64	0,44-0,84	0,50	0,30-0,71
MCI/MI	0,60	0,42-0,79	0,77	0,62-0,93

Eine frühere Untersuchung der synchronen Reproduzierbarkeit an einer kleinen Stichprobe von 41 bzw. 35 Patienten hatte scheinbar desaströse Ergebnisse erbracht, wie etwa berichtete „43,8% ... nicht-reproduzierbare (Reaktionen) bei gleichzeitiger Testung“ [Gollhausen et al. 1989]¹¹⁹. Bei Betrachtung der Einzelallergene und Re-Analyse mittels des kappa-Koeffizienten zeigt sich allerdings die sehr geringe Präzision der betreffenden Schätzer, mit Konfidenzintervallen, die (fast) den gesamten Wertebereich des Koeffizienten umfassen. Daher sind die Ergebnisse nicht hinreichend aussagekräftig, und auch das oben zitierte globale Ergebnis (welches Allergene einer Salbengrundlagenreihe einschließt) wird relativiert durch das dazugehörige exakte 95% Konfidenzintervall zu 14 von 32, nämlich 26,4 – 62,3%. Ein aus diesen Daten errechnetes *globales* kappa beträgt 0,71 (95% KI: 0,57-0,86). Bei Standardallergenen betrug der Anteil der global „nicht-reproduzierbaren“ Reaktionen 9/23, d.h. „39,1%“ (95% KI: 19,7 – 61,5%).

In einer weiteren Studie wurde, allerdings nur für Nickelsulfat und Kaliumdichromat, die synchrone Übereinstimmung bei Verwendung des TRUE Tests® bei 589 Patienten und mit zweitägiger Applikation untersucht [Brasch et al. 2001]¹²⁰. Die aus der Publikation berechneten kappa-Koeffizienten für die dichotomisierte Reaktivität betrugen für Nickelsulfat 0,99 (95% KI: 0,98-1,00) und für Kaliumdichromat 0,94 (95% KI: 0,90-0,97). Die noch bessere Reproduzierbarkeit bei Verwendung standardisiert dosierter (vorbefüllter) Testkammern könnte auf mangelnde Standardisierung bei der Befüllung der Testkammern als hauptsächliche Quelle von Nicht-Reproduzierbarkeit hinweisen, auch wenn angesichts der sehr kleinen Allergenauswahl vorsichtig interpretiert werden sollte.

Experimentelle Untersuchungen an Freiwilligen haben eine gute bis sehr gute Reproduzierbarkeit von epikutanen Elizitationsreaktionen gezeigt. Memon und Friedmann fanden bei 30 Nickel-Sensibilisierten eine perfekte Konkordanz von 100% (95% KI: 90,5-100%) bei Verwendung der üblichen Testkonzentration von 5% Nickelsulfat in Vaseline. Bei niedrigeren Konzentrationen, auf die ein zunehmender Anteil von Sensibilisierten nicht mehr positiv reagierte, fand sich dagegen, allerdings nur je in einem Einzelfall, teilweise eine Abweichung beim dichotomisierten Outcome [Memon & Friedmann 1996]⁴⁹.

Bei 383 konsekutiven Epikutantest-Patienten in Birmingham, UK, wurden die gleichen 10 Allergene wie in der DKG-Studie [Brasch et al. 1994]⁵³ synchron doppelt getestet [Bourke et al. 1999]¹²¹. Von diesen

wiesen insgesamt 28 Patienten ein „komplett diskordantes“ Reaktionspaar auf, d.h. negative Reaktion auf einer, positive Reaktion auf der anderen Seite, und zwei weitere Patienten zwei solcher Paare. Bei 47 Patienten wurden „partiell diskordante“ Paare beobachtet, d.h. neg./fraglich oder fraglich/positiv, so dass „8% nicht reproduzierbare Tests“ konstatiert wurden (aufgrund der Ergebnispräsentation ist es nicht möglich, κ Koeffizienten zu berechnen).

Einige Studien untersuchten die globale Übereinstimmung der Epikutantest-Ergebnisse:

- Bei 220 konsekutiven Patienten wurden 10 Allergene der Standardreihe doppelt auf der anderen Rückenseite appliziert. Konkordant positiv waren 76, konkordant negativ 2116 der 2200 einzelnen Testungen, während 3 bzw. 5 nur auf einer Seite auftraten [Lindelöf 1990]¹²². Hieraus ergibt sich ein globales kappa von 0,95 (95% KI: 0,91-0,98).
- Bei 100 konsekutiven Patienten wurden 19 Allergene mit Leerkontrolle des Epiquick[™] Tests doppelt auf den Rückenseiten appliziert. 67 konkordant positive Reaktionen wurden beobachtet, während 3 nur auf der linken Rückenseite auftraten (und bei einer Nachtestung nach 6 Wochen positiv waren) [Lachapelle 1989]¹²³. Aus dem initialen Ergebnis ergibt sich ein globales kappa von 0,98 (95% KI: 0,95-1,00).
- Bei 121 Patienten wurden 26 Allergene einer Standardreihe doppelt symmetrisch auf dem Rücken getestet, wobei 131 konkordant positive, 2980 konkordant negative, und 35 diskordante Reaktionen auftraten [Breit & Agathos 1992]¹²⁴. Hieraus ergibt sich ein globales kappa von 0,88 (95% KI: 0,84-0,92).

Anhang: Nach Volltext-Analyse ausgeschlossene Publikationen (n=5):

- Ein Vergleich von Epikutantestergebnissen mit Myroxylon pereirae (Perubalsam) mit dem Ergebnis einer oralen Provokationstestung mit Perubalsam und Gewürzen bei 22 Patienten [Niinimäki 1995]¹²⁵, da der Zusammenhang zwischen Typ-IV-Sensibilisierung und der Auslösung eines hämatogenen Kontaktekzems nicht als gesichert erscheint.
- Holness und Nethercott verglichen die Sensitivität und Spezifität der Gummi-Screeningallergene der Standardreihe mit den Epikutantest-Ergebnissen, die mit einer „Gummireihe“ erzielt wurden als Goldstandard [Holness & Nethercott 1997]¹²⁶. Da die Gummireihe jedoch mehr Substanzen umfasste als in den Mixen enthalten war, kann diese Studie hier nicht verwertet werden.
- Rietschel et al. verglichen die diagnostischen Eigenschaften verschiedener Epikutantest-Allergene (Imidazolidinylharnstoff 2% Aq. und Vas., Diazolidinylharnstoff 1% Aq. und Vas., DMDM Hydantoin 1 % Aq. und Vas. sowie Formaldehyd 1% Aq.) gegen verschiedene „Goldstandards“, die unterschiedliche Anzahlen von positiven Reaktionen gegen diese Allergene beinhalteten [Rietschel et al. 2007]¹²⁷. Wegen des fehlenden Außenkriteriums ist diese Studie nicht verwendbar.
- Mimesh und Pratt führten bei 19 Patienten mit früheren positiven Epikutantest-Reaktionen auf Corticosteroide erneut eine Epikutantestung durch [Mimesh & Pratt 2006]¹²⁸. Damit wird metachrone Reproduzierbarkeit untersucht, welche zur Beurteilung der Güte des Verfahrens nicht geeignet ist (s.o.).
- Schiessl C et al. untersuchten die Reproduzierbarkeit identischer Testallergene unterschiedlicher kommerzieller Anbieter, jedoch war die Stichprobe zu klein, um

aussagekräftig zu sein.

Literatur

Ackermann L, Aalto-Korte K, Alanko K, Hasan T, Jolanki R, Lammintausta K, Lauerma A, Laukkanen A, Liippo J, Riekkari R, Vuorela AM, Rantanen T. Contact sensitization to methylisothiazolinone in Finland - a multicentre study. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 49-53.

Andersen KE, Johansen JD, Bruze M, Frosch PJ, Goossens A, Lepoittevin JP, Rastogi S, White I, Menné T. The time-dose-response relationship for elicitation of contact dermatitis in isoeugenol allergic individuals. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001; 170: 166-171.

Andrade P, Brinca A, Gonçalo M. Patch testing in fixed drug eruptions--a 20-year review. *Contact Dermatitis* 2011; 65: 195-201.

Astarita C, Gargano D, Romano C, Cutajar M, Manguso F, Montanaro D, Napolitano A, Pezzuto F, Lo Schiavo M, Altucci P, Abbate G. Long-term absence of sensitization to mepivacaine as assessed by a diagnostic protocol including patch testing. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1762-1770.

Böhm I, Brody M, Bauer R. Comparison of personal history with patch test results in metal allergy. *J Dermatol* 1997; 24: 510-513.

Bourke J F, Batta K, Prais L, Abdullah A, Foulds IS. The reproducibility of patch tests. *Br J Dermatol* 1999; 140: 102-105.

Brasch J, Henseler T, Aberer W, Bäumler G, Frosch PJ, Fuchs T, Fünfstück V, Kaiser G, Lischka G G, Pilz B. Reproducibility of patch tests. A multicenter study of synchronous left-versus right-sided patch tests by the German Contact Dermatitis Research Group. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 584-591.

Brasch J, Henseler T, Aberer W, Fuchs T, Hoeck U, Kreilgård B, German Contact Dermatitis Research Group (DKG). Patch testing of nickel sulfate and potassium dichromate with a standardized ready-to-use test system gives highly reproducible results: a double-blind multicentre study. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 122-124.

Breit R, Agathos M. Qualitätskontrolle in der Epikutantestung- Reproduzierbarkeit im Rechts-Links-Vergleich *Hautarzt* 1992; 43: 417-421.

Brockow K, Becker EW, Vieluf D, Aberer W, Amon U, Wagner T, Eichler G, Reinhold-Keller E, Voelker G, Berg PA, Ring J. Evaluation of allergologic tests in exanthematous drug eruptions after application of mesna. *Allergy & Clinical Immunology International* 2003; 15: 149-154.

Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P, Faria E, Kanny G, Lerch M, Pichler WJ, Ring J, Rodrigues Cernadas J, Tomaz E, Demoly P, Christiansen C. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media- a European multicenter study. *Allergy* 2009; 64: 234-241.

Bruze M, Johansen JD, Andersen KE, Frosch P, Goossens A, Lepoittevin JP, Rastogi SC, White I, Menné T. Deodorants: an experimental provocation study with isoeugenol. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 260-267.

Dickel H, Kreft B, Kuss O, Worm M, Soost S, Brasch J, Pfützner W, Grabbe J, Angelova-Fischer I, Elsner P, Fluhr J, Altmeyer P, Geier J. Increased sensitivity of patch testing by standardized tape stripping beforehand: a multicentre diagnostic accuracy study. *Contact Dermatitis* 2010; 62: 294-302.

Dotterud LK, Falk ES. Metal allergy in north Norwegian schoolchildren and its relationship with ear piercing and atopy. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 308-313.

Fartasch M, Diepgen TL, Kuhn M, Basketter DA. Provocative use tests in CAPB-allergic subjects with CAPB-containing product. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 30-34.

Fischer LA, Johansen JD, Menné T. Nickel allergy: relationship between patch test and repeated open application test thresholds. *Br J Dermatol* 2007; 157:723-29

Fischer LA, Johansen JD, Menné T. Methylidibromoglutaronitrile allergy: relationship between patch test and repeated open application test thresholds. *Br J Dermatol* 2008; 159:1138-43

Frosch PJ, Pilz B, Burrows D, Camarasa JG, Lachapelle JM, Lahti A, Menné T, Wilkinson JD. Testing with fragrance mix. Is the addition of sorbitan sesquioleate to the constituents useful? *Contact Dermatitis* 1995; 32: 266-272.

Frosch PJ, Pirker C, Rastogi SC, Andersen KE, Bruze M, Svedman C, Goossens A, White I R, Uter W, Arnau EG, Lepoittevin JP, Menné T, Johansen JD. Patch testing with a new fragrance mix detects additional patients sensitive to perfumes and missed by the current fragrance mix. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 207-215.

Frosch PJ, Rastogi SC, Pirker C, Brinkmeier T, Andersen KE, Bruze M, Svedman C, Goossens A, Gefeller O, Pfahlberg A B, Uter W. What can be learnt from nothing?-- A statistical perspective. *Contact Dermatitis* 2013; 69: 350-354.

Gay G, Sabbah A, Drouet M. Diagnostic Value of the sulfite skin test. *Allergie et Immunologie*. 1994; 26: 139-40.

Geier J, Frosch P J, Schnuch A, Agathos M, Bauer A, Brasch J, Gaber G, Gottlöber P, Grabbe J, Hartmann M, Jappe U, Kaatz M, Lübke D, Pirker C, Gefeller O, German Contact Dermatitis Research Group (DKG) and the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). Patch tests with thiurams at 0.25% pet. and 1% pet. are of equal diagnostic value. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 258-261.

Geier J, Uter W, Schnuch A, Brasch J, German Contact Dermatitis Research Group (DKG) and the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). Diagnostic screening for contact allergy to mercaptobenzothiazole derivatives. *Am J Contact Dermat* 2002; 13: 66-70.

Goksel O, Aydın O, Atasoy C, Akyar S, Demirel Y S, Misirligil Z, Bavbek S. Hypersensitivity reactions to contrast media: prevalence, risk factors and the role of skin tests in diagnosis--a cross-sectional survey. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155: 297-305.

Gollhausen R, Przybilla B, Ring J. Reproducibility of patch tests. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 1196-1202.

Gruvberger B, Andersen KE, Brandão FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Frosch PJ, Goossens A, Lahti A, Lindberg M, Menné T, Orton D, Seidenari S. Patch testing with methyldibromo glutaronitrile, a multicentre study within the EECDRG. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 14-8.

Hauksson I, Pontén A, Gruvberger B, Isaksson M, Bruze M. Clinically relevant contact allergy to formaldehyde may be missed by testing with formaldehyde 1.0%. *Br J Dermatol* 2011; 164: 568-572.

Holness DL, Nethercott JR. Results of patch testing with a special series of rubber allergens. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 207-211.

Jensen CD, Ohansen JD, Menné T, Andersen KE. Methyldibromo glutaronitrile contact allergy: effect of single versus repeated daily exposure. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 88-92.

Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner T, Andersen KE, Bircher A, Bruze M, Cannavó A, Giménez-Arnau A, Gonçalo M, Goossens A, John S M, Lidén C, Lindberg M, Mahler V, Matura M, Rustemeyer T, Serup J, Spiewak R, Thyssen JP, Vigan M, White IR, Wilkinson M, Uter W. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing- recommendations on best practice. *Contact Dermatitis* 2015; 73: 195-221.

Johansen JD, Andersen KE, Menné T. Quantitative aspects of isoeugenol contact allergy assessed by use and patch tests. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 414-418.

Johansen JD, Andersen KE, Rastogi SC, Menne T. Threshold responses in cinnamic-aldehyde-sensitive subjects: results and methodological aspects. *Contact Dermatitis* 1996b; 34: 165-171.

Johansen JD, Andersen TF, Veien N, Avnstorpe C, Andersen KE, Menné T. Patch testing with markers of fragrance contact allergy. Do clinical tests correspond to patients' self-reported problems? *Acta Derm Venerol* 1997; 77: 149-153.

Johansen JD, Frosch P, Menné T. Allergic Contact Dermatitis in Humans: Experimental and Quantitative Aspects. In: Johansen JD, Frosch P, Lepoittevin JP (Eds): *Contact Dermatitis*, 5. edition, Springer, Heidelberg 2011, S. 241-251.

Lachapelle JM. A left versus right side comparative study of Epiquick patch test results in 100 consecutive patients. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 51-56.

Lindelöf B. A left versus right side comparative study of Finn Chamber patch tests in 220 consecutive patients. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 288-289.

Mann J, McFadden JP, White JML, White IR, Banerjee P. Baseline series fragrance markers fail to predict contact allergy. *Contact Dermatitis* 2014; 70: 276-281.

Memon AA, Friedmann PS. Studies on the reproducibility of allergic contact dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 208-214.

Mimesh S, Pratt M. Allergic contact dermatitis from corticosteroids: reproducibility of patch testing and correlation with intradermal testing. *Dermatitis* 2006; 17: 137-142.

Möller H, Björkner B, Bruze M. Clinical reactions to systemic provocation with gold sodium thiomalate in patients with contact allergy to gold. *Br J Dermatol* 1996; 135: 423-427.

Mortz CG, Kjaer HF, Eller E, Osterballe M, Norberg LA, Høst A, Bindslev-Jensen C, Andersen K E. Positive nickel patch tests in infants are of low clinical relevance and rarely reproducible. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 84-87.

Niinimäki A. Double-blind placebo-controlled peroral challenges in patients with delayed-type allergy to balsam of Peru. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 78-83.

Pónyai G, Németh I, Altmayer A, Nagy G, Irinyi B, Battyáni Z, Temesvári E, Hungarian Contact Dermatitis Group. Patch tests

with fragrance mix II and its components. *Dermatitis* 2012; 23: 71-74.

Rietschel RL, Warshaw EM, Sasseville D, Fowler Jr JF, DeLeo VA, Belsito DV, Taylor JS, Storrs FJ, Mathias CGT, Maibach HI, Marks Jr JG, Zug KA, Pratt M, North American Contact Dermatitis Group. Sensitivity of petrolatum and aqueous vehicles for detecting allergy to imidazolidinylurea, diazolidinylurea, and DMDM hydantoin: a retrospective analysis from the North American Contact Dermatitis Group. *Dermatitis* 2007; 18: 155-162.

Schiessl C, Wolber C, Strohal R. Reproducibility of patch tests: comparison of identical test allergens from different commercial sources. *Contact Dermatitis* 2004; 50: 27-30.

Schnuch A, Uter W, Dickel H, Szliska C, Schliemann S, Eben R, Ruëff F, Gimenez-Arnau A, Löffler H, Aberer W, Frambach Y, Worm M, Niebuhr M, Hillen U, Martin V, Jappe U, Frosch P J, Mahler V. Quantitative patch and repeated open application testing in hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde sensitive-patients. *Contact Dermatitis* 2009; 61: 152-162.

Schollhammer L, Andersen KE, Mortz CG. The diagnostic value of patch tests with two fragrance mix I preparations for detection of clinically relevant perfume allergy. *Contact Dermatitis* 2012; 66: 350-352.

Uter W, Hillen U, Geier J. Is incident sensitization to p-phenylenediamine related to particular exposure patterns? Results of a questionnaire study. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 266-270.

Uter W, Pfahlberg A, Brasch J. Zur Reproduzierbarkeit der Epikutantestung. Die Bewertung der Konkordanz bei synchroner Applikation. *Allergologie* 2002; 25: 415-419.

Watson J, Tréchet P, Loss-Ayav C, Schmutz J L, Barbaud A. Negative predictive value of drug skin tests in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2009; 160: 786-794.

White IR, Uter W, Arnau EG, Lepoittevin JP, Johansen JD, Menne T. Patch testing with a new fragrance mix- reactivity to the individual constituents and chemical detection in relevant cosmetic products. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 216-225.

Zaghi D, Maibach H. Quantitative relationships between patch test reactivity and use test reactivity: an overview. *Cutan Ocul Toxicol* 2008; 27: 241-48.

3.7 Kapitel 7: Allergentestmenge, Konzentration, Kammergröße und Kammerbefüllung – Expertenkonsens

Brasch (DKG), Mahler (Koordinatorin), Uter (IVDK), Portisch (Assistenzpersonal), Merk (ÄDA)

Sowohl hersteller- als auch anwenderbefüllte Testsysteme haben sich in der Routine bewährt. Der Vorteil anwenderbefüllter Testsysteme liegt in der Möglichkeit, damit prinzipiell jedes Allergen testen zu können, einschließlich individueller Einzelzubereitungen. Nachteilig ist ihre nicht ausgereifte Standardisierung; außerdem ist das Füllen der Testkammern personalintensiv. Bei herstellerebefüllten Testsystemen werden die Allergene vom Hersteller dosiert. In Deutschland wird dafür zurzeit allerdings nur der T.R.U.E.-Test® (Thin-layer Rapid Use Epicutaneous Test) angeboten, bei dem die Testallergene in eine inerte Matrix eingearbeitet sind (kann folgende Komponenten enthalten: Hydroxypropylzellulose, Methylzellulose, Povidon, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluen, Natriumbicarbonat, Natriumcarbonat, β -Cyclodextrin). Dieses System ist in Bezug auf Allergenkonzentrationen und Applikationsfläche gut standardisiert [Fischer et al. 2001; Fischer & Maibach 1985 und 1989; Lachpelle et al. 1989]^{123,139,140,141}, jedoch zeigte sich für den DM I in einer Paralleluntersuchung (Vaseline-basierte Testpräparation versus T.R.U.E.-Test) zeigte letzterer eine deutlich geringere Sensitivität [Mortz & Andersen 2010]¹⁴². Bislang sind nur 36 Substanzen einer erweiterten Standardreihe verfügbar (<http://www.truetest.com/global/patientinfo.htm>, letzter Zugriff 11.1.2019).

Epikutantestergebnisse werden immer von den Parametern des Testsystems mitbestimmt [Friedmann PS 2007]¹⁴³: vor allem von der Konzentration des Haptens, der Matrix, der Größe von Kammervolumen und –auflagefläche sowie, ganz entscheidend, der resultierenden Flächendosis. Letztere ist eine wesentliche Stellgröße für die Sensitivität des Epikutantestes [Zachariae et al. 2006; Friedmann 2006]^{144,145}. Es ist daher sinnvoll, die Expositionskonzentration in mg/cm² anzugeben [Zachariae et al. 2006; Bruze et al. 2012]^{93,144} und für die verschiedenen Testkammern zu standardisieren [Frosch & Kligman 1979; Fischer & Maibach 1984a; Svedman et al. 2012]^{76,146,147}. In einem bestimmten Konzentrationsbereich besteht eine klare Dosis-Wirkungskurve [Friedmann 2007]¹⁴³. Auch die Größe der Hautfläche, die unter einer Testkammer mit einem Hapten exponiert wird, hat einen Einfluß auf die Testreaktion [Gefeller et al. 1999; Fischer et al. 2007]^{102,149}. Größere Testareale führen bei gleicher Allergenkonzentration tendenziell eher zu positiven Reaktionen als kleinere. Unterschiedliche Testsysteme können auch mit identischen Allergenkonzentrationen tatsächlich zu etwas abweichenden Ergebnissen führen [Peltonen 1986; Ruhnek-Forsbeck et al. 1988; Goh 1992; Fernández Vozmediano & Hita 2000; Lazarov et al. 2007; Suneja & Belsito 2001; Doumit & Pratt 2012]^{150,151,152,153,154,155,156}.

Die okklusiven oder semiokklusiven Testkammern verschiedener Hersteller unterscheiden sich in Material, Form, Volumen, Auflagefläche und den nach Herstellerangaben optimalen Befüllungsvolumina (siehe Tabelle 6), was ihre Eignung für Allergenzubereitungen in verschiedenen Grundlagen beeinflusst [Isaksson et al. 2007]¹⁵⁷. Ihre Beschickung erfolgt üblicherweise von Hand ohne Verwendung einer Dosierungsapparatur. Auch bei geübten Befüllern wurden deutliche Schwankungen der Füllmengen mit Allergenen in Vaseline sowohl bei metachroner Befüllung durch dieselbe Person als auch interindividuell nachgewiesen [Antoine & Lachapelle 1988; Moffitt et al. 2002; Bruze et al. 2007]^{158,159,160}. Für Allergene in flüssiger Grundlage werden Filterpapierplättchen mit Allergenlösung getränkt und in die Testkammern eingebracht. Zur Dosierung werden meist Tropfflaschen verwendet. Die Tropfengröße hängt dabei auch von der Allergenzubereitung ab [Shaw et al. 2002]¹⁶¹. Die Tropfengröße bei Applikation von flüssigen Allergenen aus Fertigspritzen ist sehr variabel. Die erforderlichen 15 µl (bei kleinen Finnkammern) werden daher am besten mittels Mikropipette dosiert

[Frick-Engfeldt et al. 2010]¹⁶², um zu hohe Flächendosen zu vermeiden, die zu fraglichen, irritativen oder sogar erythematös-infiltrierten („unspezifischen“) Reaktionen führen können.

Die kommerziell angebotenen Allergenzubereitungen können Unterschiede in Bezug auf die tatsächliche Haptenkonzentration und -verteilung in der Trägersubstanz aufweisen [Vanneste et al. 1980; Fischer & Maibach 1984b; Mose et al. 2013]^{163,164,165}. Der Anwender ist für eine größtmögliche Konstanz wichtiger Parameter verantwortlich, um Schwankungen bei der Allergenexposition zu vermeiden [Fischer & Maibach 1984b und c]^{164,166}. Die allermeisten Allergene sind in weiße Vaseline eingearbeitet, die sich als stabile, nicht allergene, inerte und billige Trägersubstanz bewährt hat [Bruze & Fregert 1983; Isaksson et al. 2007; Mowitz et al. 2012; Andersen et al. 1996]^{157,167,168,169}. Für Allergene, bei denen dies nicht möglich, müssen andere Trägersubstanzen (emulgierende Grundlagen, Wasser etc.) verwendet werden. Zusätzlich hat die Trägersubstanz einen deutlichen Einfluß auf die Auslösung einer Reaktion [Marzulli & Maibach 1980; Tanglertsampan & Maibach 1993]^{170,171}. Die Verteilung des allergenen Materials innerhalb des Trägers kann dabei bei verschiedenen kommerziellen Testzubereitungen unterschiedlich sein (Fischer & Maibach 1984a und b; Vanneste et al. 1980; Mose et al. 2012)^{147,163,164,172}, die nominale Testkonzentration kann sogar unterschritten werden [Mose et al. 2013]¹⁶⁵. Bei Kobaltchlorid-hexahydrat wurden Verklumpungen beobachtet, die zu eigentümlichen, an petechiale Einblutungen erinnernde Epikutantestreaktionen führen können [Hausen & Schubert 2002]⁸⁸, die bei mangelnder Erfahrung mit einer allergischen Testreaktion verwechselt werden können.

Um Konzentrationsverluste der Testallergene zu verhindern, ist ihre Aufbewahrung unter Verschuß und im Kühlschrank ratsam. Dies gilt besonders für bestimmte Duftstoffe, Acrylate, Isocyanate, Formaldehyd und Glutaraldehyd [Goon et al. 2011; Marzulli & Maibach 1980; Joy et al. 2013; Siegel et al. 2014]^{170,173,174,175}. Aus arbeitsökonomischen Gründen werden in der Routine Testkammern bisweilen nicht unmittelbar vor ihrer Verwendung am Patienten befüllt. Wenn dies nicht vermeidbar ist, sollten zumindest Maßnahmen getroffen werden, um eine Verdunstung oder Zersetzung der Allergene bis zu ihrer Applikation am Patienten zu vermeiden [Mowitz et al. 2012; Buckley 2012; Mose et al. 2012]^{168,172,176}.

In Deutschland arbeitet insbesondere die Deutsche Kontaktallergie-Gruppe (DKG) als Arbeitsgemeinschaft der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft an der Standardisierung der Epikutantestung. Die von ihr publizierten und allgemein auch von Allergenherstellern umgesetzten Empfehlungen zu Testallergenen beruhen überwiegend auf deren Prüfung unter Einsatz von anwenderbefüllten runden Aluminiumtestkammern mit einer kreisförmigen Auflagefläche von ca. 50 mm² bei 8 mm Durchmesser und einem Kammervolumen von ca. 20 µl (kleine Finn-Chambers® oder TROLAB® Patch Test). Für diese Kammern wurde eine Füllmenge von 12-15 µl [Fischer & Maibach 1984b; Fischer & Maibach 1984]^{164,166} bzw. 20 mg für Allergene in Vaseline [Bruze et al. 2007]¹⁶⁰ empfohlen. Von flüssigen Zubereitungen sollen etwa 15 µl auf ein Filterpapierplättchen aufgetragen werden [Shaw et al. 2002]¹⁶¹, das in die Testkammer eingelegt wird. Die Dosierung erfolgt am besten mit einer Mikropipette [Frick-Engfeldt et al. 2010]¹⁶². Wenn die von der DKG empfohlenen Allergenzubereitungen in anderen Testsystemen verwendet werden, müssen deren abweichende Parameter berücksichtigt werden [Hamann et al. 2013]¹⁷⁷. Es sollte für Befundvergleiche immer angegeben werden, welche Technik bei der Testung (Kammern, Allergenzubereitungen) verwendet wurde.

Tabelle 6: Nach Herstellerangaben optimale Kammerbefüllung (Menge der Testpräparation: Spalte 3 und 4) kommerziell verfügbarer Testkammersysteme.

Testkammer-System (Form; Kammer-Innenfläche)	Hersteller/Vertrieb	Vehikel: Vaseline	Vehikel: Flüssigkeit	Errechnete Befüllungsmenge für äquivalente Flächendosis*
IQ-Ultra (quadratisch; 64 mm ²)	Chemotechnique, Vellinge Schweden	20 mg	23-25 µl	25 mg
allergeEAZE patch test chamber woven (quadratisch; 64 mm ²)	Smart Practice, Arizona, Phoenix, USA	20 mg	20 µl	25 mg
allergeEAZE patch test chamber clear (quadratisch; 64 mm ²)	Smart Practice, Arizona, Phoenix, USA	20 mg	20 µl	25 mg
Curatest (8mm Durchmesser) (rund; 50,26 mm ²)	Lohmann & Rauscher GmbH & Co. KG, Rengsdorf, Deutschland	10 mg	50 µl	20mg
Finn Chamber (8 mm Durchmesser)* (rund; 50,26 mm ²)	Smart Practice, Phoenix, Arizona, USA	20 mg	15 µl	Referenz: experimentell bestimmte optimale Befüllungsmenge: 20mg.
Torii (9 mm Durchmesser) (rund, 63,61 mm ²)	Torii Pharmaceutical Co. Ltd, Tokio, Japan	50 mg	50 µl	25 mg
Van der Bend (8mm Durchmesser) (quadratisch; 64 mm ²)	Van der Bend, Brielle, Niederlande	20 mg	30-35 µl	25 mg

*systematische Untersuchungen zu optimalen Flächendosen wurden überwiegend unter Verwendung der Finn Chamber 8mm durchgeführt [Bruze et al. 2007; Bruze et al. 2012; Zachariae et al. 2006]^{93,145,160}. Dazu äquivalente errechnete Befüllungsmengen (gerundet) anderer Kammersysteme sind in Spalte 5 dargestellt (experimentell ermittelte Befüllungsmengen anderer Kammersysteme können variieren)[Bruze et al. 2007]¹⁶⁰.

Literatur

Andersen KE, Rastogi SC, Carlsen L. The Allergen Bank: a source of extra contact allergens for the dermatologist in practice. Acta Derm Venereol 1996; 76: 136-140.

Antoine JL, Lachapelle JM. Variations in the quantities of petrolatum applied in patch testing. Dermalogie Beruf Umwelt 1988; 36: 191-4.

Bruze M, Fregert S. Studies on purity and stability of photopatch test substances. Contact Dermatitis 1983; 9: 33-39.

Bruze M, Frick-Engfeldt M, Gruvberger B, Isaksson M. Variation in the amount of petrolatum preparation applied at patch testing. Contact Dermatitis 2007; 56: 38-42.

Bruze M, Isaksson M, Gruvberger B, Frick-Engfeldt M. Recommendation of appropriate amounts of petrolatum preparation to be applied at patch testing. Contact Dermatitis 2007; 56: 281-5.

Bruze M, Svedman C, Andersen KE, Bruynzeel D, Goossens A, Johansen JD, Matura M, Orton D, Vigan M; ESCD. Patch test concentrations (doses in mg/cm²) for the 12 non-mix fragrance substances regulated by European legislation. *Contact Dermatitis* 2012; 66: 131-6.

Buckley DA. Advance preparation of some patch test series should be avoided. *Br J Dermatol* 2012; 167: 708-9.

Doumit J, Pratt M. Comparative study of IQ-ultra and Finn Chambers test methodologies in detecting 10 common standard allergens that cause allergic contact dermatitis. *J Cutan Med Surg* 2012; 16: 18-22.

Fernández Vozmediano JM, Hita JC. Concordance and discordance between TRUE Test and Finn Chamber. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 182-3.

Fischer LA, Menné T, Johansen JD. Dose per unit area - a study of elicitation of nickel allergy. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 255-61.

Fischer T, Kreilgård B, Maibach HI. The true value of the TRUE Test for allergic contact dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1: 316-22.

Fischer T, Maibach H. Finn chamber patch test technique. *Contact Dermatitis* 1984a; 11: 137-40.

Fischer T, Maibach HI. Patch test allergens in petrolatum: a reappraisal. *Contact Dermatitis* 1984b; 11: 224-228.

Fischer T, Maibach H. Amount of nickel applied with a standard patch test. *Contact Dermatitis* 1984c; 11: 285-7.

Fischer T, Maibach HI. The thin layer rapid use epicutaneous test (TRUE-test), a new patch test method with high accuracy. *Br J Dermatol* 1985; 112: 63-8.

Fischer T, Maibach HI. Easier patch testing with TRUE TEST. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 20: 447-453.

Frick-Engfeldt M, Gruvberger B, Isaksson M, Hauksson I, Pontén A, Bruze M. Comparison of three different techniques for application of water solutions to Finn Chambers®. *Contact Dermatitis* 2010; 63: 284-8.

Friedmann PS. Contact sensitisation and allergic contact dermatitis: immunobiological mechanisms. *Toxicol Lett* 2006; 162: 49-54.

Friedmann PS. The relationships between exposure dose and response in induction and elicitation of contact hypersensitivity in humans. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1093-1102.

Frosch PJ, Kligman AM. The Duhring chamber. An improved technique for epicutaneous testing of irritant and allergic reactions. *Contact Dermatitis* 1979; 5: 73-81.

Gefeller O, Pfahlberg A, Geier J, Brasch J, Uter W. The association between size of test chamber and patch test reaction: a statistical reanalysis. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 14-8.

Goh CL. Comparative study of TRUE Test and Finn Chamber patch test techniques in Singapore. *Contact Dermatitis* 1992; 27: 84-9.

Goon ATJ, Bruze M, Zimerson E, Sörensen Ö, Goh CL, Koh DSQ, Isaksson M. Variation in allergen content over time of acrylates/methacrylates in patch test preparations. *Br J Dermatol* 2011; 164: 116-124.

Hamann D, Hamann CR, Hamann C. A contemporary Fischer-Maibach investigation: variations in patch test delivery systems and implications for standardization. *Dermatitis* 2013; 24: 302-12.

Hausen B.M., Schubert B. Epikutantestfehler beim Kobaltchlorid. *Akt Dermatol*. 2002; 28: 410-414.

Isaksson M, Gruvberger B, Frick-Engfeldt M, Bruze M. Which test chambers should be used for acetone, ethanol, and water solutions when patch testing? *Contact Dermatitis* 2007; 57: 134-6.

Isaksson M, Gruvberger B, Persson L, Bruze M. Stability of corticosteroid patch test preparations. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 144-148.

Joy NM, Rice KR, Atwater AR. Stability of patch test allergens. *Dermatitis* 2013; 24: 227-236.

Lachapelle JM, Bruynzeel DP, Ducombs G, Hannuksela M, Ring J, White IR, Wilkinson J, Fischer T, Billberg K. European multicenter study of the TRUE Test. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 91-7.

Lazarov A, David M, Abraham D, Trattner A. Comparison of reactivity to allergens using the TRUE Test and IQ chamber system. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 140-5.

Marzulli FN, Maibach HI. Further studies of the effects of vehicles and the elicitation concentration in experimental contact sensitization testing in humans. *Contact Dermatitis* 1980; 6: 131-133.

Moffitt DL, Sharp LA, Sansom JE. Audit of Finn Chamber patch test preparation. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 334-6.

Mose KF, Andersen KE, Christensen LP. Stability of selected volatile contact allergens in different patch test chambers under different storage conditions. *Contact Dermatitis* 2012; 66: 172-9.

Mose KF, Andersen KE, Christensen LP. Investigation of the homogeneity of methacrylate allergens in commercially available patch test preparations. *Contact Dermatitis* 2013; 69: 239-44.

Mortz CG, Andersen KE. Fragrance mix I patch test reactions in 5006 consecutive dermatitis patients tested simultaneously with TRUE Test® and Trolab® test material. *Contact Dermatitis* 2010; 63: 248-53.

Mowitz M, Zimerson E, Svedman C, Bruze M. Stability of fragrance patch test preparations applied in test chambers. *Br J Dermatol* 2012; 167: 822-7.

Peltonen L. Comparison of A1-test and Finn chamber test. *Contact Dermatitis* 1981; 7: 192-6.

Ruhnek-Forsbeck M, Fischer T, Meding B, Pettersson L, Stenberg B, Strand A, Sundberg K, Svensson L, Wahlberg JE, Widström L et al. Comparative multi-center study with TRUE Test and Finn Chamber Patch Test methods in eight Swedish hospitals. *Acta Derm Venereol* 1988; 68: 123-8.

Shaw DW, Zhai H, Maibach HI, Niklasson B. Dosage considerations in patch testing with liquid allergens. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 86-90.

Siegel PD, Fowler JF, Law BF, Warshaw EM, Taylor JS. Concentrations and stability of methyl methacrylate, glutaraldehyde, formaldehyde and nickel sulfate in commercial patch test allergen preparations. *Contact Dermatitis* 2014; 70: 309-315.

Suneja T, Belsito DV. Comparative study of Finn Chambers and T.R.U.E. test methodologies in detecting the relevant allergens inducing contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 836-9.

Svedman C, Andersen KE, Brandão FM, Bruynzeel DP, Diepgen TL, Frosch PJ, Rustemeyer T, Giménez-Arnau A, Gonçalo M, Goossens A, Johansen JD, Lahti A, Menné T, Seidenari S, Tosti A, Wahlberg JE, White IR, Wilkinson JD, Mowitz M, Bruze M. Follow-up of the monitored levels of preservative sensitivity in Europe: overview of the years 2001-2008. *Contact Dermatitis* 2012; 67: 312-314.

Tanglertsampan C, Maibach HI. The role of vehicles in diagnostic patch testing. A reappraisal. *Contact Dermatitis* 1993; 29: 169-174.

Vanneste D, Martin P, Lachapelle JM. Comparative study of the density of particles in suspensions for patch testing. *Contact Dermatitis* 1980; 6: 197-203.

Zachariae C, Lerbaek A, McNamee PM, Gray JE, Wooder M, Menné T. An evaluation of dose/unit area and time as key factors influencing the elicitation capacity of methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI) in MCI/MI-allergic patients. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 160-6.

3.8 Kapitel 8: Einfluss von patientenseitigen Einflüssen

3.8.1 Zyklusabhängigkeit – 4. Schlüsselfrage

Bauer (IVDK), Weisshaar (ABD), Werfel (DGAKI)

In der Literatur wird immer wieder beschrieben, dass bestimmte Hauterkrankungen wie z.B. Psoriasis, atopisches Ekzem, irritatives Kontaktekzem, Akne vulgaris, Lupus erythematodes, etc. in der prämenstruellen Phase an Schwere zunehmen [Kemmett 1989; Agner et al. 1991; Burton et al. 1993; Yell & Burge 1993; Stephens 1997; Raghunath et al. 2015]^{178,179,180,181,182,183}. Diskutierte Mechanismen sind eine zyklusabhängige Alteration der zellulären Immunantwort und Hautbarriere in Abhängigkeit von Estradiol- und Progesteronspiegel [Myers et al. 1986; Shah & Maibach 2001; Farage et al. 2010]^{184,185,186}. Basierend auf verschiedenen Fallberichten, die prämenstruell eine Verstärkung der Epikutantestreaktivität auf Nickelsulfat, respektive eine abgeschwächte oder keine Reaktivität in der postmenstruellen Phase berichteten [Gordon 1991; Alexander 1988]^{187,188}, wurden in 5 Studien [Rohold et al. 1994; Tamer et al. 2009; Aktan et al. 1998; Bonamonte et al. 2005; Hindsén et al. 1999]^{189,190,191,192,193} und einer Fallserie [McLelland & Lawrence 1991]¹⁹⁴ bei Patienten mit Nickelallergie, im Cross-over Design, prä- und postmenstruell Epikutantests mit Nickelsulfat durchgeführt.

In drei Studien [Rohold et al. 1994, n=20, 300-0,1µg/cm² Nickelsulfat, **(3b nach OCEBM)**; Tamer et al. 2009, n=30, 5% Nickelsulfat **(3b nach OCEBM)**; Aktan et al. 1998, n=28, 5% Nickelsulfat, **(3b nach OCEBM)**]^{189,190,191} wurden keine signifikanten Unterschiede in der Reproduzierbarkeit oder Auslöseschwelle der Epikutantestreaktionen auf Nickel während Tag 7-10 gegenüber Tag 20-24 des Menstruationszyklus beobachtet. In einer Fallserie [McLelland & Lawrence 1991, n=8, 5% Nickelsulfat und 6 Verdünnungsstufen, jeweils 2fache Verdünnung der Vorkonzentration, **(4 nach OCEBM)**]¹⁹⁴ wurden bei 6 Patientinnen keine Unterschiede und bei 2 Patientinnen eine deutlich stärkere Reaktion am Ende des Zyklus gegenüber Tag 10 berichtet (ohne Signifikanztest). Eine Studie [Hindsén et al. 1999, n=17, 0,0013-12,5% Nickelsulfat, **(3b nach OCEBM)**]¹⁹³ kam zu widersprüchlichen aber teilweise signifikanten Ergebnissen, die auf stärkere Reaktionen zum Ende des Menstruationszyklus hindeuten könnten. In einer Studie [Bonamonte 2005, n=30; 0,0013%-5% Nickelsulfat, **(3b nach OCEBM)**]¹⁹² wurden signifikant niedrigere Auslösekonzentrationen (p<0,0001) und höhere Summenscores (p<0,0001) während der prämenstruellen Phase gegenüber der postmenstruellen Phase beobachtet. Die Studie von Bonamonte et al. 2005 bestimmte als einzige die Zyklusphasen individuell durch Nachweis der Ovulation mittels transvaginalen Ultraschall.

Die vorliegenden Studien mit Epikutantestung von Nickelsulfat lassen aktuell keine Rückschlüsse auf die Zyklusabhängigkeit von Epikutantestreaktionen hinsichtlich Reproduzierbarkeit der Reaktionen und Auslöseschwelle bei prämenopausalen Frauen zu. Weitere Studien mit größeren Fallzahlen und einer genauen Bestimmung des Ovulationszeitpunkts sind erforderlich.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Eine Berücksichtigung der Zyklusphase wird angesichts der widersprüchlichen Evidenzlage nicht allgemein empfohlen . Bei klarem klinischen Verdacht auf eine Kontaktallergie und negativem Ausfall der Epikutantestung während der postmenstruellen Phase kann jedoch eine erneute Testung in der postovulatorischen, prämenstruellen Phase erwogen werden .	↓ 0	Starker Konsens (100 %)

Evidenzgrundlage: Rohold et al. 1994 **(3b nach OCEBM)**; Tamer et al. 2009 **(3b nach OCEBM)**; Aktan et al. 1998 **(3b nach OCEBM)**^{189,190,191}; McLelland & Lawrence 1991 **(4 nach OCEBM)**¹⁹⁴; Hindsén et al. 1999 **(3b nach OCEBM)**¹⁹³; Bonamonte 2005 **(3b nach OCEBM)**¹⁹²

Literatur

Agner T, Damm P, Skouby OS. Menstrual cycle and skin reactivity. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 566–570.

Aktan S, Aktan E, Inanir I, Kaleli B, Sanli B. Reproducibility of the Finn chamber nickel patch test in two different phases of the ovulatory menstrual cycle. *Dermatology* 1998; 197: 235-7.

Alexander S. Patch testing and menstruation. *Lancet* 1988; 82: 751.

Bonamonte D, Foti C, Antelmi AR, Biscozzi AM, Naro ED, Fanelli M, Loverro G, Angelini G. Nickel contact allergy and menstrual cycle. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 309-13.

Burton JL, Cartlidge M, Shuster S. Variations in sebum excretion during the menstrual cycle. *Acta Derm Venereol* 1973; 53: 81–84.

Farage M, Berardesca E, Maibach H. The possible relevance of sex hormones on irritant and allergic responses: their importance for skin testing. *Contact Dermatitis* 2010; 62: 67–74.

Gordon BD. Patch testing and the menstrual cycle. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 152-3.

Hindsen M, Bruze M, Christensen OB. Individual variation in nickel patch test reactivity. *Am J Contact Dermat* 1999; 10: 62-7.

Kemmett D. Premenstrual exacerbation of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1989; 120: 715.

McLelland J, Lawrence CM. Premenstrual exacerbation of nickel allergy. *Br J Dermatol* 1991; 125: 83.

Myers MJ, Butler LD, Petersen BH. Estradiol-induced alteration in the immune system. II. Suppression of cellular immunity in the rat is not the result of direct estrogenic action. *Immunopharmacology* 1986; 11: 47–55.

Raghunath RS, Venables ZC, Millington GW. The menstrual cycle and the skin. *Clin Exp Dermatol* 2015; 40: 111-5.

Rohold AE, Halkier-Sørensen L, Andersen KE, Thestrup-Pedersen K. Nickel patch test reactivity and the menstrual cycle. *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 383-5.

Shah MG, Maibach HI. Estrogen and skin. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 143–50.

Stephens CJM. Perimenstrual eruptions. *Clin Dermatol* 1997; 15: 31–4.

Tamer E, Ikizoglu G, Toy GG, Alli N. Comparison of nickel patch test reactivity in phases of the menstrual cycle. *Int J Dermatol* 2003; 42: 455-8.

Yell JA, Burge SM. The effect of hormonal changes on cutaneous disease in lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1993; 129: 18–22.

3.8.2 Interferenz von Medikamenten mit Epikutantestreaktionen – 5.

Schlüsselfrage

Schnuch (IVDK), Werfel (DGAKI), Bauer (IVDK), Weisshaar (ABD)

Die Epikutantestreaktion zählt zu den immunologischen Reaktionen vom Spättyp (Typ IV). Die Elizitation läuft unter Beteiligung verschiedener pathogenetischer Schritte ab, von der Permeation des Allergens in die Haut, hapten-unspezifischer Aktivierung von Keratinozyten, Freisetzung von Cytokinen, Chemokinen und vasoaktiver Substanzen, Aktivierung hapten-spezifischer patrouillierender Memory T-Lymphozyten, Proliferation cytotoxischer T-Zellen bis zur Freisetzung von Entzündungsmediatoren (Chemokinen, Leukotrienen, Prostaglandinen, Nitritoxid u.a.), die in ihrer Gesamtheit die Entzündungsreaktion in der Haut ausmachen und die sich klinisch als Ekzem manifestiert [Rustemeyer et al. 2011]¹⁹⁵.

Medikamente können auf Grund eines im engeren Sinne immunpharmakologischen und/oder (unspezifischen) anti- bzw. proinflammatorischen Wirkprofils mit der Ekzemreaktion (d.h. mit einzelnen oder mehreren der pathogenetischen Schritte) interferieren. Diese Interferenz ist im Falle von Immuntherapeutika (Glukokortikoide, NSAID Antiphlogistika, Antihistaminika, Cytostatika, Immunmodulatoren) intendiert, im Falle von Pharmaka anderer Einsatzgebiete (z.B. kardiovaskulär wirksame Substanzen) nicht intendiert, sondern eine unerwünschte Arzneimittelwirkung (UAW).

Bei einer grundsätzlich möglichen Interaktion eines Pharmakons mit der ECT-Reaktion wird diese beeinflusst vom Grad der Sensibilisierung, der Potenz des Allergens und der Konzentration der Testzubereitung. Bei schwachen Reaktionen (+), schwachen Allergenen und niedrigen Konzentrationen ist die Wahrscheinlichkeit der Unterdrückung der Reaktion erhöht [Anveden et al. 2004; Feuerman & Levy 1972; O'Quinn & Isbell 1969]^{196,197,198}.

Besteht die Möglichkeit einer Interferenz der verabreichten Medikation mit dem ECT (s. verschiedene Medikamentengruppe Tabelle 7), so ist abzuwägen, ob das Absetzen der Medikation oder eine Dosisreduktion vertretbar sind. Muss die Medikation unverändert fortgeführt werden, kann der ECT gleichwohl durchgeführt werden. Die Interpretation der Ergebnisse sollte jedoch einer möglichen Beeinflussung des ECT Rechnung tragen.

Tabelle 7: Hinweise auf Interferenz von Medikamentengruppen mit Epikutantestreaktionen

Medikamentenklasse	Medikament	Beginn vor ECT	Reaktionen bei getesteten Patienten unter Medikation			Bemerkungen	Evidenz	Literatur
			Komplette Suppression	Verminderte Reaktivität	Kein Einfluß			
Glukokortikoide (systemisch)	Prednison 20 mg/d	2 Tage	0/15	8/15	7/15	partielle Suppression der ECT- Reaktion auf 5% Ni in Vas.	1b	[Anveden et al. 2004] ¹⁹⁶
			5/19§	n.a.	n.a.	§ bei sehr niedriger Ni Konz ≤ 0,128% (in Verdünnungsreihe) wiesen noch 5 der 19 Patienten auf Placebo positive ECT-Reaktionen auf, die unter Prednison 20 mg/d vollständig unterdrückt wurden.		
			0/21	19/21	2/21	Reaktivität über alle Ni Konzentr.		

Medikamenten-kategorie	Medikament	Beginn vor ECT	Reaktionen bei getesteten Patienten unter Medikation			Bemerkungen	Evidenz	Literatur
			Komplette Suppression	Verminderte Reaktivität	Kein Einfluß			
	Prednisolon 20 mg/d	3 Tage	1/16	5/16	10/16		3b	[Feuerman & Levy 1972] ¹⁹⁷
	30 mg/d		2/15	6/15	7/15			
	40 mg/d		3/12	8/12	1/12			
	Prednison 40mg/d	2 Tage	1/18	11/18	6/18	Bei der Nachtestung von 10 Pat. 3 Wochen nach Absetzen von Prednison vollständige Replikation der ECT Ergebnisse.	4	[Condie & Adams 1973] ¹⁹⁹
	Prednison 40mg/d	n.s.	6/20	6/20	8/20		4	[O'Quinn & Isbell 1969] ¹⁹⁸
	Betamethason 2 mg/d	Dauertherapie (6 Mo)	9/21	0/21	12/21	Prednisolonäquivalent von 2 mg $\approx$ 15mg	3b	[Verma et al. 2016b] ²¹⁸
	Cortison- acetat 150mg/d	3 Tage	0/5	0/5	5/5	Nicht-kommerzielle PT Zubereitungen (Konzentration mglw. schlecht kontrolliert).	4	[Sulzberger et al. 1952] ²¹⁹
	Prednison 10mg/d	Dauertherapie	n.a.	n.a.	1/1	Kasuistik: Patch test unter Dauertherapie.	5	[Olupona & Scheinman 2008] ²²⁰
Glukokortikoide (inhalativ)	Fluticason propionat 880µg/d	28 Tage	0/18	0/18	18/18	DTH auf makromolekulare Antigene intradermal (Tetanus, Candida, Mumps, und Tuberkulin). Übertragbarkeit auf ECT?	1b	[England et al. 2003] ²²¹
Glukokortikoide (topisch)	Triamcinolon acetonide 0,1% 3x tgl	7 Tage	4/15	1/15	10/15		4	Clark & Rietschel 1982 ²⁰⁰
	Triam. Ac. (occlusiv) 0,1%	24 h	3/8	3/8	2/8		3b	[Smeenk 1975] ²⁰³
	Betamethason dipropionat 0,05%	3 Tage	11/17 §	3/17§	3/17§	§ Zahl der Reaktionen. „In 8/10 Patienten komplette oder partielle Suppression“.	2b	[Green 1996] ²⁰²
	Betamethasondipropionat 0,05%	24 h	6/14	3/14	5/14	Studie zum Nachweis der	4	[Sukanto et al. 1981] ²⁰⁴

Medikamenten-klasse	Medikament	Beginn vor ECT	Reaktionen bei getesteten Patienten unter Medikation			Bemerkungen	Evidenz	Literatur
			Komplette Suppression	Verminderte Reaktivität	Kein Einfluß			
						Corticoid Wirksamkeit.		
	Betamethasondipropionat 0,1%	24 h	6/14	4/14	4/14	Studie zum Nachweis der Corticoid Wirksamkeit.	4	[Sukant o et al. 1981] ²⁰⁴
	Triamcinolon acetonide 0,1%	24 h	5/14	3/14	6/14	Studie zum Nachweis der Corticoid Wirksamkeit.	4	[Sukant o et al. 1981] ²⁰⁴
	Hydrocortison 17β utyrat 0,1%	24 h	6/14	2/14	6/14	Studie zum Nachweis der Corticoid Wirksamkeit.	4	[Sukant o et al. 1981] ²⁰⁴
	Clobetasol propionat 0,05%	72h	0/12	8/12	4/12	Untersuchung an stark positiven (++)/+++). Hochpotente Glukokortikoide sollten mindestens 24h vor einem ECT abgesetzt werden.	1b	[DeSilva et al. 1999] ²⁰¹
H1-Rezeptor-Antagonisten (Antihistaminika)								
sedierend („1. Generation“)	Mebhydrolin 200mg/d	2 Tage	0/10	2/10	8/10	Die Abschwächung war „minimal“.	3b	[Feuerman & Levy 1972] ¹⁹⁷
„2. Generation“	Cetirizin 10mg/d	11 Tage	0/27	0/27	27/27	Bei einer Image Analyse der Digital Fotos, bei der die Zahl der Pixel der Maßstab war, zeigte sich jedoch ein signifikanter Unterschied.	2b	[Grob et al. 1998] ²⁰⁵

Medikamenten-klasse	Medikament	Beginn vor ECT	Reaktionen bei getesteten Patienten unter Medikation			Bemerkungen	Evidenz	Literatur
			Komplette Suppression	Verminderte Reaktivität	Kein Einfluß			
„2. Generation“	Loratadin 10mg/d	4 Tage	1/18	11/18	6/18	Gute Korelation mit der echographisch bestimmten Abnahme der Reaktivität „unter oralen Antihistaminika ist mit falsch-negativen ECT Reaktionen zu rechnen“.	3b	[Motolse et al. 1995] ²⁰⁶
„2. Generation“	Loratadin 10mg/d	10 Tage	1/11	5/11	5/11	„Orale Antihistaminika schließen einen ECT nicht aus. Mit der Minderung der Reaktionsstärke ist jedoch zu rechnen“.	3b	[Stingeni & Agostini 2001] ²⁰⁷
„1. Generation“	Oxatomid 60mg/d	10 Tage	0/8	2/8	6/8	(s.o.)	3b	[Stingeni & Agostini 2001] ²⁰⁷
„2. Generation“	Ketotifen	10 Tage	0/8	1/8	7/8	(s.o.)	3b	[Stingeni & Agostini 2001] ²⁰⁷
„Antivertiginosum“	Cinnarizin 100-150 mg/d	7 Tage	2/17	4/17	11/17		4	[Lembo et al. 1985] ²²³
NSAID	Ibuprofen 10 mg/d	6 Tage	0/28	3/28	3/28	1 der Kontrollen ebenfalls verminderte Reaktion.	3b	[Sherertz 1997] ²⁰⁹
Immun-suppressiva	Azathioprin 300 mg/Woche oder	Über 6 Monate	1/25 bzw. 1/22	0/25 bzw. 0/22	24/25 bzw. 21/22	Azathioprin beeinflusst die ECT Reaktivität nicht.	4	[Verma et al. 2016a] ²¹⁰

Medikamenten-klasse	Medikament	Beginn vor ECT	Reaktionen bei getesteten Patienten unter Medikation			Bemerkungen	Evidenz	Literatur
			Komplette Suppression	Verminderte Reaktivität	Kein Einfluß			
	100mg/d (1)							
	Verschied. Immunsuppressiva, teilweise in Kombination	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	Trotz Immunsuppression: Beobachtung von „positiven ECT Reaktionen“ (siehe Text).	5	[Wee et al. 2010; Rosmarin et al. 2009; [Pigatto et al. 2008] ^{213, 214, 215}
	Ciclosporin 5mg/KG/d	14 Tage	0/6	6/6§	0/6	§ Bei allen Patienten erhöhte sich unter Therapie die Allergendosis, die zu einer Reaktion führte. Schwellendosen allerdings weit unter den normalen PT Dosen.	4	[Higgins et al. 1991] ²¹¹
	Ciclosporin 5mg/KG/d	1 Monat	n.a.	n.a.	n.a.	„Echte allergische Reaktionen waren nicht beeinträchtigt. Nur schwache Reaktionen waren supprimiert worden“. Datenpräsentation nicht detailliert.	5	[Flori & Andreas si 1994] ²²⁴
	Ciclosporin 5mg/KG/d	Behandl. von ECT Reaktionen	n.a.	n.a.	n.a.	Allergische Reaktionen wurden nicht unterdrückt, wohl aber irritative (Siehe Text). Datenpräsentation nicht detailliert.	5	[Vena et al. 1994] ²²⁵
	Ciclosporin topisch (10%)	48h	2/10	2/10	6/10		5	[Cole et al. 1988] ²²⁶

Medikamenten-kategorie	Medikament	Beginn vor ECT	Reaktionen bei getesteten Patienten unter Medikation			Bemerkungen	Evidenz	Literatur
			Komplette Suppression	Verminderte Reaktivität	Kein Einfluß			
Herz/Kreislauf	Pentoxifyllin 600mg 4x/d	72h	1/2	1/2	0/2		5	[Schwarz et al. 1993] ²¹⁶
	Pentoxifyllin 600mg 3x/d	21 Tage	0/10	5/10	5/10		3b	[Balato et al. 1996] ²¹⁷
	Verapamil (topisch; 8%)	72h	0/8	8/8	0/8	Sign. Rückgang der Hautfalterdicke nach Tine test! Unklar, ob systemisch die nötige Konzentration erreicht wird.	5	[McFadden et al. 1992] ²²⁷
	Nifedipin 10mg 3x/d	1 Woche	0/7	7/7	0/7	DTH (tuberculin)	5	[Derenne et al. 1987] ²²⁸

Systemische Glukocortikoide

Eine komplette oder partielle Suppression der ECT Reaktion ist ab 20 mg/die Prednisolonäquivalent möglich (besonders bei niedriger Allergenkonzentration, etwa bei nicht kommerziellen Zubereitungen oder experimentellen Verdünnungsreihen) [Anveden et al. 2004; Feuerman & Levy 1972; Condie & Adams 1973]^{196,197,199}. Für Dosierungen unter 20 mg/die Prednisolonäquivalent liegen keine Daten zur Beeinflussung der Epikutantestung vor.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Sofern möglich, wird empfohlen , Kortikosteroid-Dosen von ≥ 20 mg/d Prednisolonäquivalent eine Woche vor der Epikutantestung abzusetzen. Falls ein Absetzen nicht möglich ist, besteht dosisabhängig die Gefahr falsch-negativer Testreaktionen.	↑↑	Starker Konsens (100 %)

Evidenzgrundlage: Anveden et al. 2004 (**1b nach OCEBM**); Feuerman & Levy 1972 (**3b nach OCEBM**); Condie & Adams 1973 (**4 nach OCEBM**)^{196,197,199}

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Basierend auf klinischer Erfahrung kann bei systemischen Glukokortikoiddosen unter 20 mg/die Prednisolonäquivalent eine Epikutanttestung erwogen werden .	0	Starker Konsens (100 %)

Topische Glukokortikoide

Vorbehandlung mit topischen Glukokortikosteroiden im Testareal kann in Abhängigkeit von der Potenz zur Unterdrückung oder Abschwächung der ECT Reaktivität führen [Clark & Rietschel 1982; De Silva et al. 1999; Green 1996; Smeenk 1975; Sukanto et al. 1981]^{200,201,202,203,204}.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen , die Anwendung topischer Kortikosteroide im Testareal vor Testbeginn abzusetzen.	↑↑	Konsens (92 %)

Evidenzgrundlage: Clark & Rietschel 1982 (**4 nach OCEBM**); De Silva et al. 1999 (**1b nach OCEBM**); Green 1996 (**2b nach OCEBM**); Smeenk 1975 (**3b nach OCEBM**); Sukanto et al. 1981 (**4 nach OCEBM**)^{200,201,202,203,204}.

Bezüglich der ausreichenden Latenz liegen keine kontrollierten Untersuchungen vor. Eine Latenz von mindestens 7 Tagen wird üblicherweise als ausreichend angenommen. Aus pathophysiologischen Erwägungen wäre eine längere Latenz u.U. wünschenswert.

H1-Rezeptorantagonisten

H1-Rezeptorantagonisten (Antihistaminika) der sogenannten ersten Generation mit sedierender Wirkung führen nicht zu einer Suppression, selten zu einer geringen Abschwächung der Epikutanttest-Reaktivität [Feuerman & Levy 1972]¹⁹⁷.

Basierend auf Untersuchungen mit geringer Stichprobengröße ergeben sich Hinweise darauf, dass nicht-sedierende Antihistaminika (der „zweiten Generation“) selten zu einer vollständigen Suppression, häufiger aber zu einer Abschwächung führen und damit potenziell zu falsch-negativen Reaktionen, insbesondere bei schwach ausgebildeter Sensibilisierung [Grob et al. 1998; Motolese et al. 1995; Stigeni & Agostinelli 2001]^{205,206,207}.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es kann empfohlen werden , H1 Antihistaminika vor Beginn des Epikutanttests, sofern möglich, abzusetzen. Als Erfahrungswert kann eine Latenz von 5 Halbwertszeiten (s. Tabelle 8) als ausreichend empfohlen werden.	↑	Starker Konsens (100 %)

Evidenzgrundlage: Feuerman & Levy 1972 (**3b nach OCEBM**)¹⁹⁷; Grob et al. 1998 (**2b nach OCEBM**); Motolese et al. 1995 (**3b nach OCEBM**); Stigeni & Agostinelli 2001 (**3b nach OCEBM**)^{205,206,207}.

Tabelle 8: Eliminationshalbwertszeiten exemplarischer H1-Rezeptorantagonisten [Anonymus, Fachinfoservice 2016]²⁰⁸

Wirkstoff	Dosis [mg] (Tabletten, sofern nicht anders angegeben)	Generation	HWZ

Dimetinden	1	1.	6 h
Clemastin	1	1.	3,6 h bzw. 37 h (biphasisch)
Ketotifen	1	2.	20 h
Cetirizin	10	2.	10 h
Desloratadin	5	2.	27 h
Fexofenadin	120/180	2.	11-15 h
Levocetirizin	5	2.	7,9 + 1,9 h
Loratadin	10	2.	8 h, Metabolite 28 h
Rupatadin	10	2.	5,9 – 8,7 h
Ebastin	10	2.	15-19 h
Bilastin	20	2.	9,3 h

Ibuprofen und andere NSAID

Es ergibt sich kein belastbarer Hinweis auf eine Beeinflussung der ECT-Reaktivität unter Ibuprofen [Sherertz 1997]²⁰⁹. Für weitere NSAIDs liegen keine Daten vor.

Immunsuppressiva

Unterschiedliche Immunsuppressiva müssen differenziert betrachtet werden (s. Tabelle 7). Unter Azathioprin wird die Reaktivität nicht beeinflusst [Verma et al. 2016a]²¹⁰. Unter Ciclosporin können Reaktionen bei schwacher Sensibilisierung unterdrückt werden [Higgins et al. 1991]²¹¹. In Tierversuchen wurde gezeigt, daß Antimetaboliten (Methotrexat, 5-Fluorouracil, Mycophenolat mofetil), zu denen auch Azathioprin gehört, keinen Effekt auf die Elizitation haben, anders als lymphodepletierende Substanzen (Cyclophosphamid, Mitoxantrone) [Quemeneur et al. 2003]²¹².

Die Beobachtung von positiven ECT Reaktionen bei immunsuppressiv behandelten Patienten könnte für einen fehlenden Einfluß sprechen [Wee et al. 2010; Rosmarin et al. 2009; Pigatto et al. 2008]^{213,214,215}. Positive Reaktionen wurden beobachtet bei Azathioprin (2/10), Ciclosporin (5/11), sowie Einzelfällen unter weiteren Immunsuppressiva (teilweise in Kombination mit Glukokortikoiden): Infliximab, Fumarsäureester, Methotrexate, Adalimumab, Etanercept, Mycophenolate mofetil, Tacrolimus [Wee et al. 2010; Rosmarin et al. 2009]^{213,214}. Die Autoren schließen, daß es zwar optimal sei, den ECT durchzuführen, wenn Immunsuppressiva abgesetzt worden seien, daß eine immunsuppressive Therapie aber keine absolute Kontraindikation für den ECT darstellt.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Die Durchführung einer Epikutantestung kann trotz der Einnahme von Azathioprin empfohlen werden .	↑	Starker Konsens (100 %)

Evidenzgrundlage: Verma et al. 2016a (4 nach OCEBM)²¹⁰

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es kann erwogen werden , Ciclosporin A vor Beginn des Epikutantests – falls möglich – abzusetzen	0	Starker Konsens (100 %)

Evidenzgrundlage: Higgins et al. 1991 (4 nach OCEBM)²¹¹

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Auch wenn (teils nur anekdotische) Hinweise auf eine erhaltene		Starker Konsens

Elizitationsfähigkeit im ECT unter anderweitiger Immunsuppression existieren, kann erwogen werden , diese, soweit möglich, vor Beginn des Epikutantests abzusetzen.	0	(100 %)
--	---	---------

Evidenzgrundlage: Wee et al. 2010 (5 nach OCEBM); Rosmarin et al. 2009 (5 nach OCEBM); Pigatto et al. 2008 (5 nach OCEBM)^{213,214,215}

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Falls ein Absetzen der o.g. Immunsuppressiva nicht möglich ist, kann empfohlen werden , dennoch eine Epikutantestung durchzuführen, die jedoch zu falsch-negativen Ergebnissen führen kann.	↑	Starker Konsens (100 %)

Evidenzgrundlage: Wee et al. 2010 (5 nach OCEBM); Rosmarin et al. 2009 (5 nach OCEBM); Pigatto et al. 2008 (5 nach OCEBM)^{213,214,215}

HerzKreislauf Medikamente

Calcium-Antagonisten (Verapamil, Nifedipin, im Tierversuch auch Diltiazem) beeinflussen die Tuberculin-Reaktion. Kontrollierte Untersuchungen zur Beeinflussung der Epikutantestung mit Kontaktallergenen liegen nicht vor.

Die durchblutungsfördernde Substanz Pentoxifylline (mit TNF antagonistischen Effekten) führte bei 2 bzw. 10 Probanden zur Abschwächung der ECT Reaktivität [Schwarz et al. 1993; Balato et al. 1996]^{216,217}.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei negativem Ausfall einer Epikutantestung, aber fortbestehendem Verdacht auf das Vorliegen einer Kontaktallergie unter der Einnahme von Calcium-Antagonisten bzw. Pentoxifyllin kann erwogen werden , den Epikutantest unter Medikamentenkarenz zu wiederholen.	0	Starker Konsens (100 %)

Evidenzgrundlage: Schwarz et al. 1993 (5 nach OCEBM); Balato et al. 1996 (3b nach OCEBM)^{216,217}

Literatur

Anonymus. Fachinfo-Service 2016. In: Rote Liste® Service GmbH (Hrsg.)

Fachinformationsverzeichnis Deutschland, Frankfurt/Main. <http://www.fachinfo.de>. Letzter Aufruf: 1.9.2016

Anveden I, Lindberg M, Andersen KE, Bruze M, Isaksson M, Liden C, Sommerlund M, Wahlberg JE, Willis CM. Oral prednisone suppresses allergic but not irritant patch test reactions in individuals hypersensitive to nickel. Contact Dermatitis 2004; 50: 298-303.

Balato N, Patruno C, Lembo G, Cuccurullo FM, Ayala F. Effect of pentoxifylline on patch test response. Contact Dermatitis 1996; 34: 153.

Clark RA, Rietschel RL. 0.1% triamcinolone acetonide ointment and patch test responses. Arch Dermatol 1982; 118: 163-5.

Cole GW, Shimomaye S, Goodman M. The effect of topical cyclosporin A on the elicitation phase of allergic contact dermatitis. Contact Dermatitis 1988; 19: 129-32.

Condie MW, Adams RM. Influence of oral prednisolone on patch test reactions to Rhus antigen. Arch Dermatol 1973; 107: 540.

Derenne F, Vanhaeverbeek M, Brohee D. Nifedipine-induced hyporeactivity in delayed hypersensitivity skin tests. Int J Immunopharmacol 1987; 9: 741-744.

De Silva BD, Yong GSY, Wells J. How should we be advising patients regarding the use of topical steroids prior to patch tests? Br J Dermatol 1999; 141 Suppl 55: 91-92.

England RW, Nugent JS, Grathwohl KW, Hagan L, Quinn JM. High-dose inhaled fluticasone and delayed hypersensitivity skin testing. Chest 2003; 123: 1014-1017.

Feurman E, Levy A. A study of the effect of prednisone and an antihistamine on patch test reactions. Br J Dermatol 1972; 86: 68-71.

Flori ML, Andreassi L. Patch tests after cyclosporin A treatment in hyperreactive patients. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 325.

Green C. The effect of topically applied corticosteroid on irritant and allergic patch test reactions. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 331-3.

Grob JJ, Castelain M, Richard MA, Bonniol JP, Béraud V, Adhoute H, Guillou N, Bonerandi JJJ. Antiinflammatory properties of cetirizine in a human contact dermatitis model. Clinical evaluation of patch tests is not hampered by antihistamines. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 194-7.

Higgins EM, McLelland J, Friedmann PS, Matthews JNS, Shuster S. Oral cyclosporin inhibits the expression of contact hypersensitivity in man. *J Dermatol Sci* 1991; 2: 79-83.

Lembo G, Lo Presti M, Balato N, Ayala F, Santoianni P. Influence of cinnarizine on patch test reactions. *Contact Dermatitis* 1985; 13: 341–343.

McFadden J, Bacon K, Camp R. Topically Applied Verapamil Hydrochloride Inhibits Tuberculin-Induced Delayed-Type Hypersensitivity Reactions in Human Skin. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 784-6.

Motolese A, Ferdani G, Manzini BM, Seidenari S. Echographic evaluation of patch test inhibition by oral antihistamine. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 250-1.

Olupona T, Scheinman P. Successful patch testing despite concomitant low-dose prednisone use. *Dermatitis* 2008; 19: 117–118.

O’Quinn SE, Isbell K. Influence of oral prednisone on eczematous patch test reactions. *Arch Dermatol* 1969; 99: 380–389.

Pigatto P, Cesarani A, Barozzi S, Guzzi G. Positive response to nickel and azathioprine treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 891.

Quéménéur L, Michallet MC, Ferraro-Peyret C, Saint-Mézard P, Benetière J, Ducluzeau MT, Nicolas JF, Revillard JP. Immunosuppressive antimetabolites inhibit induction of contact hypersensitivity while lymphoablative drugs also prevent its expression. *Eur J Dermatol*. 2003 Nov-Dec;13(6):540-7.

Rietschel RL. A pilot study of pentoxifylline for the prevention of poison ivy/oak reactions. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 365-6.

Rosmarin D, Gottlieb AB, Asarch A, Scheinman PL. Patch-testing while on systemic immunosuppressants. *Dermatitis* 2009; 20: 265-70.

Rustemeyer T, van Hogstraten IMW, von Blomberg BME, Gibbs S, Scheper RJ. Mechanisms of irritant and allergic contact dermatitis. In: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP (Hrsg.): *Contact Dermatitis*, 5th edition. Springer, Heidelberg; 2011; S. 43–90.

Schwarz T, Schwarz A, Krone Ch, Luger T. A Pentoxifylline suppresses allergic patch test reactions in humans. *Arch Dermatol* 1993; 129: 513-4.

Sherertz EF. The effect of oral ibuprofen on patch test reactivity in subjects allergic to poison ivy/oak. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 647-649.

Smeenk G. Influence of local triamcinolone acetonide on patch test reactions to nickel sulfate. *Dermatologica* 1975; 150:116-21.

Stingeni L, Agostinelli D. Antihistamines and patch test. *Ann Ital Dermatol Allergol Clin Sper* 2001; 55: 88- 92.

Sukanto H, Nater JP, Bleumink E. Influence of topically applied corticosteroids on patch test reactions. *Contact Dermatitis* 1981; 7: 180-5.

Sulzberger M, Witten VH, Zimmermann EH. Effects of oral cortisone acetate on patch test reactions to eczematogenous contact allergens. *Acta Derm Venereol* 1952; 32 (Suppl 29): 343.

Vena GA, Foti C, Piazzola L, Angelini G. Can cyclosporin A help distinguish allergic from irritant patch test reactions? *Contact Dermatitis* 1994; 31: 256-257.

Verma KK, Bhari N, Sethuraman G. Azathioprine does not influence patch test reactivity in Parthenium dermatitis. *Contact Dermatitis* 2016a; 74: 64-65.

Verma KK, Mahesh R, Pandey RM. Effect of betamethasone on patch test reactivity in patients with parthenium dermatitis. *Contact Dermatitis* 2016b; 75: 193-4.

Wee JS, White JM, McFadden JP, White IR. Patch testing in patients treated with systemic immunosuppression and cytokine inhibitors. *Contact Dermatitis* 2010; 62: 165-9.

3.9 Kapitel 9: Exogene Einflüsse (Temperatur, Jahreszeit, Klima) – Expertenkonsens

Kreft (DKG), Breuer (ÄDA), Uter (IVDK)

Die Epikutantestreaktivität kann durch meteorologische Faktoren beeinflusst werden, so dass jahreszeitliche Schwankungen von Testreaktionen möglich sind [Basketter et al. 1996; Bruze 1986; Edman 1989; Hegewald et al. 2008a; Hegewald et al. 2008b; Kränke & Aberer 1996; Löffler & Happle 2003; Uter et al. 2001; Uter et al. 2008; Uter et al. 2003; Katsarou et al. 1993; Dooms-Goossens et al. 1988]^{229,230,231,232,233,234,235,236,237,238,239,240}. Dabei ist anzunehmen, dass in Bezug auf die Testreaktivität die Beeinflussbarkeit durch klimatische Faktoren von der geographischen Breite, in der sich die zu testende Person aufhält, abhängig ist [Bruze 1986; Edman 1989; Katsarou et al. 1993; Dooms-Goossens et al. 1988]^{230,231,239,240}. Zum einen kann eine vermehrte Ultraviolett (UV)-Licht-Exposition zu verminderter Hauttestreaktivität führen (Verdickung der Hornschichtbarriere im Sinne einer „Lichtschwiele“ sowie Unterdrückung immunologischer Prozesse). Zum anderen muss, ausgehend von der Tatsache, dass ein niedriger Hydratisierungsstatus der Haut die epidermale Barrierefunktion beeinträchtigt, mit einer Zunahme der Hautirritabilität bei kalter und trockener Witterung gerechnet werden [Hegewald et al. 2008a; Löffler & Happle 2003; Uter et al. 2003; Agner & Serup 1989; John & Uter 2005; Uter et al. 1998]^{232,235,238,241,242,243}. Letzteres gilt auch für die von Kleidung bedeckten Hautareale [Agner & Serup 1989]²⁴¹. Folglich können epikutan getestete Substanzen mit irritativem Potenzial während der Winterzeit vermehrt falsch-positive Testreaktionen hervorrufen, die dann als irritative Reaktionen zu werten sind [Uter et al. 2001]²³⁶. Jedoch sind Kontaktallergene, die vermehrt fragliche/irritative („?/IR“) Reaktionen bei niedriger absoluter Luftfeuchte auslösen, nicht zwangsläufig identisch mit Allergenen, die per se ein irritatives Potential aufweisen [Hegewald et al. 2008a, 2008b]^{232,233}. Untersuchungen hierzu konnten zeigen, dass irritative und fragliche Epikutantestreaktionen bei kalter und trockener Witterung häufiger auftreten. Zusammenhänge mit schwach positiven („+“) Reaktionen waren hingegen weniger eindeutig und starke allergische („++/+++“) Reaktionen zeigten kaum Assoziationen zu Jahreszeit und Temperatur [Hegewald et al. 2008a; Uter et al. 2008]^{232,237}. Die mittlere Temperatur, insbesondere aber die absolute Luftfeuchte, werden hierfür als wesentlich beeinflussende Faktoren angesehen [Löffler & Happle 2003; Uter et al. 1998]^{235,243}. Somit kann davon ausgegangen werden, dass das Risiko des Auftretens nichtallergischer Epikutantestreaktionen bei kalter und trockener Witterung (niedrige Temperatur, niedrige absolute Luftfeuchte) erhöht ist. Die Interpretation fraglicher und irritativer Reaktionen ist in diesem Zusammenhang in den allermeisten Fällen unproblematisch, da sie unter diesen Bedingungen umso mehr als nicht-allergisch gewertet werden dürften [Hegewald et al. 2008a]²³². Vorrangiges Problem sind also wetterabhängig „falsch“ als positiv (allergisch) interpretierte erythematös/infiltrierte („+“) Epikutantestreaktionen mit der Folge einer fälschlicherweise diagnostizierten Kontaktallergie.

Eine eingeschränkte Hautbarrierefunktion unter den Umgebungsbedingungen führt zu einer vermutlich generell erhöhten Anfälligkeit der Haut für gering irritierende Effekte wie sie bei der Epikutantestung auftreten können. Die Beeinflussung von Testreaktionen durch klimatische Faktoren ist aber offenbar nicht für alle Kontaktallergene gleich. Verantwortlich dafür könnten unter anderem die physikalischen Eigenschaften der Haptene mit Unterschieden bezüglich der Penetrationscharakteristik oder der Proteinbindung sein [Hegewald et al. 2008a, 2008b]^{232,233}. Bei niedriger Luftfeuchte könnte die Antigenaufnahme durch das Stratum corneum der Epidermis gesteigert sein [Hosoi et al. 2000]²⁴⁴. Durch Untersuchungen des Einflusses meteorologischer Faktoren auf die Epikutantestreaktivität [Hegewald et

al. 2008a, 2008b; Uter et al. 2008]^{232,233,237} ließ sich konstatieren, dass irritative und fragliche Testreaktionen auf Paraben-Mix, Kaliumdichromat und Chlor-Methylisothiazolinon mit niedriger absoluter Luftfeuchte assoziiert waren. Ein signifikanter, z.T. jedoch nur schwacher Zusammenhang mit niedriger absoluter Luftfeuchte ergab sich sowohl bezüglich vermehrt irritativer und fraglicher Testreaktionen als auch bezüglich einfach-positiver Testreaktionen für die Kontaktallergene Duftstoff-Mix, Paraphenyldiamin (PPD), Terpentinöl, Nickel, Kobalt, Methyldibromoglutaronitril + Phenoxyethanol (MDGBN + PE) und Formaldehyd. Hingegen ließen sich derartige Assoziationen für die Kontaktallergene Wollwachsalkohole, Propolis, Cetylstearylalkohol und Benzocain nicht nachweisen. Die besonders starken Assoziationen bei den Kontaktallergenen Formaldehyd und (Chlor)-Methylisothiazolinon könnten darauf zurückzuführen sein, dass insbesondere wasserbasierte Allergenpräparationen eine stärkere Saisonabhängigkeit zeigen, als Vaseline-basierte Testmaterialien, da Vaseline als Grundlage für die Epikutantestsubstanz zum Teil der durch trockene/kalte Witterung verursachten Beeinträchtigung der epidermalen Barrierefunktion entgegenwirkt.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei schwach positiven Epikutantestreaktionen unter kalten und trockenen Witterungsbedingungen, insbesondere bei wasserbasierten Testallergenen, kann eine spätere erneute Testung und/oder ein ROAT erwogen werden , um eine falsch-positive Reaktion auszuschliessen und eine Sensibilisierung zu diagnostizieren.	0	Starker Konsens (100 %)

Literaturhinweis: Bei schwach positiven Epikutantestreaktionen unter kalten und trockenen Witterungsbedingungen, insbesondere bei wasserbasierten Testallergenen, kann eine spätere erneute Testung [Hegewald et al. 2008a und b; Uter et al. 2001 und 2008]^{232,233,236,237} und/oder ein ROAT [Hannuksela & Salo 1986; Johansen et al. 2011]^{99,245} (Kap. 6) erwogen werden, um eine falsch-positive Reaktion auszuschliessen und eine Sensibilisierung zu diagnostizieren.

Es wird empfohlen, den Epikutantest mit dem SLS-Irritationstest (Natriumlaurylsulfat) zu kombinieren, da letzterer anzeigt, ob die Haut am Rücken zum Zeitpunkt der Epikutantestung leicht irritierbar ist. Erythematös/infiltrierte Epikutantestreaktionen, bei denen der Verdacht besteht, sie könnten möglicherweise „falsch-positiv“ sein, können dann besser interpretiert werden [Löffler & Happle 2003]²³⁵. Eine Aussage über den Hautzustand zu anderen Zeitpunkten oder an anderen Körperarealen ist hierdurch allerdings nicht möglich. Überdies bedient SLS nur einen von verschiedenen Irritationsmechanismen und kann keinesfalls als universaler Indikator „für Hautirritierbarkeit“ (relevant für die Interpretation von Epikutantestergebnissen) angesehen werden. Ist der SLS-Irritationstest positiv, kann mit gewisser Wahrscheinlichkeit davon ausgegangen werden, dass erythematöse („fragliche“) Epikutantestreaktionen auf Kontaktallergene irritativer Natur sind und „einfach-positiv“ Reaktionen zumindest bei „Problemallergenen“ (s. Tabelle 9) [Geier et al. 2010]²⁴⁶ eher als falsch-positive, d.h. irritative Reaktionen zu werten sind [Löffler et al. 2005; Geier et al. 2003]^{47,247}.

Tabelle 9: Problemallergene (niedriger Reaktionsindex, hohe Positivity Ratio) nach [Geier et al. 2010]²⁴⁶

Allergen	Testkonzentration in %	Vehikel
Konservierungs- und Desinfektionsmittel		
Benzalkoniumchlorid	0,1	Vaseline
Benzylhemiformal	1,0	Vaseline
(Nitrobutyl)morpholin/(Ethylnitrotrimethylen)dimorpholin (Bioban P 1487)	1,0	Vaseline
Methylen-bis(methyloxazolidin)	1,0	Vaseline
4,4-Dimethyl-1,3-oxazolidin/3,4,4-Trimethyl-1,3-oxazolidin	1,0	Vaseline

(Bioban CS 1135)		
7-Ethylbicyclooxazolidin (Bioban CS 1246)	1,0	Vaseline
Glutardialdehyd	0,3	Vaseline
Iodpropinylbutylcarbammat	0,2	Vaseline
Methyldibromo Glutaronitril	0,3	Vaseline
Amerchol L-101	50,0	Vaseline
Salbengrundlagen und Emulgatoren		
Cocamidopropylbetain	1,0	Aqua
Octylgallat	0,3	Vaseline
Propylenglykol	20,0	Aqua
Sorbitansesquioleat	20,0	Vaseline
Triethanolamin	2,5	Vaseline
Medizinische Wirkstoffe, Haut-Desinfektionsmittel		
Benzoylperoxid	1,0	Vaseline
Chlorhexidingluconat	0,5	Aqua
Phenylquecksilberacetat	0,05	Vaseline
Polyvidon-Jod	10,0	Aqua
Andere		
1,3-Diphenylguanidin	1,0	Vaseline
Dispersions Mix Blau 124/106	1,0	Vaseline

Zu berücksichtigen ist dabei, dass die SLS-Reaktivität zwar selbst saisonal-bedingten Wettereinflüssen unterliegt [Uter et al. 2003; Damian & Halliday 2002]^{238,248}, aber auch unabhängig von Wettereinflüssen eine Information über die Irritabilität der Haut zum Zeitpunkt der Testung gibt. Daher sollte bei der Interpretation der ECT-Ergebnisse beides Beachtung finden: Temperatur und absolute Luftfeuchte zum Zeitpunkt der Testung sowie Irritabilität der Haut, wie durch SLS angezeigt.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen , zur besseren Interpretierbarkeit von erythematös/infiltrierten Epikutantestreaktionen v.a. auf „Problemallergene“ eine irritative Reaktion auf Natriumlaurylsulfat (0,25% in Wasser) zu berücksichtigen.	↑↑	Starker Konsens (100 %)

Ob aus einer Exposition gegenüber Ultraviolett-Licht eine relevante Unterdrückung immunologisch-vermittelter Typ IV-Reaktionen resultiert, wurde bisher nicht einheitlich bewertet [Bruze 1986; Edman 1989; Katsarou et al. 1993; Dooms-Goossens et al. 1988]^{230,231,239,240}. Auf der Basis von Arbeiten, die den Einfluss einer Bestrahlung mit künstlichen UV-Quellen auf die Epikutantestreaktivität untersucht haben, kann allerdings im Allgemeinen davon ausgegangen werden, dass insbesondere intensive UV-B-Licht-Exposition durch immunsuppressive Effekte zu einer Verminderung der Testreaktivität führt [Damian & Halliday 2002; Kalimo et al. 1983; Matthews et al. 2010; Phan et al. 2006; Sjövall & Christensen 1986]^{248,249,250,251,252}.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Der Epikutantest wird nicht empfohlen , wenn eine intensive UV-Exposition der gesamten Körperoberfläche und/oder des Testareals (Freizeit, Beruf, UV-Therapie) innerhalb von 4 Wochen vor der Testung erfolgt ist.	↓	Starker Konsens (100 %)

Literatur

- Agner T, Serup J. Seasonal variation of skin resistance to irritants. *Br J Dermatol* 1989; 121: 323-328.
- Basketter DA, Griffiths HA, Wang XM, Wilhelm KP, McFadden J. Individual, ethnic and seasonal variability in irritant susceptibility of skin: the implication for a predictive human patch test. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 308-313.
- Bruze M. Seasonal influence on routine patch test results. *Contact Dermatitis* 1986; 14: 184.
- Damian DL, Halliday GM. Measurement of ultraviolet radiation-induced suppression of recall contact and delayed-type hypersensitivity in humans. *Methods* 2002; 28: 34-45.
- Dooms-Goossens A, Lesafre E, Heibuchel M, Dooms M, Degreef H. UV sunlight and patch test reactions in humans. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 36-42.
- Edman B. Seasonal influence on patch test results. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 226.
- Geier J, Uter W, Pirker C, Frosch PJ. Patch testing with the irritant sodium lauryl sulfate (SLS) is useful in interpreting weak reactions to contact allergens as allergic or irritant. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 99-107.
- Geier J, Weisshaar E, Lessmann H et al. Bewertung von Epikutantestreaktionen auf „Problemallergene“ mit vermehrt fraglichen oder schwach positiven Reaktionen. *Dermatologie Beruf Umwelt* (2010); 58: 34-38.
- Hannuksela M, Salo H. The repeated open application test (ROAT). *Contact Dermatitis* 1986; 14: 221-227.
- Hegewald J, Uter W, Kränke B, Schnuch A, Pfahlberg A, Gefeller O. Meteorological conditions and the diagnosis of occupationally related contact sensitizations. *Scand J Work Environ Health* 2008a; 34: 316-321.
- Hegewald J, Uter W, Kränke B, Schnuch A, Gefeller O, Pfahlberg A. Patch test results with metals and meteorological conditions. *Int Arch Allergy Immunol* 2008b; 147: 235-240.
- Hosoi J, Hariya T, Denda M, Tsuchiya T. Regulation of the cutaneous allergic reaction by humidity. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 81-84.
- Johansen JD, Frosch PJ, Menné T. Allergic Contact dermatitis in Humans: Experimental and Quantitative Aspects. In: *Contact Dermatitis*. Eds: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP. 5. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 2011, p 241-251
- John SM, Uter W. Meteorological influence on NaOH irritation varies with body site. *Arch Dermatol Res* 2005; 296: 320-326.
- Kalimo K, Koulo L, Jansén CT. Effect of a single UVB or PUVA exposure on immediate and delayed skin hypersensitivity reactions in humans. *Arch Dermatol Res* 1983; 275: 374-378.
- Katsarou A, Kalogeromitros D, Armenaka M, Koufou V, Stratigos J. The influence of climatic factors on patch test results in Athens. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 301-302.
- Kränke B, Aberer W. Seasonal influence on patch test results in central Europe. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 215-216.
- Löffler H, Becker D, Brasch J, Geier J. Simultaneous sodium lauryl sulphate testing improves the diagnostic value of allergic patch tests. Results from a prospective multicenter study of the German Contact Dermatitis Research Group (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe, DKG). *Br J Dermatol* 2005; 152: 709-719.
- Löffler H, Happle R. Influence of climatic conditions on the irritant patch test with sodium lauryl sulphate. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 338-341.
- Matthews YJ, Halliday GM, Phan TA, Damian DL. A UVB wavelength dependency for local suppression of recall immunity in humans demonstrates a peak at 300 nm. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1680-1684.
- Phan TA, Halliday GM, Barnetson RS, Damian DL. Spectral and dose dependence of ultraviolet radiation-induced immunosuppression. *Front Biosci* 2006; 11: 394-411.
- Sjövall P, Christensen OB. Local and systemic effect of ultraviolet irradiation (UVB and UVA) on human allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1986; 66: 290-294.
- Uter W et al., Gefeller O, Schwanitz HJ. An epidemiological study of the influence of season (cold and dry air) on the occurrence of irritant skin changes of the hands. *Br J Dermatol* 1998; 138: 266-272.

Uter W, Geier J, Land M, Pfahlberg A, Gefeller O, Schnuch A. Another look at seasonal variation in patch test results. A multifactorial analysis of surveillance data of the IVDK. Information Network of Departments of Dermatology. Contact Dermatitis 2001; 44: 146-152.

Uter W, Hegewald J, Kränke B, Schnuch A, Gefeller O, Pfahlberg A. The impact of meteorological conditions on patch test results with 12 standard series allergens (fragrances, biocides, topical ingredients). Br J Dermatol 2008; 158: 734-739.

Uter W, Hegewald J, Pfahlberg A, Pirker C, Frosch PJ, Gefeller O. The association between ambient air conditions (temperature and absolute humidity), irritant sodium lauryl sulfate patch test reactions and patch test reactivity to standard allergens. Contact Dermatitis 2003; 49: 97-102.

3.10 Kapitel 10: Abriss-Epikutantest – Expertenkonsens

Dickel (DGAKI), Bauer (IVDK), Worm (DGAKI)

Der Epikutantest mit Klebebandabriss als Modifikation des „klassischen“ Epikutantests

Das Eindringen der Epikutantestsubstanzen in die Haut ist von vielen Faktoren abhängig. Die wesentlichste Permeabilitätsbarriere stellt die Hornschicht dar. In der Vergangenheit wurde mehrfach versucht, den Epikutantest zu modifizieren. Das primäre Ziel war es dabei, die Testempfindlichkeit des Epikutantests zu steigern [Anderson et al. 1958]²⁵³.

In der Studie über die Chromatallergie und das Zementekzem wurde 1953 von Spier und Natzel [Spier & Natzel 1953]²⁵⁴ erstmalig gezeigt, dass durch vorherige Klebebandabrisse mit der modifizierten Epikutantestmethode mit 0,1-0,001 %iger Kaliumdichromat-Lösung eine frühzeitige und einwandfreie Diagnose auch schwacher Chromat-Sensibilisierungen möglich ist. Im Weiteren führten Spier und Sixt [Spier & Sixt 1955]²⁵⁵ systematische Untersuchungen zur Abhängigkeit des Epikutantestergebnis von der Hornschichtdicke durch. Der Anstieg der Testempfindlichkeit wurde dabei von den Autoren selbst im Wesentlichen auf die Hornschichtdickenreduktion durch die Klebebandabrisse zurückgeführt, d. h. auf eine Abnahme der reaktionshemmenden Wirkung der Hornschicht [Maucher & Klaschka 1985]²⁵⁶.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen , den Abriss-Epikutantest bei nicht positiv bzw. nicht allergisch gewerteter Epikutantestreaktion und fortbestehendem Verdacht auf Vorliegen einer Kontaktallergie und bei Testsubstanzen mit einer geringen Hornschichtpermeation bzw. herabgesetzten Penetrationsfähigkeit am Testareal durchzuführen.	↑↑	Starker Konsens (100%)

(11/11; 1 Enthaltung wegen Einbindung in Entwicklung des Tests)

Bisherige Anwendung des Epikutantests mit Klebebandabriss

Der Epikutantest mit vorherigen Klebebandabrissen wurde zwar seither in der allergologischen Diagnostik eingesetzt, jedoch erfolgte sein Einsatz nicht routinemäßig, was am ehesten auf die fehlende Standardisierung und seiner im Gegensatz zum Epikutantest zeitaufwändigeren Durchführung durch die vorzunehmenden Klebebandabrisse zurückzuführen war [Lachapelle & Maibach 2003]²⁵⁷. Im Speziellen wurde der Epikutantest mit vorherigen Klebebandabrissen in der Literatur im Zusammenhang mit der Testung von Metallsalzen (Nickelsulfat, Kaliumdichromat, Kobaltchlorid) [Veien & Kaaber 1979]²⁵⁸, Formaldehyd [Bahmer, 1994]²⁵⁹, zahnärztlichen Materialien [Maucher & Klaschka 1985]²⁵⁶, Ophthalmika [Frosch et al. 1988; Koch 1995; Akita et al. 2003]^{260,261,262}, Heparinen [Trautmann 2006]²⁶³, systemisch verabreichten Medikamenten [Lückerath & Steigleder 1968; Bircher 1996; Ozkaya-Bayazit et al. 1999]^{264,265,266}, Aeroallergenen [Bruynzeel-Koomen et al. 1988; van Voorst Vader et al. 1991; Langeveld-Wildschut et al. 1995; Buckley et al. 1996; Oldhoff et al. 2004]^{267,268,269,270,271} und Photopatch-Testsubstanzen [White 2001]²⁷² erwähnt. Fernandes et al. [Fernandes et al. 2007]²⁷³, eine brasilianische Arbeitsgruppe, berichteten erstmals über die Epikutantestung einer Standardreihe mit 30 Testsubstanzen mit und ohne Klebebandabriss.

Protokoll für die standardisierte Durchführung des „Abriss-Epikutantests“

Zum Epikutantest mit vorherigen Klebebandabrissen wurden seit seiner Ersterwähnung in der Literatur [Spier & Natzel 1953]²⁵⁴ bis 2004 keine Arbeiten publiziert, in denen eine standardisierte Durchführung vergleichbar zum Epikutantest [Schnuch et al. 2001; Schnuch et al. 2008]^{1,274} beschrieben wurde. Vor diesem Hintergrund war im Auftrag der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) eine Multicenterstudie durchgeführt worden [Dickel et al. 2004]²⁷⁵, in der ein Protokoll zur standardisierten

und in der Klinikroutine zugleich praktikablen Durchführung des „Abriss-Epikutantests“ hergeleitet wurde (Tabelle 10).

Tabelle 10: Protokoll zur Durchführung des Abriss-Epikutantests (übersetzt nach [Dickel et al. 2004]²⁷⁵); bildliche Darstellung in [Dickel et al. 2011]²⁹⁶.

	Klebeband 3M™ Blenderm™ (Breite 25 mm) benutzen
1.	Körperbehaarung in den Testarealen zu Beginn hautschonend entfernen (z.B. mittels 3M™ Surgical Clipper)
2.	Klebebandabrisse an einer ekzemfreien oberen Rückenhälfte bis zur Glanzschicht (Abbruchkriterium ≥ 3 glänzende, bis zu stecknadelkopfgroße Punkte) ausführen Hierzu:
	a) Klebeband ohne Spannung längs, d.h. parallel zur Wirbelsäule aufkleben
	b) Mit den Fingerkuppen leichten, kurzen (ca. 2 Sekunden), glattstreichenden Andruck auf das Klebeband ausüben
	c) Klebeband in einer flüssigen Bewegung in Kleberichtung im spitzen Winkel (45°) abziehen
	d) Jeweils mit einem neuen Klebebandabschnitt aufeinanderfolgende Abrisse über genau der gleichen Teststelle ausführen
3.	Multiplikation der ermittelten Glanzschicht-Abrissanzahl mit dem klebebandspezifischen Korrekturfaktor $cf = 11/26 \approx 0,42$
4.	Berechnete Abrissanzahl für den Abriss-Epikutantest an der kontralateralen ekzemfreien oberen Rückenhälfte ausführen Hierzu:
	i) Ausführung der Klebebandabrisse gemäß den Unterpunkten 2. a)-d)
	ii) Mit Testsubstanz befülltes okklusives Epikutantestpflaster (z.B. Finn Chamber® on Scanpor®) über die Teststelle kleben und fixieren
	iii) Epikutantestpflaster nach 24 Stunden entfernen
	iv) Ablesung und Beurteilung der Abriss-Epikutantestreaktion entsprechend den Leitlinien zur Durchführung des Epikutantests

Einfluss des Abriss-Epikutantests auf die Hautbarriere

Die Epidermis spiegelt mit ihren physikalischen, (bio)chemischen und immunologischen Schutzigenschaften die Hautbarriere wider [Proksch et al. 2008]²⁷⁶. Dabei bildet die Hornschicht mit ihren äußersten Zellschichten die wesentliche permeabilitätshemmende Barriere [Berrutti et al. 2000; Zhang & Monteiro-Riviere 2008]^{277,278}. Hieraus folgt die Annahme, dass eine verbesserte Penetration der Epikutantestsubstanz in die vitale Epidermis durch vorherige Klebebandabrisse für eine erhöhte Reaktionsbereitschaft der Epidermis mit verantwortlich ist.

In einer Studie ließ sich durch die standardisierte Klebebandabrissmethode beim Abriss-Epikutantest [Dickel et al. 2004]²⁷⁵ bei interindividuell variierender Klebebandabrissanzahl [Dickel et al. 2008]²⁷⁹ (Median 16 Abrisse, Min.–Max. 6–32 Abrisse) eine mittlere prozentuale Hornschichtdickenreduktion von 31,3 % erzielen, wobei 95 % aller Hornschichtdickenreduktionswerte normal verteilt in einem Bereich zwischen 22,5 und 40,0 % lagen [Dickel et al. 2010]²⁸⁰. Dieses Ergebnis weicht von den bisherigen, durch vergleichbare systematische Untersuchungen nicht weiter gestützten Mitteilungen insofern ab, als dass dort angenommen wurde, durch 10 bis im Mittel 18 Klebebandabrissse sei eine 50 %ige Hornschichtdickenreduktion zu erzielen [Spier & Sixt 1955; Müller 1980; Frosch et al. 1988]^{255,260,281}. Auch zeigte sich dabei eine gute Untersucherübereinstimmung („Interrater-Reliabilität“) für die standardisierte Klebebandabrissmethode [Dickel et al. 2010]²⁸⁰.

Die erhöhte Reaktionsbereitschaft der Epidermis gegenüber einer Epikutantestsubstanz ist jedoch nicht nur ausschließlich auf die akute Schädigung der Permeabilitätsbarriere durch die durch Klebebandabrissse erzielte Hornschichtdickenreduktion zurückzuführen, sondern im Verlauf auch auf einen direkten Einfluss auf die Immunbarriere, vor allem durch die unspezifische Aktivierung von Keratinozyten [Nickoloff & Naidu 1994].

In einer sich anschließenden Studie wurde der direkte Einfluss der standardisierten Klebebandabrissmethode beim Abriss-Epikutantest [Dickel et al. 2004]²⁷⁵ auf die Immunbarriere untersucht [Dickel et al. 2010]²⁸³. Die epidermale mRNA-Expression von TNF- α , IL-33, Hsp70, Hsp90 und IL-8/CXCL8 zeigte sich im Testareal mit den standardisiert durchgeführten Klebebandabrissen (Median 10 Abrisse, Min.–Max. 6–15 Abrisse) gegenüber dem unbehandelten Testareal signifikant erhöht, die epidermale mRNA-Expression von CCL5/RANTES zeigte sich signifikant erniedrigt. Somit konnte gezeigt werden, dass die Keratinozyten die standardisiert durchgeführten Klebebandabrissse als ein „Alarmsignal“ wahrnehmen und für verschiedene Effektormechanismen verantwortlich sind, die im Weiteren einen kutanen Entzündungsprozess auslösen, der wiederum für eine erhöhte Reaktionsbereitschaft der Epidermis verantwortlich sein kann [Lonsdorf & Enk 2009]²⁸⁴.

In Zusammenschau zeigen beide Studien [Dickel et al. 2010; Dickel et al. 2010]^{280,283} auf, dass der nach Protokoll [Dickel et al. 2004]²⁷⁵ durchgeführte Abriss-Epikutantest einen definierten Einfluss nicht nur auf die Permeabilitäts- sondern auch auf die Immunbarriere der Epidermis ausübt. Dabei muss gegenwärtig noch offenbleiben, zu welchen Anteilen die durch die standardisierte Klebebandabrissmethode erzielte Penetrationsförderung der Epikutantestsubstanz bzw. das durch sie die Epikutantestsubstanz verstärkt umgebende unspezifische Entzündungsmilieu an der erhöhten Reaktionsbereitschaft der Epidermis beteiligt sind.

Reaktionsauslösende Testkonzentrationsschwellenerniedrigung durch den Abriss-Epikutantest

In einer Studie mit Verdünnungsreihen der DKG-Standardtestsubstanzen Nickelsulfat (1,0-0,005 % aq.) und Kaliumdichromat (0,1-0,0005 % aq.) konnte gezeigt werden, dass sich durch den Abriss-Epikutantest im Median die reaktionsauslösende Testkonzentrationsschwelle für Nickelsulfat um den Faktor 10 (Min.–Max. 2–100) und die für Kaliumdichromat um den Faktor 5 (Min.–Max. 0–20) gegenüber dem Epikutantest senken ließ [Dickel et al. 2009]²⁸⁵. Die Überlegenheit des Abriss-Epikutantests im Vergleich zum Epikutantest war dabei umso größer, je niedriger die Testkonzentration der beiden Testsubstanzen war.

Im Rahmen ihrer quantitativen Studie zum Epikutantest mit zu diesem Zeitpunkt noch nicht standardisiert durchgeführten Klebebandabrissen hatten Spier und Sixt [Spier & Sixt 1955]²⁵⁵ bei Testsubstanzen, deren Routinetestung damals allgemein als verlässlich galt (Chromat, Marfanil, Novocain, Anaesthesin und Terpentin), nach etwa 12-15 Klebebandabrissen mit postulierter Reduktion

der Hornschicht um bis zu 50 % eine reaktionsauslösende Testkonzentrationsschwellenerniedrigung um den Faktor 30 beobachtet. Auf der Basis von Epikutantestungen mit Verdünnungsreihen verschiedener Testsubstanzen auf durch postulierte 50 %ige Hornschichtreduktion vorgeschädigter Haut waren Frosch et al. [Frosch et al. 1988]²⁶⁰ auf einen Faktor der reaktionsauslösenden Testkonzentrationsschwellenerniedrigung von mindestens 10 (Min.–Max. 5–20) gekommen.

Validität des Abriss-Epikutantests

Gegenüber einem vorab definierten, gewichteten und verblindet erhobenen Außenkriterium „Anamnestisch vorliegende Sensibilisierung“ wurden in einer Studie die Validitätsschätzer Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert (PPV) und negativer Vorhersagewert (NPV) für die drei DKG-Standardtestsubstanzen Nickelsulfat, Kaliumdichromat und Wollwachsalkohole beispielhaft ermittelt (Tabelle 11) [Dickel et al. 2010]²⁸⁶. Im Rahmen des multizentrisch durchgeführten Abriss-Epikutantests [Dickel et al. 2004]²⁷⁵ erhielten 787 Patienten im Median 16 Klebebandabrisse (Min.–Max. 4–43 Abrisse). In Zusammenschau wurde gezeigt, dass neben dem Epikutantest (vgl. Kapitel 6) der Abriss-Epikutantest nicht nur vergleichbar sicher in seiner Anwendung, sondern auch valide in seinen Testergebnissen ist. Er kann ergänzend zum Epikutantest Informationen über den Spättypsensibilisierungsstatus eines Patienten liefern und so bei der Diagnosefindung „allergisches Kontaktekzem“ weiterführend unterstützen.

Tabelle 11: Validitätsschätzer beim Abriss-Epikutantest für Nickelsulfat 5,0 % Vas., Kaliumdichromat 0,5 % Vas. und Wollwachsalkohole 30 % Vas.

Abriss-Epikutantest		
Validitätsschätzer	Epikutantestsubstanz	Schätzwert % (95 % CI)
Sensitivität	Nickelsulfat	67,2 (58,4–74,9)
	Kaliumdichromat	60,7 (42,0–76,7)
	Wollwachsalkohole	12,5 (1,7–53,7)
Spezifität	Nickelsulfat	89,2 (86,6–91,3)
	Kaliumdichromat	93,5 (91,6–95,1)
	Wollwachsalkohole	98,5 (97,3–99,1)
PPV	Nickelsulfat	53,2 (45,4–61,0)
	Kaliumdichromat	25,8 (16,7–37,6)
	Wollwachsalkohole	7,7 (1,1–39,1)
NPV	Nickelsulfat	93,7 (91,5–95,3)
	Kaliumdichromat	98,5 (97,3–99,2)
	Wollwachsalkohole	99,1 (98,1–99,6)

Der Abriss-Epikutantest in der klinischen Routine

In einer Studie wurde mittels Reaktionsindex (RI) und Positivitätsverhältnis (PR) erstmalig das Reaktionsprofil für mit dem Abriss-Epikutantest routinemäßig getesteten Testsubstanzen der DKG-Standardreihe bestimmt [Dickel et al. 2015]²⁸⁶. Von Januar 2011 bis Juni 2013 wurden 1228 Ekzempatienten in zwei Hautkliniken mit der DKG-Standardreihe mittels Abriss-Epikutantest getestet. Basierend auf den Testreaktionen an D3 (72 h) wurden RI und PR von 25 Testsubstanzen berechnet und mit den Testergebnissen von 1161 Ekzempatienten, die zwischen Juli 2008 und Dezember 2010 mittels herkömmlichem Epikutantest an denselben Hautkliniken getestet worden waren, verglichen. Ein

unproblematisches Reaktionsprofil, d.h. eine gute diagnostische Trennschärfe, wurde bei einem RI $\geq 0,5$ und einem PR < 75 % angenommen [Brasch & Geier 2008]²⁸⁷.

Nickelsulfat, Duftstoffmix I, Kobaltchlorid, Perubalsam und Kolophonium zeigten die höchsten relativen Reaktionshäufigkeiten ohne signifikante Unterschiede in beiden Gruppen. In der Abriss-Epikutantestgruppe wiesen 18 und in der Epikutantestgruppe 16 der 25 Testsubstanzen der DKG-Standreihe ein unproblematisches Reaktionsprofil auf. In der Abriss-Epikutantestgruppe waren signifikant mehr fragliche Testreaktionen für Perubalsam und Duftstoffmix II sowie demgegenüber signifikant weniger schwach positive Testreaktionen für Perubalsam zu beobachten.

Das Reaktionsprofil der Testsubstanzen und damit deren diagnostische Trennschärfe blieben durch den Abriss-Epikutantest weitgehend unbeeinträchtigt. Daher kann seine Durchführung unabhängig von der jeweiligen Testsubstanz empfohlen werden.

Indikationen für den Abriss-Epikutantest

Der Abriss-Epikutantest kann in der allergologischen Routinediagnostik zurzeit unter mehreren Gesichtspunkten empfohlen werden:

- bei negativem oder fraglich positivem Epikutantest und fortbestehendem Verdacht auf Vorliegen einer Spättypsensibilisierung [Scola et al. 2010]²⁸⁸
- bei im Epikutantest nicht reproduzierbarer vorbekannter Spättypsensibilisierung [Dickel et al. 2009]²⁸⁹
- bei Testung einer Substanz mit einer geringen Permeation der Hornschicht (z. B. Metallsalze [Veien & Kaaber 1979]²⁵⁸, Heparine [Trautmann 2009]²⁹⁰, Aminoglykosid-Antibiotika [Frosch et al. 2014]²⁹¹) oder einer niedrigen Testkonzentration (z. B. patienteneigene Augenkosmetika [Frosch et al. 2014]²⁹¹)
- wenn die Penetrationsfähigkeit der Substanz am Testareal (i. d. R. Rücken) niedriger als am Erfolgsorgan ist (z. B. Dentalmetalle [Brasch 2004]²⁹², Ophthalmika [Koch 1995]²⁶¹)
- wenn durch wiederholte Klebebandabriss gezielt die spezielle Situation vorgeschädigter und damit verstärkt empfindlicher Hautbereiche (z. B. Hände) am Testareal (i. d. R. Rücken) simuliert werden soll [Schneider 1952; Spier 1954]^{293,294}.

Der mit der Durchführung des Abriss-Epikutantests verbundene höhere Zeitaufwand in der allergologischen Routinediagnostik ist aktuell als der limitierende Faktor hinsichtlich seines ausgedehnten Einsatzes zu sehen [Lachapelle & Maibach 2012]²⁹⁵.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Der Abriss-Epikutantest wird unabhängig vom Allergen bei standardisierten, kommerziellen Testsubstanzen empfohlen sowie mit patienteneigenen Testsubstanzen, sofern diese unter den Bedingungen des klassischen Epikutantests keine irritativen Reaktionen erwarten lassen.	↑↑	Starker Konsens (100 %)

(12/12, eine Enthaltung wegen Einbindung in Entwicklung des Tests)

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen , den Abriss-Epikutantest gemäß dem validierten Protokoll (Tabelle 10) durchzuführen	↑↑	Starker Konsens (100 %)

(12/12, eine Enthaltung wegen Einbindung in Entwicklung des Tests)

Literatur

- Akita H, Akamatsu H, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis due to phenylephrine hydrochloride, with an unusual patch test reaction. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 232-235.
- Anderson WA, Shatin H, Canizares O. Influence of varying physical factors on patch test responses. *J Invest Dermatol* 1958; 30: 77-82.
- Bahmer FA. Formaldehyd-induzierte Erythema multiforme-artige Reaktion bei einem Sektionsgehilfen. *Derm Beruf Umwelt* 1994; 42: 71-73.
- Berrutti LE, Singer AJ, McClain SA. Histopathologic effects of cutaneous tape stripping in pigs. *Acad Emerg Med* 2000; 7: 1349-1353.
- Bircher AJ. Arzneimittelallergie und Haut: Risikofaktoren, Klinik, Diagnostik und Therapie, 1st Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 1996.
- Brasch J, Geier J. How to use the reaction index and positivity ratio. *Contact Dermatitis* 2008; 59: 63-65.
- Brasch J. Mundschleimhaut und Kontaktallergie. *Allergo J* 2004; 13: 191-197.
- Bruynzeel-Koomen CA, van Wichen DF, Spry CJF, Venge P, Bruynzeel PL. Active participation of eosinophils in patch test reactions to inhalant allergens in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1988; 118: 229-238.
- Buckley C, Poulter LW, Rustin MH. Immunohistological analysis of "negative" patch test sites in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1057-1063.
- Dickel H, Altmeyer P, Brasch J. „Neue“ Techniken für eine sensitivere Epikutantestung? *J Dtsch Dermatol Ges* 2011; 9: 889-896.
- Dickel H, Bruckner TM, Erdmann SM, Fluhr JW, Frosch PJ, Grabbe J, Löffler H, Merk HF, Pirker C, Schwanitz HJ, Weisshaar E, Brasch J. The "strip" patch test: results of a multicentre study towards a standardization. *Arch Dermatol Res* 2004; 296: 212-219.
- Dickel H, Gambichler T, Kamphowe J, Altmeyer P, Skrygan M. Standardized tape stripping prior to patch testing induces upregulation of Hsp90, Hsp70, IL-33, TNF- α and IL-8/CXCL8 mRNA: new insights into the involvement of 'alarmins'. *Contact Dermatitis* 2010; 63: 215-222.
- Dickel H, Geier J, Kuss O, Altmeyer P. Strip patch test vs. conventional patch test to detect type IV sensitization in patients with allergic contact dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1516-1517.
- Dickel H, Goulioumis A, Gambichler T, Fluhr JW, Kamphowe J, Altmeyer P, Kuss O. Standardized tape stripping: a practical and reproducible protocol to uniformly reduce the stratum corneum. *Skin Pharmacol Physiol* 2010; 23: 259-265.
- Dickel H, Kamphowe J, Geier J, Altmeyer P, Kuss O. Strip patch test vs. conventional patch test: investigation of dose-dependent test sensitivities in nickel- and chromium-sensitive subjects. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1018-1025.
- Dickel H, Kreft B, Geier J. Strip patch testing does not affect reaction profiles of standard allergens. *Contact Dermatitis* 2015; 73: 36-43.
- Dickel H, Kreft B, Kuss O, Worm M, Soost S, Brasch J, Pfützner W, Grabbe J, Angelova-Fischer I, Elsner P, Fluhr J, Altmeyer P, Geier J. Increased sensitivity of patch testing by standardized tape stripping beforehand: a multicenter diagnostic accuracy study. *Contact Dermatitis* 2010; 62: 294-302.
- Dickel H, Scola N, Altmeyer P. The strip patch test – indication in occupational dermatology demonstrated with a case history. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 11: 965-967.
- Fernandes MFM, de Mello JF, Pires MC, Vizeu MCM. Comparative study of patch test using traditional method vs. prior skin abrading. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1351-1359.
- Frosch P, Schnuch A, Uter W. Kontaktdermatitis - Ein Leitfaden für die Praxis unter besonderer Berücksichtigung von Berufsdermatosen., 1st Auflage, Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München-Deisenhofen Berlin, 2014.
- Frosch PJ, Weickel R, Schmitt T, Krastel H. Nebenwirkungen von ophthalmologischen Externa. *Z Hautkr* 1988; 63: 126-136.
- Koch P. Allergic contact dermatitis due to timolol and levobunolol in eyedrops, with no cross-sensitivity to other ophthalmic beta-blockers. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 140-141.
- Lachapelle JM, Maibach HI. Additional testing procedures and spot tests. In: Lachapelle JM, Maibach HI: Patch Testing and Prick Testing - A Practical Guide (Official Publication of the ICDRG). 3rd Auflage. Heidelberg Dordrecht London New York: Springer-Verlag, 2012: 113-128.

Lachapelle JM, Maibach HI. Additional testing procedures. In: Lachapelle JM, Maibach HI: Patch Testing and Prick Testing. 1st Auflage. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 2003: 111-120.

Langeveld-Wildschut EG, van Marion AMW, Thepen T, Mudde GC, Bruijnzeel PLB, Bruijnzeel-Koomen CAFM. Evaluation of variables influencing the outcome of the atopy patch test. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 66-73.

Lonsdorf AS, Enk AH. Immunologie des allergischen Kontaktekzems. *Hautarzt* 2009; 60: 32-41.

Lückerath I, Steigleder GK. Nachweis von Allergien gegen Arzneien durch Hauttests. In: Werner M, Ruppert V: Praktische Allergie-Diagnostik - Methoden des direkten Allergennachweises. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1968: 89-101.

Maucher OM, Klaschka F. Tesafilmbrißmethode: Empfindlichkeitssteigerung von Epikutantests. *Hautarzt* 1985; 36: 250.

Müller W. Das Berufsekzem, Acron Verlag, Berlin, 1980.

Nickoloff BJ, Naidu Y. Perturbation of epidermal barrier function correlates with initiation of cytokine cascade in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 535-546.

Oldhoff JM, Bihari IC, Knol EF, Bruijnzeel-Koomen CAFM, de Bruin-Weller MS. Atopy patch test in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome: comparison of petrolatum and aqueous solution as a vehicle. *Allergy* 2004; 59: 451-456.

Ozkaya-Bayazit E, Bayazit H, Ozarmagan G. Topical provocation in 27 cases of cotrimoxazole-induced fixed drug eruption. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 185-189.

Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol* 2008; 17: 1063-1072.

Schneider W. Diskussionsäußerungen, Fragen aus dem Leserkreise, Anfrage Nr. 2: "Prognostische, diagnostische und gutachtliche Bedeutung von Hauttesten in der Gewerbemedizin. Ich denke dabei vor allem an lipoid-lösliche Substanzen.", 2. Stellungnahme. *Dermatologische Gutachten - Beiträge zur Praxis der Berufsdermatosen* 1952; 1: 154-156.

Schnuch A, Aberer W, Agathos M, Becker D, Brasch J, Elsner P, Frosch PJ, Fuchs T, Geier J, Hillen U, Löffler H, Mahler V, Richter G, Szliska C, für die Deutsche Kontaktallergie-Gruppe. Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergie und klinische Immunologie (DGAKI). *J Dtsch Dermatol Ges* 2008; 6: 770-775.

Schnuch A, Aberer W, Agathos M, Brasch J, Frosch PJ, Fuchs T, Richter G, für die Deutsche Kontaktallergie-Gruppe. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zur Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen. *Hautarzt* 2001; 52: 864-866.

Scola N, Hunzelmann N, Ruzicka T, Kobus S, Adamek E, Altmeyer P, Dickel H. Positive Testreaktionen im Abrissepikutantest bei negativem Standardepikutantest. Bedeutung für die berufsdermatologische Begutachtung. *Hautarzt* 2010; 61: 1056-1060.

Spier HW, Natzel R. Chromatallergie und Zementekzem. *Gewerbdermatologischer und analytischer Beitrag. Hautarzt* 1953; 4: 63-65.

Spier HW, Sixt I. Untersuchungen über die Abhängigkeit des Ausfalles der Ekzem-Läppchenproben von der Hornschichtdicke. Quantitativer Abriß-Epikutantest. *Hautarzt* 1955; 6: 152-159.

Spier HW. Allgemeine Gesichtspunkte zur Begutachtung von Gewerbdermatosen. *Berufsdermatosen* 1954; 2: 194-199.

Trautmann A. Delayed-type heparin hypersensitivity: subcutaneous allergy and intravenous tolerance. *Asthma Allergy Immunol* 2009; 7: 147-153.

Trautmann A. Heparinallergie: Spätyppallergie gegen subkutane Heparininjektion. *Allergo J* 2006; 15: 501-506.

van Voorst Vader PC, Lier JG, Woest TE, Coenraads PJ, Nater JP. Patch tests with house dust mite antigens in atopic dermatitis patients: methodological problems. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991; 71: 301-305.

Veien NK, Kaaber K. Nickel, cobalt and chromium sensitivity in patients with pompholyx (dyshidrotic eczema). *Contact Dermatitis* 1979; 5: 371-374.

White IR. Photopatch testing. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ, Lepoittevin JP: Textbook of Contact Dermatitis. 3rd Auflage. Berlin Heidelberg New York Barcelona Hong Kong London Milan Paris Singapore Tokyo: Springer-Verlag, 2001: 527-537.

Zhang LW, Monteiro-Riviere NA. Assessment of quantum dot penetration into intact, tape-stripped, abraded and flexed rat skin. *Skin Pharmacol Physiol* 2008; 21: 166-180.

3.11 Kapitel 11: Risiken und Nebenwirkungen – 6. Schlüsselfrage

Mahler (Koordinatorin), Drexler (DGAUM), Elsner (ABD), Merk (ÄDA), Worm (DGAKI), Schnuch (IVDK)

Risiken und unerwünschte Nebenwirkungen

In der systematischen Literatursuche wurden lokale und systemische Risiken und Nebenwirkungen der Epikutantestung identifiziert.

(Die systematische Literatursuche ergab 1464 Hits, deren Bewertung durch 2 unabhängige Rater 21 Arbeiten identifizierte, die den im Vorfeld festgelegten PICO-Kriterien entsprachen. Zusätzlich fließen 4 Publikationen [Hillen et al. 2006; Kanerva et al. 1992; Paulsen et al. 2001; Vigan et al. 1997]^{297,298,299,300} zur aktiven Sensibilisierung aus manueller Suche ein.)

Lokale Nebenwirkungen

Eine **lokale Hautirritation** durch die in Epikutantestsubstanzen enthaltenen Chemikalien in geeigneter Testkonzentration ist testimmanent (s. dazu auch Kapitel 9 „Problemallergene“) und findet in den Ablesekriterien Berücksichtigung.

Irritative Pflasterreizungen wurde bei 5% der Getesteten unbestimmten Alters einer Fall-Kontrolluntersuchung festgestellt [Inerot & Möller 2000; n=20/401 mit der Europäischen Standardserie Getestete; **(4 nach OCEBM)**]³⁰¹.

In einem Postmarketing-Survey über 19,5 Monate nach Produkt-Einführung des TRUE Test® in den USA [Prue et al. 1998, n=3209 Patienten, 96,15 > 19 Jahre alt; **(4 nach OCEBM)**]³⁰² wurde eine Pflasterreizung in 2,2% der Patienten beschrieben, Juckreiz/Brennen bei 1,59%; „Angry back“ bei 1,31%.

In einer prospektiven unverblindeten Untersuchung zur Sicherheit und Wirksamkeit des TRUE Tests® bei Kindern und Jugendlichen zeigte sich bei 20% eine Pflasterreizung [Jacob et al. 2011; n=102 Kinder und Jugendliche mit 28 Allergenen der TRUE Test® Reihen 1.1, 2.1, 3.1 getestet; **(2b nach OCEBM)**]³⁰³.

Langanhaltende Epikutantestreaktionen (≥ 14 d) wurden bei 17,9% aller positiven, bis zu ihrem vollständigen Abklingen in 2- und 3-tägigen Abständen nachuntersuchten Epikutantestreaktionen festgestellt [Mancuso et al. 1999; n=367 Epikutantestreaktionen auf Kontaktallergene der Europäischen Standardreihe bei 225 Patienten; **(2b nach OCEBM)**]³⁰⁴. Als Risikofaktoren für langanhaltende Epikutantestreaktionen wurden identifiziert: Testreaktion auf Kathon CG (MCI/MI): Odds ratio (OD) 9,3; atopische Diathese (definiert als Vorliegen eines positiven Pricktests auf Aeroallergen und/oder positive Anamnese für atopisches Ekzem, allergische Rhinitis oder Asthma): OD 5,2 und starke (++ und +++) Reaktionen: OD 2,5 [Mancuso et al. 1999; **(2b nach OCEBM)**]³⁰⁴.

Auf 2-HEMA und EGDEMA wurden länger als 4 Wochen persistierende Epikutantestreaktionen in 48% und 53% der erneut getesteten Probanden festgestellt [Isaksson et al. 2005; **(4 nach OCEBM)**]³⁰⁵.

In einem Postmarketing-Survey über 19,5 Monate nach Produkt-Einführung des TRUE Test® in den USA [Prue et al. 1998, (n=3209 Patienten, 96,15 > 19 Jahre alt; **(4 nach OCEBM)**]³⁰² wurde **Hyperpigmentierung** bei 0,03% der Getesteten beschrieben.

Persistierende Hautreaktionen (überwiegend milde Hyperpigmentierung) wurde an d7 und/oder d21 bei 4% der mit dem TRUE Tests® getesteten Kindern und Jugendlichen verschiedener Ethnien in Californien beobachtet [Jacob et al. 2011; n=102 Kinder und Jugendliche mit 28 Allergenen der TRUE Test® Reihen 1.1, 2.1, 3.1 getestet, **(2b nach OCEBM)**]³⁰³.

Auf die Gefahr einer langanhaltenden **Depigmentierung** (Kontaktleukoderm) infolge einer toxischen Reaktion nach Epikutantestung Acrylat-haltiger Produkte oder anderer starker Kontaktallergene in

nicht-testfähiger Konzentration (unverdünnt) wurde hingewiesen [Kanerva & Estlander 1998; **(5 nach OCEBM)**]³⁰⁶.

Tumorentstehung als Komplikation der Epikutantestung ist in der wissenschaftlichen Fachliteratur nicht beschrieben. Ausschließlich in einer Fallbeschreibung, bei der ein superfizielles Basaliom am Rücken an identischer Stelle einer drei Jahre zuvor aufgetretenen starken Epikutantestreaktion auf 1% Goldchlorid auftrat, wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen lokaler Entzündungsreaktion und Karzinogenese diskutiert, wobei eine zufällige Koinzidenz nicht ausgeschlossen werden konnte [Bordel-Gomez & Miranda-Romero 2009; **(5 nach OCEBM)**]³⁰⁷.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Eine Testung von Stoffen mit unbekannten chemischen/biologischen Eigenschaften oder unbekannter, möglicherweise zu hoher Konzentration wird nicht empfohlen aufgrund des erhöhten Risikos unerwünschter Nebenwirkungen.	↓	Starker Konsens (100 %)

Systemische Nebenwirkungen

Bei 35% der mit dem TRUE Tests® in Californien getesteten Kindern und Jugendlichen wurde als unerwünschte Nebenwirkung eine **Verschlechterung des vorbestehenden Ekzems** beobachtet [Jacob et al. 2011; n=102 Kinder und Jugendliche mit 28 Allergenen der TRUE Test® Reihen 1.1, 2.1, 3.1 getestet, **(2b nach OCEBM)**]³⁰³.

Aufflammen (**Flare-up**) an der initialen Ekzemlokalisierung unter Epikutantestung wurde in einer Fall-Kontrolluntersuchung in 3,7% der Getesteten festgestellt [Inerot & Möller 2000; n= 15/401 mit der Europäischen Standardserie Getestete; **(4 nach OCEBM)**]³⁰¹.

Bei erneuter Testung mit Sesquiterpenlacton (SL)-Mix und Artemisiaextrakten wurde ein Flare-up eines vorbekannten vesikulären Handekzems bei 31,2% der Patienten beobachtet [Möller et al. 2002; n=16 SL-Mix-Positive mit Handekzem; **(5 nach OCEBM)**]³⁰⁸. Auch wurde ein Flare-up eines Erythema multiforme bei Kontakt zum auslösenden Kontaktallergen im Rahmen der Epikutantestung mit Pflanzeninhaltsstoffen und patienteneigenen Kräutern [Jovanovic et al. 2003; **(5 nach OCEBM)**]³⁰⁹ und Reaktivierung einer zurückliegenden intradermalen Testreaktion am Unterarm und generalisiertes makulopapulöses Exanthem nach Epikutantestung von Betalactamantibiotika am Rücken [Reig Rincón de Arellano et al. 2005; **(5 nach OCEBM)**]³¹⁰ beschrieben.

Auch die Reaktivierung einer vormaligen Epikutantestreaktion („**umgekehrtes Flare-up**“) bei Allergen-Reexposition auf anderer Route wurde nachgewiesen: z.B. bei 57% der inhalativ Budesonid-provozierten Patienten [Isaksson & Bruze 2002; placebo-kontrollierter RCT mit n=15 Budesonid-sensibilisierten Patienten; **(2b nach OCEBM)**]³¹¹, bei 66% der oral mit Hydrokortison-provozierten Hydrokortison-Sensibilisierten [Lauerma et al. 2002; n=6 offen Provozierte; **(4 nach OCEBM)**]³¹², und nach intramuskulärer Goldinjektion [Möller et al. 1996; **(5 nach OCEBM)**]³¹³.

Eine systemische Auslösung eines **EEM** wurde nach Epikutantestung und Angry back bei später nachgewiesener Typ IV-Sensibilisierung auf DM I und Kolophonium [O'Donnell & Tan 1992; **(5 nach OCEBM)**]³¹⁴, reproduzierbare Auslösung einer **AGEP** an d7 bei erster und d6 bei zweiter Epikutantestung von Acetaminophen zur Abklärung einer vorangegangenen AGEP auf ein acetaminophenhaltiges Grippemedikament [Mashiah & Brenner 2003; **(5 nach OCEBM)**]³¹⁵ beschrieben. Wenige Fallberichte einer **anaphylaktischen Reaktion** bei Epikutantestung auf biologische Materialien, Medikamente und

Haptene (z.B. Ammoniumpersulfat [Perfetti et al. 2000; **(5 nach OCEBM)**]³¹⁶ wurden publiziert, die eine Abklärung einer Soforttyp-Allergie erfordern.

In einer Fall-Kontrolluntersuchung, in der das Bestehen **subjektiver (systemischer) Symptome** (Juckreiz, grippeähnliche Symptome, Fieber, Kopfschmerz, Schwindel, Schlaflosigkeit und Magenprobleme) zum Zeitpunkt des Aufbringens der Testpflaster (Tag (d)0) versus zum Zeitpunkt der 72h-Ablesung (d3) untersucht wurde, konnte ausschließlich für Juckreiz am Rücken ein statistisch signifikantes Neuauftreten (bei 45,6%) der Getesteten an d3 festgestellt werden [Inerot & Möller 2000; n=183/401 mit der Europäischen Standardserie Getestete; **(4 nach OCEBM)**]³⁰¹. Es bestand keine Korrelation subjektiver (s.o.) und objektiver Symptome (Pflasterreizung, Flare-up) mit dem Auftreten positiver Epikutantestresultate [Inerot & Möller 2000; **(4 nach OCEBM)**]³⁰¹.

Eine **aktive Sensibilisierung** als Folge einer Epikutantestung scheint nur selten einzutreten, wobei für die meisten Kontaktallergene exakte Daten fehlen [Jensen et al. 2006; Hillen et al. 2001]^{317,318}. Ein Auftreten einer positiven Epikutantestreaktion jenseits Tag 7 kann neben anderen Ursachen (individuelle Reaktionsbereitschaft des Patienten, Charakteristika bestimmter Kontaktallergene (s. dazu Kapitel 4), Kreuzreaktion [Vigan et al. 1997; Jensen et al. 2006]^{300,317}) hinweisgebend auf eine aktive Sensibilisierung sein. Ein Auftreten der Testreaktion auf dasselbe Kontaktallergen innerhalb von d2-3 bei erneuter Testung unterstützt die Bewertung als aktive Sensibilisierung [Hillen et al. 2001; Hillen et al. 2006; Vigan et al. 1997]^{297,300,318}. In nur wenigen publizierten Epikutantestkollektiven wurden prospektiv routinemässige Ablesungen jenseits d7 festgelegt und/oder eine erneute Testung bei nach d7 auftretenden Epikutantestungen durchgeführt [Vigan et al. 1997; Hillen et al. 2001; Hillen et al. 2006]^{297,300,318}.

In einer prospektiven Studie mit routinemässiger zusätzlicher Ablesung an d15 (zusätzlich zu d2 und d3/d4) von Patienten, die mit der ICDRG-Standardreihe ergänzt um Propylenglykol (5% Vas.), Budesonid (0,1% Vas.), Tixocortolpivalat (1% Vas.), Euxyl K 400 (2% Vas.), Glutaraldehyd (0,3% Vas.) getestet wurden, wurde bei 39 (0,25%) aller durchgeführten Testungen eine Reaktion an d15 festgestellt, die bei den vorherigen Ablesungen nicht festzustellen war [Vigan et al. 1997]. Insgesamt wurden 15.400 Epikutantestallergene der Standardreihe bei n=550 Patienten mit ärztlicher Spätablesung an d15 getestet; **(2b nach OCEBM)**³⁰⁰. Die spät (d15) auftretenden Reaktionen entfielen auf folgende Kontaktallergene: PPD: 9; Neomycin: 7; IPPD: 4; Perubalsam, Thiuram, Budesonid: je 3; Kolophonium, Kobalt, Epoxidharz, PTBPF: je 2; Primin, Glutaraldehyd: je 1. Kontaktallergene der „Para“-Gruppe (PPD, IPPD, Benzocain, PTBPF) waren besonders häufig vertreten: bei den 550 Patienten erfolgten insgesamt 2.200 Epikutantestungen dieser Substanzen, auf die in 15 Fällen (0,6%) eine Reaktion erst an d15 nachweisbar war [Vigan et al. 1997]³⁰⁰. Bemerkenswert war, daß viele Patienten trotz Aufklärung die Spätreaktion auf dem Rücken nicht selbst bemerkt hatten. Zur Klärung der Frage, ob eine Epikutantestubereitung eine aktive Sensibilisierung hervorgerufen hat, ist demzufolge eine gezielte Untersuchung erforderlich.

Die Autoren schlussfolgern, dass die geringe Frequenz von 0,25% Spätreaktionen an d15 nicht die Epikutantestung per se als Goldstandard zum Nachweis von Kontaktallergien in Frage stellt, PPD jedoch nicht in der Kinder-Standardreihe Einsatz finden sollte, Zurückhaltung bezüglich der Testung von Parastoffen in Zusatzreihen zum Standard geboten ist und Patienten über das Risiko von multipen (Wiederholungs)testungen aufgeklärt werden sollen [Vigan et al. 1997]³⁰⁰.

In einer bevölkerungsbezogenen Untersuchung, bei der Patienten im Abstand von 8 Jahren zweimal epikutan getestet wurden, zeigte sich keine Zunahme einer Typ IV-Sensibilisierung auf PPD (1%), was von den Autoren als Hinweis auf fehlende aktive Sensibilisierung gewertet wird [Thyssen et al. 2007, Retestung (TRUE Test®) 1998 von n=365 Individuen der 1990 getesteten Kohorte (n=567 Personen der

Allgemeinbevölkerung); Evidenz Grad IIb]³¹⁹. Die Aussagekraft der Untersuchung ist jedoch limitiert, da 1990 und 1998 keine Ablesung an d3 erfolgte, wodurch ein Underreporting anzunehmen ist.

In der retrospektiven Auswertung eines Epikutantestkollektivs zeigte sich ein dokumentiertes Auftreten von Epikutantestreaktionen jenseits d5-d7 als Indikator für eine mögliche aktive Sensibilisierung auf Allergene der Standardreihe in 0,3% [Jensen et al. 2006; retrospektive Auswertung von n=7619 Patienten, wobei keine routinemässige Ablesung jenseits d7 erfolgte und die Patienten nicht unterwiesen wurden, sich bei Neuauftreten von Reaktionen am Rücken wiedervorzustellen. Underreporting ist daher nicht auszuschliessen; **(4 nach OCEBM)**]³¹⁷. Kontaktallergene, auf die eine aktive Sensibilisierung als Ursache des späten Auftretens der Epikutantestreaktion in diesem Kollektiv als möglich bewertet wurde, waren: Pflanzeninhaltsstoffe (Kompositen-Mix, Parthenolide, Sesquiterpenlacton-Mix, Primin, Mutterkraut, Rainfarnextrakt, grüne Minze), p-tert-Butylphenolformaldehydharz, PPD, Tixocortolpivalat, Carvone [Jensen et al. 2006]³¹⁷.

In der retrospektiven Auswertung eines Epikutantestkollektivs, das mit dem Sesquiterpenlactone (SL)-Mix im Rahmen der Standardserie und bei positivem Testresultat ergänzend mit dem Kompositen-Mix (CM) getestet wurde, zeigte sich bei 2 routinemässig durchgeführten Ablesungen (d2-4 und d5-8) ein dokumentiertes Auftreten von Epikutantestreaktionen an d7 bei 17/190 Positiven (8,4%), wobei die Autoren nur bei vier (2,1%) aufgrund des Reaktionsmusters eine aktive Sensibilisierung in Erwägung zogen [Paulsen et al. 2001; n=4386 getestet (1990-1998) in einem dänischen Zentrum, 190 Kompositae-Sensibilisierte, davon 83% als klinisch relevant beurteilt; **(4 nach OCEBM)**]²⁹⁹. Eine weitere Ablesung zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte nicht, erneute Testung nur selektiv. Der SL-Mix identifizierte 65%, der CM 87% der Kompositen-Sensibilisierten, gemeinsame Testung der Mixe 93%. Die Autoren schlussfolgern, dass der SL-Mix weiter zum Screening, der CM für gezielte ergänzende Testung sinnvoll ist.

Basierend auf Meerschweinchen-Sensibilisierungsuntersuchungen wurde α -Methylen- γ -butyrolactone (Tulipalin A) als starkes Kontaktallergen in *Alstromeria species* identifiziert und bei Epikutantestung in höherer Konzentration als 0,01% als Auslöser aktiver Sensibilisierung postuliert [Hausen et al. 1983; **(5 nach OCEBM)**]³²⁰.

Aufgrund einer hohen Frequenz (43%) von nach d4 auftretenden positiven Epikutantestreaktionen bei paralleler Testung von p-Aminoazobenzol und PPD gehen die Autoren von einem erhöhten Risiko für aktive Sensibilisierung aus [Arnold et al. 1995; N=3461 Testungen der Europäischen Standardreihe ergänzt um p-Aminoazobenzol in 5 niederländischen Zentren, **(4 nach OCEBM)**]³²¹. Eine Bewertung der klinischen Relevanz oder erneute Testung (-zur Überprüfung eines dann früheren Eintritts der Testreaktion zur Erhärtung des Verdachts einer aktiven Sensibilisierung durch den Epikutantest-) gehen aus der Publikation nicht hervor.

In einer prospektiven Untersuchung mit standardisierten Ablesungen jenseits d7 (bis d21) von 40 PTBC-Exponierten [Hillen et al. 2001; n=46 Exponierte aus 3 Zentren mit PTBC 1% und Verdünnungsreihe getestet; Ablesungen d1-3, d7, d14, d21; **(2b nach OCEBM)**] trat bei 4 der 5 Epikutantest-Positiven die Epikutantestreaktion erst nach d7 auf, was als aktive Sensibilisierung bewertet wurde (10% der Getesteten). Bei erneuter Testung 1-3 Monate später zeigte sich bei 2/2 erneut Getesteten der Reaktionseintritt bereits an d2, was die Bewertung als aktive Sensibilisierung unterstützt [Hillen et al. 2001; **(2b nach OCEBM)**]³¹⁸.

In einer prospektiven Untersuchung von 1428 auswertbaren mit PPD (1% Vas.), Epoxidharz (1% Vas.), und/oder Nickel (5% Vas.)-Getesteten, mit standardisierten Ablesungen jenseits d7 (bis d21) wurde das Auftreten von positiven Testreaktionen jenseits d7 bei 1,8% der Patienten festgestellt (PPD: 1,5%,

Epoxidharz: 0,3%, Nickel: 0%) [Hillen et al. 2006; bei n=1428 Patienten aus 8 Zentren, bei denen eine Testung der Standardreihe durchgeführt wurde, wurden nach Aufklärung und Einwilligung die o.g. 3 Kontaktallergene am Oberarm getestet und standardisiert Ablesungen d1-3, d7, d14, d21 durchgeführt; **(2b nach OCEBM)]**²⁹⁷. Bei erneuter Testung 2-20 Wochen später zeigte sich bei 5/7 erneut mit PPD (1% Vas.)-Getesteten der Reaktionseintritt bereits an d2, was die Bewertung als aktive Sensibilisierung unterstützt [Hillen et al. 2006; **(2b nach OCEBM)]**²⁹⁷. Basierend auf den Ergebnissen der Untersuchung wurde PPD (1% Vas.) von der DKG-Standardreihe überführt in die DKG-Friseurreihe, die ausschliesslich bei gezieltem Verdacht einer bestehenden Kontaktallergie auf Haarfarben zum Einsatz kommt.

In einer Fallserie von (Meth)-acrylat-Getesteten fiel eine Frequenz von 14% (3/21 Getesteten ohne klinische Relevanz) jenseits d10 auf bei Testung von Ethylacrylat (EA; 0,5% Vas.), 2-Hydroxyethylacrylate (2-HEA; 0,5% Vas.) und 2-Hydroxypropylacrylate (2-HPA; 0,5% Vas.) und 1% bei Testung von 0,1% Testkonzentration [Kanerva et al. 1992; n=24 (EA, 2-HEA und 2-HPA, je 0,5% Vas.) Getestete im Finish Inst. of occupational Health (FIOH), n=100 (EA, 2-HEA und 2-HPA, je 0,1% Vas.) Getestete; **(4 nach OCEBM)]**²⁹⁸. In einem Fall, bei dem eine Wiederholungstestung zur Überprüfung einer aktiven Sensibilisierung erfolgte, trat zweimal eine neu aufgetretene Reaktion jenseits d7 auf: bei 1. Testung an d21, bei 2. Testung an d8 mit Ausweitung des Allergenspektrums, was als zweimalige aktive Sensibilisierung gewertet wurde. In der Folge entfernten die Autoren EA, 2-HEA und 2-HPA vollständig aus der (Meth)acrylat Testreihe und führen eine Testung dieser Substanzen nur noch bei nachgewiesener Exposition und konkretem Allergieverdacht auf diese Substanzen durch. Die Autoren erachten die Epikutantestung insgesamt jedoch als sicher, da nach den Erfahrungen aus dem FIOH ausschließlich PPD, PPD-verwandte Substanzen, Acrylate, Epichlorhydrin und p-tert-Butylcatechol als Auslöser einer aktiven Sensibilisierung identifiziert wurden [Kanerva et al. 1992]²⁹⁸.

Statement	Zustimmung
Die Anwendung von kommerziellen oder vom Arzt zubereiteten Epikutantestsubstanzen bedarf der Einwilligung des Patienten nach Aufklärung durch den behandelnden Arzt über die Risiken und Nebenwirkungen (Tabelle 12) (s. dazu auch Kapitel 1). Die möglichen medizinischen Risiken und Nebenwirkungen bei der sachgerechten Epikutantestung von patienteneigenen nicht-zugelassenen, individuell zubereiteten Testsubstanzen sind dieselben wie bei der Testung von kommerziell zugelassenen Epikutantestsubstanzen.	Starker Konsens (100 %)

Literaturhinweis: Mahler et al. 2017⁵

Tabelle 12: Potentielle Risiken und Nebenwirkungen der Epikutantestung

Potentielle Risiken und Nebenwirkungen der Epikutantestung
1.) Durch das Testpflaster kann bei empfindlicher Haut eine Hautreizung verursacht werden, die sich unter der Testung mit Juckreiz, nach Abnahme der Pflaster auch als Rötung der Haut zeigen kann.
2.) Allergische (positive) Reaktionen, die mit einer Entzündung der Haut im Testareal einhergehen, verheilen in der Regel rasch. Selten können auch irritative (nicht allergische) Reaktionen auftreten, die sich ebenfalls als Entzündung der Haut manifestieren, und in der Regel rasch verheilen. Bei sehr empfindlichen Personen können selten eine Restpigmentierung der Haut oder (sehr selten) eine kleine Narbe verbleiben.
3.) Durch die Testung mit einem Allergen kann es zu einem Wiederaufflammen des Ekzems kommen, welches der Anlass zur Testung war.

4.) Im Falle einer allergischen Ekzem-Reaktion kann es selten zu teils lang andauernder vermehrter oder verminderter Pigmentierung in dem betreffenden Testfeld kommen, insbesondere nach Sonnenlicht oder UV-Belichtung.
5.) Bei wenigen Allergenen besteht ein geringes Risiko, eine Sensibilisierung durch den Test zu erzeugen. Diese stumme Sensibilisierung verläuft ohne Symptome. Sollte später zufällig mit diesem Stoff (oder kreuzreagierenden Stoffen) Kontakt bestehen, kann unter Umständen ein Ekzem hervorgerufen werden.
6.) Extrem selten und nur bei wenigen ausgewählten Substanzen kann es zu einer anaphylaktischen Systemreaktion (unter Umständen mit lebensbedrohlichem Blutdruckabfall) kommen. Die Allergieabteilungen sind zur Behandlung dieser extrem seltenen Reaktion eingerichtet.

Relative Kontraindikationen

Aktuelle oder rezente systemische Immunsuppression, Lokalbehandlung mit Kortikosteroiden oder UV-Behandlung können zu falsch-negativen Befunden führen (s. dazu auch Kapitel 8.2).

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Nach dermatologischem Erfahrungswissen wird empfohlen , bei akuter schwerer oder generalisierter Dermatitis oder Hautvorschädigung am Testort eine Epikutantestung nicht durchzuführen.	↑↑	Starker Konsens (100 %)

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Obwohl keine nachgewiesenen negativen Auswirkungen bestehen, wird während Schwangerschaft und Stillzeit die Durchführung des Epikutantests aus allgemeinen Sicherheitserwägungen nicht empfohlen .	↓	Starker Konsens (100 %)

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei o.g. Bedingungen wird eine Verlegung des Testzeitpunktes empfohlen .	↑↑	Starker Konsens (100 %)

Literatur

Arnold WP, van Joost T, van Der Valk PG. Adding p-aminoazobenzene may increase the sensitivity of the European standard series in detecting contact allergy to dyes, but carries the risk of active sensitization. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 444.

Bordel-Gomez MT, Miranda-Romero A. Post-traumatic basal cell carcinoma associated with patch testing. [Spanish] Carcinoma basocelular postraumatico relacionado con pruebas epicutaneas. *Actas Dermo-Sifiliograficas* 2009; 100: 606-610.

Hausen BM, Prater E, Schubert H. The sensitizing capacity of *Alstroemeria* cultivars in man and guinea pig. Remarks on the occurrence, quantity and irritant and sensitizing potency of their constituents tuliposide A and tulipalin A (alpha-methylene-gamma-butyrolactone). *Contact Dermatitis* 1983; 9: 46-54.

Hillen U, Frosch PJ, John SM, Pirker C, Wundenberg J, Goos M. Patch test sensitization caused by para-tertiary-butylcatechol. Results of a prospective study with a dilution series. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 193-6.

Hillen U, Jappe U, Frosch PJ, Becker D, Brasch J, Lilie M, Fuchs T, Kreft B, Pirker C, Geier J; German Contact Dermatitis Research Group. Late reactions to the patch-test preparations para-phenylenediamine and epoxy resin: a prospective multicentre investigation of the German Contact Dermatitis Research Group. *Br J Dermatol* 2006; 154:665-70.

Inerot A, Moller H. Symptoms and signs reported during patch testing. *Am J Contact Dermatitis* 2000; 11: 49-52.

- Isaksson M, Bruze M. Allergic contact dermatitis in response to budesonide reactivated by inhalation of the allergen. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 880-5.
- Isaksson M, Lindberg M, Sundberg K, Hallander A, Bruze M. The development and course of patch-test reactions to 2-hydroxyethyl methacrylate and ethyleneglycol dimethacrylate. *Contact Dermatitis* 2005; 53: 292-7.
- Jacob SE, Herro EM, Sullivan K, Matiz C, Eichenfield L, Hamann C. Safety and efficacy evaluation of TRUE TEST panels 1.1, 2.1, and 3.1 in children and adolescents. *Dermatitis* 2011; 22: 204-10.
- Jensen CD, Paulsen E, Andersen KE. Retrospective evaluation of the consequence of alleged patch test sensitization. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 30-5.
- Jovanovic M, Mimica-Dukić N, Poljacki M, Boza P. Erythema multiforme due to contact with weeds: A recurrence after patch testing. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 17-25.
- Kanerva L, Estlander T. Contact leukoderma caused by patch testing with dental acrylics. *Am J Contact Dermatitis* 1998; 9: 196-8.
- Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Double Active Sensitization Caused by Acrylics. *Am J Contact Dermatitis* 1992; 13: 23-26.
- Lauerma AI, Reitamo S, Maibach HI. Systemic hydrocortisone/cortisol induces allergic skin reactions in presensitized subjects. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 182-185.
- Mahler V, Dickel H, Diepgen TL, Hillen U, Geier J, Kaufmann R, Kreft B, Schnuch A, Szliska C, Bender A. Stellungnahme der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zu haftungsrechtlichen Konsequenzen bei der Epikutantestung mit patienteneigenem Material. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017; 15: 202-204.
- Mancuso G, Berdondini RM, Cavrini G. Long-lasting allergic patch test reactions: a study of patients with positive standard patch tests. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 35-9.
- Mashiah, J. and S. Brenner A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1181-3.
- Moller H, Larsson A, Björkner B, Bruze M, Hagstam A. Flare-up at contact allergy sites in a gold-treated rheumatic patient. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 55-8.
- Möller H, Spirén A, Svensson A, Gruvberger B, Hindsén M, Bruze M. Contact allergy to the Asteraceae plant *Ambrosia artemisiifolia* L (ragweed) in sesquiterpene lactone-sensitive patients in southern Sweden. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 157-60.
- O'Donnell BF, TanCY. Erythema multiforme reaction to patch testing. *Contact Dermatitis* 1992; 27: 230-4.
- Paulsen E, Andersen KE, Hausen BM. An 8-year experience with routine SL mix patch testing supplemented with Compositae mix in Denmark. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 29-35.
- Perfetti L, Galdi E, Biale C, Garbelli N, Moscato G. Anaphylactoid reaction to patch testing with ammonium persulfate. *Allergy* 2000; 55: 94-95.
- Prue C, Martinson ME, McAnally PM, Stagner WC. Postmarketing survey results of T.R.U.E. TEST, a new allergen patch test. *Am J Contact Dermatitis* 1998; 9: 6-10.
- Reig Rincon de Arellano I, Villalón García AL, Cimarra Alvarez-Lovell M, Robledo Echarren T, Martínez-Cócera MC. Flare up to betalactams. *Allergol Immunopathol* 2005; 33: 282-4.
- Thyssen JP, Menné T, Nielsen NH, Linneberg A. Is there a risk of active sensitization to PPD by patch testing the general population? *Contact Dermatitis* 2007; 57: 133-134.
- Vigan M, Girardin P, Adessi B, Laurent R. Late reading of Patch tests. *Eur J Dermatol* 1997; 574-576.

3.12 Kapitel 12: Testung bei besonderen Personengruppen (Kinder, Schwangere, Immunsupprimierte) – Expertenkonsens

Weisshaar (ABD), Ott (GPA), Pleschka (DAAB), Spornraft-Ragaller (DKG)

Kinder

Es gibt keine evidenzbasierten Daten, ab welchem Alter eine Epikutantestung durchgeführt werden kann. Es wird empfohlen, Kinder unter 6 Jahren nur bei entsprechend dringendem klinischen Verdacht epikutan zu testen [Worm et al. 2007]³²². Bei Kindern über 12 Jahren erfolgt die Epikutantestung wie bei Erwachsenen [Worm et al. 2007]³²². Gemäß der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) gibt es den Testblock „DKG Standardreihe für Kinder“ (Block Nr. 42). Dieser enthält aktuell (Stand: Juli 2018) 12 Substanzen: Methylisothiazolinon 0,05%, Nickel-II-sulfat 5%, Duftstoffmix 8%, Kolophonium 20%, (Chlor-)Methylisothiazolinon (MCI/MI) 100 ppm, Mercaptomix ohne MBT 1%, Kompositenmix II 5%, Thiurammix 1%, Propolis 10%, Mercaptobenzothiazol 2%, Duftstoffmix II 14%, Sorbitansesquioleat 20%. Des Weiteren richtet sich die Auswahl der Testsubstanzen auch bei Kindern nach der Anamnese. Da eine erhöhte Irritabilität der kindlichen Haut vermutet wird [Stables GI et al. 1996]³²³, können die Testpflaster statt nach 48h bereits nach 24h entfernt werden, um irritative Testreaktionen zu reduzieren. Die Testablesung erfolgt mindestens nach 48 und 72h [Worm et al. 2007]³²².

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es kann aufgrund theoretischer Überlegungen erwogen werden , die Applikationsdauer bei Kindern bis 12 Jahre auf 1 Tag zu begrenzen.	0	Starker Konsens (100 %)

Untersuchungen des IVDK 1995-2002 bei 285 Kindern (6-12 Jahre) zeigten höchste Sensibilisierungsraten der Substanzen Thiomersal (allerdings i.d.R. ohne klinische Relevanz, nach Impfungen), Gentamycinsulfat, Nickel(II)-sulfat, Quecksilber(II)-amidchlorid, Kobalt(II)chlorid, Duftstoff-Mix, Bufexamac (2010 wurde die europäische Zulassung entzogen), Kompositen-Mix, Propylenglycol und Terpentin [Heine et al. 2004; Worm et al. 2007]^{322,324}. Gemäß einer aktuellen nationalen Studie in Dänemark bei 2.594 Kindern und Jugendlichen im Alter von 1-17 Jahren entwickelten 25,1% eine oder mehrere positive Testreaktionen im Epikutantest [Simonsen et al. 2014]³²⁵. Eine klinische Relevanz wurde bei 66,4% festgestellt. Die häufigsten Kontaktallergene waren Metalle, Duftstoffe und Haarfarben [Simonsen et al. 2014]³²⁵.

Nach einer retrospektiven Analyse aller Patienten, die im Kollektiv des IVDK von 1994-2004 epikutan getestet wurden, fand sich bei Kindern von 1-14 Jahren ein signifikant höherer Anteil +++-Testreaktionen auf PPD im Vergleich zu allen anderen Altersgruppen. Bei weiteren im Kindesalter relevanten Allergenen wie Nickel, Duftstoff-Mix und MCI/CI zeigte sich dagegen kein Unterschied der Reaktionsstärke im Vergleich zu Erwachsenen. Dies reflektiert die klinische Erfahrung teilweise extremer Epikutantest-Reaktionen bei Kindern auf PPD bei Abklärung einer Kontaktdermatitis auf sog. Henna-Tattoos oder Haarfarbe. Aus diesem Grund wurde vorgeschlagen, die Testkonzentration von PPD bei entsprechender Anamnese drastisch zu verringern [Spornraft-Ragaller et al. 2011]³²⁶. In den bisherigen Leitlinien der deutschen Kontaktdermatitis-Gruppe zur Epikutantestung bei Kindern wird eine Testung von PPD nur bei einer Vorgeschichte einer Reaktion auf sog. Henna-Tattoos mit einer reduzierten Dosis von 0,1 % empfohlen [Worm et al. 2007]³¹⁹. Die erwähnte Studie und Fallserien bei Kindern [Spornraft-Ragaller et al. 2011, 2012]^{326,327} und jungen Erwachsenen [Spornraft-Ragaller et al. 2012; Ho et al. 2014]^{327,328} legen jedoch nahe, bei Anamnese früherer Reaktionen zumindest auf Henna-Tattoos eine titrierte Epikutantestung, beginnend mit höchstens 0,05 %, durchzuführen.

Der Atopie-Patchtest (APT) wurde mit Aeroallergenen und Nahrungsmittel durchgeführt [Turjanmaa et al 2006; Mehl et al. 2006]^{329,330}, Studien in größeren pädiatrischen Kollektiven fehlen jedoch. Aktuell sind keine zugelassenen Testsubstanzen verfügbar. Die Durchführung von Epikutantestungen mit Proteinallergenen (sogenannter Atopie-Patch-Test) wird im Rahmen der Routinediagnostik nicht empfohlen [Niggemann & Beyer 2007; Worm et al. 2015; Werfel et al. 2016]^{331,332,333}.

Es wurde berichtet, dass allergische Kontaktekzeme bei Kindern mit atopischem Ekzem (AE) häufiger vorkommen: In einer polnischen Studie bei 104 Kindern, Jugendlichen und jungen Erwachsenen im Lebensalter von 1-20 Jahren, die an AE litten, wurde bei 45,2% eine Kontaktsensibilisierung gefunden. Bezogen auf die Altersgruppen waren die 1-5-jährigen am stärksten betroffen. Als Vergleichsgruppe wurden Patienten mit seborrhoischer Dermatitis und gesunde Kinder herangezogen. Dabei zeigte sich, dass die Kinder mit AE signifikant häufiger eine Typ-IV-Sensibilisierung aufwiesen [Silny et al. 2013]³³⁴.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen , Kinder bei Verdacht auf ein allergisches Kontaktekzem (auch als Komplikation anderweitiger Erkrankungen wie z.B. atopisches Ekzem) epikutan zu testen.	↑↑	Starker Konsens (100 %)

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen , mindestens die DKG-Empfehlung „Kinder-Standardreihe“ zu testen.	↑↑	Konsens (92 %)

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Bei Anamnese eines „Henna-Tattoos“ wird empfohlen , die epikutane Testkonzentration von p-Phenylendiamin individuell z.B auf 0,01% zu reduzieren, oder die Expositionszeit auf < 1 h zu reduzieren.	↑↑	Starker Konsens (100 %)

Literaturhinweis: Ho et al.2004³²⁸

Schwangere und Stillende

Studien zur Durchführung von Epikutantestungen in der Schwangerschaft und Stillzeit existieren nicht. Obwohl ein schädlicher Einfluss der Epikutantestung nicht bekannt ist, wird die Durchführung von Epikutantestungen in der Schwangerschaft und Stillzeit allgemein nicht empfohlen, es sei denn, es sprechen dringende Gründe z.B. schwere generalisierte allergische Reaktion für eine sofortige Abklärung einer Kontaktallergie und dass wichtige therapeutische Entscheidungen von einer Epikutantestung abhängen.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Eindeutige Ergebnisse zu Nutzen und Risiken der Epikutantestung in der Schwangerschaft und Stillzeit liegen nicht vor. Aus Gründen der Vorsicht werden Epikutantestungen in der Schwangerschaft und Stillzeit nicht empfohlen .	↓	Starker Konsens (100 %)

Epikutantestungen bei Immunsupprimierten (außer medikamentös induzierter)

Die Anzahl der immunsupprimierenden und immunmodulierenden Medikamente einnehmenden Patienten und der transplantierten Patienten nimmt stetig zu. Eine Übersicht zu den Auswirkungen auf die Epikutantestung findet sich in Kapitel 8.2.

HIV-Infizierte zeigen eine höhere Wahrscheinlichkeit von Arzneimittel-Unverträglichkeitsreaktionen im Vergleich zur Normalbevölkerung [Shear et al. 2008]³³⁵. Der Epikutantest bei HIV-Infektion hatte vor einigen Jahren zur Bestätigung einer klinischen Hypersensitivitätsreaktion (HSR) auf das antiretrovirale Medikament Abacavir wesentliche Bedeutung erlangt. Durch ein prospektives Screening von HLA B5701 konnte eine immunologisch bestätigte HSR (d.h. Epikutantest mit Abacavir positiv) auf dieses Medikament bei HLA B 5701-negativen Patienten komplett vermieden werden [Mallal et al. 2008; Saag et al. 2008]^{336,337}. 100 Patienten mit klinischer Toleranz von Abacavir hatten alle negative Resultate im Epikutantest, was einer Spezifität des Epikutantests mit diesem Medikament von 100 % entspricht [Mallal et al. 2008]³³⁶.

Wiewohl Hypersensitivitätsreaktionen auch gegen andere antiretrovirale Medikamente, insbesondere Nevirapin und Efavirenz, gut bekannt sind, fanden sich keine Studien zur Epikutantestung mit diesen Medikamenten. In Einzelfällen wurden photoallergische Reaktionen gegen Efavirenz [Yoshimoto et al. 2004; Treudler et al. 2001]^{338,339} und Tenofovir [Verma et al. 2012]³⁴⁰ mittels Photo-Patchtest bestätigt.

Systematische Untersuchungen zur Epikutantestung mit anderen Allergenen bei HIV-Infizierten, zumal im Vergleich zu Nicht-HIV-Infizierten, fehlen ebenfalls. In kleinen Fallserien und Kasuistiken wurden bei HIV-Infizierten mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis positive Reaktionen auf verschiedene Allergene der Standard-Reihe [Bellegrandi et al. 1996; Bellegrandi et al. 1999]^{341,342}, Farbstoffe [Curr & Nixon 2006; Bellegrandi et al. 1999]^{342,343}, Poison Ivy [Smith et al. 1997]³⁴⁴, sowie gegen Medikamente (Cotrimoxazol [Kardaun et al. 2009]³⁴⁵), Rifampicin [Shebe et al. 2014]³⁴⁶ beschrieben, wobei die Epikutantestung von Cotrimoxazol bei Patienten mit entsprechender Unverträglichkeit offenbar von geringer Sensitivität war [Gompels et al. 1999]³⁴⁷. Bei 11 Patienten mit einer allergischen Reaktion gegen Poison Ivy und fortgeschrittenem Immundefekt (CD 4-Zellzahlen < 200/ul) konnte dennoch eine Kontaktsensibilisierung hiergegen im Epikutantest nachgewiesen werden [Smith et al. 1997]³⁴⁴. In einer Fallserie von 26 HIV-Infizierten mit klinischem Verdacht auf Kontaktdermatitis zeigte ein Drittel der Patienten positive Reaktionen auf Allergene der Standard-Reihe, die überwiegend als klinisch relevant eingeschätzt wurden; darunter 2 Patienten mit einer +++-Testreaktion auf Nickel und Kolophonium bei CD4-Zellen von 21/ul und einer ++-Testreaktion auf Kaliumdichromat bei CD 4-Zellen von 7/ul [Bellegrandi et al. 1999]³⁴².

Schon früh wurde beobachtet, dass auch in fortgeschrittenen Stadien der HIV-Infektion trotz Anergie auf mikrobielle Recall-Antigene dennoch Kontaktdermatitiden (Dinitrochlorbenzene [Rietmeijer & Cohn 1988]³⁴⁸, PPD [Finesmith et al. 1995]³⁴⁹) auftreten können. Dies wird darauf zurückgeführt, dass die bei einer allergischen Kontaktdermatitis überwiegend beteiligten CD 8-positiven T-Lymphozyten bei HIV-Infektion nicht vermindert sind.

Publizierte Arbeiten beschreiben Epikutantestungen von Medikamenten in diesem Patientengut [Shear et al. 2008]³³⁵. Gemäß einer Untersuchung bei 26 HIV Infizierten wird die Epikutantestung zur Abklärung von Hauterscheinungen, die nicht im Zusammenhang mit der HIV-Infektion oder der AIDS-Erkrankung stehen, empfohlen [Bellegrandi et al. 1999]³⁴².

Zusammenfassend deuten die publizierten Fälle darauf hin, dass ein Epikutantest bei HIV-Infektion, zumindest mit potenten Kontaktallergenen und bestimmten Medikamenten, selbst bei niedrigen CD 4-Zellzahlen von < 200 /ul erfolgversprechend durchgeführt werden kann.

Untersuchungen zu den Auswirkungen anderer immunsupprimierender Erkrankungen, z.B. Tumorerkrankung oder chronischen Infektionskrankheiten wie TBC auf die Epikutantestung liegen nicht vor.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Epikutantestungen bei Immunsupprimierten, z.B. HIV-Infizierten, können erwogen werden ; wobei bei der Interpretation der Testbefunde der individuelle Immunstatus bzw. Medikation berücksichtigt werden müssen.	0	Starker Konsens (100 %)

Literatur

Bellegrandi S, D'Offizi G, Ansotegui IJ, Ferrara R, Scala E, Paganelli R. Propolis allergy in an HIV-positive patient. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 644.

Bellegrandi S, Rosso R, Mattiacci G, Ferrara R, D'Offizi G, Aiuti F, Mezzaroma I, Paganelli R. Contact dermatitis in subjects infected with HIV type 1. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40(5 Pt 1):777-9.

Curr N, Nixon R. Allergic contact dermatitis to basic red 46 occurring in an HIV-positive patient. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 195-7.

Finesmith TH, Seaman S, Rietschel R. Paradoxical coexistence of contact dermatitis and anergy in a man with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 526-7.

Gompels MM, Simpson N, Snow M, Spickett G, Ong E. Desensitization to co-trimoxazole (trimethoprim-sulphamethoxazole) in HIV-infected patients: is patch testing a useful predictor of reaction? *J Infect* 1999; 38: 111-5.

Heine G, Schnuch A, Uter W, Worm M. Frequency of contact allergy in German children and adolescents patch tested between 1995 and 2002: results from the Information Network of Departments of Dermatology and the German Contact Dermatitis research Group. *Contact Dermatitis* 2004; 51: 111-117.

Ho SG, White IR, Rycroft RJ, McFadden JP. A new approach to patch testing patients with para-phenylenediamine allergy secondary to temporary black henna tattoos. *Contact Dermatitis* 2004; 51: 213-4.

Kardaun SH, de Waard MM, de Monchy JG. Flare-up of patch test of trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) during oral desensitization. *Contact Dermatitis* 2009; 61: 50-1.

Mallal S, Phillips E, Carosi G, Molina JM, Workman C, Tomazic J, Jägel-Guedes E, Rugina S, Kozyrev O, Cid JF, Hay P, Nolan D, Hughes S, Hughes A, Ryan S, Fitch N, Thorborn D, Benbow A; PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358: 568-79.

Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U, Verstege A, Wahn U, Beyer K, Niggemann B. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 923-9.

Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 399-404.

Rietmeijer CA, Cohn DL. Severe allergic contact dermatitis from dinitrochlorobenzene in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol* 1988; 124: 490-1.

Saag M, Balu R, Phillips E, Brachman P, Martorell C, Burman W, Stancil B, Mosteller M, Brothers C, Wannamaker P, Hughes A, Sutherland-Phillips D, Mallal S, Shaefer M; Study of Hypersensitivity to Abacavir and Pharmacogenetic Evaluation Study Team. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1111-8.

Shear NH, Milpied B, Brynzel DP, Philips EJ: A review of drug patch testing and implications for HIV clinicians. *AIDS* 2008; 22: 999-1007.

Shebe K, Ngwanya MR, Gantsho N, Lehloenyia RJ. Severe recurrence of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome secondary to rifampicin patch testing in a human immunodeficiency virus-infected man. *Contact Dermatitis* 2014; 70: 125-7.

Silny W, Bartoszak L, Jenerowicz D, Zukiewicz-Sobczak W, Gozdziwska M: prevalence of contact allergy in children suffering from atopic dermatitis, seborrhoeic dermatitis and in healthy controls. *Ann Agric Environ Med* 2013; 20: 55-60.

Simonsen AB, Deleuran M, Mortz CG, Johansen JD, Sommerlund M: Allergic Contact Dermatitis in Danish children referred for patch testing – a nationwide multi-centre study. *Contact Dermatitis* 2014; 70: 104-111.

Smith KJ, Skelton HG, Nelson A, Wagner KF, Hackley BE Jr. Preservation of allergic contact dermatitis to poison ivy (urushiol) in late HIV disease. The implications and relevance to immunotherapy with contact allergens. *Dermatology* 1997; 195: 145-9.

Spornraft-Ragaller P, Schnuch A, Uter W: Extreme patch test reactivity to *p*-phenylenediamine but not to other allergens in children. *Contact Dermatitis* 2011; 65: 220-226.

Spornraft-Ragaller P, Kämmerer E, Gillitzer C, Schmitt J. Severe allergic reactions to para-phenylenediamine in children and adolescents: should the patch test concentration of PPD be changed? *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 258-64.

Stables GI, Forsyth A, Lever RS. Patch testing in children. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 341-4.

Treudler R, Husak R, Raisova M, Orfanos CE, Tebbe B. Efavirenz-induced photoallergic dermatitis in HIV. *AIDS* 200; 15: 1085-6.

Turjanmaa K, Darsow U, Niggemann B, Rancé F, Vanto T, Werfel T. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006; 61: 1377-1384.

Verma R, Vasudevan B, Shankar S, Pragasaam V, Suwal B, Venugopal R. First reported case of tenofovir-induced photoallergic reaction. *Indian J Pharmacol* 2012; 44: 651-3.

Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W, Ahrens F, Augustin M, Biedermann T, Diepgen T, Fölster-Holst R, Gieler U, Kahle J, Kapp A, Nast A, Nemat K, Ott H, Przybilla B, Roewen M, Schlaeger M, Schmid-Grendelmeier P, Schmitt J, Schwennesen T, Staab D, Worm M. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis--short version. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: 92-106.

Worm M, Aberer W, Agathos M, Becker D, Brasch J, Fuchs T, Hillen U, Höger P, Mahler V, Schnuch A, Szliska C: Epikutantestung bei Kindern – Empfehlungen der Deutschen Kontaktallergiegruppe (DKG). *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 107-109.

3.13 Kapitel 13: Abschließende Patienteninformation und Allergiepass – Expertenkonsens

Köllner (BvDD), Pleschka (DAAB), John (ABD)

Mit der Aufklärung des Patienten über das Ergebnis der Testung und den darauf aufbauenden Schlussfolgerungen endet die Epikutantestung (auf die Muster Patienten-Aufklärung der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe wird verwiesen

[dkg.ivdk.org/dok/PatientenAufklaerung_ECT_Patchtest_2017_10_30.pdf]³⁵⁰).

Die Wertung der Testergebnisse als „kontaktallergisch“ bzw. „irritativ“ sollte dem Patienten dargelegt werden. Die Relevanz der Testergebnisse für die Beantwortung der Fragestellung, aus der sich die Indikation zur Testung ergeben hatte, sollte ausführlich erörtert werden. Gerade im beruflichen Umfeld können sich erhebliche Konsequenzen ergeben, nicht nur wenn Kontaktsensibilisierungen nachweislich relevant sind, sondern auch wenn eine Kontaktsensibilisierung fälschlicherweise als relevant oder nicht relevant eingestuft wurde.

Der Patient muss über Art und Vorkommen der Allergene informiert werden, über Kontaktmöglichkeiten mit den Allergenen im privaten und beruflichen Umfeld und beraten werden, wie er Allergenexpositionen vermeiden kann. Ausführliche und patientengerechte Aufklärung der Patienten sind bei Kontaktallergien die Basis für einen nachhaltigen Behandlungserfolg.

Dabei ist zu bedenken, dass Patienten nur einen Teil der ihnen im Gespräch gegebenen Informationen im Gedächtnis behalten bzw. später wiedergeben können.

Die persönliche Beratung des Patienten sollte daher durch schriftliches Informationsmaterial ergänzt werden.

Zentraler Bestandteil des mitzubehaltenden Informationsmaterials ist ein personalisierter Allergiepass. Im Allergiepass sollten nur die Allergene, die eindeutig allergische Testreaktionen hervorgerufen haben, eingetragen werden. Bei fraglich allergischer Testreaktion aber hoher potentieller Relevanz eines Allergens sollte, falls ein Eintrag im Allergiepass vorgenommen wird, ein entsprechender Kommentar eingefügt werden.

Im Allergiepass werden Patientendaten wie Name, Geburtsdatum, Adresse und die Adresse des behandelnden Arztes (ev. Arztstempel) eingetragen. Zusatzeinträge in einen früheren Allergiepaß sind abzulehnen, insbesondere, wenn dieser von einem anderen Arzt ausgestellt wurde. Zusätzlich zum neuen Allergiepass sollen frühere Allergiepässe aufbewahrt werden.

Der Allergiepass muss den Namen des Allergens einschließlich der gebräuchlichsten Synonyme enthalten. Bei Inhaltsstoffen von Kosmetikprodukten muss der International Nomenclature of Cosmetics Ingredients (INCI; [CosIng Datenbank der EU-kommission. https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/cosing_en]³⁵¹) - Name aufgeführt werden. Die CAS - Nummer sollte ebenfalls genannt werden. Für die Patienten ist der Hinweis hilfreich, in welchen Produkten das Allergen vorkommen kann. Frühere Allergiepässe zu Kontaktallergenen sollten in unveränderter Form archiviert werden, als gültig sollte jedoch nur der aktuelle Allergiepass verwendet werden.

Empfehlenswert sind Kurzfassungen von Informationsblättern bzgl. der einzelnen Allergene, die dem Allergiepass beigelegt werden können. Zukünftig könnten diese ergänzt werden durch internetbasierte Informationen, auf die der Patient z.B. mittels QR-Code direkten Zugriff hat. Der Allergiepass könnte so auf Visitenkartengröße reduziert werden.

Die Nennung weiterer Informationsquellen, z.B. Publikationen wie der Broschüre des Deutschen Allergie- und Asthmabundes „Bewusster Leben mit Kontaktallergien“ mit kurzer Darstellung der Kontaktallergene [[www.daab.de, http://www.haut.de/wp-content/uploads/daab_ratgeber_kontaktallergie.pdf](http://www.daab.de/content/uploads/daab_ratgeber_kontaktallergie.pdf)]³⁵² oder Datenbanken, kann hilfreich sein. Wünschenswert wäre eine "Kontaktallergie-App", die alle o.g. Informationsteile enthält und die Zugriffsmöglichkeiten auf weitere Informationsquellen vereinfacht.

Der Patient soll darauf hingewiesen werden, dass er den Allergiepass am besten immer mit sich führen soll, um ihn bei Bedarf z.B. beim Arztbesuch oder in der Apotheke vorzeigen bzw. beim Kauf von kosmetischen Produkten die Inhaltsstoffe überprüfen zu können.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Es wird empfohlen , über Substanzen, die im Epikutantest eine allergische Reaktion hervorgerufen haben, einen Allergiepass auszustellen.	↑↑	Starker Konsens (100 %)

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
Eine ausführliche und individuelle Aufklärung der Patienten über das Vorkommen der Kontaktallergene wird als Basis für einen nachhaltigen Behandlungserfolg bzw. eine Sekundärprävention empfohlen .	↑↑	Starker Konsens (100 %)

Literatur:

Cosing Datenbank der EU-Kommission. https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/cosing_en (letzter Aufruf: 10.1.2019)

https://dkg.ivdk.org/dok/PatientenAufklaerung_ECT_Patchtest_2017_10_30.pdf (letzter Aufruf: 10.1.2019)

www.daab.de, http://www.haut.de/wp-content/uploads/daab_ratgeber_kontaktallergie.pdf (letzter Aufruf: 10.1.2019)

4 Implementierung

Die Disseminierung erfolgt durch eine Publikation im Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft als open-Source-Dokument sowie auf der AWMF Homepage. Neben der Langversion der Leitlinie steht eine Zusammenfassung der Empfehlungen einschließlich der Empfehlungsstärke, sowie eine Kurzfassung (zur Publikation eingereicht) zur Verfügung.

Weitere Maßnahmen zur Disseminierung und Implementierung sind aktuell in Vorbereitung und umfassen -neben der Publikation online und in einschlägigen Fachjournalen- Kongressbeiträge sowie gezielte Maßnahmen zur lokalen Implementierung in Kliniken und Qualitätszirkeln.

4.1 Diskussion möglicher organisatorischer und/oder finanzieller Barrieren gegenüber der Anwendung der Leitlinienempfehlungen

In Kapitel 4 (Testort, Applikationszeitpunkt, Expositionsdauer und Ableszeitpunkte) wird als Empfehlung ausgesprochen: „Eine Ablesung nach 7-10 Tagen kann empfohlen werden.“ und im selben Kapitel -bei Verdacht auf Sensibilisierung gegen bestimmte Kontaktallergene- folgende starke Empfehlung ausgesprochen: „Eine Ablesung nach 7-10 Tagen wird insbesondere bei Verdacht auf Sensibilisierungen gegenüber Kortikosteroiden, Aminoglycosiden, Formaldehyd, Formaldehydabspaltern, Formaldehydharzen, p-Phenylendiamin und Metallen empfohlen.“

Diese zusätzliche Ablesung, die einen vierten Patientenbesuch erfordert, kann gegenüber der bisherigen Praxis

a: Testbeginn mit Aufbringen der Testpflaster am Montag (48h-Ablesung am Mittwoch, letzte Ablesung (72h-Ablesung) mit Relevanzbeurteilung und Besprechung der Testergebnisse mit dem Patienten am Donnerstag) oder

b: Testbeginn mit Aufbringen der Testpflaster Dienstag (48h-Ablesung am Donnerstag, letzte Ablesung (72h-Ablesung) mit Relevanzbeurteilung und Besprechung der Testergebnisse mit dem Patienten am Freitag)

sowohl eine organisatorische als auch finanzielle Herausforderung darstellen (Bindung personeller Ressourcen in der Praxis/erneute Anfahrtskosten/Zeit für den Patienten). Sofern die zeitaufwändige Relevanzbeurteilung aller Testreaktionen und Besprechung der Testergebnisse zusammen am Tag der 3. Ablesung (nach 7-10 Tagen) vorgenommen werden, hat dies erheblichen Einfluss auf den ärztlichen Tagesablauf und bindet an dem betreffenden Tag ärztliche Ressourcen, wodurch ein eingespielter klinischer „Wochenrhythmus“ beeinträchtigt werden kann.

Als Vorschlag zur möglichen Lösung dieser potentiellen Barriere gegenüber der Umsetzung der Empfehlung wird vorgeschlagen, die Praxisorganisation

a: Testbeginn mit Aufbringen der Testpflaster am Montag (48h-Ablesung am Mittwoch, 2. Ablesung (72h-Ablesung) mit Relevanzbeurteilung und Besprechung der Testergebnisse mit dem Patienten am Donnerstag) oder

b: Testbeginn mit Aufbringen der Testpflaster Dienstag (48h-Ablesung am Donnerstag, 2. Ablesung (72h-Ablesung) mit Relevanzbeurteilung und Besprechung der Testergebnisse mit dem Patienten am Freitag) unverändert beizubehalten und bei der 3. Ablesung (Tag 7-10) nur eine kurze ergänzende Ablesung durchzuführen, in der verifiziert wird, dass keine weitere positive Testreaktion hinzugekommen ist, was bei >85% der Patienten der Fall sein wird. Wenn eine weitere positive Testreaktion nach 7-10 Tagen (bei maximal 15% der Patienten) auffällt, ist für diese ergänzend die Relevanzbeurteilung und Aufklärung erforderlich, was jedoch für eine einzelne Testreaktion einen

überschaubaren zeitlichen Aufwand an Tag 7-10 darstellt und nicht zu einer vollständigen Umorganisation des Wochenablaufs führt.

In Ausnahmefällen kann hilfsweise auch erwogen werden, ein an Tag 7-10 patienten-generiertes Foto des Testortes zur Beurteilung heranzuziehen, wobei bei diesem die Beurteilung des „palpablen“ Infiltrats definitionsgemäß nicht durch Palpation erfolgen kann, wodurch die Aussagekraft der Ablesung bei schwachen Epikutantestreaktionen beeinträchtigt sein kann.

4.2 Messgrößen für das Monitoring: Qualitätsziele, Qualitätsindikatoren

Die Anwendung der Leitlinie wird durch eine kontinuierliche Evaluation der Leitliniennutzung und der Auswirkungen des Leitlinieneinsatzes im Rahmen des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) [Uter et al. 2005]³⁵³ überprüft und gefördert. Der IVDK ist ein Zusammenschluss von derzeit 56 dermatologischen Zentren (Kliniken und Praxen), die ihre Epikutantestdaten pseudonymisiert zur gemeinsamen Auswertung im Hinblick auf charakteristische epidemiologische Indikatoren und Güte ihrer Epikutantestdaten an die Datenzentrale in Göttingen übermitteln. Dabei werden die Anamnesedaten (unter anderem mit Angaben zum Beruf und zu relevanten Tätigkeiten) und die Ergebnisse des Epikutantests, durchgeführt nach den Leitlinien der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG), mit einer projekteigenen Software in den Partnerkliniken erfasst und dann, nach halbjährlichem Datentransfer, in der Zentrale in Göttingen und im Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie (IMBE), Erlangen, ausgewertet. Für die Datenauswertungen werden ausschließlich qualitätsgesicherte Daten herangezogen [Uter et al. 2005]³⁵³. Messgrößen, die zur Monitorierung der Umsetzung der Leitlinie dienen, sind:

a) die Konformität der Versorgung mit den Leitlinien-Empfehlungen, d. h. Überprüfung der Leitlinien-Anwendung in der Praxis: Als Indikatoren hierfür dienen:

-die routinemäßige Erfassung der Umsetzung der neuen Empfehlung einer zusätzlichen 3. Ablesung an Tag 7-10 (s. dazu Leitlinien-Kapitel 4)

-Häufigkeit der Testung der Standardreihe (im Einklang mit der Empfehlung, unabhängig von einer grundsätzlich Anamnese-geleiteten Auswahl der Testallergene die „Standardreihe“ mitzutesten).

- Häufigkeit der Aufschlüsselung von „Mixen“ (im Einklang mit der Empfehlung, im Falle von positiven Epikutantestreaktionen auf Mixe eine nachfolgende Aufschlüsselung der darin enthaltenen Kontaktallergene durchzuführen).

b) der individuelle Therapieerfolg, d. h. die individuelle Ergebnisqualität, ein oder mehrere klinisch relevante Kontaktallergene im Rahmen der Testung zu identifizieren (enthalten in o.g. Erfassung und Datenübermittlung).

c) die Auswirkungen der Leitlinie auf alle von der Leitlinie betroffenen Patienten, d. h. die populationsbezogenen Ergebnisse der Leitlinien-Anwendung (enthalten in o.g. IVDK-Erfassung und Datenübermittlung).

Die Qualitätsziele und Qualitätsindikatoren werden zweimal pro Jahr für die zurückliegenden 6 Monate in der IVDK-Zentrale überprüft und getrennt an die Anwender der Leitlinie im Rahmen eines kontinuierlichen Verbesserungsprozesses zurückgemeldet.

Literatur:

Uter W, Mackiewicz M, Schnuch A, Geier J. Interne Qualitätssicherung von Epikutantest-Daten des multizentrischen Projektes „Informationsverbund Dermatologischer Kliniken“ (IVDK). Dermatol Beruf Umwelt 2005; 53:107–114

5 Limitationen der Leitlinie

[entfällt]

6 Forschungsbedarf

Weitere Versorgungsforschung, die den realen Nutzen für Patienten*Innen auf kurze und lange Sicht erhebt, wären wünschenswert, um unter anderem Fragen zur Über-/Unterversorgung und daraus resultierenden volkswirtschaftlichen Konsequenzen zu objektivieren.

7 Informationen zu dieser Leitlinie

7.1 Projektdaten

I.Titel der Leitlinie:	Durchführung des Epikutantestes mit Kontaktallergenen
Art der Anmeldung:	☐ neue Leitlinie ☐ Upgrade oder ☒ Update von AWMF-Register-Nr.: 013-018
Geplante Klasse:	☐ S1 ☐ S2e ☐ S2k ☒ S3
Anmeldedatum:	19.12.2018
Geplante Fertigstellung (Monat/Jahr):	03/2019
Gründe für die Themenwahl:	Der Epikutantest mit Kontaktallergenen stellt den Goldstandard der Aufklärung von Kontaktallergien dar, die bei 7% der Allgemeinbevölkerung bestehen. Eine standardisierte und valide Durchführung dient der Qualitätssicherung bei der Aufklärung von Kontaktallergien.
Zielorientierung der Leitlinie:	Die Leitlinie soll die Durchführung des Epikutantests nach einheitlichen evidenz-basierten Kriterien (im Bezug auf die Indikationsstellung, den technischen Ablauf, die Relevanzbeurteilung und Dokumentation) ermöglichen, die Qualität verbessern und die Epikutantestergebnisse einer vergleichenden Überprüfung zugänglich machen.
Verbindung zu vorhandenen Leitlinien:	AWMF-Register-Nr. angeben: 013-055 (Kontaktekzem). Die Identifikation des Auslösers eines Kontaktekzems (erfolgreiche Diagnostik; Gegenstand der hier angemeldeten Leitlinie) trägt zur erfolgreichen Therapie (Gegenstand der Leitlinie 013-055) bei. Entsprechende Querverweise sind geplant.
Anmelder (Person):	Prof. Dr. Vera Mahler Vera.Mahler@pei.de
Anmeldende Fachgesellschaft(en):	Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG)
Beteiligung weiterer AWMF-Fachgesellschaften:	Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V., (DGAKI) Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)

Beteiligung weiterer Fachgesellschaften oder Organisationen:	Bundesverband Deutscher Dermatologen (BVDD) Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA) Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V. (DAAB) Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)
Ansprechpartner (Leitliniensekretariat):	Martin Dittmann gm@derma.de
Leitlinienkoordination (Name):	Prof. Dr. Vera Mahler Vera.Mahler@pei.de
Versorgungsbereich	-ambulant -Diagnostik von Kontaktallergien, Prävention und Rehabilitation von Kontaktekzemen -spezialisierte Versorgung
Patientenzielgruppe	Kinder/Jugendliche/Erwachsene mit Kontaktallergien
Adressaten der Leitlinie (Anwenderzielgruppe):	Dermatologen in Klinik und Praxis, Allergologen
Geplante Methodik (Art der <i>evidence</i> -Basierung, Art der Konsensusfindung):	Konsensfindung: Nominaler Gruppenprozess Evidenzbasierung: systematische Literatursuche in den Datenbanken Cochrane und MEDLINE, sowie Sichten der Referenzlisten von aktuellen Übersichtsarbeiten und durch Expertenanschreiben. Die aufgefundene Literatur wird in zwei Filterprozessen zunächst nach Titel und Zusammenfassung, die verbliebenen Arbeiten im Volltext auf Relevanz hin überprüft. Die eingeschlossene Studien werden nach den Levels des Oxford Centre of Evidence Levels eingeordnet
Ergänzende Informationen zum Projekt (vorhanden ja/nein, wenn ja: wo?):	Ja (Leitlinienreport)

7.2 Expertenkommission und Methodengruppe

Tabelle 13 zeigt eine Übersicht über die an der Entwicklung der vorliegenden Leitlinie beteiligten Personen einschließlich der Rolle in der Leitlinienentwicklung, der benennenden Fachgesellschaft und der Fachrichtung. Interessenkonflikterklärungen der Leitlinienmitglieder sind im Anhang 5 des Leitlinienreports aufgeführt.

Tabelle 13: Mitglieder der Expertenkommission und Methodengruppe

Vertreter	Funktion	Fachgesellschaft (stimmberechtigt)
<i>Projektkoordination</i>		
Mahler, Prof. Dr. med. Vera	Projektkoordinatorin	
<i>Expertenkommission</i>		
Becker, Priv.-Doz. Dr. med. Detlef	Mandatsträger	Deutsche Kontaktallergie-Gruppe (DKG) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Brasch, Prof. Dr. med. Jochen	Mandatsträger	Deutsche Kontaktallergie-Gruppe (DKG) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)
Kreft, Dr. med. Burkhard	Mandatsträger	Deutsche Kontaktallergie-Gruppe (DKG) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)
Spornraft-Ragaller, Dr. med. Petra	Mandatsträgerin	Deutsche Kontaktallergie-Gruppe (DKG) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)
Elsner, Prof. Dr. med. Peter	Mandatsträger	Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)
John, Prof. Dr. med. Swen Malte	Mandatsträger	Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)
Weisshaar, Prof. Dr. med. Elke	Mandatsträgerin	Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)
Köllner, Dr. med. Arno	Mandatsträger	Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD)
Breuer, Priv.-Doz. Dr. med. Kristine	Mandatsträgerin	Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA)
Merk, Prof. Dr. med. Hans	Mandatsträger	Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA)
Dickel, Priv.-Doz. Dr. med. Heinrich	Mandatsträger	Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V., (DGAKI)
Werfel, Prof. Dr. med. Thomas	Mandatsträger	Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V., (DGAKI)
Worm, Prof. Dr. med. Margitta	Mandatsträgerin	Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V., (DGAKI)
Drexler, Prof. Dr. med. Hans	Mandatsträger	Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)
Ott, Priv.-Doz. Dr. med. Hagen	Mandatsträger	Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)
Bauer, Prof. Dr. med. Andrea	Mandatsträgerin	IVDK
Geier, Prof. Dr. med. Johannes	Mandatsträger	IVDK
Schnuch, Prof. Dr. med. Axel	Mandatsträger	IVDK
Uter, Prof. Dr. med. Wolfgang	Mandatsträger	IVDK
Portisch, Maria	Vertreterin des Assistenzpersonals	
<i>Patientenvertreter</i>		
Pleschka, Dr. rer. nat. Silvia	Patientenvertreterin	Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V. (DAAB)
<i>Methodiker</i>		

Nast, Prof. Dr. med. Alexander	Methodische Begleitung und Moderation der Arbeitstreffen des Leitliniengremiums und der Konsensuskonferenz	
-----------------------------------	--	--

7.3 Hinweise zur Anwendung von Leitlinien

Leitlinien stellen systematisch entwickelte Hilfen für klinisch relevante Beratungs- und Entscheidungssituationen dar. Während der Entwicklung einer Leitlinie kann nur eine beschränkte Auswahl standardisierter klinischer Situationen berücksichtigt werden. Empfehlungen klinischer Leitlinien haben keinen rechtlich verbindlichen Charakter; in spezifischen Situationen kann und muss unter Umständen von den hierin enthaltenen Empfehlungen abgewichen werden. Die Umsetzung von Empfehlungen einer Leitlinie in spezifischen klinischen Situationen muss stets unter Berücksichtigung sämtlicher individueller patientenrelevanter Gegebenheiten (z.B. Komorbiditäten, Komedikation, Kontraindikationen) geprüft werden.

Die Medizin ist als Wissenschaft ständigen Entwicklungen unterworfen. Nutzer der Leitlinie werden aufgefordert, sich über neue Erkenntnisse nach Veröffentlichung der Leitlinie zu informieren. Anwender dieser Leitlinie sind zudem angehalten, durch sorgfältige Prüfung der Angaben sowie unter Berücksichtigung der Produktinformationen der Hersteller zu überprüfen, ob die gegebenen Empfehlungen bezüglich der Art der Durchführung der Interventionen, zu berücksichtigender Kontraindikationen, Arzneimittelinteraktionen etc. sowie hinsichtlich der Zulassungs- und Erstattungssituation vollständig und aktuell sind.

Die in der Arbeit verwandten Personen- und Berufsbezeichnungen sind gleichwertig für beide Geschlechter gemeint, auch wenn sie nur in einer Form genannt werden.

7.4 Geltungsbereich, Anwenderzielgruppe und Ziele der Leitlinie

Die Anwenderzielgruppe umfasst Dermatologen und Allergologen in Klinik und Praxis, Ärzte in Klinik und Praxis, die an der Indikationsstellung oder Durchführung des Epikutantests bei Behandlung von Patienten mit Kontaktekzemen und/oder anderen Spättypallergien involviert sind und dient zur Information für Kooperationspartner der Ärzteschaft (Fachberufe im Gesundheitswesen, Kostenträger).

Die Patientenzielgruppe umfasst Kinder/Jugendliche/Erwachsene beiderlei Geschlechts mit Kontaktallergien und/oder länger als 3 Monate bestehenden Ekzemreaktionen ungeklärter Genese und/oder weiteren allergischen Erkrankungen, die auf einer immunologischen Spättypreaktion beruhen (z.B. Arzneimittelallergien), zu deren Diagnostik der Einsatz des Epikutantests mit Haptenen (Kontaktallergenen) sinnvoll ist.

Spezifische Ziele, die mit der Leitlinie erreicht werden sollen, sind eine hohe Aufklärung von kontaktallergischen Erkrankungen bei gleichzeitigem effizientem Ressourceneinsatz und Risikoreduktion diagnostik-bedingter unerwünschter Nebenwirkungen für den Patienten. Das umfangreiche Wissen (wissenschaftliche Evidenz und klinische Praxiserfahrung) zur Durchführung des Epikutantestes soll hierzu systematisch bewertet werden im Hinblick auf zugrundeliegende Fragen bezüglich

- sinnhafter Indikationen für dessen diagnostischen Einsatz,
- überlegener Expositionsdauer (24h versus 48 h), Expositionsort und optimale Ablesezeitpunkte (im Hinblick auf Sensitivität und Spezifität),

- hormoneller und medikamentöser Einflussfaktoren auf das Testergebnis,
- unerwünschte Risiken und Nebenwirkungen.

Dabei sollten gegensätzliche Standpunkte geklärt und unter Abwägung von Nutzen und Schaden das Vorgehen der Wahl bei der Durchführung von Epikutantest definiert werden.

Weitere Ziele sind:

- Bereitstellung eines Ausbildungsinstrumentes für Assistenz- und Fachärzte im Fach Haut- und Geschlechtskrankheiten sowie ggf. weiterer beteiligter Fachrichtungen.
- Bereitstellung wissenschaftlich fundierter Information als gemeinsame Basis für Ärzte, Gutachter, Assistenzpersonal und Patienten bezüglich der Durchführung von Epikutantestungen mit Kontaktallergenen.
- Empfehlungen zur Sicherstellung der Patientensicherheit während der Epikutantestung.
- Vereinheitlichung und Optimierung der Durchführung der Epikutantestung, was erlaubt, die Epikutantestergebnisse einer vergleichenden Beurteilung zugänglich zu machen.
- Verbesserung der Lebensqualität der Betroffenen durch gezielte Diagnostik.
- Reduktion der für das Gesundheitssystem entstehenden Kosten bei nicht identifizierter Kontaktallergie durch Arztkonsultation, Medikamentenverordnungen und Überweisungen.
- Reduktion des Aufwands in der Versorgung für den Arzt.

Versorgungsbereich: Ärztliche Versorgung, in Niederlassung und Klinik, spezialisierte Versorgung ambulant und stationär, Diagnostik von Kontaktallergien und weiteren Spättypallergien zur Prävention und Rehabilitation von Kontaktekzemen und/oder weiteren Spättypallergien.

7.5 Beteiligung von Interessengruppen

Fachärzte für Dermatologie, Pädiatrie, Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Ärzte mit Zusatzbezeichnung Allergologie, sowie eine Vertreterin des Pflege-/Assistenzpersonal (s. dazu auch Tabelle 13) waren an der Leitlinienentwicklung als Autor, Teilnehmer der LL-Konferenzen und der Konsensuskonferenz beteiligt.

Als relevante Patientenorganisation beteiligte sich aktiv der Deutsche Allergie- und Asthmabund e.V. (DAAB) bei der Leitlinienerstellung durch Entsendung einer Mandatsträgerin mit Stimmrecht, die als Mitglied in der Autorengruppe direkt an der Leitlinienentwicklung beteiligt war: Bei allen Empfehlungen flossen die eingebrachten Bedürfnisse der Patienten ein, bei der Abfassung von Kapitel 1 (Anamnese und Aufklärung des Patienten), Kapitel 12 (Testung bei besonderen Personengruppen (Kinder, Schwangere, Immunsupprimierte) und Kapitel 13 (Abschließende Patienteninformation und Allergiepass) war die Patientenvertreterin als Autorin beteiligt.

7.6 Finanzierung

Diese Leitlinie wurde durch die Deutsche Kontaktallergie-Gruppe und die Deutsche Dermatologische Gesellschaft finanziert.

7.7 Umgang mit Interessenkonflikten

Zur Offenlegung der Interessenkonflikte haben alle Mitglieder der Leitliniengruppe das Formular „Erklärung über Interessenkonflikte“ (Version 2010) ausgefüllt.

Im Folgenden wurden die Interessenkonflikterklärungen der Mitglieder der Leitliniengruppe durch die Division of Evidence based Medicine (dEBM) unabhängig bewertet und klassifiziert. Die Bewertung der Interessenkonflikte der Koordinatoren erfolgte durch die Präsidien der entsendenden Fachgesellschaften. Hierbei galt folgendes Schema:

1 = keine Konflikte

2 = Angaben ohne Relevanz zur Leitlinie

3 = Angaben mit geringer Relevanz

4 = Konflikt mit erheblicher Relevanz

In der Konsensuskonferenz wurden die Erklärungen vorgestellt und wie folgt darüber diskutiert: Im Hinblick auf Kapitel 10 (Abriss-Epikutantest) gab Heinrich Dickel Interessenkonflikte aufgrund wesentlicher Einbindung in der Entwicklung des Verfahrens an und enthielt sich im Zuge der entsprechenden Abstimmungen. Abgesehen von den eben erwähnten Interessenkonflikten gibt es keine Konflikte mit Relevanz.

Eine Zusammenfassung der Interessenkonflikterklärung befindet sich im Anhang 5 des Leitlinienreports.

8 Methodik

Die Methodik dieser S3-Leitlinie folgt den Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft Wissenschaftlicher Medizinischer Fachgesellschaften (AWMF). Es wurde die Entwicklungsstufe S3 ausgewählt. Hierzu erfolgte die evidenzbasierte Erstellung von Empfehlungen basierend auf einer systematischen Literatursuche zu definierten Schlüsselfragen und Konsentierung durch eine repräsentative, interdisziplinäre Expertengruppe im Rahmen eines strukturierten, nominalen Gruppenprozesses (Konsensuskonferenzen). Für Expertennominierung, Auswahl und Bewertung der Literatur, Konsensusprozess, Reviewverfahren, Implementierung siehe Leitlinienreport (separates Dokument auf den Seiten der AWMF <https://www.awmf.org/leitlinien/aktuelle-leitlinien.html>).

9 Referenzen numerisch

1. Schnuch A, Aberer W, Agathos M et al. für die Deutsche Kontaktallergie-Gruppe. Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und der Deutschen Gesellschaft für Allergie und klinische Immunologie (DGAKI). J Dtsch Dermatol Ges 2008; 6: 770-775.
2. Johansen JD, Aalto-Korte K, Agner Tet al. European Society of Contact Dermatitis guideline for diagnostic patch testing - recommendations on best practice. Contact Dermatitis 2015; 73: 195-221.
3. Geier J, Krautheim A, Lessmann H. Allergologische Diagnostik und aktuelle Allergene in der Berufsdermatologie. Hautarzt 2009; 60: 708-17.
4. Mahler V. Epikutantests mit patienteneigenen und zugelassenen Testsubstanzen. Dtsch Dermatol 2013; 61: 295-301.
5. Mahler V, Dickel H, Diepgen TL et al. Stellungnahme der Deutschen Kontaktallergie- Gruppe (DKG) und der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zu haftungsrechtlichen Konsequenzen bei der Epikutantestung mit patienteneigenem Material. J Dtsch Dermatol Ges 2017; 15: 202-204.
6. Van der Valk PGM, Devos SA, Coenraads P-J. Evidence-based diagnosis in patch testing. Contact Dermatitis 2003; 48: 121-25.
7. Rajagopalan R, Anderson R. Impact of patch testing on dermatology-specific quality of life in patients with allergic contact dermatitis. Am J Contact Dermat 1997; 8: 215-21.
8. Rajagopalan R, Anderson RT, Sarma S et al. An economic evaluation of patch testing in the diagnosis and management of allergic contact dermatitis. Am J Contact Dermat 1998; 9: 149-54.
9. Raap U, Stiesch M, Reh H et al. Investigation of contact allergy to dental metals in 206 patients. Contact Dermatitis 2009; 60: 339-43.
10. Schalock PC, Menné T, Johansen JD et al. Hypersensitivity reactions to metallic implants – diagnostic algorithm and suggested patch test series for clinical use. Contact Dermatitis 2011; 66: 4-19.
11. Thomas P, Geier J, Dickel H et al. DKG statement on the use of metal alloy discs for patch testing in suspected intolerance to metal implants. J Dtsch Dermatol Ges 2015; 13: 1001-4.
12. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. Allergy 2002; 57: 45-51.
13. Brockow K, Garvey LH, Aberer W et al. ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group. Skin test concentrations for systemically administered drugs -- an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. Allergy 2013; 68: 702-12.
14. Barbaud A. Skin testing and patch testing in non-IgE-mediated drug allergy. Curr Allergy Asthma Rep 2014; 14: 442.
15. Lammintausta K, Kortekangas-Savolainen O. The usefulness of skin tests to prove drug hypersensitivity. Br J Dermatol 2005; 152: 968-74.

16. Osawa J, Naito S, Aihara M et al. Evaluation of skin test reactions in patients with non-immediate type drug eruptions. *J Dermatol* 1990; 17: 235-9.
17. Barbaud A. Drug patch testing in systemic cutaneous drug allergy. *Toxicology* 2005; 209: 209-16.
18. Barbaud A. Skin testing in delayed reactions to drugs. *Immunol Allergy Clin North Am* 2009; 29: 517-35.
19. Barbaud A, Reichert-Penetrat S, Tréchet P et al. The use of skin testing in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 1998; 139: 49-58.
20. Barbaud A, Collet E, Milpied B et al. Toxidermies group of the French Society of Dermatology. A multicentre study to determine the value and safety of drug patch tests for the three main classes of severe cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2013; 168: 555-62.
21. Duong T, Lee H, Assier H et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions: A study of 111 patients. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2010; 42: 62-63.
22. Wolkenstein P, Chosidow O, Fléchet ML et al. Patch testing in severe cutaneous adverse drug reactions, including Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 234-6.
23. Brahimi N, Routier E, Raison-Peyron N et al. A three-year-analysis of fixed drug eruptions in hospital settings in France. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 461-4.
24. Tanno L, Ensina L, Aun W et al. Drug patch test in severe cutaneous adverse reactions: Is it useful for clinical practice? *Allergy* 2011; 66: 86.
25. Liippo J, Pummi K, Hohenthal U, Lammintausta K. Patch testing and sensitization to multiple drugs. *Contact Dermatitis* 2013; 69: 296-302.
26. Brockow K, Przybilla B, Aberer W et al. Guideline for the diagnosis of drug hypersensitivity reactions: S2K-Guideline of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) and the German Dermatological Society (DDG) in collaboration with the Association of German Allergologists (AeDA), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Swiss Society for Allergy and Immunology (SGAI), the Austrian Society for Allergology and Immunology (ÖGAI), the German Academy of Allergology and Environmental Medicine (DAAU), the German Center for Documentation of Severe Skin Reactions and the German Federal Institute for Drugs and Medical Products (BfArM). *Allergo J Int* 2015; 24: 94-105.
27. Bircher AJ, Harr T, Hohenstein L, Tsakiris DA. Hypersensitivity reactions to anticoagulant drugs: diagnosis and management options. *Allergy* 2006; 61: 1432-40.
28. Brockow K, Christiansen C, Kanny G et al. ENDA; EAACI interest group on drug hypersensitivity. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2005; 60: 150-8.
29. Bircher AJ, Thürlimann W, Hunziker T et al. Contact hypersensitivity to corticosteroids in routine patch test patients. A multi-centre study of the Swiss Contact Dermatitis Research Group. *Dermatology* 1995; 191: 109-14.
30. Isaksson M, Bruze M, Goossens A, Lepoittevin JP. Patch testing with budesonide in serial dilutions: the significance of dose, occlusion time and reading time. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 24-31.

31. Soria A, Baeck M, Goossens A et al. Patch, prick or intradermal tests to detect delayed hypersensitivity to corticosteroids? *Contact Dermatitis* 2011; 64: 313-24.
32. Barbaud A, Gonçalo M, Bruynzeel D, Bircher A; European Society of Contact Dermatitis. Guidelines for performing skin tests with drugs in the investigation of cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001;45: 321-8.
33. Kleinhans M, Linzbach L, Zedlitz S et al. Positive patch test reactions to celecoxib may be due to irritation and do not correlate with the results of oral provocation. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 100-2.
34. Brockow K, Romano A, Aberer W et al. European Network of Drug Allergy and the EAACI interest group on drug hypersensitivity. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. *Allergy* 2009; 64: 234-41.
35. Barbaud A, Trechot P, Reichert-Penetrat S et al. Relevance of skin tests with drugs in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Contact Dermatitis* 2001 ; 45: 265-8.
36. Waton J, Tr  chot P, Loss-Ayav C et al. Negative predictive value of drug skin tests in investigating cutaneous adverse drug reactions. *Br J Dermatol* 2009; 160: 786-94.
37. Bruynzeel DP, Andersen KE, Camarasa JG et al. The European standard series. European Environmental and Contact Dermatitis Research Group (EECDRG). *Contact Dermatitis* 1995; 33: 145-148.
38. Bruze M, Condé-Salazar L, Goossens A et al. Thoughts on sensitizers in a standard patch test series. The European Society of Contact Dermatitis. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 241-250.
39. Lachapelle JM, Ale SI, Freeman S et al. Proposal for a revised international standard series of patch tests. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 121-123.
40. Castelain M, Assier H, Baeck M et al. The European Standard Series and its additions: are they of any use in 2013? *Eur J Dermatol* 2014; 24: 15-22.
41. Mahler V, Geier J, Schnuch A. Neue Entwicklungen zum Thema Epikutantest – aktuelle Daten aus der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) und Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK). *J Dtsch Dermatol Ges* 2014; 12: 583-92.
42. Uter W, Gefeller O, Giménez-Arnau A et al. Characteristics of patients patch tested in the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA) network, 2009-2012. *Contact Dermatitis* 2015; 73: 82-90.
43. Anonymus. Zweites Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 19.10.2012 (sog. „16. AMG-Novelle“) im Bundesgesetzblatt verkündet (BGBl I S. 2192) am 25.10.2012.
44. Frosch PJ, Pilz B, Peiler D et al.. Die Epikutantestung mit patienteneigenen Produkten. In: Plewig G, Przybilla B (Hrsg): *Fortschr prakt Dermatologie und Venerologie*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg New York 1997; 15: 166-181.
45. Frosch PJ, Geier J, Uter W, Goossens A. Patch testing with the Patients’s own Products. In: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP (Hrsg.): *Contact Dermatitis*, Springer Verlag, Berlin Heidelberg 2011; S. 1107-1119.

46. De Groot A. Patch Testing. Test Concentrations and Vehicles for 4350 Chemicals. acdegroot publishing, Wapserveen, The Netherlands; 2008.
47. Löffler H, Becker D, Brasch J, Geier J for the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). Simultaneous sodium lauryl sulfate testing improves the diagnostic validity of allergic patch tests. Results from a prospective multicentre study of the German Contact Dermatitis Research Group (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe, DKG). *Br J Dermatol* 2005; 152: 709-719.
48. Lindelöf B. Regional variations of patch test response in nickel-sensitive patients. *Contact Dermatitis* 1992; 26: 202-203.
49. Memon AA, Friedmann PS. Studies on the reproducibility of allergic contact dermatitis. *Br J Dermatol* 1996; 134: 208-14.
50. Van Strien GA, Korstanje MJ. Site variations in patch test responses on the back. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 95-96.
51. Simonetti V, Manzini BM, Seidenari S. Patch testing with nickel sulfate: comparison between 2 nickel sulfate preparations and 2 different test sites on the back. *Contact Dermatitis* 1998; 39: 187-191.
52. Ashworth J, Turbitt ML, Mackie R. The distribution and quantification of the Langerhans cell in normal human epidermis. *Clin Exp Dermatol* 1986; 11: 153-58.
53. Brasch J, Henseler T, Aberer W et al. Reproducibility of patch tests. A multicenter study of synchronous left-versus right-sided patch tests by the German Contact Dermatitis Research Group. *J Am Acad Dermatol* 1994; 31: 584-91.
54. Brasch J, Geier J, Henseler T. Evaluation of patch test results by use of the reaction index. An analysis of data recorded by the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis* 1995; 33: 375-80.
55. Kalimo K, Lamintausta K. 24 and 48h allergen exposure in patch testing. Comparative study with 11 common contact allergens and NiCl₂. *Contact Dermatitis* 1984; 10: 25-29.
56. Uter W, Geier J, Schnuch A. Good Clinical Practice in Patch Testing: Readings Beyond Day 2 Are Necessary: A Confirmatory Analysis. *Am J Contact Dermatitis* 1996; 7: 231-37.
57. Goh CL, Wong WK, Ng SK. Comparison between 1-day and 2-day occlusion times in patch testing. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 48-50.
58. Skog E, Forsbeck M. Comparison between 24- and 48-hour exposure time in patch testing. *Contact Dermatitis* 1978; 4: 362-64.
59. Shehade SA, Beck MH, Hillier VF. Epidemiological survey of standard series patch test results and observations on day 2 and day 4 readings. *Contact Dermatitis* 1991, 24: 119-122.
60. Soni A. Patch test reading at day 2 will not suffice. *Contact Dermatitis* 1997; 37: 188-189.
- 60B. Thyssen JP, Jensen CS, Johansen JD, Menné T. Results from additional nickel patch test readings in a sample of schoolgirls from the general population. *Contact Dermatitis* 2008; 59:317-8.
61. Rietschel RL, Adams RM, Maibach HI et al. The case for patch test readings beyond day 2. *J Am Acad Dermatol* 1988; 18: 42-45.

62. Geier J, Gefeller O, Wiechmann K, Fuchs T. Patch test reactions of D4, D5 and D6. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 119-26.
63. Todd DJ, Handley J, Metwali M et al. Day 4 is better than day 3 for a single patch test reading. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 402-4.
64. Dickel H, Taylor JS, Evey P, Merk HF. Delayed Readings of a Standard Screening Patch Test Tray: Frequency of "Lost", "Found", and "Persistent" Reactions. *Am J Contact Dermatitis* 2000; 11: 213-17.
65. Madsen JT, Andersen KE. Outcome of a second patch test reading of TRUE Tests® on D6/7. *Contact Dermatitis* 2012; 68: 94-97.
- 65B. Higgins E, Collins P. The Relevance of 7-Day Patch Test Reading. *Dermatitis* 2013; 24: 237-40.
66. Saino M, Rivara GP, Guarrera M. Reading patch tests on day 7. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 312-13.
67. Davis MDP, Richardson DM, Farmer SA. Low Yield for Extended Reading of Patch Tests with Topical Corticosteroids. *Dermatitis* 2005; 16: 124-26.
68. Isaksson M. Patch testing with corticosteroid mixes in Europe. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 27-35.
69. Jonker MJ, Bruynzeel DP. The outcome of an additional patch-test reading on days 6 or 7. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 330-35.
70. MacFarlane AW, Curley RK, Graham RM, Lewis-Jones MS, King CM. Delayed patch test reactions at days 7 and 9. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 127-32.
- 70B. Massone L, Anonide A, Borghi S, Isola V. 4-day patch test reactions to neomycin and formaldehyde. *Contact Dermatitis* 1989; 21: 344-45.
71. Matiz C, Russell K, Jacob SE. The Importance of Checking for Delayed Reactions in Pediatric Patch Testing. *Pediatric Dermatology* 2011; 28: 12-14.
72. Koch P, Bahmer FA. Oral lesions and symptoms related to metals used in dental restorations: A clinical, allergological, and histological study. *J Am Acad Dermatol* 1999;41:422-430
73. Ben-Gashir MA, Hay RJ. Reliance on erythema scores may mask severe atopic dermatitis in black children compared with their white counterparts. *Br J Dermatol* 2002; 147: 920-5.
74. Lindberg M, Matura M. Patch Testing. In: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP (Hrsg.): *Contact Dermatitis*, Springer 2011, S. 439-464.
75. Uter W, Frosch PJ, Becker D et al. The importance of context information in the diagnostic rating of digital images of patch test reactions. *Br J Dermatol* 2009; 161: 554-559.
76. Svedman C, Isaksson M, Björk J et al. 'Calibration' of our patch test reading technique is necessary. *Contact Dermatitis* 2012; 66: 180-187.
77. Ivens U, Serup J, O'goshi K. Allergy patch test reading from photographic images: disagreement on ICDRG grading but agreement on simplified tripartite reading. *Skin Res Technol* 2007; 13: 110-113.

78. Sakanashi EN, Matsumura M, Kikuchi K et al. A comparative study of allergic contact dermatitis by patch test versus reflectance confocal laser microscopy, with nickel and cobalt. *Eur J Dermatol* 2010; 20: 705-711.
79. Zuang V, Archer G, Rona C et al. Predicting visual assessment of allergic patch test reactions by non-invasive measurements. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 2000; 13: 39-51.
80. Ohshima H, Takiwaki H, Washizaki K et al. Quantitative evaluation of patch test reactions: a comparison between visual grading and erythema index image analysis. *Skin Res Technol* 2011; 17: 220-225.
81. Peters K, Serup J. Papulo-vesicular count for the rating of allergic patch test reactions. A simple technique based on polysulfide rubber replica. *Acta Derm Venereol* 1987; 67: 491-495.
82. Jarisch R, Diem E, Kucera H. [Improvement of the patch-test reading through contact thermography]. *Hautarzt* 1976; 27: 595-598.
83. Serup J. Reading positive patch test reactions. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 194-195.
84. Schwitulla J, Brasch J, Löffler H et al. Skin irritability to sodium lauryl sulfate is associated with increased positive patch test reactions. *Br J Dermatol* 2014; 171: 115-23.
85. Goon A, Goh CL. Noneczematous Contact Reactions. In: Johansen JD, Frosch P, Lepoittevin JP (Hrsg.): *Contact Dermatitis*, 5. Auflage, Springer Heidelberg, 2011, S. 415-27.
86. Karlberg AT, Börje A, Johansen JD et al. Activation of non-sensitizing or low-sensitizing fragrance substances into potent sensitizers - prehaptens and prohaptens. *Contact Dermatitis* 2013; 69: 323-334.
87. Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Uter W. Is cocamidopropyl betaine a contact allergen? Analysis of network data and short review of the literature. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 203-211.
88. Hausen B, Schubert B. False Reading of Skin Tests from Cobalt Chloride. *Akt Dermatol* 2002; 28: 410-414.
89. Uter W, Lessmann H, Rothe A. Kreuzsensibilisierung / Gruppenallergie. In: Aberer, W. & Fuchs, T. (Ed.): *Kontaktekzem und Berufsdermatosen*. Dustri, Deisenhofen, 2002, S. 1-24
90. Carlson S, Gipson K, Nedorost S. Relevance of doubtful ("equivocal") late patch-test readings. *Dermatitis* 2010; 21: 102-108.
91. Geier J, Uter W, Lessmann H, Schnuch A. The positivity ratio--another parameter to assess the diagnostic quality of a patch test preparation. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 280-282.
92. Brasch J, Henseler T. The reaction index: a parameter to assess the quality of patch test preparations. *Contact Dermatitis* 1992; 27: 203-204.
93. Bruze M, Svedman C, Andersen KE et al. Patch test concentrations (doses in mg/cm²) for the 12 non-mix fragrance substances regulated by European legislation. *Contact Dermatitis* 2012; 66: 131-136.
94. Zug KA, Warshaw EM, Fowler Jr JF et al. Patch-test results of the North American Contact Dermatitis Group 2005-2006. *Dermatitis* 2009; 20: 149-160
95. Gipson KA, Carlson SW, Nedorost ST. Physician-patient agreement in the assessment of allergen relevance. *Dermatitis* 2010; 21: 275-279.

96. Gallo R, Baldari M, Fausti V et al. Measurement of a possible patch-testing outcome indicator. *Contact Dermatitis* 2010; 62: 150-156.
97. Andrade P, Brinca A, Gonçalo M. Patch testing in fixed drug eruptions--a 20-year review. *Contact Dermatitis* 2011; 65: 195-201.
98. Gefeller O, Pfahlberg AB, Uter W. What can be learnt from nothing? -- A statistical perspective. *Contact Dermatitis* 2013; 69: 350-354.
99. Johansen JD, Frosch PJ, Menné T. Allergic Contact dermatitis in Humans: Experimental and Quantitative Aspects. In: *Contact Dermatitis*. Eds: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin J-P. 5. Aufl., Springer, Berlin, Heidelberg, 2011, p 241-251.
100. Gruvberger B, Andersen KE, Brandão FM et al. Patch testing with methyldibromo glutaronitrile, a multicentre study within the EECDRG. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 14-8.
101. Hauksson I, Pontén A, Gruvberger B et al. Clinically relevant contact allergy to formaldehyde may be missed by testing with formaldehyde 1.0%. *Br J Dermatol* 2011; 164: 568-572.
102. Fischer LA, Johansen JD, Menné T. Nickel allergy: relationship between patch test and repeated open application test thresholds. *British Journal of Dermatology* 2007; 157: 723-29.
103. Fischer LA, Johansen JD, Menné T. Methyldibromoglutaronitrile allergy: relationship between patch test and repeated open application test thresholds. *British Journal of Dermatology* 2008; 159: 1138-43.
104. Zaghi D, Maibach H. Quantitative relationships between patch test reactivity and use test reactivity: an overview. *Cutan Ocul Toxicol* 2008; 27: 241-48.
105. Johansen JD, Andersen TF, Veien N et al. Patch testing with markers of fragrance contact allergy. Do clinical tests correspond to patients' self-reported problems? *Acta Derm Venerol* 1997; 77: 149-153.
106. Schollhammer L, Andersen KE, Mortz CG. The diagnostic value of patch tests with two fragrance mix I preparations for detection of clinically relevant perfume allergy. *Contact Dermatitis* 2012; 66: 350-352.
107. Dickel H, Kreft B, Kuss O et al. Increased sensitivity of patch testing by standardized tape stripping beforehand: a multicentre diagnostic accuracy study. *Contact Dermatitis* 2010; 62: 294-302.
108. Dotterud LK, Falk ES. Metal allergy in north Norwegian schoolchildren and its relationship with ear piercing and atopy. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 308-313.
109. Böhm I, Brody M, Bauer R. Comparison of personal history with patch test results in metal allergy. *J Dermatol* 1997; 24: 510-513.
110. Ackermann L, Aalto-Korte K, Alanko K et al. Contact sensitization to methylisothiazolinone in Finland - a multicentre study. *Contact Dermatitis* 2011; 64: 49-53.
111. Frosch PJ, Pilz B, Burrows D et al. Testing with fragrance mix. Is the addition of sorbitan sesquioleate to the constituents useful? *Contact Dermatitis* 1995; 32: 266-272.
112. Frosch PJ, Pirker C, Rastogi SC et al. Patch testing with a new fragrance mix detects additional patients sensitive to perfumes and missed by the current fragrance mix. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 207-215.

113. Pónyai G, Németh I, Altmayer A et al. Hungarian Contact Dermatitis Group. Patch tests with fragrance mix II and its components. *Dermatitis* 2012; 23: 71-74.
114. Mann J, McFadden JP, White JML et al. Baseline series fragrance markers fail to predict contact allergy. *Contact Dermatitis* 2014; 70: 276-281.
115. Geier J, Frosch P J, Schnuch A et al. German Contact Dermatitis Research Group (DKG) and the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). Patch tests with thiurams at 0.25% pet. and 1% pet. are of equal diagnostic value. *Contact Dermatitis* 2002; 46: 258-261.
116. Geier J, Uter W, Schnuch A, Brasch J, German Contact Dermatitis Research Group (DKG) and the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). Diagnostic screening for contact allergy to mercaptobenzothiazole derivatives. *Am J Contact Dermat* 2002; 13: 66-70.
117. Uter W, Hillen U, Geier J. Is incident sensitization to p-phenylenediamine related to particular exposure patterns? Results of a questionnaire study. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 266-270.
118. Mortz CG, Kjaer HF, Eller E et al. Positive nickel patch tests in infants are of low clinical relevance and rarely reproducible. *Pediatr Allergy Immunol* 2013; 24: 84-87.
119. Gollhausen R, Przybilla B, Ring J. Reproducibility of patch tests. *J Am Acad Dermatol* 1989; 21: 1196-1202.
120. Brasch J, Henseler T, Aberer W et al. German Contact Dermatitis Research Group (DKG). Patch testing of nickel sulfate and potassium dichromate with a standardized ready-to-use test system gives highly reproducible results: a double-blind multicentre study. *Acta Derm Venereol* 2001; 81: 122-124.
121. Bourke J F, Batta K, Prais L et al. The reproducibility of patch tests. *Br J Dermatol* 1999; 140: 102-105.
122. Lindelöf B. A left versus right side comparative study of Finn Chamber patch tests in 220 consecutive patients. *Contact Dermatitis* 1990; 22: 288-289.
123. Lachapelle JM. A left versus right side comparative study of Epiquick patch test results in 100 consecutive patients. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 51-56.
124. Breit R, Agathos M. Qualitätskontrolle in der Epikutantestung - Reproduzierbarkeit im Rechts-Links-Vergleich *Hautarzt* 1992; 43: 417-421.
125. Niinimäki A. Double-blind placebo-controlled peroral challenges in patients with delayed-type allergy to balsam of Peru. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 78-83.
126. Holness DL, Nethercott JR. Results of patch testing with a special series of rubber allergens. *Contact Dermatitis* 1997; 36: 207-211.
127. Rietschel RL, Warshaw EM, Sasseville D et al. North American Contact Dermatitis Group. Sensitivity of petrolatum and aqueous vehicles for detecting allergy to imidazolidinylurea, diazolidinylurea, and DMDM hydantoin: a retrospective analysis from the North American Contact Dermatitis Group. *Dermatitis* 2007; 18: 155-162.
128. Mimesh S, Pratt M. Allergic contact dermatitis from corticosteroids: reproducibility of patch testing and correlation with intradermal testing. *Dermatitis* 2006; 17: 137-142.
129. Astarita C, Gargano D, Romano C et al. Long-term absence of sensitization to mepivacaine as assessed by a diagnostic protocol including patch testing. *Clin Exp Allergy* 2001; 31: 1762-1770.

130. Goksel O, Aydın O, Atasoy C et al. Hypersensitivity reactions to contrast media: prevalence, risk factors and the role of skin tests in diagnosis--a cross-sectional survey. *Int Arch Allergy Immunol* 2011; 155: 297-305.
131. Bruze M, Johansen JD, Andersen KE et al. Deodorants: an experimental provocation study with isoeugenol. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 260-267.
132. Andersen KE, Johansen JD, Bruze M et al. The time-dose-response relationship for elicitation of contact dermatitis in isoeugenol allergic individuals. *Toxicol Appl Pharmacol* 2001; 170: 166-171.
133. Johansen JD, Andersen KE, Menné T. Quantitative aspects of isoeugenol contact allergy assessed by use and patch tests. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 414-418.
134. Schnuch A, Uter W, Dickel H et al. Quantitative patch and repeated open application testing in hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde sensitive-patients. *Contact Dermatitis* 2009; 61: 152-162.
135. Johansen JD, Andersen KE, Rastogi SC, Menne T. Threshold responses in cinnamic-aldehyde-sensitive subjects: results and methodological aspects. *Contact Dermatitis* 1996b; 34: 165-171.
136. Fartasch M, Diepgen TL, Kuhn M, Basketter DA. Provocative use tests in CAPB-allergic subjects with CAPB-containing product. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 30-34.
137. Möller H, Björkner B, Bruze M. Clinical reactions to systemic provocation with gold sodium thiomalate in patients with contact allergy to gold. *Br J Dermatol* 1996; 135: 423-427.
138. Jensen CD, Johansen JD, Menné T, Andersen KE. Methylidibromo glutaronitrile contact allergy: effect of single versus repeated daily exposure. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 88-92.
139. Fischer T, Kreilgård B, Maibach HI. The true value of the TRUE Test for allergic contact dermatitis. *Curr Allergy Asthma Rep* 2001; 1: 316-22.
140. Fischer T, Maibach HI. The thin layer rapid use epicutaneous test (TRUE-test), a new patch test method with high accuracy. *Br J Dermatol* 1985; 112: 63-8.
141. Fischer T, Maibach HI. Easier patch testing with TRUE TEST. *J Am Acad Dermatol*. 1989; 20: 447-453.
142. Mortz CG, Andersen KE. Fragrance mix I patch test reactions in 5006 consecutive dermatitis patients tested simultaneously with TRUE Test® and Trolab® test material. *Contact Dermatitis* 2010; 63: 248-53.
143. Friedmann PS. The relationships between exposure dose and response in induction and elicitation of contact hypersensitivity in humans. *Br J Dermatol* 2007; 157: 1093-1102.
144. Zachariae C, Lerbaek A, McNamee PM et al. An evaluation of dose/unit area and time as key factors influencing the elicitation capacity of methylchloroisothiazolinone/methylisothiazolinone (MCI/MI) in MCI/MI-allergic patients. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 160-6.
145. Friedmann PS. Contact sensitisation and allergic contact dermatitis: immunobiological mechanisms. *Toxicol Lett* 2006; 162: 49-54.
146. Frosch PJ, Kligman AM. The Duhring chamber. An improved technique for epicutaneous testing of irritant and allergic reactions. *Contact Dermatitis* 1979; 5: 73-81.

147. Fischer T, Maibach H. Finn chamber patch test technique. *Contact Dermatitis* 1984a; 11: 137-40.
148. Gefeller O, Pfahlberg A, Geier J et al. The association between size of test chamber and patch test reaction: a statistical reanalysis. *Contact Dermatitis* 1999; 40: 14-8.
149. Fischer LA, Menné T, Johansen JD. Dose per unit area - a study of elicitation of nickel allergy. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 255-61.
150. Peltonen L. Comparison of A1-test and Finn chamber test. *Contact Dermatitis* 1981; 7: 192-6.
151. Ruhnek-Forsbeck M, Fischer T, Meding B et al. Comparative multi-center study with TRUE Test and Finn Chamber Patch Test methods in eight Swedish hospitals. *Acta Derm Venereol* 1988; 68: 123-8.
152. Goh CL. Comparative study of TRUE Test and Finn Chamber patch test techniques in Singapore. *Contact Dermatitis* 1992; 27: 84-9.
153. Fernández Vozmediano JM, Hita JC. Concordance and discordance between TRUE Test and Finn Chamber. *Contact Dermatitis* 2000; 42: 182-3.
154. Lazarov A, David M, Abraham D, Trattner A. Comparison of reactivity to allergens using the TRUE Test and IQ chamber system. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 140-5.
155. Suneja T, Belsito DV. Comparative study of Finn Chambers and T.R.U.E. test methodologies in detecting the relevant allergens inducing contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 2001; 45: 836-9.
156. Doumit J, Pratt M. Comparative study of IQ-ultra and Finn Chambers test methodologies in detecting 10 common standard allergens that cause allergic contact dermatitis. *J Cutan Med Surg* 2012; 16: 18-22.
157. Isaksson M, Gruvberger B, Frick-Engfeldt M, Bruze M. Which test chambers should be used for acetone, ethanol, and water solutions when patch testing? *Contact Dermatitis* 2007; 57: 134-6.
158. Antoine JL, Lachapelle JM. Variations in the quantities of petrolatum applied in patch testing. *Dermalogie Beruf Umwelt* 1988; 36: 191-4.
159. Moffitt DL, Sharp LA, Sansom JE. Audit of Finn Chamber patch test preparation. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 334-6.
160. Bruze M, Frick-Engfeldt M, Gruvberger B, Isaksson M. Variation in the amount of petrolatum preparation applied at patch testing. *Contact Dermatitis* 2007; 56: 38-42.
161. Shaw DW, Zhai H, Maibach HI, Niklasson B. Dosage considerations in patch testing with liquid allergens. *Contact Dermatitis* 2002; 47: 86-90.
162. Frick-Engfeldt M, Gruvberger B, Isaksson M et al. Comparison of three different techniques for application of water solutions to Finn Chambers®. *Contact Dermatitis* 2010; 63: 284-8.
163. Vanneste D, Martin P, Lachapelle JM. Comparative study of the density of particles in suspensions for patch testing. *Contact Dermatitis* 1980; 6: 197-203.
164. Fischer T, Maibach HI. Patch test allergens in petrolatum: a reappraisal. *Contact Dermatitis* 1984b; 11: 224-228.
165. Mose KF, Andersen KE, Christensen LP. Investigation of the homogeneity of methacrylate allergens in commercially available patch test preparations. *Contact Dermatitis* 2013; 69: 239-44.

166. Fischer T, Maibach H. Amount of nickel applied with a standard patch test. *Contact Dermatitis* 1984; 11: 285-7.
167. Bruze M, Fregert S. Studies on purity and stability of photopatch test substances. *Contact Dermatitis* 1983; 9: 33-39.
168. Mowitz M, Zimerson E, Svedman C, Bruze M. Stability of fragrance patch test preparations applied in test chambers. *Br J Dermatol* 2012; 167: 822-7.
169. Andersen KE, Rastogi SC, Carlsen L. The Allergen Bank: a source of extra contact allergens for the dermatologist in practice. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 136-140.
170. Marzulli FN, Maibach HI. Further studies of the effects of vehicles and the elicitation concentration in experimental contact sensitization testing in humans. *Contact Dermatitis* 1980; 6: 131-133.
171. Tanglertsampan C, Maibach HI. The role of vehicles in diagnostic patch testing. A reappraisal. *Contact Dermatitis* 1993; 29: 169-174.
172. Mose KF, Andersen KE, Christensen LP. Stability of selected volatile contact allergens in different patch test chambers under different storage conditions. *Contact Dermatitis* 2012; 66: 172-9.
173. Goon ATJ, Bruze M, Zimerson E et al. Variation in allergen content over time of acrylates/methacrylates in patch test preparations. *Br J Dermatol* 2011; 164: 116-124.
174. Joy NM, Rice KR, Atwater AR. Stability of patch test allergens. *Dermatitis* 2013; 24: 227-236.
175. Siegel PD, Fowler JF, Law BF et al. Concentrations and stability of methyl methacrylate, glutaraldehyde, formaldehyde and nickel sulfate in commercial patch test allergen preparations. *Contact Dermatitis* 2014; 70: 309-315.
176. Buckley DA. Advance preparation of some patch test series should be avoided. *Br J Dermatol* 2012; 167: 708-9.
177. Hamann D, Hamann CR, Hamann C. A contemporary Fischer-Maibach investigation: variations in patch test delivery systems and implications for standardization. *Dermatitis* 2013; 24: 302-12.
178. Kemmett D. Premenstrual exacerbation of atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1989; 120: 715.
179. Agner T, Damm P, Skouby OS. Menstrual cycle and skin reactivity. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 566-570.
180. Burton JL, Cartlidge M, Shuster S. Variations in sebum excretion during the menstrual cycle. *Acta Derm Venereol* 1973; 53: 81-84.
181. Yell JA, Burge SM. The effect of hormonal changes on cutaneous disease in lupus erythematosus. *Br J Dermatol* 1993; 129: 18-22.
182. Stephens CJM. Perimenstrual eruptions. *Clin Dermatol* 1997; 15: 31-4.
183. Raghunath RS, Venables ZC, Millington GW. The menstrual cycle and the skin. *Clin Exp Dermatol* 2015; 40: 111-5.
184. Myers MJ, Butler LD, Petersen BH. Estradiol-induced alteration in the immune system. II. Suppression of cellular immunity in the rat is not the result of direct estrogenic action. *Immunopharmacology* 1986; 11: 47-55.

185. Shah MG, Maibach HI. Estrogen and skin. *Am J Clin Dermatol* 2001; 2: 143–50.
186. Farage M, Berardesca E, Maibach H. The possible relevance of sex hormones on irritant and allergic responses: their importance for skin testing. *Contact Dermatitis* 2010; 62: 67–74.
187. Gordon BD. Patch testing and the menstrual cycle. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24: 152-3.
188. Alexander S. Patch testing and menstruation. *Lancet* 1988; 82: 751.
189. Rohold AE, Halkier-Sørensen L, Andersen KE, Thestrup-Pedersen K. Nickel patch test reactivity and the menstrual cycle. *Acta Derm Venereol* 1994; 74: 383-5.
190. Tamer E, Ikizoglu G, Toy GG, Alli N. Comparison of nickel patch test reactivity in phases of the menstrual cycle. *Int J Dermatol* 2003; 42: 455-8.
191. Aktan S, Aktan E, Inanir I et al. Reproducibility of the Finn chamber nickel patch test in two different phases of the ovulatory menstrual cycle. *Dermatology* 1998; 197: 235-7.
192. Bonamonte D, Foti C, Antelmi AR et al. Nickel contact allergy and menstrual cycle. *Contact Dermatitis* 2005; 52: 309-13.
193. Hindsen M, Bruze M, Christensen OB. Individual variation in nickel patch test reactivity. *Am J Contact Dermat* 1999; 10: 62-7.
194. McLelland J, Lawrence CM. Premenstrual exacerbation of nickel allergy. *Br J Dermatol* 1991; 125: 83.
195. Rustemeyer T, van Hogstraten IMW, von Blomberg BME et al. Mechanisms of irritant and allergic contact dermatitis. In: Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP (Hrsg.): *Contact Dermatitis*, 5th edition. Springer, Heidelberg; 2011; S. 43–90.
196. Anveden I, Lindberg M, Andersen KE et al. Oral prednisone suppresses allergic but not irritant patch test reactions in individuals hypersensitive to nickel. *Contact Dermatitis* 2004; 50: 298-303.
197. Feuerman E, Levy A. A study of the effect of prednisone and an antihistamine on patch test reactions. *Br J Dermatol* 1972; 86: 68-71.
198. O'Quinn SE, Isbell K. Influence of oral prednisone on eczematous patch test reactions. *Arch Dermatol* 1969; 99: 380-389.
199. Condie MW, Adams RM. Influence of oral prednisolone on patch test reactions to Rhus antigen. *Arch Dermatol* 1973; 107: 540.
200. Clark RA, Rietschel RL. 0.1% triamcinolone acetonide ointment and patch test responses. *Arch Dermatol* 1982; 118: 163-5.
201. De Silva BD, Yong GSY, Wells J. How should we be advising patients regarding the use of topical steroids prior to patch tests? *Br J Dermatol* 1999; 141 Suppl 55: 91-92.
202. Green C. The effect of topically applied corticosteroid on irritant and allergic patch test reactions. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 331-3.
203. Smeenk G. Influence of local triamcinolone acetonide on patch test reactions to nickel sulfate. *Dermatologica* 1975; 150: 116-21.
204. Sukanto H, Nater JP, Bleumink E. Influence of topically applied corticosteroids on patch test reactions. *Contact Dermatitis* 1981; 7: 180-5.

205. Grob JJ, Castelain M, Richard MA et al. Antiinflammatory properties of cetirizine in a human contact dermatitis model. Clinical evaluation of patch tests is not hampered by antihistamines. *Acta Derm Venereol* 1998; 78: 194-7.
206. Motolese A, Ferdani G, Manzini BM, Seidenari S. Echographic evaluation of patch test inhibition by oral antihistamine. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 250-1.
207. Stingeni L, Agostinelli D. Antihistamines and patch test. *Ann Ital Dermatol Allergol Clin Sper* 2001; 55: 88-92.
208. Anonymus. Fachinfo-Service 2016. In: Rote Liste® Service GmbH (Hrsg.) Fachinformationsverzeichnis Deutschland, Frankfurt/Main. <http://www.fachinfo.de>. Letzter Aufruf: 1.9.2016
209. Sherertz EF. The effect of oral ibuprofen on patch test reactivity in subjects allergic to poison ivy/oak. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36: 647-649.
210. Verma KK, Bhari N, Sethuraman G. Azathioprine does not influence patch test reactivity in Parthenium dermatitis. *Contact Dermatitis* 2016a; 74: 64-65.
211. Higgins EM, McLelland J, Friedmann PS, Matthews JNS, Shuster S. Oral cyclosporin inhibits the expression of contact hypersensitivity in man. *J Dermatol Sci* 1991; 2: 79-83.
212. Quéméneur L, Michallet MC, Ferraro-Peyret C et al. Immunosuppressive antimetabolites inhibit induction of contact hypersensitivity while lymphoablative drugs also prevent its expression. *Eur J Dermatol* 2003; 13: 540-7.
213. Wee JS, White JM, McFadden JP, White IR. Patch testing in patients treated with systemic immunosuppression and cytokine inhibitors. *Contact Dermatitis* 2010; 62: 165-9.
214. Rosmarin D, Gottlieb AB, Asarch A, Scheinman PL. Patch-testing while on systemic immunosuppressants. *Dermatitis* 2009; 20: 265-70.
215. Pigatto P, Cesarani A, Barozzi S, Guzzi G. Positive response to nickel and azathioprine treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 891.
216. Schwarz T, Schwarz A, Krone Ch, Luger T. A Pentoxifylline suppresses allergic patch test reactions in humans. *Arch Dermatol* 1993; 129: 513-4.
217. Balato N, Patruno C, Lembo G et al. Effect of pentoxifylline on patch test response. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 153.
218. Verma KK, Mahesh R, Pandey RM. Effect of betamethasone on patch test reactivity in patients with parthenium dermatitis. *Contact Dermatitis* 2016b; 75: 193-4.
219. Sulzberger M, Witten VH, Zimmermann EH. Effects of oral cortisone acetate on patch test reactions to eczematogenous contact allergens. *Acta Derm Venereol* 1952; 32 (Suppl 29): 343.
220. Olupona T, Scheinman P. Successful patch testing despite concomitant low-dose prednisone use. *Dermatitis* 2008; 19: 117-118.
221. England RW, Nugent JS, Grathwohl KW et al. High-dose inhaled fluticasone and delayed hypersensitivity skin testing. *Chest* 2003; 123: 1014-1017.
222. Motolese A, Ferdani G, Manzini BM, Seidenari S. Echographic evaluation of patch test inhibition by oral antihistamine. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 250-1.

223. Lembo G, Lo Presti M, Balato N et al. Influence of cinnarizine on patch test reactions. *Contact Dermatitis* 1985; 13: 341–343.
224. Flori ML, Andreassi L. Patch tests after cyclosporin A treatment in hyperreactive patients. *Contact Dermatitis* 1994; 31: 325.
225. Vena GA, Foti C, Piazzola L, Angelini G. Can cyclosporin A help distinguish allergic from irritant patch test reactions? *Contact Dermatitis* 1994; 31: 256-257.
226. Cole GW, Shimomaye S, Goodman M. The effect of topical cyclosporin A on the elicitation phase of allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 129-32.
227. McFadden J, Bacon K, Camp R. Topically Applied Verapamil Hydrochloride Inhibits Tuberculin-Induced Delayed-Type Hypersensitivity Reactions in Human Skin. *J Invest Dermatol* 1992; 99: 784-6.
228. Derenne F, Vanhaeverbeek M, Brohee D. Nifedipine-induced hyporeactivity in delayed hypersensitivity skin tests. *Int J Immunopharmacol* 1987; 9: 741-744.
229. Basketter DA, Griffiths HA, Wang XM et al. Individual, ethnic and seasonal variability in irritant susceptibility of skin: the implication for a predictive human patch test. *Contact Dermatitis* 1996; 35: 308-313.
230. Bruze M. Seasonal influence on routine patch test results. *Contact Dermatitis* 1986; 14: 184.
231. Edman B. Seasonal influence on patch test results. *Contact Dermatitis* 1989; 20: 226.
232. Hegewald J, Uter W, Kränke B et al. Meteorological conditions and the diagnosis of occupationally related contact sensitizations. *Scand J Work Environ Health* 2008; 34: 316-321.
233. Hegewald J, Uter W, Kranke B et al. Patch test results with metals and meteorological conditions. *Int Arch Allergy Immunol* 2008; 147: 235-240.
234. Kränke B, Aberer W. Seasonal influence on patch test results in central Europe. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 215-216.
235. Löffler H, Happle R. Influence of climatic conditions on the irritant patch test with sodium lauryl sulphate. *Acta Derm Venereol* 2003; 83: 338-341.
236. Uter W, Geier J, Land M et al. Another look at seasonal variation in patch test results. A multifactorial analysis of surveillance data of the IVDK. Information Network of Departments of Dermatology. *Contact Dermatitis* 2001; 44: 146-152.
237. Uter W, Hegewald J, Kränke B et al. The impact of meteorological conditions on patch test results with 12 standard series allergens (fragrances, biocides, topical ingredients). *Br J Dermatol* 2008; 158: 734-739.
238. Uter W, Hegewald J, Pfahlberg A et al. The association between ambient air conditions (temperature and absolute humidity), irritant sodium lauryl sulfate patch test reactions and patch test reactivity to standard allergens. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 97-102.
239. Katsarou A, Kalogeromitros D, Armenaka M et al. The influence of climatic factors on patch test results in Athens. *Contact Dermatitis* 1993; 28: 301-302.
240. Dooms-Goossens A, Lesafre E, Heidbuchel M et al. UV sunlight and patch test reactions in humans. *Contact Dermatitis* 1988; 19: 36-42.

241. Agner T, Serup J. Seasonal variation of skin resistance to irritants. *Br J Dermatol* 1989; 121: 323-328.
242. John SM, Uter W. Meteorological influence on NaOH irritation varies with body site. *Arch Dermatol Res* 2005; 296: 320-326.
243. Uter W, Gefeller O, Schwanitz HJ. An epidemiological study of the influence of season (cold and dry air) on the occurrence of irritant skin changes of the hands. *Br J Dermatol* 1998; 138: 266-272.
244. Hosoi J, Hariya T, Denda M, Tsuchiya T. Regulation of the cutaneous allergic reaction by humidity. *Contact Dermatitis* 2000; 42:81-84.
245. Hannuksela M, Salo H. The repeated open application test (ROAT). *Contact Dermatitis* 1986; 14: 221-227.
246. Geier J, Weisshaar E, Lessmann H et al. Bewertung von Epikutantestreaktionen auf „Problemallergene“ mit vermehrt fraglichen oder schwach positiven Reaktionen. *Dermatologie Beruf Umwelt* 2010; 58: 34-38.
247. Geier J, Uter W, Pirker C, Frosch PJ. Patch testing with the irritant sodium lauryl sulfate (SLS) is useful in interpreting weak reactions to contact allergens as allergic or irritant. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 99-107.
248. Damian DL, Halliday GM. Measurement of ultraviolet radiation-induced suppression of recall contact and delayed-type hypersensitivity in humans. *Methods* 2002; 28: 34-45.
249. Kalimo K, Koulo L, Jansén CT. Effect of a single UVB or PUVA exposure on immediate and delayed skin hypersensitivity reactions in humans. *Arch Dermatol Res* 1983; 275: 374-378.
250. Matthews YJ, Halliday GM, Phan TA, Damian DL. A UVB wavelength dependency for local suppression of recall immunity in humans demonstrates a peak at 300 nm. *J Invest Dermatol* 2010; 130: 1680-1684.
251. Phan TA, Halliday GM, Barnetson RS, Damian DL. Spectral and dose dependence of ultraviolet radiation-induced immunosuppression. *Front Biosci* 2006; 11: 394-411.
252. Sjövall P, Christensen OB. Local and systemic effect of ultraviolet irradiation (UVB and UVA) on human allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol* 1986; 66: 290-294.
253. Anderson WA, Shatin H, Canizares O. Influence of varying physical factors on patch test responses. *J Invest Dermatol* 1958; 30: 77-82.
254. Spier HW, Natzel R. Chromatallergie und Zementekzem. *Gewerbedermatologischer und analytischer Beitrag. Hautarzt* 1953; 4: 63-65.
255. Spier HW, Sixt I. Untersuchungen über die Abhängigkeit des Ausfalles der Ekzem-Läppchenproben von der Hornschichtdicke. Quantitativer Abriß-Epikutantest. *Hautarzt* 1955; 6: 152-159.
256. Maucher OM, Klaschka F. Tesafilmabrißmethode: Empfindlichkeitssteigerung von Epikutantests. *Hautarzt* 1985; 36: 250.
257. Lachapelle JM, Maibach HI. Additional testing procedures. In: Lachapelle JM, Maibach HI: *Patch Testing and Prick Testing*. 1st Auflage. Berlin Heidelberg New York: Springer-Verlag, 2003: 111-120.

258. Veien NK, Kaaber K. Nickel, cobalt and chromium sensitivity in patients with pompholyx (dyshidrotic eczema). *Contact Dermatitis* 1979; 5: 371-374.
259. Bahmer FA. Formaldehyd-induzierte Erythema multiforme-artige Reaktion bei einem Sektionsgehilfen. *Derm Beruf Umwelt* 1994; 42: 71-73.
260. Frosch PJ, Weickel R, Schmitt T, Krastel H. Nebenwirkungen von ophthalmologischen Externa. *Z Hautkr* 1988; 63: 126-136.
261. Koch P. Allergic contact dermatitis due to timolol and levobunolol in eyedrops, with no cross-sensitivity to other ophthalmic beta-blockers. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 140-141.
262. Akita H, Akamatsu H, Matsunaga K. Allergic contact dermatitis due to phenylephrine hydrochloride, with an unusual patch test reaction. *Contact Dermatitis* 2003; 49: 232-235.
263. Trautmann A. Heparinallergie: Spätypallergie gegen subkutane Heparininjektion. *Allergo J* 2006; 15: 501-506.
264. Lückerrath I, Steigleder GK. Nachweis von Allergien gegen Arzneien durch Hauttests. In: Werner M, Ruppert V: *Praktische Allergie-Diagnostik - Methoden des direkten Allergennachweises*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 1968: 89-101.
265. Bircher AJ. *Arzneimittelallergie und Haut: Risikofaktoren, Klinik, Diagnostik und Therapie*, 1st Auflage, Georg Thieme Verlag, Stuttgart New York, 1996.
266. Ozkaya-Bayazit E, Bayazit H, Ozarmagan G. Topical provocation in 27 cases of cotrimoxazole-induced fixed drug eruption. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 185-189.
267. Bruynzeel-Koomen CA, van Wichen DF, Spry CJF et al. Active participation of eosinophils in patch test reactions to inhalant allergens in patients with atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 1988; 118: 229-238.
268. van Voorst Vader PC, Lier JG, Woest TE et al. Patch tests with house dust mite antigens in atopic dermatitis patients: methodological problems. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 1991; 71: 301-305.
269. Langeveld-Wildschut EG, van Marion AMW, Thepen T et al. Evaluation of variables influencing the outcome of the atopy patch test. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 96: 66-73.
270. Buckley C, Poulter LW, Rustin MH. Immunohistological analysis of "negative" patch test sites in atopic dermatitis. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1057-1063.
271. Oldhoff JM, Bihari IC, Knol EF et al. Atopy patch test in patients with atopic eczema/dermatitis syndrome: comparison of petrolatum and aqueous solution as a vehicle. *Allergy* 2004; 59: 451-456.
272. White IR. Photopatch testing. In: Rycroft RJG, Menné T, Frosch PJ, Lepoittevin JP: *Textbook of Contact Dermatitis*. 3rd Auflage. Berlin Heidelberg New York Barcelona Hong Kong London Milan Paris Singapore Tokyo: Springer-Verlag, 2001: 527-537.
273. Fernandes MFM, de Mello JF, Pires MC, Vizeu MCM. Comparative study of patch test using traditional method vs. prior skin abrading. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2007; 21: 1351-1359.
274. Schnuch A, Aberer W, Agathos M et al. für die Deutsche Kontaktallergie-Gruppe. Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zur Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen. *Hautarzt* 2001; 52: 864-866.

275. Dickel H, Bruckner TM, Erdmann SM et al. The "strip" patch test: results of a multicentre study towards a standardization. *Arch Dermatol Res* 2004; 296: 212-219.
276. Proksch E, Brandner JM, Jensen JM. The skin: an indispensable barrier. *Exp Dermatol* 2008; 17: 1063-1072.
277. Berrutti LE, Singer AJ, McClain SA. Histopathologic effects of cutaneous tape stripping in pigs. *Acad Emerg Med* 2000; 7: 1349-1353.
278. Zhang LW, Monteiro-Riviere NA. Assessment of quantum dot penetration into intact, tape-stripped, abraded and flexed rat skin. *Skin Pharmacol Physiol* 2008; 21: 166-180.
279. Dickel H, Geier J, Kuss O, Altmeyer P. Strip patch test vs. conventional patch test to detect type IV sensitization in patients with allergic contact dermatitis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008; 22: 1516-1517.
280. Dickel H, Goulioumis A, Gambichler T et al. Standardized tape stripping: a practical and reproducible protocol to uniformly reduce the stratum corneum. *Skin Pharmacol Physiol* 2010; 23: 259-265.
281. Müller W. *Das Berufsekezem*, Acron Verlag, Berlin, 1980.
282. Nickoloff BJ, Naidu Y. Perturbation of epidermal barrier function correlates with initiation of cytokine cascade in human skin. *J Am Acad Dermatol* 1994; 30: 535-546.
283. Dickel H, Gambichler T, Kamphowe J et al. Standardized tape stripping prior to patch testing induces upregulation of Hsp90, Hsp70, IL-33, TNF- α and IL-8/CXCL8 mRNA: new insights into the involvement of 'alarmins'. *Contact Dermatitis* 2010; 63: 215-222.
284. Lonsdorf AS, Enk AH. Immunologie des allergischen Kontaktekzems. *Hautarzt* 2009; 60: 32-41.
285. Dickel H, Kamphowe J, Geier J et al. Strip patch test vs. conventional patch test: investigation of dose-dependent test sensitivities in nickel- and chromium-sensitive subjects. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23: 1018-1025.
286. Dickel H, Kreft B, Geier J. Strip patch testing does not affect reaction profiles of standard allergens. *Contact Dermatitis* 2015; 73: 36-43.
287. Brasch J, Geier J. How to use the reaction index and positivity ratio. *Contact Dermatitis* 2008; 59: 63-65.
288. Scola N, Hunzelmann N, Ruzicka T et al. Positive Testreaktionen im Abrissepikutantest bei negativem Standardepikutantest. Bedeutung für die berufsdermatologische Begutachtung. *Hautarzt* 2010; 61: 1056-1060.
289. Dickel H, Scola N, Altmeyer P. The strip patch test – indication in occupational dermatology demonstrated with a case history. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009; 11: 965-967.
290. Trautmann A. Delayed-type heparin hypersensitivity: subcutaneous allergy and intravenous tolerance. *Asthma Allergy Immunol* 2009; 7: 147-153.
291. Frosch P, Schnuch A, Uter W. *Kontaktdermatitis - Ein Leitfaden für die Praxis unter besonderer Berücksichtigung von Berufsdermatosen*. 1. Auflage, Dustri-Verlag Dr. Karl Feistle, München-Deisenhofen Berlin, 2014.
292. Brasch J. Mundschleimhaut und Kontaktallergie. *Allergo J* 2004; 13: 191-197.

293. Schneider W. Diskussionsäußerungen, Fragen aus dem Leserkreise, Anfrage Nr. 2: Prognostische, diagnostische und gutachtliche Bedeutung von Hauttesten in der Gewerbemedizin. 2. Stellungnahme. Dermatologische Gutachten - Beiträge zur Praxis der Berufsdermatosen 1952; 1: 154-156.
294. Spier HW. Allgemeine Gesichtspunkte zur Begutachtung von Gewerbedermatosen. Berufsdermatosen 1954; 2: 194-199.
295. Lachapelle JM, Maibach HI. Additional testing procedures and spot tests. In: Lachapelle JM, Maibach HI: Patch Testing and Prick Testing - A Practical Guide (Official Publication of the ICDRG). 3rd Auflage. Heidelberg Dordrecht London New York: Springer-Verlag, 2012: 113-128.
296. Dickel H, Altmeyer P, Brasch J. „Neue“ Techniken für eine sensitivere Epikutantestung? J Dtsch Dermatol Ges 2011; 9: 889-896.
297. Hillen U, Jappe U, Frosch PJ et al. German Contact Dermatitis Research Group. Late reactions to the patch-test preparations para-phenylenediamine and epoxy resin: a prospective multicentre investigation of the German Contact Dermatitis Research Group. Br J Dermatol 2006; 154: 665-70.
298. Kanerva L, Estlander T, Jolanki R. Double Active Sensitization Caused by Acrylics. Am J Contact Dermatitis 1992; 13: 23-26.
299. Paulsen E, Andersen KE, Hausen BM. An 8-year experience with routine SL mix patch testing supplemented with Compositae mix in Denmark. Contact Dermatitis 2001; 45: 29-35.
300. Vigan M, Girardin P, Adessi B, Laurent R. Late reading of Patch tests. Eur J Dermatol 1997; 7: 574-576.
301. Inerot A, Moller H. Symptoms and signs reported during patch testing. Am J Contact Dermatitis 2000; 11: 49-52.
302. Prue C, Martinson ME, McAnally PM, Stagner WC. Postmarketing survey results of T.R.U.E. TEST, a new allergen patch test. Am J Contact Dermatitis 1998; 9: 6-10.
303. Jacob SE, Herro EM, Sullivan K et al. Safety and efficacy evaluation of TRUE TEST panels 1.1, 2.1, and 3.1 in children and adolescents. Dermatitis 2011; 22: 204-10.
304. Mancuso G, Berdondini RM, Cavrini G. Long-lasting allergic patch test reactions: a study of patients with positive standard patch tests. Contact Dermatitis 1999; 41: 35-9.
305. Isaksson M, Lindberg M, Sundberg K et al. The development and course of patch-test reactions to 2-hydroxyethyl methacrylate and ethyleneglycol dimethacrylate Contact Dermatitis 2005; 53: 292-7.
306. Kanerva L, Estlander T. Contact leukoderma caused by patch testing with dental acrylics. Am J Contact Dermatitis 1998; 9: 196-8.
307. Bordel-Gomez MT, Miranda-Romero A. Post-traumatic basal cell carcinoma associated with patch testing. [Spanish] Carcinoma basocelular postraumatico relacionado con pruebas epicutaneas. Actas Dermo-Sifiliograficas 2009; 100: 606-610.
308. Möller H, Spirén A, Svensson A et al. Contact allergy to the Asteraceae plant Ambrosia artemisiifolia L (ragweed) in sesquiterpene lactone-sensitive patients in southern Sweden. Contact Dermatitis 2002; 47: 157-60.

309. Jovanovic M, Mimica-Dukić N, Poljacki M, Boza P. Erythema multiforme due to contact with weeds: A recurrence after patch testing. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 17-25.
310. Reig Rincon de Arellano I, Villalón García AL, Cimarra Alvarez-Lovell M et al. Flare up to betalactams. *Allergol Immunopathol* 2005; 33: 282-4.
311. Isaksson M, Bruze M. Allergic contact dermatitis in response to budesonide reactivated by inhalation of the allergen. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 880-5.
312. Lauerma AI, Reitamo S, Maibach HI. Systemic hydrocortisone/cortisol induces allergic skin reactions in presensitized subjects. *J Am Acad Dermatol* 1991, 24: 182-185.
313. Möller H, Larsson A, Björkner B et al. Flare-up at contact allergy sites in a gold-treated rheumatic patient. *Acta Derm Venereol* 1996; 76: 55-8.
314. O'Donnell BF, Tan CY. Erythema multiforme reaction to patch testing. *Contact Dermatitis* 1992; 27: 230-4.
315. Mashiah J, Brenner S. A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute generalized exanthematous pustulosis. *Arch Dermatol* 2003; 139: 1181-3.
316. Perfetti L, Galdi E, Biale C et al. Anaphylactoid reaction to patch testing with ammonium persulfate. *Allergy* 2000; 55: 94-95.
317. Jensen CD, Paulsen E, Andersen KE. Retrospective evaluation of the consequence of alleged patch test sensitization. *Contact Dermatitis* 2006; 55: 30-5.
318. Hillen U, Frosch PJ, John SM et al. Patch test sensitization caused by para-tertiary-butylcatechol. Results of a prospective study with a dilution series. *Contact Dermatitis* 2001; 45: 193-6.
319. Thyssen JP, Menné T, Nielsen NH, Linneberg A. Is there a risk of active sensitization to PPD by patch testing the general population? *Contact Dermatitis* 2007; 57: 133-134.
320. Hausen BM, Prater E, Schubert H. The sensitizing capacity of *Alstroemeria* cultivars in man and guinea pig. Remarks on the occurrence, quantity and irritant and sensitizing potency of their constituents tuliposide A and tulipalin A (alpha-methylene-gamma-butyrolactone). *Contact Dermatitis* 1983; 9: 46-54.
321. Arnold WP, van Joost T, van Der Valk PG. Adding p-aminoazobenzene may increase the sensitivity of the European standard series in detecting contact allergy to dyes, but carries the risk of active sensitization. *Contact Dermatitis* 1995; 33: 444.
322. Worm M, Aberer W, Agathos M et al. Epikutantestung bei Kindern – Empfehlungen der Deutschen Kontaktallergiegruppe (DKG). *J Dtsch Dermatol Ges* 2007; 5: 107-109.
323. Stables GI, Forsyth A, Lever RS. Patch testing in children. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 341-4.
324. Heine G, Schnuch A, Uter W, Worm M. Frequency of contact allergy in german children and adolescents patch tested between 1995 and 2002: results from the Information Network of Departments of Dermatology and the German Contact Dermatitis research Group. *Contact Dermatitis* 2004; 51: 111-117.
325. Simonsen AB, Deleuran M, Mortz CG et al. Allergic Contact Dermatitis in Danish children referred for patch testing – a nationwide multi-centre study. *Contact Dermatitis* 2014; 70: 104-111.

326. Spornraft-Ragaller P, Schnuch A, Uter W. Extreme patch test reactivity to p-phenylenediamine but not to other allergens in children. *Contact Dermatitis* 2011; 65: 220-226.
327. Spornraft-Ragaller P, Kämmerer E, Gillitzer C, Schmitt J. Severe allergic reactions to para-phenylenediamine in children and adolescents: should the patch test concentration of PPD be changed? *J Dtsch Dermatol Ges* 2012; 10: 258-64.
328. Ho SG, White IR, Rycroft RJ, McFadden JP. A new approach to patch testing patients with para-phenylenediamine allergy secondary to temporary black henna tattoos. *Contact Dermatitis* 2004; 51: 213-4.
329. Turjanmaa K, Darso U, Niggemann B et al. EAACI/GA2LEN position paper: present status of the atopy patch test. *Allergy* 2006; 61: 1377-1384.
330. Mehl A, Rolinck-Werninghaus C, Staden U et al. The atopy patch test in the diagnostic workup of suspected food-related symptoms in children. *J Allergy Clin Immunol* 2006; 118: 923-9.
331. Niggemann B, Beyer K. Diagnosis of food allergy in children: toward a standardization of food challenge. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007; 45: 399-404.
332. Worm M, Reese I, Ballmer-Weber B et al. Guidelines on the management of IgE-mediated food allergies: S2k-Guidelines of the German Society for Allergology and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Medical Association of Allergologists (AeDA), the German Professional Association of Pediatricians (BVKJ), the German Allergy and Asthma Association (DAAB), German Dermatological Society (DDG), the German Society for Nutrition (DGE), the German Society for Gastroenterology, Digestive and Metabolic Diseases (DGVS), the German Society for Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery, the German Society for Pediatric and Adolescent Medicine (DGKJ), the German Society for Pediatric Allergology and Environmental Medicine (GPA), the German Society for Pneumology (DGP), the German Society for Pediatric Gastroenterology and Nutrition (GPGE), German Contact Allergy Group (DKG), the Austrian Society for Allergology and Immunology (Æ-GAI), German Professional Association of Nutritional Sciences (VDOE) and the Association of the Scientific Medical Societies Germany (AWMF). *Allergo J Int* 2015; 24: 256-293.
333. Werfel T, Heratizadeh A, Aberer W et al. S2k guideline on diagnosis and treatment of atopic dermatitis--short version. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016; 14: 92-106.
334. Silny W, Bartoszak L, Jenerowicz D et al. Prevalence of contact allergy in children suffering from atopic dermatitis, seborrhoeic dermatitis and in healthy controls. *Ann Agric Environ Med* 2013; 20: 55-60.
335. Shear NH, Milpied B, Brynzeel DP, Philips EJ. A review of drug patch testing and implications for HIV clinicians. *AIDS* 2008; 22: 999-1007.
336. Mallal S, Phillips E, Carosi G et al. PREDICT-1 Study Team. HLA-B*5701 screening for hypersensitivity to abacavir. *N Engl J Med* 2008; 358: 568-79.
337. Saag M, Balu R, Phillips E et al. Study of Hypersensitivity to Abacavir and Pharmacogenetic Evaluation Study Team. High sensitivity of human leukocyte antigen-b*5701 as a marker for immunologically confirmed abacavir hypersensitivity in white and black patients. *Clin Infect Dis* 2008; 46: 1111-8.
338. Yoshimoto E, Konishi M, Takahashi K et al. The first case of efavirenz-induced photosensitivity in a Japanese patient with HIV infection. *Intern Med*. 2004; 43: 630-1.

339. Treudler R, Husak R, Raisova M et al. Efavirenz-induced photoallergic dermatitis in HIV. *AIDS* 200; 15: 1085-6.
340. Verma R, Vasudevan B, Shankar S et al. First reported case of tenofovir-induced photoallergic reaction. *Indian J Pharmacol* 2012; 44: 651-3.
341. Bellegrandi S, D'Offizi G, Ansotegui IJ et al. Propolis allergy in an HIV-positive patient. *J Am Acad Dermatol* 1996; 35: 644.
342. Bellegrandi S, Rosso R, Mattiacci G et al. Contact dermatitis in subjects infected with HIV type 1. *J Am Acad Dermatol* 1999; 40 (5 Pt 1):777-9.
343. Curr N, Nixon R. Allergic contact dermatitis to basic red 46 occurring in an HIV-positive patient. *Australas J Dermatol* 2006; 47: 195-7.
344. Smith KJ, Skelton HG, Nelson A et al. Preservation of allergic contact dermatitis to poison ivy (urushiol) in late HIV disease. The implications and relevance to immunotherapy with contact allergens. *Dermatology* 1997; 195: 145-9.
345. Kardaun SH, de Waard MM, de Monchy JG. Flare-up of patch test of trimethoprim-sulfamethoxazole (co-trimoxazole) during oral desensitization. *Contact Dermatitis* 2009; 61: 50-1.
346. Shebe K, Ngwanya MR, Gantsho N, Lehloenya RJ. Severe recurrence of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome secondary to rifampicin patch testing in a human immunodeficiency virus-infected man. *Contact Dermatitis* 2014; 70: 125-7.
347. Gompels MM, Simpson N, Snow M et al. Desensitization to co-trimoxazole (trimethoprim-sulphamethoxazole) in HIV-infected patients: is patch testing a useful predictor of reaction? *J Infect* 1999; 38: 111-5.
348. Rietmeijer CA, Cohn DL. Severe allergic contact dermatitis from dinitrochlorobenzene in a patient with human immunodeficiency virus infection. *Arch Dermatol*. 1988 Apr;124(4):490-1.
349. Finesmith TH, Seaman S, Rietschel R. Paradoxical coexistence of contact dermatitis and anergy in a man with AIDS. *J Am Acad Dermatol* 1995; 32: 526-7.
350. dkg.ivdk.org/dok/PatientenAufklaerung_ECT_Patchtest_2017_10_30.pdf (letzter Aufruf: 10.1.2019)
351. Cosing Datenbank der EU-Kommission. https://ec.europa.eu/growth/sectors/cosmetics/cosing_en (letzter Aufruf: 10.1.2019)
352. www.daab.de, http://www.haut.de/wp-content/uploads/daab_ratgeber_kontaktallergie.pdf (letzter Aufruf: 10.1.2019)
353. Uter W, Mackiewicz M, Schnuch A, Geier J. Interne Qualitätssicherung von Epikutantest-Daten des multizentrischen Projektes „Informationsverbund Dermatologischer Kliniken“ (IVDK). *Dermatol Beruf Umwelt* 2005; 53:107–114.

Erstveröffentlichung: 01/2001

Überarbeitung von: 03/2019

Nächste Überprüfung geplant: 12/2021

Die AWMF erfasst und publiziert die Leitlinien der Fachgesellschaften mit größtmöglicher Sorgfalt - dennoch kann die AWMF für die Richtigkeit des Inhalts keine Verantwortung übernehmen. **Insbesondere bei Dosierungsangaben sind stets die Angaben der Hersteller zu beachten!**

Autorisiert für elektronische Publikation: AWMF online