

Bewertung von Epikutantestreaktionen auf “Problemallergene” mit vermehrt fraglichen oder schwach positiven Reaktionen

J. Geier¹, E. Weisshaar², H. Lessmann¹, D. Becker³, H. Dickel⁴, M. Häberle⁵, S.M. John⁶, V. Mahler⁷, C. Skudlik⁶, E. Wagner⁸, W. Wehrmann⁹, T. Werfel¹⁰, F. Zagrodnik¹¹ und T.L. Diepgen² für die Arbeitsgruppe “Bewertung der Allergene bei BK 5101” der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft

¹Informationsverbund Dermatologischer Kliniken, Universität Göttingen, ²Abteilung Klinische Sozialmedizin, Universitätsklinikum Heidelberg, ³Universitäts-Hautklinik Mainz, ⁴Universitäts-Hautklinik Bochum, ⁵Hautarztpraxis, Künzelsau, ⁶Fachgebiet Dermatologie, Umweltmedizin und Gesundheitstheorie, Universität Osnabrück, ⁷Universitäts-Hautklinik Erlangen, ⁸Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Berlin, ⁹Hautarztpraxis, Münster, ¹⁰Hautklinik der Medizinischen Hochschule Hannover, ¹¹Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, Berlin

Schlüsselwörter

Epikutantestung – Problemallergene – irritative Reaktionen – Reaktionsindex – positivity ratio – Irritanzkontrolle

Key words

patch testing – problem allergens – irritant reactions – reaction index – positivity ratio – irritant control patch-test

Bewertung von Epikutantestreaktionen auf “Problemallergene” mit vermehrt fraglichen oder schwach positiven Reaktionen

Eine Testzubereitung für den Epikutantest sollte idealerweise bei einem Sensibilisierten eine positive Testreaktion und bei einem Nicht-Sensibilisierten keine Testreaktion auslösen. Da alle Kontaktallergene auch bis zu einem gewissen Grad Hautirritanzien sind, treten auch fragliche, irritative oder falsch-positive Reaktionen auf. Manche Allergenzubereitungen, sogenannte “Problemallergene”, führen vermehrt zu fraglichen und schwach positiven Reaktion und erschweren so die Interpretation einer Testreaktion als allergisch oder irritativ. Bei Testreaktionen auf derartige Testzubereitungen, die in diesem Beitrag aufgelistet sind, muss eine weitere gezielte Anamnese erhoben oder, wenn möglich, eine Expositionsanalyse durchgeführt werden, um die Bedeutung im individuellen Fall zu klären. Die gleichzeitige Epikutantestung mit einer Irritanzkontrolle (SLS 0,25% Aqu.) erleichtert die Interpretation fraglicher und schwach positiver Reaktionen.

Assessment of patch-test reactions to so-called “problem allergens” in cases of occupational skin disease

Ideally, a patch-test preparation should elicit a positive test reaction in a sensitized individual and a negative test reaction in a non-sensitized individual. Almost every contact allergen also irritates the skin, thus leading to doubtful, irritant or false-positive test

reactions. Some patch-test preparations may be called “problem allergens” because they are particularly prone to elicit doubtful and weak positive test reactions. This complicates the interpretation of patch-test reactions (allergic versus non-allergic or irritant). Any patch-test reaction to so-called “problem allergens”, which are listed in this publication, requires an in-depth medical history or – if possible – an exposure analysis to assess clinical relevance individually. Patch testing with an irritant control (SLS 0.25% AQU) helps interpreting doubtful and weak positive patch-test reactions.

Der seit über 100 Jahren praktizierte Epikutantest ist der etablierte Goldstandard für die Diagnostik der Kontaktallergie. Die bei diesem Test verwendeten standardisierten Testzubereitungen sollten idealerweise so eingestellt sein, dass sie bei einem Sensibilisierten sicher und eindeutig eine allergische Reaktion mit Erythem und Infiltrat, möglicherweise auch mit Bläschen, auslösen, während sie bei einem Nicht-Sensibilisierten keine Reaktion hervorrufen sollten. Diese scharfe Trennung gelingt jedoch nicht immer, da jedes Allergen bis zu einem gewissen Grad auch ein Irritans ist und daher unter den Bedingungen des Epikutantests erythematöse, irritative oder auch ekzematöse, also falsch-positive Reaktionen hervorrufen kann.

Tab. 1. Kodierung von Epikutantestreaktionen nach den Kriterien der DKG [22].

Symbol	Morphe	Bedeutung
–	keine Reaktion	negativ
?	nur Erythem, kein Infiltrat	fraglich
f	wenige folliculäre Papeln	fraglich
+	Erythem, Infiltrat, diskrete Papeln	einfach positive Reaktion
++	Erythem, Infiltrat, Papeln, Vesikel	zweifach positive Reaktion
+++	Erythem, Infiltrat, konfluierende Vesikel	dreifach positive Reaktion
ir	Seifeneffekt, Blase, Nekrose	irritativ

Die Auswertung einer Epikutantestreaktion ist ein 3-stufiger Prozess aus morphologischer Beschreibung, Interpretation und Relevanzbewertung.

Die morphologische Beschreibung der Testreaktion wird in der Regel kodiert nach den Empfehlungen der internationalen Kontaktdermatitis-Gruppen bzw. den Leitlinien der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) (Tab. 1) [22].

Im zweiten Schritt wird die beobachtete Reaktion dahingehend interpretiert, ob sie allergischer oder irritativer Natur ist, ob sie also eine Typ-IV-Sensibilisierung anzeigt oder nicht. Positive Reaktionen (+, ++ oder +++) werden in der Regel als allergische Reaktionen angesehen, fragliche Reaktionen meist eher als Irritationen. Dies ist jedoch kein Naturgesetz: Einerseits können falsch-positive, also irritative Reaktionen auftreten, die morphologisch kaum von echten allergischen Reaktionen zu unterscheiden sind. Meist weisen solche Reaktionen ein Erythem mit Infiltrat, jedoch ohne Bläschen auf, imponieren also wie schwach positive Reaktionen. Andererseits gibt es auch schwach ausgeprägte allergische Reaktionen, die nicht stärker als ein Erythem und damit "fraglich" sind. Bei der Interpretation einer Testreaktion kann der zeitliche Verlauf hilfreich sein (Ablesungen an Tag 2, 3 und ggf. Tag 4 oder auch darüber hinaus, da manche Allergene wie z.B. Neomycin nur langsam penetrieren [10]). Allergische Reaktionen nehmen in den ersten Tagen in der Regel an Intensität zu ("crescendo"-Reaktionen) oder sie behalten ihre Reaktionsstärke bei ("Plateau-Phänomen"). Irritative Reaktionen dagegen klingen nach Entfernen der Testpflaster in der Regel ab ("decrecendo"-Reaktion). Allerdings ist

auch der Verlauf kein eindeutiges Erkennungsmerkmal einer allergischen oder einer irritativen Reaktion [1, 3].

Wenn eine allergische Reaktion vorliegt, stellt sich im dritten Schritt die Frage nach der klinischen Relevanz, also der Bedeutung dieser Sensibilisierung für das aktuelle Krankheitsbild des Patienten oder für eine frühere Erkrankung. Im Berufskrankheitenverfahren ist die Feststellung der (wahrscheinlichen) Quelle der Sensibilisierung von besonderer Bedeutung.

Es gibt Testzubereitungen, auf die nur relativ wenige fragliche Reaktionen beobachtet werden, die also dem oben beschriebenen Ideal relativ nahekommen, indem sie entweder positive, allergische Reaktionen auslösen, oder gar keine. Es gibt jedoch auch etliche Allergenzubereitungen, die viele fragliche und irritative Reaktionen hervorrufen; oft sind die positiven Reaktionen, die auf solche Allergenzubereitungen beobachtet werden, überproportional häufig nur schwach positiv. Beide Phänomene kann man beim Vorliegen großer Datenmengen zu Testreaktionen quantifizieren, und zwar mithilfe des Reaktionsindex (RI) [4] und der "positivity ratio" (PR) [12]. Der RI ergibt sich aus dem Zahlenverhältnis der fraglichen und irritativen (also eigentlich unerwünschten) zu den positiven Epikutantestreaktionen und wird nach der Formel $RI = (a - q - i) / (a + q + i)$ berechnet. "a" ist hierbei die Zahl der positiven Reaktionen, "q" die Zahl der fraglichen Reaktionen, und "i" die Zahl der irritativen Reaktionen. Der RI hat einen Zahlenwert zwischen +1 und -1. Er ist +1, wenn alle beobachteten nicht negativen Reaktionen positiv sind, also keine fraglichen und/oder irritativen Reaktionen auftreten. Er liegt bei -1, wenn keine positi-

Tab. 2. Sogenannte "Problemallergene", also Testzubereitungen mit niedrigem RI und hoher PR. Positive Reaktionen auf diese Testzubereitungen sind im Bezug auf ihre Bedeutung (allergisch oder irritativ) besonders kritisch zu hinterfragen. Näheres siehe Text.

Allergen-Testzubereitung			Bemerkungen	Ref.
Konservierungs- und Desinfektionsmittel				
Benzalkoniumchlorid	0,1 %	Vas.		[9,12,28]
Benzylhemiformal	1 %	Vas.		[15]
4-(2-Nitrobutyl)-morpholin / 4,4'-(2-Ethyl-2-nitrotrimethylen)-dimorpholin (Bioban P1487)	1 %	Vas.		[6,15]
Methylen-bis(methyloxazolidin)	1 %	Vas.		[15]
4,4-Dimethyl-1,3-oxazolidin / 3,4,4-Tri-methyl-1,3-oxazolidin (Bioban CS 1135)	1 %	Vas.		[6,15]
7-Ethylbicyclooxazolidin (Bioban CS 1246)	1 %	Vas.		[15]
Glutardialdehyd	0,3 %	Vas.		[15]
Iodpropinylbutylcarbamate	0,2 %	Vas.		[5]
Methylidibromo Glutaronitril (Dibromdicyanobutan)	0,3%	Vas.	Die DKG empfiehlt eine Testkonzentration von 0,2 % Vas.	[11,25]
Salbengrundlagen und Emulgatoren				
Amerchol L-101	50 %	Vas.	Eine gleichzeitige positive Reaktion auf Wollwachsalkohole kann ein Hinweis für eine echte allergische Reaktion sein.	[12]
Cocamidopropylbetain	1 %	Aqu.		[12]
Octylgallat	0,3 %	Vas.		[12]
Propylenglykol	20 %	Aqu.	Alternative: Propylenglykol 5 % Vas.	[12,18]
Sorbitansesquioleat	20 %	Vas.	Der z.B. auch im Duftstoff-Mix enthaltene Emulgator Sorbitansesquioleat löst nur selten echte allergische Reaktionen aus.	[23]
Triethanolamin (TEA)	2,5 %	Vas.		[19]
Medizinische Wirkstoffe und Haut-Desinfektionsmittel				
Benzoylperoxid	1 %	Vas.	Benzoylperoxid kann bei Zahntechnikern ein berufliches Allergen sein.	[12,21]
Chlorhexidindigluconat	0,5 %	Aqu.		[15]
Phenylquecksilberacetat	0,05 %	Vas.		[12]
Polyvidon-Iod	10 %	Aqu.		[15]
Andere				
1,3-Diphenylguanidin	1 %	Vas.		[12]
Dispersions Mix Blau 124/106	1 %	Vas.		[26,27]

ven Reaktionen auftreten, sondern nur fragile und/oder irritative Reaktionen. Halten sich beide Gruppen die Waage, so liegt der RI bei Null [4]. Die PR ist der prozentuale Anteil schwach positiver Reaktionen an der Gesamtmenge der positiven Reaktionen, also $PR = n_+ / (n_+ + n_{++} + n_{+++})$ [12].

Je niedriger der RI und je höher die PR, desto geringer ist die "allergologische (diagnostische) Trennschärfe" der Testzuberei-

tung, desto schwieriger ist es also, eine beobachtete Reaktion eindeutig als allergisch oder irritativ einzuordnen. Testzubereitungen mit diesen Eigenschaften, die gelegentlich als "Problemallergene" bezeichnet werden, sind in Tabelle 2 aufgelistet. Die Bezeichnung "Problemallergene" ist insofern irreführend, als RI und PR keine fixen Eigenschaften eines Allergens sind, sondern Eigenschaften einer Testzubereitung, also einer bestimmten Kom-

bination von Allergen, Testkonzentration und Vehikel [2]. Dasselbe Allergen in einer anderen Grundlage und/oder einer anderen Testkonzentration kann ganz andere RI- und PR-Werte zeigen. Dies macht man sich auch bei der Optimierung einer Testzubereitung für den Epikutantest zunutze. Darüber hinaus sind RI und PR auch abhängig vom Testverfahren. So erhält man bei der Überprüfung derselben Testzubereitung im konventionellen Epikutantest und im Abriss-Epikutantest unter Umständen unterschiedliche Werte [7].

Wegen der geringen diagnostischen Trennschärfe, also der Vielzahl fraglicher und/oder irritativer Reaktionen (die sich im niedrigen RI ausdrückt) und des hohen Anteils schwach positiver Reaktionen (hohe PR), ist es bei den in Tabelle 2 aufgeführten Testzubereitungen in der Regel deutlich schwieriger zu entscheiden, ob eine beobachtete Reaktion allergisch oder irritativ ist. Es ist daher immer eine genaue Nachanamnese zu erheben oder, wenn möglich, eine Expositionsanalyse durchzuführen, um die Bedeutung im individuellen Fall zu klären. Es darf keinesfalls ein Automatismus im Sinne von "positiv = allergisch" entstehen; ebenso wenig können grundsätzlich *alle* positiven Reaktionen als falsch-positiv angesehen werden. Eine Hilfe bei der Interpretation insbesondere fraglicher und schwach positiver Reaktionen bietet die parallele Epikutantestung mit einem Irritans als Kontrolle, wie von der DKG empfohlen [20]. In dieser Hinsicht am besten untersucht ist sicherlich Natriumlaurylsulfat (SLS). Zeigt ein Patient eine irritative Reaktion auf SLS 0,25% Aqu., so deutet dies auf eine erhöhte Irritabilität der Rückenhaut zum Zeitpunkt der Testung hin (NB: Die SLS-Testung zeigt keine generell erhöhte Empfindlichkeit der Haut an, weder im zeitlichen noch im lokalisatorischen Sinne). Bei Patienten mit einer SLS-Reaktion ist also eher damit zu rechnen, dass eine fragliche oder eine schwach positive Reaktion irritativer (und nicht allergischer) Natur ist, insbesondere bei sogenannten "Problemallergenen".

Darüber hinaus kann es für die Interpretation entsprechender Testreaktionen hilfreich sein, einen wiederholten offenen Anwendungstest (repeated open application test: ROAT) oder einen Gebrauchstest (provocative use test: PUT) und/oder einen Epikutantest mit niedrigeren Konzentrationen (Verdün-

nungsreihe) durchzuführen. Außerdem zeigen besonders hautempfindliche Patienten im Epikutantest häufig fragliche oder schwach positive Testreaktionen auf mehrere "Problemallergene", die dann in der Regel als irritativ zu bewerten sind.

Zum Schluss sei noch auf 3 Testzubereitungen aus der Standardreihe hingewiesen, die zwar nicht unbedingt im oben genannten Sinne zu den "Problemallergenen" gehören, aber dennoch besondere Aufmerksamkeit erfordern:

Formaldehyd 1% Aqu. führt häufig zu falsch-negativen, aber auch zu falsch-positiven Reaktionen [13].

Die Testkonzentration des Paraben-Mix liegt mit 16% Vas. erheblich über der Einsatzkonzentration in Körperpflegeprodukten oder Hautschutzmitteln [17]. Studien der DKG haben gezeigt, dass weniger als 50% der Patienten mit positiver Reaktion auf den Paraben-Mix auch auf ein einzelnes Paraben in niedrigerer Testkonzentration reagieren. Die hohe Testkonzentration des Mixes kann also zu falsch-positiven Testreaktionen führen. Die Testung der Aufschlüsselung des Mixes ist daher im Fall einer positiven Reaktion auf den Paraben-Mix obligat [29].

Schwach positive Reaktionen auf den Duftstoff-Mix (8% Vas.) können ebenfalls falsch-positiv sein. Etwa die Hälfte der Patienten mit schwach positiver Reaktion auf den Duftstoff-Mix zeigt in der Aufschlüsselung keine Reaktion auf die im Mix enthaltenen Duftstoffe. Auch hier ist daher die Testung der Mix-Aufschlüsselung obligat [24]. Aktuelle Datenanalysen zeigen ähnliche Ergebnisse für den Duftstoff-Mix II [16].

Bei Atopikern sieht man nicht selten folliculäre Reaktionen auf die Metallsalze Nickelsulfat, Kobaltchlorid und/oder Kaliumdichromat. Meist sind derartige Reaktionen irritativer Natur; im Einzelfall können sie aber auch eine schwach ausgeprägte Sensibilisierung anzeigen [8, 14]. Die klinische Relevanz solcher Reaktionen ist daher besonders gründlich zu ermitteln.

Literatur

- [1] *Brasch J, Becker D, Effendy I.* Reproducibility of irritant patch test reactions to sodium lauryl sulfate in a double-blind placebo-controlled randomized study using clinical scoring. Results from a study

- group of the German Contact Dermatitis Research Group (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe, DKG). *Contact Dermatitis*. 1999; *41*: 150-155.
- [2] *Brasch J, Geier J*. How to use the reaction index and positivity ratio. *Contact Dermatitis*. 2008; *59*: 63-65.
- [3] *Brasch J, Geier J, Gefeller O*. Dynamic patterns of allergic patch test reactions to 10 European standard allergens. An analysis of data recorded by the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Contact Dermatitis*. 1996; *35*: 17-22.
- [4] *Brasch J, Henseler T*. The reaction index – a parameter to assess the quality of patch test preparations. *Contact Dermatitis*. 1992; *27*: 203-204.
- [5] *Brasch J, Schnuch A, Geier J, Aberer W, Uter W*. Iodopropynylbutyl carbamate 0.2% is suggested for patch testing of patients with eczema possibly related to preservatives. *Br J Dermatol*. 2004; *151*: 608-615.
- [6] *Brinkmeier T, Geier J, Lepoittevin J-P, Frosch P.J*. Patch test reactions to Biobans in metal workers are often weak and not reproducible. *Contact Dermatitis*. 2002; *47*: 27-31.
- [7] *Dickel H, Kreft B, Kuss O, Worm M et al*. Increased sensitivity of patch testing by standardized tape stripping beforehand: a multicenter diagnostic accuracy study. *Contact Dermatitis*. (in press).
- [8] *Fischer T, Rystedt I*. False-positive, follicular and irritant patch test reactions to metal salts. *Contact Dermatitis*. 1985; *12*: 93-98.
- [9] *Fuchs T, Meinert A, Aberer W, Bahmer FA et al*. Benzalkoniumchlorid – relevantes Kontaktallergen oder Irritans? *Hautarzt*. 1993; *44*: 699-702.
- [10] *Geier J, Gefeller O, Wiechmann K, Fuchs T*. Patch test reactions at D4, D5, and D6. *Contact Dermatitis*. 1999; *40*: 119-126.
- [11] *Geier J, Schnuch A, Brasch J, Gefeller O*. Patch testing with methylidibromoglutaronitrile. *American Journal of Contact Dermatitis*. 2000; *11*: 207-212.
- [12] *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.
- [13] *de Groot AC, Flyvholm M-A, Lensen G, Menné T, Coenraads J-P*. Formaldehyde-releasers: relationship to formaldehyde contact allergy. *Contact allergy to formaldehyde and inventory of formaldehyde-releasers*. *Contact Dermatitis*. 2009; *61*: 63-85.
- [14] *Hegewald J, Uter W, Pfahlberg A, Geier J, Schnuch A*. A multifactorial analysis of concurrent patch-test reactions to nickel, cobalt, and chromate. *Allergy*. 2005; *60*: 372-378.
- [15] IVDK-Daten der Jahre 2001 – 2008; unveröffentlicht.
- [16] *Krauthelm A, Geier J*. IVDK-Daten zum Duftstoff-Mix II, 2004 bis 2008 (bisher unveröffentlicht).
- [17] *Lange M, Geier J*. Inhaltsstoffe von Hautschutz-, Hautreinigungs- und Hautpflegepräparaten. Eine allergologisch kommentierte Marktübersicht. *Dermatologie in Beruf und Umwelt*. 2005; *53*: 167-171.
- [18] *Lessmann H, Schnuch A, Geier J, Uter W*. Skin-sensitizing and irritant properties of propylene glycol. Data analysis of a multicentre surveillance network (IVDK) and review of the literature. *Contact Dermatitis*. 2005; *53*: 247-259.
- [19] *Lessmann H, Uter W, Schnuch A, Geier J*. Skin sensitizing properties of the ethanolamines mono-, di-, and triethanolamine. Data analysis of a multicentre surveillance network (IVDK) and review of the literature. *Contact Dermatitis*. 2009; *60*: 243-255.
- [20] *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.
- [21] *Peiler D, Pflug B, Frosch P.J*. Deutsche Kontaktallergie-Gruppe: Empfehlungen für die Epikutantestung von Zahntechnikern. *Dermatologie in Beruf und Umwelt*. 2000; *48*: 19-20.
- [22] *Schnuch A, Aberer W, Agathos M, Becker D 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 (DGA-KI). *Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2008; *6*: 770-775.
- [23] *Schnuch A, Arnold R, Bahmer F, Brasch J et al*. Epikutantestung mit der Salbengrundlagenreihe – Ergebnisse des “Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken” (IVDK). *Dermatosen in Beruf und Umwelt*. 1993; *41*: 176-183.
- [24] *Schnuch A, Geier J, Uter W, Frosch P.J*. Another look at allergies to fragrances: frequencies of sensitisation to the fragrance mix and its constituents. Results from the IVDK. *Exogenous Dermatology*. 2002; *1*: 231-237.
- [25] *Schnuch A, Kelterer D, Bauer A, Schuster C et al*. Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei Epikutantestung und ROAT mit Methylidibromoglutaronitril (MDBGN) bei MDBGN-sensibilisierten Patienten. *Dermatologie in Beruf und Umwelt*. 2005; *53*: 37-49.
- [26] *Schnuch A, Uter W*. Epikutantestung mit der DKG-Standardserie – ein Rückblick. *Allergologie*. 2009; *32*: 262-272.
- [27] *Uter W, Hildebrandt S, Geier J, Schnuch A, Lessmann H*. Current patch test results in consecutive patients with, and chemical analysis of, disperse blue (DB) 106, DB 124, and the mix of DB 106 and 124. *Contact Dermatitis*. 2007; *57*: 230-234.
- [28] *Uter W, Lessmann H, Geier J, Schnuch A*. Is the irritant benzalkonium chloride a contact allergen? A contribution to the ongoing debate from a clinical perspective. *Contact Dermatitis*. 2008; *58*: 359-363.
- [29] *Uter W, Schnuch A, Geier J, Agathos M*. Epikutantest-Reaktionen auf Paraben-Mixe und ihre Aufschlüsselungen. *Studien der DKG und des IVDK, 1990 – 2000*. *Allergologie*. 2002; *25*: 194-202.

PD Dr. med. J. Geier
 IVDK-Zentrale
 Institut an der Universität Göttingen
 von-Siebold-Straße 3
 D-37075 Göttingen
 jgeier@ivdk.org