

Seit > 5 Jahren nicht aktualisiert, Leitlinie wird zur Zeit überarbeitet

Leitlinienreport der S3 Leitlinie zur Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen

AWMF-Register-Nummer (013-018)

Prof. Dr. med. Vera Mahler^{1ab}, Prof. Dr. med. Alexander Nast², Prof. Dr. med. Wolfgang Uter³

^{1a}Hautklinik Universitätsklinikum Erlangen, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg; ^bPaul-Ehrlich-Institut, Langen;

²Division of Evidence-based Medicine, Klinik für Dermatologie, Charité Universitätsmedizin Berlin;

³Institut für Medizininformatik, Biometrie und Epidemiologie, Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg.

Federführende Fachgesellschaft

Deutsche Kontaktallergie-Gruppe (DKG) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), Robert-Koch-Platz 7, 10115 Berlin

Weitere beteiligte Fachgesellschaften

Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)

Berufsverband Deutscher Dermatologen (BvDD)

Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA)

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V. (DGAKI)

Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)

Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)

Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK)

Kontakt

Prof. Dr. med. Vera Mahler

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Str. 51-59

63225 Langen

vera.mahler@pei.de

Tel. 06103 772400

Inhaltsverzeichnis

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas-----	4
Methodik-----	5
Auswahl der Schlüsselfragen und relevanter Outcomes-----	7
Suche nach existierenden Leitlinien -----	7
Systematische Literaturrecherche -----	8
Datenextraktion -----	9
Evaluierung der Literatur-----	10
Auswahlkriterien und Literatúrauswahl -----	11
Schlüsselfrage 1-----	11
Arzneimittelunverträglichkeit -----	11
Weitere Indikationen -----	12
Schlüsselfrage 2-----	13
Expositionsdauer -----	13
Expositionsart (=Applikationsort)-----	13
Ablesezeitpunkt-----	14
Schlüsselfrage 3-----	14
Sensitivität und Spezifität verglichen mit Anwendungstest (ROAT)-----	15
Sensitivität und Spezifität eines Mixes verglichen mit dessen Einzelbestandteilen-----	15
Synchrone Reproduzierbarkeit bei doppelter Allergenapplikation-----	15
Schlüsselfrage 4-----	15
Zyklusabhängigkeit -----	16
Schlüsselfrage 5-----	16
Medikamenteneinnahme-----	16
Schlüsselfrage 6-----	17
Risiken -----	17
Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzleveln und / oder Empfehlungsgraden	18
Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik-----	18
Generierung der Empfehlungen/ Konsensuskonferenz-----	19
Externen Begutachtung, Pilotierung und Verabschiedung -----	20
Externe Begutachtung -----	20

Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen	20
Aktualisierungsverfahren	20

Begründung für die Auswahl des Leitlinienthemas

Der Epikutantest mit Kontaktallergenen und Arzneimitteln stellt die Standardmethode zur Abklärung von T-Zell-vermittelten Spättypallergien dar, die sich in Abhängigkeit vom Auslöser klinisch als allergisches Kontaktekzem oder Arzneimittelüberempfindlichkeit manifestieren.

Die Leitlinie soll die Durchführung des Epikutantests nach einheitlichen evidenz-basierten Kriterien (in Bezug auf die Indikationsstellung, den technischen Ablauf, die Relevanzbeurteilung und Dokumentation) ermöglichen, die Qualität verbessern und die Epikutantestergebnisse einer vergleichenden Überprüfung zugänglich machen. Eine standardisierte und valide Durchführung dient insbesondere der Aufklärung von Kontaktallergien, die bei 7% der Allgemeinbevölkerung bestehen, Reduktion von Krankheitslast und Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit Kontaktallergien. Die Leitlinie dient gleichermaßen als Ausbildungshilfe für Berufsanfänger (Ärzte und medizinische Fachangestellte), als auch zur Aktualisierung der Kenntnisse von allergologisch tätigen Ärzten zum State-of-the-Art der Durchführung des Epikutantests.

Ziel der Leitlinie ist es, Empfehlungen zu geben zur Sicherstellung einer qualitätsgesicherten und optimierten Durchführung des Epikutantests nach einheitlichen evidenz-basierten Kriterien in Bezug auf die Indikationsstellung, den technischen Ablauf, die Relevanzbeurteilung und Dokumentation.

Methodik

Die Erstellung der Leitlinie erfolgte entsprechend der methodischen Vorgaben der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. [1].

Die Projektleitung und – koordination der Leitlinienentwicklung erfolgte durch Prof. Dr. med. Vera Mahler (DKG-Vorsitzende). Die systematische Recherche der Evidenz und die methodische Begleitung erfolgte durch die Division of Evidence-based Medicine, Klinik für Dermatologie, Charité-Universitätsmedizin Berlin unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. A. Nast (AWMF-Leitlinienberater, Mitglied der Ständigen Kommission "Leitlinien" der AWMF), der auch die unabhängige Moderation der Arbeitstreffen und der Konsensuskonferenz übernahm. Die Evidenzaufbereitung der sechs Schlüsselfragen erfolgte in standardisierter Weise durch die Experten der Arbeitsgruppen. Im ersten Schritt wurden die Mitglieder der Expertengruppe von den beteiligten Gesellschaften benannt. Hierbei berücksichtigt waren das aktive wissenschaftliche Arbeiten im Themenfeld ebenso wie langjährige klinische Erfahrung.

Stimmberechtigte Mandatsträger der beteiligten Fachgesellschaften

Organisation	Mandatsträger
Deutsche Kontaktallergie-Gruppe (DKG) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)	Becker, Priv.-Doz. Dr. med. Detlef Brasch, Prof. Dr. med. Jochen Kreft, Dr. med. Burkhard Spornraft-Ragaller, Dr. med. Petra
Arbeitsgemeinschaft Berufs- und Umweltdermatologie (ABD) in der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG)	Elsner, Prof. Dr. med. Peter John, Prof. Dr. med. Swen Malte Weisshaar, Prof. Dr. med. Elke
Berufsverband Deutscher Dermatologen (BvDD)	Köllner, Dr. med. Arno
Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA)	Breuer, Priv.-Doz. Dr. med. Kristine Merk, Prof. Dr. med. Hans
Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie e.V., (DGAKI)	Dickel, Priv.-Doz. Dr. med. Heinrich Werfel, Prof. Dr. med. Thomas Worm, Prof. Dr. med. Margitta
Deutsche Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. (DGAUM)	Drexler, Prof. Dr. med. Hans

Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und
Umweltmedizin (GPA)

Ott, Priv.-Doz. Dr. med. Hagen

Informationsverbund dermatologischer Kliniken
e.V. (IVDK)

Bauer, Prof. Dr. med. Andrea

Geier, Prof. Dr. med. Johannes

Schnuch, Prof. Dr. med. Axel

Uter, Prof. Dr. med. Wolfgang

Vertreterin des Assistenzpersonals

Portisch, Maria

Patientenvertreterin, Deutscher Allergie- und
Asthmabund e.V. (DAAB)

Pleschka, Dr. rer. nat. Silvia

Auswahl der Schlüsselfragen und relevanter Outcomes

Zu Beginn der Leitlinienarbeit wurde in einem moderierten Kick-off meeting am 12.03.2013 vom Expertengremium sechs Schlüsselfragen definiert und abgestimmt, anschließend wurde mit der Literaturrecherche begonnen.

Schlüsselfrage 1: Für welche Indikationen wird der Epikutantest (ECT) empfohlen, kann empfohlen bzw. erwogen werden oder nicht empfohlen werden?

Krankheitsbilder: Contact dermatitis (Mesh) airborne ~/occupational ~, systemic contact dermatitis, drug allergy, delayed skin reaction, acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP), vasculitis, prostheses/metal implants, dental restoration, protein contact dermatitis, UV/UV sensitizer/photo contact allergy, atopic dermatitis, Ulcus cruris, MCS/printer, unspezifische Reaktionen, prophetische Testung + patch test.

Schlüsselfrage 2: Welche Expositionsdauer (24h versus 48h), welcher Expositionsort und welche Ablesezeitpunkte sind überlegen im Nachweis einer bestehenden Sensibilisierung?

Schlüsselfrage 3: Welche Sensitivität, welche Spezifität hat der Epikutantest im Allgemeinen und allergenbezogen?

Schlüsselfrage 4: Beeinflussen hormonelle Einflüsse das Epikutantestergebnis (Zyklusabhängigkeit)?

Schlüsselfrage 5: Beeinflusst die Einnahme folgender Medikamente das Epikutantestergebnis?

Medikamente: Antihistaminika; syst. Glukokortikoide; Cellcept; Cyclosporin; Azathioprin; Methotrexat; Alitretinoin/Acitrein/Isotretinoin; ACE Hemmer; Opioide; Etanercept; Adalimumab; Infliximab; topische Glukokortikoide; Calcineurininhibitoren

Schlüsselfrage 6: Welche Risiken und Nebenwirkungen bestehen bei der Durchführung eines Epikutantests?

Suche nach existierenden Leitlinien

Es wurde systematisch nach bereits existierenden Leitlinien gesucht. Alle deutschen und englischsprachigen Leitlinien zum Thema Epikutantest wurden in den folgenden Datenbanken am 14.01.2014 gesucht: www.awmf-online.de; www.leitlinien.de, www.guideline.gov, www.g-i-n.net.

Zum Thema Leitlinien wurden zusätzlich alle Publikationen eingeschlossen, die mittels der systematischen Recherche auffindbar waren (s.u.; Suche mit den Stichworten *Leitlinie*, *Positionspapier* oder *Guideline*, *Position-Paper*). Zusätzlich wurde zwei weitere Leitlinien von Brockow und Kollegen [2] und Johansen und Kollegen [3] einbezogen, die im Verlauf der Leitlinienerstellung erschienen. Alle existierenden Leitlinien ebenso wie die Vorläuferversionen der deutschsprachigen als auch der internationalen Leitlinien sind in den Prozess mit aufgenommen worden. Verwendete Leitlinien wurden individuell bezüglich der Qualität der jeweiligen Empfehlungen und der darin verwendeten angegebenen Literatur in den Evidenztabelle der vorliegenden Leitlinie bewertet. Hier ist gemeint, dass die Leitlinienstufe (S3 oder S2k) und ob eine systematische Literatursuche durchgeführt worden ist oder nicht, betrachtet worden ist. Letztlich konnte keine evidenzbasierte Leitlinie identifiziert werden. Nur Brockow et al. und Johansen et al. wurden in die Evidenztabelle mit aufgenommen.

Die vorbestehende deutsche Leitlinie von 2008 zur Durchführung des Epikutantests [3] wird durch die vorliegende, neuentwickelte Leitlinie ersetzt. Dies beinhaltet insbesondere die neuen evidenzbasierten Empfehlungen zu o.g. Schlüsselfragen 1-6. Auch die übrigen Empfehlungen wurden im Expertenkonsens neu formuliert und verabschiedet.

Systematische Literaturrecherche

Die Datenbanken Medline/Medline in process, EMBASE und the Cochrane Controlled Register of Trials (CENTRAL) wurden am 08.01.2014 durchsucht. Für Schlüsselfrage 2 gab es eine nachträgliche Recherche am 11.02.2014. Die Suchstrategie für Medline befindet sich im Anhang 1 (exemplarisch).

Für die 6 Schlüsselfragen konnte nach Bereinigung von Dubletten insgesamt 10162 Treffer gefunden werden, siehe Tabelle 1. Zusätzlich wurden Arbeiten aufgenommen, die in den Referenzlisten der Übersichtsarbeiten gefunden und von Mitgliedern der Leitliniengruppe benannt wurden.

Tabelle 1: Trefferanzahl (Hits) zu den Schlüsselfragen

Schlüsselfragen	Thema	Hits
Schlüsselfrage 1	Indikation	Gesamt: 3316
	AGEP	179
	Airborne Dermatitis	135
	Atopic Dermatitis	353
	Contact Dermatitis	1245

	Drug Allergy	337
	Implant Allergy	102
	Occupational Dermatitis	149
	Protein Contact Dermatitis	106
	Systemic Contact Dermatitis	179
	Ulcus	290
	Photoallergy	97
	Allergic Vasculitis	144
Schlüsselfrage 2	Durchführungsmodalitäten	Gesamt: 3021
	Application Area	1134
	Application Duration	989
	Reading times	898
Schlüsselfrage 3	Reproduzierbarkeit	Gesamt: 1961
Schlüsselfrage 4	Zyklusabhängigkeit	Gesamt: 71
Schlüsselfrage 5	Einfluss durch Medikamenteneinnahme	Gesamt: 329
Schlüsselfrage 6	Nebenwirkungen	Gesamt: 1464

Die aufgefundenen Hits wurden den Autorengruppen der jeweiligen Leitlinienkapitel zur Sichtung zur Verfügung gestellt. Alle Titel/Abstracts wurden von den Experten*Innen im Vieraugenprinzip bezüglich ihrer Relevanz für die jeweilige Schlüsselfrage durchgeschaut; ebenso die im 1. Screening eingeschlossenen Volltexte. Uneinigkeiten wurden mittels Diskussion und ggf. durch Hinzuziehen einer/s dritten Experten*In gelöst.

Im Vorfeld wurden für jede Frage die PICO-Kriterien und Auswahlkriterien (Ein/-Ausschlusskriterien) entwickelt. Ebenfalls wurden die Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) – Levels of Evidence herangezogen, um in absteigender Reihenfolge des Evidenzlevels Literatur zu wählen und einen doppelten Einschluss – beispielsweise als Teil eines bestehenden systematischen Reviews und als Primärdatenstudie – zu vermeiden.

Datenextraktion

Die Datenextraktion und Erstellung von Evidenztabelle erfolgte unter Anwendung der Guidelines International Network (GIN)-Checkliste für diagnostische Studien [4]. Die Daten wurden jeweils von zwei unabhängigen Bewerter*Innen extrahiert und dann abgeglichen.

Evaluierung der Literatur

Die Evaluierung der vorhandenen Literatur erfolgte entsprechend der Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM) – Levels of Evidence [5], siehe Tabelle 2. Dies wurde ebenfalls unabhängig von zwei Bewerter*Innen durchgeführt und anschließend konsentiert.

Tabelle 2: OCEBM Evidenzlevel

Level	Diagnose
1a	SR (mit Homogenität*) der Level 1 diagnostischen Studien; CDR† mit 1b Studien von verschiedenen klinischen Zentren
1b	Validierungs-**Kohortenstudie mit gutem††† Referenzstandard; oder CDR in einem klinischem Zentrum getestet
1c	Absolute SpPins und SnNouts††
2a	SR (mit Homogenität*) von Level >2 diagnostischen Studien
2b	Explorative** Kohortenstudie mit gutem††† Referenzstandard; CDR nach Derivation oder lediglich validiert bei einem Teil der Stichprobe§§§ oder Datenbank
2c	-
3a	SR (mit Homogenität*) von 3b und besseren Studien
3b	Nicht-konsequente Studie ; oder ohne konsistent angewendeten Referenzstandards
4	Fall-Kontrolle Studie , schlechte oder nicht unabhängige Referenzstandards
5	Expertenmeinung ohne kritische Analyse oder basiert auf physiologischer oder experimenteller Forschung oder "Grundprinzipien"

Users can add a minus-sign "-" to denote the level of that fails to provide a conclusive answer because: EITHER a single result with a wide Confidence Interval OR a Systematic Review with troublesome heterogeneity.

*mit Homogenität: systematischer Review ohne bedeutende Varianz (Heterogenität) in Bezug auf die Richtung und die Varianz der Ergebnisse zwischen einzelnen Studien. Nicht alle systematischen Reviews mit statistisch signifikanter Heterogenität müssen zwingend besorgniserregend sein und nicht alle besorgniserregenden Heterogenitäten müssen statistisch signifikant sein. Studien mit besorgniserregender Heterogenität sollten mit einem "-", am Ende des gewünschten Grades versehen werden.

**Validierungsstudien testen die Qualität eines spezifischen diagnostischen Tests basierend auf der vorher entwickelten Evidenz. Eine explorative Studie sammelt Informationen und untersucht alle Daten (z.B. mit einer Regressionsanalyse) um herauszufinden, welche Faktoren signifikant sind.

†CDR: Clinical Decision Rule (= Klinische Entscheidungsfindung. (Dies sind Algorithmen oder Punktesysteme, die zu einer prognostischen Schätzung oder einer diagnostischen Kategorie führen.)

††Eine "Absolute SpPin" ist ein diagnostisches Ergebnis dessen Spezifität so hoch ist, so dass ein Positives Ergebnis die Diagnose einschließt. Ein "Absolute SnNout" ist ein diagnostisches Ergebnis, dessen Sensitivität so hoch ist, so dass das negative Ergebnis die Diagnose ausschließt.

††† Gute Referenzstandards sind unabhängig vom Test und werden blind oder objektiv an allen Patienten angewandt. Schlechte Referenzstandards werden zufällig angewandt, sind aber dennoch vom Test unabhängig. Der Gebrauch nicht unabhängiger Referenzstandards (wenn der Test in der Referenz eingeschlossen ist oder wenn das Testen die Referenz beeinflusst) impliziert eine Level 4 Studie.

§§§Eine Validierung bei einem Teil der Stichprobe wird erreicht, wenn alle Informationen in einem Zweig gesammelt werden und dieser dann künstlich in Derivations- und Validierungsgruppe geteilt wird.

Auswahlkriterien und Literatursuche

Im folgenden Abschnitt werden für jede Schlüsselfrage die a priori festgelegten Kriterien für die Auswahl der Evidenz sowie die tatsächliche Anzahl der im jeweiligen Schritt ausgewählten Hits beschrieben.

Schlüsselfrage 1

Die Auswahlkriterien für Schlüsselfrage 1 bzgl. der Indikationen wurden mittels des PICO – Schemas festgelegt.

Patienten	<ul style="list-style-type: none">• Erwachsene und Kinder mit stattgehabter Unverträglichkeit definierter Morphe (makulo-papulöses Exanthem, SDRIFE, AGEP, DRESS, SJS/TEN, Immunkomplexvaskulitis, PPP, fixes AME, multiformes Exanthem) auf ein systemisch eingenommenes Medikament
Intervention	<ul style="list-style-type: none">• Epikutantest
Vergleich	<ul style="list-style-type: none">• Kontrollperson• orale Provokation• anderer Zeitpunkt (vor Aufbringen des Test)
Ergebnis	<ul style="list-style-type: none">• Elizitation spezifischer Hauterscheinungen

Die systematische Literatursuche zu **Schlüsselfrage 1** ergab insgesamt 3316 Hits, davon 337 Hits zu Epikutantestung bei Arzneimittelunverträglichkeit (**Drug Allergy**, Unverträglichkeit auf *systemisch* verabreichte Medikamente) und 179 Hits bei **AGEP**. Das Screening dieser 337 Hits im Volltext durch zwei unabhängige Bewerter*Innen (Dr. Burkhard Krefz/Dr. Petra Spornraft-Ragaller) identifizierte nach Entfernung von Dubletten gemeinsam 22 Arbeiten, zuzüglich 3 weiterer Arbeiten durch Entscheidung des dritten Bewerter, die den im Vorfeld festgelegten Auswahlkriterien entsprachen.

Arzneimittelunverträglichkeit

Nach Volltextprüfung dieser 25 Arbeiten wurden 8 Arbeiten ausgeschlossen, da es sich um Kasuistiken handelte oder die zur Abklärung stehende Reaktion auf topische Medikamentenanwendung eingetreten war oder die PICO Fragestellung darin nicht adressiert wurde. Weitere 5 Arbeiten wurden ausgeschlossen, da es sich entweder nur um einen Kommentar handelte, der Bezug zum Epikutantest fehlte oder zu den besagten Medikamentengruppen bereits eigenständige umfangreiche Leitlinien bestehen, z.B. Betalactamantibiotika, iodierter Kontrastmittel; siehe Anhang 2.

Zusätzlich flossen weitere 11 Publikationen aus der darin enthaltenen Sekundärliteratur zu speziellen Aspekten der Epikutantestung (spätere Ablesezeitpunkte bei Kontrastmitteln, Heparinen, Kortikosteroiden) ein, die ebenfalls der Volltextprüfung unterzogen wurden, und

drei thematisch relevante Guidelines, wovon zwei 2015 erschienen sind. Es konnte 26 Publikationen eingeschlossen werden, siehe Anhang_SF1a_Arzneimittelreaktionen.

Weitere Indikationen

Die systematische Literatursuche zu den übrigen in Schlüsselfrage 1 untersuchten Indikationen erbrachte insgesamt 2800 Hits, aus denen durch zwei unabhängige Bewerter (Priv. Doz. Dr. Detlef Becker/ Prof. Thomas Werfel) Untersuchungen extrahiert wurden, die i) den Nutzen des ECT für die Patienten*Innen in Bezug auf einen positiven Effekt auf den Verlauf des Krankheitsbildes oder wirtschaftliche und gesundheitsökonomische Aspekte beschreiben, sowie ii) kontrollierte prospektive Studien, in denen die diagnostische Qualität für den Nachweis des untersuchten Krankheitsbildes an einem Außenkriterium oder Goldstandard validiert wird. Im Title/Abstract Screening wurden 15 Hits eingeschlossen, final konnten 3 Studien ausgewertet werden. Eine Liste der ausgeschlossenen Studien findet sich im Anhang 2.

- i) Zum Nutzen des ECT für den individuellen Verlauf des allergischen Kontaktekzems sowie der wirtschaftlichen und gesundheitsökonomischen Aspekte wurden insgesamt 3 retrospektive Auswertungen von Patientenkollektiven eingeschlossen, die alle als aussagekräftig in Bezug auf die Fragestellung bewertet wurden (siehe Anhang_SF1b_weitere Indikationen). Des Weiteren waren der Gruppe eine Studie aus dem Bereich der Zahnmedizin (Raap et al. 2009) und zwei Consensus Paper (Schalock et al. 2011; Thomas et al. 2015) bekannt, die als aussagekräftig zusätzlich herangezogen worden.
- ii) Fünf Studien wurden im Volltext diskutiert, die den ECT mit den Ergebnissen des ROAT vergleichen, von denen keine eingeschlossen werden konnte. Der ROAT stellt kein Außenkriterium sensu strictu dar, sondern beschreibt Parameter wie Sensitivität und Spezifität der Testmethode in Bezug auf die Identifizierung der Sensibilisierung und daher in diesem Zusammenhang besprochen wird (Schlüsselfrage 3). Es zeigte sich vielmehr nach Sichtung der Abstracts, dass die überwältigende Mehrheit der Arbeiten den ECT per se als Goldstandard betrachten und seine Eignung nicht in Frage stellen. Die Gruppe kam zu dem Ergebnis, das auf Grund des sehr breiten Konsenses in der Literatur der ECT als diagnostische Methode zur Aufdeckung einer Kontaktsensibilisierung uneingeschränkt zu empfehlen ist. Zusätzliche Informationen finden sich im Anhang 2.

Schlüsselfrage 2

Die systematische Literatursuche zu **Schlüsselfrage 2** zu den Durchführungsmodalitäten ergab insgesamt 3021 Hits, davon 989 zur Expositionsdauer, 1134 zum Expositionsort und 898 zu den Ablesezeitpunkten des ECT. Das Screening dieser Hits erfolgte durch zwei unabhängige Bewerter*Innen (Priv.-Doz. Dr. Kristine Breuer/Priv.-Doz. Dr. Hagen Ott).

Expositionsdauer

Die Auswahlkriterien für *Schlüsselfrage 2 zur Expositionsdauer (24h versus 48h)* wurden mittels des PICO–Schemas festgelegt.

Patienten	<ul style="list-style-type: none">• Patienten mit V.a. allergisches Kontaktekzem
Intervention	<ul style="list-style-type: none">• Aufbringen von Allergenen der Standardreihe im ECT für 24 (vs. 48 Stunden) und 1. Ablesung nach 24/48 Stunden und 2. Ablesung später (72h/96h)
Vergleich	<ul style="list-style-type: none">• Expositionsdauer (48h)
Ergebnis	<ul style="list-style-type: none">• Outcome 1 =Häufigkeit fraglicher (?) bzw. irritativer (IR) und allergischer (+/+/+/++) Reaktionen nach Exposition für 24 vs- 48 Stunden bei der 72-Stunden-Ablesung.• Outcome 2 = Anteil der konkordanten Reaktionen bei Seitenvergleich (Rücken re und li) 24 vs. 48h Exposition bei Ablesung nach 72/96 Stunden:• Outcome 3 = Anteil an Crescendo-, Decrescendoreaktionen und Reaktionen, die positiv an Tag 2 und 3 sind von allen Reaktionen, die positiv an Tag 2 und /oder Tag 3 sind, jeweils Vergleich zwischen 24 und 48 Stunden Expositionsdauer.

Zur *Expositionsdauer (24 vs. 48 Stunden)* wurden elf passende Hits identifiziert und im Volltext gesichtet, zuzüglich zwei Arbeiten durch Sichten von Referenzlisten (Kalimo & Lamintausta 1984; Brasch et al. 1994). Sechs der gesichteten Volltextarbeiten wurden anhand der Auswahlkriterien eingeschlossen und in die Evidenztabelle (Anhang_SF2a_Expositionsdauer) aufgenommen. Die übrigen Arbeiten zeigten bei der Volltextsichtung keine geeigneten Informationen zur Fragestellung, siehe Anhang 3.

Expositionsort (=Applikationsort)

Die Auswahlkriterien für *Schlüsselfrage 2 zum Expositionsort* wurden mittels des PICO–Schemas festgelegt.

Patienten	<ul style="list-style-type: none">• Patienten mit vorbekannter Sensibilisierung
Intervention	<ul style="list-style-type: none">• Aufbringen des vorbekannten Allergens im Bereich unterschiedlicher Testlokalisationen• Bestimmung der Stärke der Testreaktionen mittels visueller Ablesung• Quantifizierung der kutanen Inflammation mit Doppler-Flussmessung
Vergleich	<ul style="list-style-type: none">• unterschiedliche Testlokationen

Ergebnis	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Anzahl positiver Testreaktionen an unterschiedlichen Testlokalisationen • Vergleich der Stärke der Testreaktionen.
----------	---

Zum Expositionsort wurde ein passender Hit im Titel/Abstract Screening identifiziert. Zuzüglich wurden vier Arbeiten durch die Sichtung von Referenzlisten in diesem Schritt eingeschlossen (Ashworth et al. 1986; Lindelöf 1992; Memon & Friedmann 1996; Simonetti et al. 1998). Letztendlich konnten vier der fünf gesichteten Volltextarbeiten eingeschlossen werden (siehe Anhang_SF2b_Expositionsort). Die verbliebene Arbeit zeigte bei der Volltextsichtung keine geeigneten Informationen zur Fragestellung (Ashworth et al. 1986).

Ablesezeitpunkt

Die Auswahlkriterien für Schlüsselfrage 2 zum Ablesezeitpunkt wurden mittels des PICO-Schemas festgelegt.

Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit v.a. allergisches Kontaktekzem
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Aufbringen von Allergenen der Standardreihe im ECT für 48 Stunden und Ablesung nach 48 Stunden und später (72h/ 96h)
Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • Nicht zutreffend
Ergebnis	<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Reaktionen, die negativ bei 48 Stunden-Ablesung und positiv bei 72-Stunden-Ablesung / 96-Stunden-Ablesung sind (von allen Reaktionen, die positiv bei 72-Stunden- und/oder 96-Stundenablesung sind.)

Zu den Ablesezeitpunkten wurden 35 thematisch passende Title/Abstract identifiziert, zuzüglich einer Arbeit, die mittels Referenzlistenscreening identifiziert werden konnte (Koch & Bahmer 1999). Insgesamt konnte 18 Studien eingeschlossen werden (siehe Anhang_SF2c_Ablesezeitpunkt). Die übrigen Arbeiten zeigten bei der Volltextsichtung keine geeigneten Informationen zur Fragestellung, siehe Anhang 3.

Schlüsselfrage 3

Die systematische Literatursuche zu Schlüsselfrage 3 zur Aussagekraft des ECT (Sensitivität, Spezifität im Allgemeinen und allergenbezogen) ergab insgesamt 1961 Hits, die durch zwei unabhängige Bewerter (Priv.-Doz. Dr. Heinrich Dickel/Prof. Wolfgang Uter) gesichtet wurden. Davon wurden 1927 Titel/Abstracts als nicht thematisch relevant ausgesondert und 34 Publikationen in die Volltextprüfung einbezogen. Insgesamt wurden 27

Studien eingeschlossen, die den u.g. Auswahlkriterien entsprachen. Die sieben im Volltext-Screening ausgeschlossenen Studien sind im Anhang 4 aufgelistet.

Sensitivität und Spezifität verglichen mit Anwendungstest (ROAT)

Für diesen Themenkomplex konnten 21 Studien einbezogen werden, siehe

Anhang_SF3a_ROATvsAnamnese.

Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die wegen Verdacht auf eine Spättyp-Sensibilisierung epikutan getestet wurden
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Epikutantestung mit dem individuell als indiziert erachteten Allergenspektrum (das kurz beschrieben wird) unter Verwendung von 48h Expositionsdauer, aber jedweden Kammern und Pflastern und auch ggf. dem TRUE Test
Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • "Außenkriterium" Anwendungstests
Ergebnis	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV – entweder von Autoren angegeben, oder aus den numerischen Angaben selbst berechnet.

Sensitivität und Spezifität eines Mixes verglichen mit dessen Einzelbestandteilen

Es konnte eine Studie eingeschlossen werden, siehe Anhang_SF3b_Mix.

Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die wegen Verdacht auf eine Spättyp-Sensibilisierung epikutan mit einem Mix und dessen Aufschlüsselung getestet wurden.
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Epikutantest mit einem Mix.
Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • Reaktion auf dessen Einzelbestandteile.
Ergebnis	<ul style="list-style-type: none"> • Sensitivität, Spezifität, PPV, NPV – entweder von Autoren angegeben, oder aus den numerischen Angaben selbst berechnet.

Synchrone Reproduzierbarkeit bei doppelter Allergenapplikation

Hier konnte sechs Publikationen eingeschlossen werden, siehe Anhang-SF3c_sync.

Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die wegen Verdacht auf eine Spättyp-Sensibilisierung epikutan getestet wurden.
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Epikutantestung mit dem individuell als indiziert erachteten Allergenspektrum (das kurz beschrieben wird) unter Verwendung von 48h Expositionsdauer, aber jedweden Kammern und Pflastern und auch ggf. dem TRUE Test.
Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • zeitgleiche (Doppel-)Epikutantestung mit den gleichen Allergenen, Kammern und Pflastern wie unter „I“.
Ergebnis	<ul style="list-style-type: none"> • Anteile von Reproduzierbarkeit, kappa Koeffizient, sofern angegeben oder aus den numerischen Angaben in der Publikation berechenbar.

Schlüsselfrage 4

Die systematische Literatursuche zu Schlüsselfrage 4 zur Aussagekraft des ECT

(Zyklusabhängigkeit) ergab insgesamt 71 Hits, die durch zwei unabhängige Bewerter*Innen

(Prof. Andrea Bauer/Prof. Elke Weisshaar) entsprechend den u.g. Auswahlkriterien gesichtet

wurden. Diskrepanzen wurden mittels Diskussion und ggf. unter Einbeziehung eines dritten

Reviewers gelöst (Prof. Thomas Werfel). Im 1. Schritt wurden alle 71 Titel/Abstract gescreent und 12 davon in die Volltextprüfung einbezogen. Durch Recherche in Literaturlisten der Volltextarbeiten wurden keine weiteren Arbeiten zum Thema zusätzlich identifiziert. Sechs der Arbeiten waren thematisch für die Fragestellung ungeeignet und wurden ausgeschlossen, Anhang 5. Die verbliebenen sechs Arbeiten wurden eingeschlossen, siehe Anhang_SF4_ Zyklusabhängigkeit.

Zyklusabhängigkeit

Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die wegen Verdacht auf eine Spättyp-Sensibilisierung epikutan getestet wurden.
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Epikutantest in der prämenstruellen Phase.
Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • Epikutantest in der postmenstruellen Phase.
Ergebnis	<ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in der Reproduzierbarkeit oder Auslöseschwelle.

Schlüsselfrage 5

Die systematische Literatursuche zu Schlüsselfrage 5 (Beeinflusst die Einnahme u.g. Medikamente das Epikutantestergebnis?) ergab 329 Hits, dessen Title/Abstracts von jeweils zwei Kollegen*Innen angeschaut wurden (Prof. Axel Schnuch/Prof. Andrea Bauer oder Prof. Axel Schnuch/Prof. Elke Weisshaar). Von diesen wurden 19 als möglicherweise relevant anhand der u.g. Kriterien ausgewählt. Weitere 30 Arbeiten wurden konsentiert von den Bewerter*Innen aus der persönlichen Datenbank von Prof. Schnuch zur Volltext-Analyse ausgewählt und weitere vier wurden durch die Durchsicht der Referenzlisten identifiziert (gesamt 53). Davon wurden 37 extrahiert und in die Evidenztabelle aufgenommen, siehe Anhang_SF5. Es waren 16 Volltexte ausgeschlossen worden (siehe Anhang 6). Zudem wurden weitere 7 Arbeiten aufgrund von methodischen Besonderheiten oder inhaltlicher Abweichung von der Fragestellung nicht im LL-Text verwendet (rot markiert).

Medikamenteneinnahme

Patienten	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten, die wegen Verdacht auf eine Spättyp-Sensibilisierung epikutan getestet wurden. • <i>Medikamente:</i> Antihistaminika; syst. Glukokortikoide; Mycophenolat-Mofetil (Cellcept®); Cyclosporin; Azathioprin; Methotrexat; Alitretinoin/Acitrein/Isotretinoin; ACE Hemmer; Opiode; Etanercept; Adalimumab; Infliximab; topische Glukokortikoide; Calcineurininhibitoren
Intervention	<ul style="list-style-type: none"> • Epikutantest unter Medikamenteneinnahme/-anwendung.
Vergleich	<ul style="list-style-type: none"> • Epikutantest ohne Medikamenteneinnahme/-anwendung.
Ergebnis	<ul style="list-style-type: none"> • Unterschiede in der Reproduzierbarkeit oder Auslöseschwelle.

Schlüsselfrage 6

Die systematische Literatursuche zur Schlüsselfrage 6 (Welche Risiken und Nebenwirkungen bestehen bei der Durchführung eines Epikutantests?) ergab 1464 Hits. Die Bearbeitung erfolgte durch zwei unabhängige Bewerter*Innen (Prof. Vera Mahler/Prof. Axel Schnuch). Im Title/Abstract Screening wurden anhand der Auswahlkriterien 21 zur Fragestellung passende Arbeiten identifiziert. Zusätzlich flossen vier Publikationen (Hillen et al. 2006; Kanerva et al. 1992; Paulsen et al. 2001; Vigan et al. 1997) zur aktiven Sensibilisierung aus manueller Suche ein. Diese 25 Arbeiten gingen in die Volltextprüfung ein und es wurden alle 25 Arbeiten eingeschlossen, siehe Anhang_SF6.

Risiken

Patienten	• Erwachsene oder Kinder.
Intervention	• Patch test oder Photo Patch test mit Haptenen.
Vergleich	• (ohne Vergleichsgruppe; vorher-nachher Vergleich)
Ergebnis	• durch den Epikutantest induzierte unerwünschte Nebenwirkungen.

Formulierung der Empfehlungen und Vergabe von Evidenzleveln und / oder Empfehlungsgraden

Die Textentwürfe der Leitlinienkapitel wurden durch die jeweiligen Autoren ausgearbeitet und der Leitliniengruppe zur Kenntnisnahme und Kommentierung per Email vorgelegt. Die Empfehlungsentwürfe der Leitlinienkapitel wurden durch die Mitglieder der Leitlinienkommission im Rahmen von sechs moderierten Arbeitstreffen (am 12.3.2013, 21.1.2014, 16.2.2016, 25.4.2016, 4.7.2016, 5.9.2016) basierend auf der vorliegenden Evidenz ausgearbeitet und diskutiert. Die Formulierung von Empfehlungen erfolgte gemäß AWMF-Regelwerk basierend auf den Evidenzleveln nach OCEBM der bewerteten Studien. Als Kriterien bei der Graduierung (Empfehlungsgrad) der Empfehlungen flossen entsprechend den Vorgaben der AWMF neben der identifizierten Evidenz zusätzlich die Konsistenz der Studienergebnisse, klinische Relevanz der Endpunkte und Effektstärken, Nutzen-Risiko-Verhältnis, rechtliche, ökonomische und ethische Erwägungen, Patientenpräferenzen, Anwendbarkeit und Umsetzbarkeit in die Formulierung der Empfehlungen ein. In die Bewertung floss grundsätzlich die Effektivität einer Maßnahme ein im Vergleich zu den möglicherweise entstehenden Nebenwirkungen oder Belastungen für den Patienten sowie den Kosten der Maßnahme. Den Nebenwirkungen des Epikutantests ist ein eigenes evidenzbasiertes Kapitel gewidmet (Schlüsselfrage 6).

Empfehlungsstärken, Wording und Symbolik

Die Darlegung der Qualität der Evidenz (Evidenzlevel) drückt dabei die Belastbarkeit der Studienergebnisse und damit das Ausmaß an Sicherheit / Unsicherheit des Wissens aus. Die Darlegung der Empfehlungsgrade ist Ausdruck des Ergebnisses der Abwägung erwünschter bzw. unerwünschter Konsequenzen alternativer Vorgehensweisen. Dies kann dazu führen, dass Evidenz- und Empfehlungsstärken in begründeten Fällen voneinander abweichen können.

Eine Darstellung der Wortwahl und Symbolik der Empfehlungsstärken ist in der folgenden Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3: Empfehlungsstärken – Wortwahl und Symbolik

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

In Text der Leitlinie werden alle Empfehlungen durch Boxen hervorgehoben. Es wird immer die Konsensstärke sowie der Empfehlungsgrad angegeben. Die Evidenzgrundlage im Falle von evidenz- und konsensusbasierten Empfehlungen wird jeweils eindeutig unterhalb der Box zitiert, Beispiel siehe unten.

Empfehlung	Stärke	Zustimmung
TEXT	Angabe der Empfehlungsstärke , siehe Tabelle 3	In %, laut Tabelle 4

Evidenzgrundlage: Referenzen

Jedes Kapitel verweist eindeutig auf die zu beantwortende Schlüsselfrage.

Generierung der Empfehlungen/ Konsensuskonferenz

Die Konsentierung der Empfehlungen und Kernaussagen wurde durch eine repräsentative, interdisziplinäre Expertengruppe im Rahmen eines strukturierten, nominalen Gruppenprozesses während der Konsensuskonferenz am 05.09.2016 durchgeführt. Der strukturierte Konsensfindungsprozess wurde durch Prof. Dr. med. Alexander Nast (AWMF Leitlinienberater) moderiert. Nach Präsentation der zu konsentierenden Empfehlungen wurde der Entwurf von jedem Gruppenmitglied kommentiert. Abweichende Vorschläge wurden notiert. Es folgten die Schritte Reihendiskussion, Vorherabstimmung, Debattieren/Diskutieren sowie die endgültige Abstimmung. Jedes Mitglied der Expertengruppe hatte jeweils eine Stimme. Das detaillierte Abstimmungsprotokoll kann auf Wunsch bei der Projektkoordinatorin V. Mahler eingesehen werden.

Die Konsensstärke wurde vorab festgelegt (siehe Tabelle 4, anhand AWMF-Regelwerk).

Tabelle 4: Konsensusstärke

Klassifikation der Konsensusstärke	
Starker Konsens	Zustimmung von > 95 % der Teilnehmer*Innen
Konsens	Zustimmung von > 75 - 95 % der Teilnehmer*Innen
Mehrheitlich Zustimmung	Zustimmung von > 50 - 75 % der Teilnehmer*Innen
Kein Konsens	Zustimmung von < 50 % der Teilnehmer*Innen

Es wurde generell ein starker Konsens (> 95% Zustimmung) angestrebt. Wenn dieser auch nach Diskussion nicht erreicht werden konnte, erfolgte eine Verabschiedung mit Konsens (> 75% Zustimmung). Alle Empfehlung konnten mit „Konsens/starkem Konsens“ verabschiedet werden. Die entsprechenden Konsensstärken wurden dokumentiert.

Die Zusammenfassung der Interessenskonflikte findet sich im Anhang 7. Diese wurden zu Beginn der Konferenz diskutiert und abgesehen von Heinrich Dickel, der einen Interessenskonflikt bzgl. des Abriss-Epikutantests (Kapitel 10) angab und demzufolge bei den entsprechenden Empfehlungen nicht zustimmte, gab es keine weiteren relevanten Interessenkonflikte (mehr Informationen dazu, siehe Langfassung der Leitlinie).

Externen Begutachtung, Pilotierung und Verabschiedung

Eine Pilottestung erfolgte vom 5.9.2016- 5.8.2017 durch die Mitglieder des Leitliniengremiums im Rahmen ihrer klinischen Tätigkeit in Klinik und Praxis unter Einbindung ihrer Mitarbeiter*innen. Die Rückmeldungen zur Brauchbarkeit, Praktikabilität und Akzeptanz aus der Anwendergruppe zeigte eine gute Praxistauglichkeit.

Externe Begutachtung

Die Leitlinie wurde nach Fertigstellung dem Peer-Review-Verfahren durch die 2 + 2 Kommission der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BvDD) unterzogen als auch von unabhängigen Experten folgender Fachgesellschaften bzw. Verbände begutachtet: ABD, ÄDA, DGAKI, DGAUM, GPA.

Verabschiedung durch die Vorstände der herausgebenden Fachgesellschaften/ Organisationen

Am 20.03.2019 wurde das Leitlinienmanuskript von der 2 + 2 Kommission der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) und des Berufsverbandes der Deutschen Dermatologen (BvDD) formal angenommen. Die Annahme durch die weiteren mitwirkenden Fachgesellschaften ABD, ÄDA, DGAKI, DGAUM, GPA erfolgte am 30.01.2019.

Aktualisierungsverfahren

Aufgrund des ständigen Fortschritts des medizinischen Wissens bedürfen Leitlinien einer kontinuierlichen Aktualisierung. Die vorliegende Leitlinie hat eine Gültigkeit bis zum 31.12.2021. Unter Berücksichtigung der bis zu diesem Zeitpunkt neu erschienenen Literatur wird im Vorfeld eine Aktualisierung vorbereitet. Über die Notwendigkeit der Neubearbeitung der einzelnen Kapitel im Rahmen eines Updates der Literatur entscheidet die Expertengruppe. Entscheidende Kriterien hierzu sind: 1) Vorliegen von neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen, die eine Revision der Empfehlungen erfordern 2) Vorliegen neuer gesetzlicher Vorschriften, die eine Revision der Empfehlungen erfordern 3) Vorliegen veränderter patientenorientierter Daten zur Sicherheit einzelner Testallergene.

Die Koordination des Updates erfolgt durch V. Mahler und A. Nast.

12.7.2021: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 19.3.2024

Referenzen:

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) - Ständige Kommission Leitlinien. AWMF-Regelwerk „Leitlinien“. 1. Auflage 2012. Verfügbar: <http://www.awmf.org/leitlinien/awmf-regelwerk.html>. 2012; letzter Zugriff: 12.11.2018.
2. Brockow K, Przybilla B, Aberer W, Bircher AJ, Brehler R, Dickel H, Fuchs T, Jakob T, Lange L, Pflutzner 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 (OGAI), 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 journal international*. 2015; 24: 94-105.
3. Schnuch A, Aberer W, Agathos M, Becker D, Brasch J, Elsner P, Frosch P, 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). *JDDG*. 2008; 6: 770-75.
4. Template for diagnostic studies - Evidence tables working group. <http://www.g-i-n.net/search?type=basic&SearchableText=evidence+table>. 2009.
5. Bob Phillips CB, Dave Sackett, Doug Badenoch, Sharon Straus, Brian Haynes, Martin Dawes since November 1998. Updated by Jeremy Howick March 2009. Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence. 2009.

Anhang 1 systematische Literaturrecherche
Exemplarisch für MEDLINE

	a) MEDLINE: Suche vom 8.1.2014
1	Randomized Controlled Trials as Topic/
2	randomized controlled trial/
3	Random Allocation/
4	Double-Blind Method/
5	Single Blind Method/
6	clinical trial/
7	clinical trial, phase I.pt.
8	clinical trial, phase II.pt.
9	clinical trial, phase III.pt.
10	clinical trial, phase IV.pt.
11	controlled clinical trial.pt.
12	randomized controlled trial.pt.
13	multicenter study.pt.
14	clinical trial.pt.
15	exp Clinical Trials as topic/
16	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15
17	(clinical adj trial\$.tw.
18	((singl\$ or doubl\$ or treb\$ or tribl\$) adj (blind\$3 or mask\$3)).tw.
19	Placebos/
20	placebo\$.tw.
21	randomly allocated.tw.
22	(allocated adj2 random\$.tw.
23	17 or 18 or 19 or 20 or 21 or 22
24	Comparative Study/
25	16 or 23 or 24
26	case report.tw.
27	letter/
28	historical article/
29	26 or 27 or 28
30	25 not 29

	Schlüsselfrage 1
31	exp Patch Tests/
32	"patch* test*".ab,ti.
33	"epicutane* test*".ab,ti.
34	31 or 32 or 33
35	exp Dermatitis, Contact/
36	"contact* dermatit*".ab,ti.
37	"contact* eczem*".ab,ti.
38	35 or 36 or 37
39	"airborn* dermatit*".ab,ti.
40	"airborn* contact* dermatit*".ab,ti.
41	"airborn* eczem*".ab,ti.
42	"airborn* contact* eczem*".ab,ti.
43	39 or 40 or 41 or 42
44	exp Dermatitis, Occupational/
45	"occupatio* dermatit*".ab,ti.
46	"occupatio* contact* dermatit*".ab,ti.
47	"occupatio* eczem*".ab,ti.
48	"occupatio* contact* eczem*".ab,ti.
49	44 or 45 or 46 or 47
50	"system* contact* dermatit*".ab,ti.
51	"system* contact* eczem*".ab,ti.
52	50 or 51
53	"protei* contact* dermatit*".ab,ti.
54	"protei* contact* eczem*".ab,ti.
55	53 or 54
56	exp Dermatitis, Atopic/
57	"atopic* dermatit*".ab,ti.
58	"atopic* contact* dermatit*".ab,ti.
59	"atopic* eczem*".ab,ti.
60	"atopic* contact* eczem*".ab,ti.
61	56 or 57 or 59
62	exp Drug Hypersensitivity/

63	"drug* hypersensitiv*".ab,ti.
64	exp Drug Eruptions/
65	"drug* eruptio*".ab,ti.
66	"dermatit* medicament*".ab,ti.
67	"drug* allerg*".ab,ti.
68	62 or 63 or 64 or 65 or 66 or 67
69	exp Acute Generalized Exanthematous Pustulosis/
70	"acut* general* exanthem* pustulos*".ab,ti.
71	AGEP.ab,ti.
72	"pustula* drug* eruptio*".ab,ti.
73	"toxi* pustuloderm*".ab,ti.
74	69 or 70 or 71 or 72 or 73
75	exp Vasculitis/
76	"vasculit*".ab,ti.
77	75 or 76
78	exp "Prostheses and Implants"/
79	"prothes*".ab,ti.
80	"prothes*".ab,ti.
81	"metal* implant*".ab,ti.
82	exp Dental Restoration, Permanent/
83	exp Dental Restoration, Temporary/
84	"denta* restoratio*".ab,ti.
85	"denta* filling*".ab,ti.
86	78 or 79 or 80 or 81 or 82 or 83 or 84 or 85
87	exp Dermatitis, Photoallergic/
88	"photoallerg* dermatit*".ab,ti.
89	"photoallerg* contact* dermatit*".ab,ti.
90	"photoallerg* eczem*".ab,ti.
91	"photoallerg* contact* eczem*".ab,ti.
92	"photo* contact* allerg*".ab,ti.
93	exp Ultraviolet Rays/
94	"ultraviolet*".ab,ti.
95	"ultra-violet*".ab,ti.

96	"ultra* violet*".ab,ti.
97	uv.ab,ti.
98	exp Radiation-Sensitizing Agents/
99	"sensitize*".ab,ti.
100	94 or 95 or 96 or 97
101	99 and 100
102	"radiatio* sensitize*".ab,ti.
103	87 or 88 or 89 or 90 or 91 or 92 or 93 or 94 or 95 or 96 or 97 or 98 or 101 or 102
104	Leg Ulcer/
105	"leg* ulce*".ab,ti.
106	"ulcu* cruri*".ab,ti.
107	"venou* ulce*".ab,ti.
108	"stasi* ulce*".ab,ti.
109	"stasi* dermatit*".ab,ti.
110	"stasi* eczem*".ab,ti.
111	104 or 105 or 106 or 107 or 108 or 109 or 110
	Schlüsselfrage 2
112	"applicatio* time*".ab,ti.
113	"applicatio* duratio*".ab,ti.
114	"require* time*".ab,ti.
115	"require* duratio*".ab,ti.
116	"exposur* time*".ab,ti.
117	"exposur* duration*".ab,ti.
118	"time* point*".ab,ti.
119	"hour*".ab,ti.
120	"day*".ab,ti.
121	"schedule*".ab,ti.
122	112 or 113 or 114 or 115 or 116 or 117 or 118 or 119 or 120 or 121
123	"applicatio* area*".ab,ti.
124	"exposur* area*".ab,ti.
125	"skin* area*".ab,ti.
126	exp Arm/
127	"arm*".ab,ti.

128	exp Leg/
129	"leg*".ab,ti.
130	exp Back/
131	"back*".ab,ti.
132	"trunk*".ab,ti.
133	"localisatio*".ab,ti.
134	"locatio*".ab,ti.
135	123 or 124 or 125 or 126 or 127 or 128 or 129 or 130 or 131 or 132 or 133 or 134
	Schlüsselfrage 4
136	exp Menstruation/
137	"menstruatio*".ab,ti.
138	exp Menstrual Cycle/
139	"menstrua* cycl*".ab,ti.
140	"menstrua* period*".ab,ti.
141	"mense*".ab,ti.
142	"menorrhoea*".ab,ti.
143	"menorrhoea*".ab,ti.
144	136 or 137 or 138 or 139 or 140 or 141 or 142 or 143
	Schlüsselfrage 5
145	exp Histamine Antagonists/
146	"histamin* antagonist*".ab,ti.
147	"antihistamin*".ab,ti.
148	"anti-histamin*".ab,ti.
149	exp Glucocorticoids/
150	"glucocort*".ab,ti.
151	exp Steroids, Fluorinated/
152	"fluorinat* steroid*".ab,ti.
153	"mycophenolat* mofeti*".ab,ti.
154	"cellcept*".ab,ti.
155	exp Cyclosporine/
156	"ciclosporin*".ab,ti.
157	"cyclosporin*".ab,ti.
158	"CSA".ab,ti.

159	exp Azathioprine/
160	"azathioprin*".ab,ti.
161	exp Methotrexate/
162	"methotrexat*".ab,ti.
163	MTX.ab,ti.
164	"alitretinoin*".ab,ti.
165	exp Acitretin/
166	"acitretin*".ab,ti.
167	exp Isotretinoin/
168	"isotretinoin*".ab,ti.
169	exp Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors/
170	"angiotensi* convert* enzym* inhibit*".ab,ti.
171	"ace inhibit*".ab,ti.
172	exp Perindopril/
173	"perindopril*".ab,ti.
174	exp Captopril/
175	"captopril*".ab,ti.
176	exp Enalapril/
177	"enalapril*".ab,ti.
178	exp Lisinopril/
179	"lisinopril*".ab,ti.
180	exp Ramipril/
181	"ramipril*".ab,ti.
182	exp Morphine/
183	"morphi*".ab,ti.
184	exp Codeine/
185	"codein*".ab,ti.
186	exp Buprenorphine/
187	"buprenorphin*".ab,ti.
188	exp Tramadol/
189	"tramadol*".ab,ti.
190	"opiod*".ab,ti.
191	"etanercept*".ab,ti.

192	"adalimumab*".ab,ti.
193	"Infliximab*".ab,ti.
194	"calcineuri* inhibit*".ab,ti.
195	145 or 146 or 147 or 148 or 149 or 150 or 151 or 152 or 153 or 154 or 155 or 156 or 157 or 158 or 159 or 160 or 161 or 162 or 163 or 164 or 165 or 166 or 167 or 168 or 169 or 170 or 171 or 172 or 173 or 174 or 175 or 176 or 177 or 178 or 179 or 180 or 181 or 182 or 183 or 184 or 185 or 186 or 187 or 188 or 189 or 190 or 191 or 192 or 193 or 194
196	30 and 34 and 38
197	34 and 43
198	30 and 34 and 49
199	34 and 52
200	34 and 55
201	30 and 34 and 61
202	30 and 34 and 68
203	34 and 74
204	34 and 77
205	30 and 34 and 86
206	30 and 34 and 103
207	34 and 111
208	30 and 34 and 122
209	30 and 34 and 135
210	34 and 144
211	30 and 34 and 195
212	exp Cohort Studies/
213	exp case-control studies/
214	exp Cross-Sectional Studies/
215	exp case reports/
216	"case* serie*".ab,ti.
217	212 or 213 or 214 or 215 or 216
218	30 or 217
	Schlüsselfrage 3
219	exp "reproducibility of results"/
220	"reproducibilit*".ab,ti.
221	"reliabilit*".ab,ti.

222	"validit*".ab,ti.
223	exp "Sensitivity and Specificity"/
224	"specifi*".ab,ti.
225	"sensitivit*".ab,ti.
226	"predictiv* value*".ab,ti.
227	"accurac*".ab,ti.
228	219 or 220 or 221 or 222 or 223 or 224 or 225 or 226 or 227
	Schlüsselfrage 6
229	"advers* event*".ab,ti.
230	"advers* reaction*".ab,ti.
231	"side effect*".ab,ti.
232	"side action*".ab,ti.
233	"secondar* action*".ab,ti.
234	"secondar* effect*".ab,ti.
235	exp risk/
236	"risk*".ab,ti.
237	229 or 230 or 231 or 232 or 233 or 234 or 235 or 236
238	218 and 34 and 228
239	218 and 34 and 237
	Schlüsselfrage 2 (nachträgliche Recherche am 11.2.2014)
240	"read*".ab,ti.
241	"occlusio* time*".ab,ti.
242	240 or 241
243	34 and 242

Anhang 2: Ausgeschlossen Volltexte Schlüsselfrage 1

Arzneimittelnunverträglichkeit:

- Barbaud A. [Drug patch tests in the investigation of cutaneous adverse drug reactions]. *Ann Dermatol Venereol* 2009; 136:635-44.
- Mashiah J and Brenner S. A systemic reaction to patch testing for the evaluation of acute generalized exanthematous pustulosis. *ArchDermatol* 2003; 139:1181-3.
- Barbaud A. [The use of skin testing in the investigation of toxidermia: from pathophysiology to the results of skin testing]. *Therapie* 2002; 57:258-62.
- Aquino MR, Sher J, Fonacier L. Patch testing for drugs. *Dermatitis* 2013; 24:205-214.
- Liippo J, Lammintausta K. Positive patch test reactions to gentamicin show sensitization to aminoglycosides from topical therapies, bone cements, and from systemic medication. *Contact Dermatitis* 2008; 59:268-72.
- Romano A, et al. Diagnosing hypersensitivity reactions to cephalosporins in children. *Pediatrics* 2008; 122:521-7.
- Alvarez-Perea A, et al. Hypersensitivity to topical drugs in an allergy unit. *J Allergy Clin Immunology* 2010; 125(2):AB155, Abstract 609.
- Wohrl S, Vigl K, Stingl G. Patients with drug reactions - Is it worth testing? *Allergy* 2006; 61:928-934.
- Tomas M, et al. Hypersensitivity reactions to opioids. *Allergy* 2010; 65:250 (Abstract 634) (keine Quelldaten verfügbar)
- Torres MJ, et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy* 2012; 67:929-35. (Guideline vorhanden)
- Torres MJ, et al. Skin test evaluation in nonimmediate allergic reactions to penicillins. *Allergy* 2004; 59:219-24. (Guideline vorhanden, zu Penizillin umfangreiche Literatur, dass Auswahl arbiträr wäre)
- Kanny G, et al. T cell mediated reactions to iodinated contrast media: evaluation by skin and lymphocyte activation test. *J Allergy Clin Immunol* 2005;115:179-85. (Guideline für jodhaltige KM vorhanden, außerdem kein unmittelbarer Bezug zur Indikation des Epikutantests)
- Barbaud A, et al. Systemic cutaneous adverse drug reactions to corticoids. *Contact Dermatitis* 2010; 63:22 (Abstract FS5.05) (Guideline vorhanden, zu Kortikosteroiden umfangreiche Literatur, dass Auswahl arbiträr wäre)

Weitere Indikationen:

- Zaghi D, Maibach HI. Quantitative relationships between patch test reactivity and use test reactivity: An overview Cutaneous and Ocular. *Toxicology* 2008; 27:241-248.
- Schnuch A, et al. Quantitative patch and repeated open application testing in hydroxyisohexyl 3-cyclohexene carboxaldehyde sensitive-patients. *Contact Dermatitis* 2009; 61:152-62.
- Krasteva M, et al. Contact sensitivity to hair dyes can be detected by the consumer open test. *Eur J Dermatol* 2002; 12:322-6.

- Hauksson I, et al. Skin care products containing low concentrations of formaldehyde cannot be safely used in formaldehyde-allergic patients with irritant dermatitis. *Dermatitis* 2013; 24:7.
- Hauksson I, et al. Clinically relevant contact allergy to formaldehyde may be missed by testing with formaldehyde 1.0%. *Br J Dermatol* 2011; 164:568-72.
- Gruvberger B, et al. Repeated open application test with methyldibromo glutaronitrile, a multicentre study within the EECDRG. *Contact Dermatitis* 2005; 52:19-23.
- Frosch PJ, et al. Patch testing with a new fragrance mix - reactivity to the individual constituents and chemical detection in relevant cosmetic products. *Contact Dermatitis* 2005; 52:216-25.
- Frosch PJ, et al. Chloromethylisothiazolone/methylisothiazolone (CMI/MI) use test with a shampoo on patch-test-positive subjects. Results of a multicentre double-blind crossover trial. *Contact Dermatitis* 1995; 32:210-7.
- Fischer LA, Johansen JD, Menne T. Methyldibromoglutaronitrile allergy: relationship between patch test and repeated open application test thresholds. *Br J Dermatol* 2008; 159:1138-43.
- Fischer LA, Johansen JD, Menne T. Nickel allergy: relationship between patch test and repeated open application test thresholds. *Br J Dermatol* 2007; 157:723-9.
- Bruze M, et al. Deodorants: an experimental provocation study with cinnamic aldehyde. *J Am Acad Dermatol* 2003; 48:194-200.
- Rajagopalan R, et al. The use of decision-analytical modelling in economic evaluation of patch testing in allergic contact dermatitis. *Pharmacoeconomics* 1998; 14:79-95.

Folgende Zusatzinformationen wurden zu den geprüften Indikationen gewonnen und leisten einen Beitrag zur Qualitätssicherung im Rahmen dieser Leitlinie:

- Die Anwendung des ECT zur Differentialdiagnose anderer Ekzemerkrankungen unterscheidet sich nicht grundsätzlich von der Abklärung des allergischen Kontaktekzems als primärer Verdachtsdiagnose. Es werden Sensibilisierungen nachgewiesen, deren Interpretation in der klinischen Gesamtschau und im Abgleich mit konkurrierenden Ursachen eines Ekzems erfolgen muss. Der ECT ist im Rahmen der Differentialdiagnose nicht-allergischer Ekzemerkrankungen in der Literatur ein Standardverfahren, das wie beim allergischen Kontaktekzem unter vielfältigsten Fragestellungen als Methode verwendet wird.
- In der klinischen Praxis ist die Abklärung von Beschwerden durch zahnprothetische Materialien eine häufige Fragestellung. Abgesehen von in vitro Verfahren, die gesondert zu bewerten sind, ist der ECT auch in diesem Zusammenhang die Standardmethode. Zu betonen ist allerdings, dass eine Aussage nur bei Vorliegen entzündlicher Reaktion der Mundschleimhaut oder Lippen möglich ist, also Symptome einer Kontaktstomatitis bestehen. Sensorische, neurologische, vegetative oder funktionelle Beschwerden, die aus subjektiver Sicht der Patienten mit zahnprothetischen Materialien im Mundraum assoziiert werden, lassen sich nicht mit dem ECT sinnvoll abklären. Hier ist die kritische Auseinandersetzung mit der Relevanz einer Reaktion von großer Bedeutung. Es wird eine besonders aussagekräftige Arbeit für das typische Spektrum der Reaktionen und die Grundprinzipien der diagnostischen Vorgehensweise zitiert, die außerhalb der systematischen Suche per Handsuche in Pubmed identifiziert wurde.
- Intoleranzreaktionen gegen Implantatmaterialien werden zunehmend auch mit dem ECT untersucht. Die Literatur bezweifelt nicht die Fähigkeit des Tests eine

Sensibilisierung an sich nachzuweisen. Die Relevanzbewertung und die daraus gezogenen Konsequenzen für die klinische Versorgung sind allerdings diskrepant. Die Gruppe empfiehlt hier die Anlehnung an 2 Übersichten auf der Basis des Expertenkonsenses.

- Sowohl zum Nachweis der Verursachung unspezifischer soforttypallergischer, vegetativer, neurologischer oder internistischer Beschwerdebilder durch eine Kontaktsensibilisierung als auch der Vorhersage einer in der Zukunft möglicherweise eintretenden Sensibilisierung wird der ECT von der Gruppe als Methode nicht empfohlen. Aus pathogenetischer Sicht ist dies nicht möglich, die gesichtete Literatur bietet hierfür keine plausible Evidenz.

Anhang 3: Ausgeschlossene Volltexte Schlüsselfrage 2

Applikationsort:

- Ashworth J, et al. The distribution and quantification of the Langerhans cell in normal human epidermis. Clin Exp Dermatol 1986; 11:153-8.
(Histologische Untersuchung. Keine Epikutantestung.)

Ablesezeitpunkte:

- Hillen U, et al. 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.
(Aktive Sensibilisierung.)
- Hillen U et al. Late reactions to patch test preparations with reduced concentrations of p-phenylenediamine: a multicentre investigation of the German Contact Dermatitis Research Group. Contact Dermatitis 2011; 64:196-202.
(Aktive Sensibilisierung.)
- Bjarnason B, et al. Assessment of budesonide patch tests. Contact Dermatitis 1999; 41:211-7.
(Dosisfindungsstudie.)
- Goh CL, et al. Comparison between 1-day and 2-day occlusion times in patch testing. Contact Dermatitis 1994; 31:48-50.
(Keine verwertbaren Daten zu Ablesezeitpunkten, aber zur Expositionsdauer.)
- Bruze M. Patch testing with nickel sulphate under occlusion for five hours. Acta Derm Venereol 1988; 68:361-4.
(Keine verwertbaren Daten zu Ablesezeitpunkten, 5h-Expositionsdauer.)
- van Strien GA, Korstanje MJ. Site variations in patch test responses on the back. Contact Dermatitis 1994; 31:95-6.
(Keine Daten zu Ablesezeitpunkten, aber Applikationsort.)
- Mitchell JC. Day 7 (D7) patch test reading - valuable or not? Contact Dermatitis 1978; 4:139-41.
(Nur Absolutzahlen zu d7, kein Vergleich d2/d3/d4.)
- Davis MD, et al. Delayed patch test reading after 5 days: the Mayo Clinic experience. J Am Acad Dermatol 2008; 59:225-33.
(Häufigkeit der Erkennung verschiedener Testsubstanzen, nicht Ablesezeitpunkte.)

- Higgins E, Collins P. The role of 7-day patch test reading. Br J Dermatol 2012; 167:146. (Abstract. Redundant zu Full-length-paper: Higgins E, Collins P. The relevance of 7-day patch test reading. Dermatitis 2013; 24:237-40.)
- Higgins E, Collins P. (The role of 7-day patch test reading. Br J Dermatol 2012; 167:e32. Abstract. Redundant zu Full-length-paper: Higgins E, Collins P. The relevance of 7-day patch test reading. Dermatitis 2013; 24:237-40.)
- Matsunaga K. Pitfalls in diagnosis of metal allergy by patch testing. J Dermatol 2010; 37:91. (Abstract. Keine Originalarbeit mit verwertbaren Quelldaten.)
- Bosotti M, et al. Epicutaneous testing of dental materials. A preliminary study. Oral Diseases 2010; 16:557. (Abstract. Keine Originalarbeit mit verwertbaren Quelldaten.)
- Vigan M, et al. Late reading of patch tests. Eur J Dermatol 1997; 7:574-576. (Aktive Sensibilisierung.)
- Koch P, et al. Patch testing with gold sodium thiosulfate. Case control study and clinical relevance of test reactions. Dermatologie Beruf Umwelt 1997; 45:12-16. (Aktive Sensibilisierung.)
- Schnuch A, et al. The preservative iodopropynyl butylcarbamate: frequency of allergic reactions and diagnostic considerations. Contact Dermatitis 2002; 46:153-6. (Dosisfindungsstudie.)
- Isaksson M, et al. Patch testing with budesonide in serial dilutions: the significance of dose, occlusion time and reading time. Contact Dermatitis 1999; 40:24-31. (Dosisfindungsstudie.)
- Bruze M, et al. The development and course of test reactions to gold sodium thiosulfate. Contact Dermatitis 1995; 33:386-91. (Aktive Sensibilisierung.)

Expositionsdauer:

- Higgins E, Collins P. The relevance of 7-day patch test reading. Dermatitis 2013; 24:237-40. (Angaben zu Ablesezeitpunkten, nicht zu Expositionsdauer.)
- Higgins E, Collins P. The role of 7-day patch test reading. Br J Dermatol 2012; 167:146. (Angaben zu Ablesezeitpunkten, nicht zu Expositionsdauer. Abstract. Redundant zu Full-length-paper: Higgins E, Collins P. The relevance of 7-day patch test reading. Dermatitis 2013; 24:237-40.)
- Dickel H, et al. Delayed readings of a standard screening patch test tray: frequency of "lost," "found," and "persistent" reactions. Am J Contact Dermat 2000; 11:213-7. (Angaben zu Ablesezeitpunkten, nicht zu Expositionsdauer.)
- Schnuch A, et al. The preservative iodopropynyl butylcarbamate: frequency of allergic reactions and diagnostic considerations. Contact Dermatitis 2002; 46:153-6. (Dosisfindungsstudie.)
- Isaksson M, et al. Patch testing with budesonide in serial dilutions: the significance of dose, occlusion time and reading time. Contact Dermatitis 1999; 40:24-31. (Dosisfindungsstudie.)
- Bruze M, et al. The development and course of test reactions to gold sodium thiosulfate. Contact Dermatitis 1995; 33:386-91. (Aktive Sensibilisierung.)
- Matiz C, et al. The importance of checking for delayed reactions in pediatric patch testing. Pediatr Dermatol 2011; 28:12-4. (Angaben zu Ablesezeitpunkten, nicht zu Expositionsdauer.)

Anhang 4: Ausgeschlossene Volltexte Schlüsselfrage 3

- Gay G, et al. [Diagnostic value of the sulfite skin test] *Allergie et Immunologie*. 1994; 26:139-40. (Kein Volltext verfügbar.)
- Holness DL, Nethercott JR. Results of patch testing with a special series of rubber allergens. *Contact Dermatitis* 1997; 36:207-11.
(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. Da die Gummireihe jedoch mehr Substanzen umfasste als in den Mixen enthalten war, kann diese Studie hier nicht verwertet werden.)
- Niinimäki A. Double-blind placebo-controlled peroral challenges in patients with delayed-type allergy to balsam of Peru. *Contact Dermatitis* 1995; 33:78-83.
(Ein Vergleich von Epikutantestergebnissen mit Myroxylon pereirae (Perubalsam) mit dem Ergebnis einer oralen Provokationstestung mit Perubalsam und Gewürzen bei 22 Patienten, da der Zusammenhang zwischen Typ IV-Sensibilisierung und der Auslösung eines hämatogenen Kontaktekzems nicht als gesichert erscheint.)
- Brockow K, et al.: Evaluation of allergologic tests in exanthematous drug eruptions after application of mesna. *Allergy Clin Immunol Int* 2003; 15:149-154.
(nur Abstract vorliegend; kein Nachweis in Medline und WoS, kein Volltext trotz Anforderung (2. Mail 26.4.15)).
- Rietschel RL, et al. 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 ; 18:155-62. (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. Wegen des fehlenden Außenkriteriums ist diese Studie nicht verwendbar.)
- Mimesh S, Pratt M. Allergic contact dermatitis from corticosteroids: reproducibility of patch testing and correlation with intradermal testing. *Dermatitis* 2006; 17:137-42.
(Mimesh und Pratt führten bei 19 Patienten mit früheren positiven Epikutantest-Reaktionen auf Kortikosteroide erneut eine Epikutantestung durch, womit metachrone Reproduzierbarkeit untersucht wird, welche zur Beurteilung der Güte des Verfahrens nicht tauglich ist.)
- 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. (Schiessl C, et al. untersuchten die Reproduzierbarkeit identischer Testallergene unterschiedlicher kommerzieller Anbieter, jedoch war die Stichprobe zu klein, um aussagekräftig zu sein.)

Anhang 5: Ausgeschlossene Volltexte Schlüsselfrage 4

- Nelson HS. Variables in allergy skin testing. *Immunol Allergy Clin North Am* 2001; 21:281-290.
- Agner T, et al. Menstrual cycle and skin reactivity. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:566-70.
- Alexander S. Patch testing and menstruation. *Lancet* 1988; 2(8613):751.
- Bonamonte D, et al. Skin reactivity in relation to the menstrual cycle. [Italian, English] *Reattività cutanea in relazione al ciclo mestruale. G. Ital. Dermatol. Venereol* 2005; 140:229-236.
- Gollhausen R, et al. Ring Patch testing and the menstrual cycle (Reply). *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:153.
- Gordon BD. Patch testing and the menstrual cycle. *J Am Acad Dermatol* 1991; 24:152-3.

Anhang 6: Ausgeschlossene Volltexte Schlüsselfrage 5

- Barkvoll P. and Rolla G. Triclosan reduces the clinical symptoms of the allergic patch test reaction (APR) elicited with 1% nickel sulphate in sensitised patients. *J Clin Periodontol* 1995; 22:485-487.
- Bashir SJ, Maibach HI. Compound allergy. An Overview. *Contact Dermatitis* 1997; 36:179-183.
- Bhardwaj SS, et al. A double-blind randomized placebo-controlled pilot study comparing topical immunomodulating agents and corticosteroids for treatment of experimentally induced nickel contact dermatitis. *Dermatitis* 2007, 18:26-31.
- Brasch J, et al. Positive nickel patch tests do not intensify positive reactions to adjacent patch tests with dichromate. Results from a double-blind multicentre study of the German Contact Dermatitis Research Group (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe, DKG). *Contact Dermatitis* 2000; 43:144-149.
- Bruze M, et al. The influence of patch tests with clobetasol propionate on adjacent patch test reactions. *Contact Dermatitis* 1995; 32:167-70.
- Burrows WM, Stoughton RB. Inhibition of induction of human contact sensitization by topical glucocorticosteroids. *Arch Dermatol* 1976; 112:175-8.
- Carriere M, et al. Difficulties in the interpretation of patch test reactions to ophthalmic beta-blockers *Contact Dermatitis* 1998; 39:319-320.
- Diezel W, et al. Inhibition of cutaneous contact hypersensitivity by calcium transport inhibitors lanthanum and diltiazem. *J Invest Dermatol* 1989; 93:322-6.
- Green C. Effect of previous topical corticosteroid on patch testing. *Contact Dermatitis* 2007; 56:300.
- Jacob SE, Castanedo-Tardan MP. Pharmacotherapy for allergic contact dermatitis. *Expert Opin Pharmacother* 2007; 8:2757-2774.

- Kranke B; Hofmann-Wellenhof R. Contact dermatitis, patch test response, and pentoxifyline. What conclusions can be drawn at present? Contact Dermatitis 1996; 35:128-130.
- Langeveld-Wildschut EG, et al. Modulation of the atopy patch test reaction by topical corticosteroids and tar. J All Clin Immunol 2000; 106:737-43.
- Oldhoff JM, et al. Modulation of the atopy patch test: tacrolimus 0.1% compared with triamcinolone acetonide 0.1%. Allergy 2006; 61:622-8.
- Puri NA. comparative study on the efficacy of methotrexate versus azathioprine for the treatment of airborne contact dermatitis due to parthenium. Dermatitis 2011; 22:180.
- Tsai JC; et al. Metabolic Approaches To Enhance Transdermal Drug Delivery. 1. Effect of Lipid Synthesis Inhibitors. J Pharm Sci 1996; 85:643-648.
- Kaushal K, Manchanda Y. Long-term safety and toxicity of azathioprine in patients with air-borne contact dermatitis. Indian J Dermatol Venereol Leprol 2001; 67:75-7.

Im zweiten Schritt wurden die 7 (in der Evidenztabelle rot markierten Arbeiten) ausgeschlossen:

- DiNardo 1997: no clinical grading (Keine klinische Abstufung bei der Ablesung)
- Rietschel 1995: 4h Exposition, 9stufiges Grading bei der Ablesung
- Meffert, et al. 1985: no clinical grading (Keine klinische Abstufung bei der Ablesung), nur Planimetrie
- Bondesson, et al. 1996: Neurotransmitter (außerhalb der Fragestellung)
- Rietschel 1985: Abgrenzung irritative versus allergische Reaktion unscharf
- Molander, et al. 2004: i.c. Injektion von Betamethason (außerhalb der Fragestellung)
- Galasso, et al. 1996: Testosteron (außerhalb der Fragestellung)

Anhang 7: Interessenskonflikte

	Berater- bzw. Gutachter Tätigkeit oder bezahlte Mitarbeit in einem wissenschaftlichen Beirat eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft (z.B. Arzneimittelindustrie, Medizinproduktindustrie), eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten oder bezahlte Autoren- oder Co-Autorenschaften im Auftrag eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Finanzielle Zuwendungen (Drittmittel) für Forschungsvorhaben oder direkte Finanzierung von Mitarbeitern der Einrichtung von Seiten eines Unternehmens der Gesundheitswirtschaft, eines kommerziell orientierten Auftragsinstituts oder einer Versicherung	Eigentümerinteressen an Arzneimitteln /Medizinprodukten (z. B. Patent, Urheberrecht, Verkaufslizenz)	Besitz von Geschäftsanteilen, Aktien, Fonds mit Beteiligung von Unternehmen der Gesundheitswirtschaft	Persönliche Beziehungen zu einem Vertretungsbevollmächtigten eines Unternehmens Gesundheitswirtschaft	Mitglied von in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung relevanten Fachgesellschaften/ Berufsverbänden, Mandatsträger im Rahmen der Leitlinienentwicklung	Politische, akademische (z.B. Zugehörigkeit zu bestimmten „Schulen“), wissenschaftliche oder persönliche Interessen, die mögliche Konflikte begründen könnten	Gegenwärtiger Arbeitgeber, relevante Arbeitgeber der letzten 3 Jahre	Bewertung
Andrea Bauer	Gutachter Tätigkeit für Berufsgenossenschaften; Mitarbeit	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten für	Nein	Nein	Nein	Nein	ABD: Vorsitzende;	Nein	Klinik und Poliklinik für Dermatologie	3

	in Experten-Board der Firma Novartis GmbH	Almirall, Novartis, Meda, Astellas, GSK					Mitglied von IVDK, DKG, ESSCA		Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden	
Detlef Becker	Gutachtertätigkeit für Berufsgenossenschaften und Gerichte;	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten für BGW und BGHM	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied von DDG, ABD, DGAKI, ADF	Nein	Hautklinik Universitätsmedizin Mainz	2
Jochen Brasch	Nein	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten für Novartis	Finanzielle Zuwendungen zu Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien von Novartis	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein	2
Kristine Breuer	Nein	Nein	Finanzielle Zuwendungen zu Forschungsvorhaben/	Nein	Nein	Nein	Mitglied von DDG und ÄDA	Nein	Dermatologikum Hamburg bis 30.6.2016; jetzt	2

			Durchführung klinischer Studien von Almirall Hermal und Firma Redsoft.						selbständig in Niederlassung.	
Heinrich Dickel	Nein	Nein	Finanzielle Zuwendungen zu Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien von DKG	Nein	Nein	Nein	Deutsche Kontaktallergie-Gruppe: Stellvertretender Vorsitzender	Nein	Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, St. Josef-Hospital Ruhr-Universität Bochum	3
Hans Drexler	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DGAUM: Vorsitzender	Nein	Institut für Arbeits-, Sozial und Umweltmedizin der Friedrich-Alexander-Universität	2

									Erlangen-Nürnberg	
Peter Elsner	Berater-/ Gutachtertätigkeit für gesetzliche Unfallversicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten für Meda, Leo, Galderma, GSK, Astellas, Jenapharm	Nein	Nein	Nein	Nein	DDG, ABD, DKG, ESCD	Nein	Universitätsklinikum Jena	2
Johannes Geier	Gutachtertätigkeit für Berufsgenossenschaften	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DKG: Vorstandsmitglied, ESCD Mitglied	Nein	IVDK e.V. an der Universitätsmedizin Göttingen	2
Swen Malte John	Berater-/ Gutachtertätigkeit für Träger der gesetzlichen Unfallversicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten für ABD, Fa. Herzberg; Bezahlte Autoren-/Coautorenschaft als Herausgeber und Autor (Springer Verlag Heidelberg)	Finanzielle Zuwendungen zu Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien von DGUV	Nein	Nein	Nein	DDG: Vorstandsmitglied, ABD: Vorstandsmitglied; EADV: Board-Member	Nein	Universität Osnabrück	2

Arno Köllner	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Selbständiger Arzt in Niederlassung	1
Burkhard Kreft	Gutachtertätigkeit für Berufsgenossenschaften und Gerichte;	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten für Novartis, Phadia, ALK Abello, Apothekerkammer Sachsen-Anhalt,	Nein	Nein	Nein	Nein	DKG: Vorstandsmitglied	Nein	Universitätsklinikum Halle Saale, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Venerologie	2
Vera Mahler	Gutachtertätigkeit für Berufsgenossenschaften und Gerichte; Mitarbeit in Experten-Boards der Firmen Novartis GmbH und Alk-Scherax.	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten für Almirall-Hermal, Smart-Practice Germany, GSK-Stiefel, Novartis GmbH, Berufsgenossenschaft für Gesundheits- und Wohlfahrts-pflege.	Finanzielle Zuwendungen zu Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien von Fa. Novartis GmbH, Bencard, Allergopharma, Galderma	Nein	Nein	Nein	Deutsche Kontaktallergie-Gruppe (DKG): 1. Vorsitzende bis 2017; seither 2. Stellvertretende Vrsitzende. ESCD: National Representative (Germany); seit 2016 Treasurer. ABD: bis 2017 Mitglied des	Nein	Hautklinik Universitätsklinikum Erlangen bis 31.1.2017. Seit 1.2.2017 Paul-Ehrlich-Institut, Langen	3

							erweiterten Vorstandes; Mitglied von ABD und IVDK; Mitglied von DDG; DGAKI, ADF, EAACI.			
Hans Merk	Berater-/ Gutachtertätigkeit für RIFM	Nein	Finanzielle Zuwendung-en zu Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien von RIFM	Nein	Nein	Nein	Aeda: Vorstandsmit-glied	Nein	Land Nordrhein Westfalen	2
Hagen Ott	Nein	Honorare für Vortragstätigkeit für Firma Infectopharm und Nutricia zum Thema Neurodermitis und Nahrungsmittelallergie	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied von GPA, DDG, Arbeitsgemeinsc haft Pädiatrische Dermatologie in der DDG, DGAKI, Deutsche Gesellschaft für Kinderheilkunde	Beteiligu ng and Allergologie-Kompakt kursen der NAPPA	Hannoversch e Kinderheilan stalt (HKA): Kinder- und Jugendkrank en-haus auf der Bult Hannover	2

							und Jugendmedizin, Norddeutsche Arbeitsgemein- schaft Pädiatrische Pneumologie und Allergologie, Deutscher Hochschul- verband, EAACI, European Society for Pediatric Dermatology			
Maria Portisch	Nein	Mitwirkung an klinischen Studien der Firma Novartis und Bencard	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Hautklinik Universitäts- klinikum Erlangen	2
Silvia Pleschka	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Mitglied bei Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.	Nein	Deutscher Allergie- und Asthmabund e.V.	2

Axel Schnuch	Gutachtertätigkeit für Firma Brial	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	DKG: Mitglied des Vorstandes, ESCD	Nein	IVDK e.V. an der Universitätsmedizin Göttingen	3
Petra Spornraft-Ragaller	Gutachtertätigkeit für Dt. Rentenversicherung	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten für Fa. Gilead VIIV-Healthcare, Berufsverband sächs. Dermatologen, Universitätsklinik um Dresden	Finanzielle Zuwendungen zu Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien von Tigercat, Gileaqd; Robert Koch Institut	Nein	Nein	Nein	DSTIG (Mitglied des Vorstandes), Mitglied von DGI, DDG, DGAKI, ABD	Nein	Klinik und Polikliniken für Dermatologie Universitätsklinikum Carl Gustav Carus, Technische Universität Dresden	2
Wolfgang Uter	Gutachtertätigkeit für Firma Brial	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten für Fa. Almirall Hermal und Gesellschaft Deutscher Chemiker, SCANCOS; Bezahlte Autoren-	Finanzielle Zuwendungen zu Forschungsvorhaben/ Durchführung klinischer Studien von IFRA	Nein	Nein	Nein	ESCD: President elect	Nein	Land Bayern, Friedrich-Alexander Universität	3

		/Coautorenschaft bei Dustr Verlag								
Elke Weisshaar	Gutachtertätigkeit für Berufs-genossenschaften;	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten für SAMA	Nein	Nein	Nein	Nein	IFSI: Vice-President, ABD: Vorstandsmitglied; Mitglied von DDG, ESCD, DGSM; AAD, EADV, ESSCD, ISD, DGEpi; ESDR, ESdAP	Nein	Universitätsklinikum Heidelberg	2
Thomas Werfel	Gutachtertätigkeit für Berufs-genossenschaften;	Nein	Teilnahme an IVDK-Studien	Nein	Nein	Nein	Vorstandsmitglied in DGAKI, DDG, EAACI, ESDR. Mandatsträger bei AWMF-LL S1 Kontaktekzem, S2 Neurodermitis	Programmkommis-sionsmitglied Dt. Allergiekongress, DDG Kongress, Referent bei DermaUpdate und	Land Niedersachsen (Universität)	3

								AllergoUpdate.		
Margitta Worm	Berater-/ Gutachtertätigkeit für ALK, Novartis, Meda Pharma, Bencard Allergie; Mitarbeit in Advisory Boards für ALK, Novartis, Meda Pharma, Bencard Allergie;	Honorare für Vortrags- und Schulungstätigkeiten für LK, Novartis, Meda Pharma, Bencard Allergie.	Finanzielle Zuwendun-gen zu Forschungs-vorhaben/ Durchführung klinischer Studien von Allergopharma, Stallergenes	Nein	Nein	Nein	DGAKI: Mitglied des Vorstandes, Mitglied von BDG, DDG, EAACI	Nein	Charité Universitätsmedizin Berlin	2

Erstveröffentlichung: 01/2001

Überarbeitung von: 03/2019

Nächste Überprüfung geplant: 12/2021

12.7.2021: Gültigkeit der Leitlinie nach inhaltlicher Überprüfung durch das Leitliniensekretariat verlängert bis 19.3.2024

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