

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein
der Technischen Universität München
Dermatologie

Atopie-Patch-Test: Reaktionsindex und Tertiärprävention

Margret Maria Braumiller

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München
zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. E. J. Rummeny
Prüfer der Dissertation: 1. apl. Prof. Dr. U. Darsow
2. Univ.-Prof. Dr. T. Biedermann

Die Dissertation wurde am 17.11.2014 bei der Technischen Universität München eingereicht
und durch die Fakultät für Medizin am 17.06.2015 angenommen.

INHALTSVERZEICHNIS

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	6
1.1 Atopisches Ekzem	6
1.2 Atopie-Patch-Test	14
1.3 Testqualität	17
1.3.1 Reaktionsindex (RI)	17
1.3.2 Retest-Reliabilität	17
1.4 Allergenkarenz als Tertiärprävention	17
1.4.1 Hausstaubmilben	17
1.4.2 Pollen	18
1.4.3 Tierepitelien	19
1.5 Fragestellungen	19
2 Patienten, Material und Methoden	21
2.1 Patienten	21
2.2 Atopie-Patch-Test	21
2.3 Standardverfahren der Allergiediagnostik	25
2.3.1 Pricktest	25
2.3.2 Spezifische IgE-Bestimmung	25
2.4 Testqualität	25
2.4.1 Reaktionsindex	25
2.4.2 Retest-Reliabilität	26
2.5 Subgruppenanalyse	26
2.5.1 Vergleich der Patientengruppen „diagnostiziertes atopisches Ekzem“ mit „Verdacht auf atopisches Ekzem“	26
2.5.2 Vergleich der Patientengruppen „diagnostiziertes atopisches Ekzem“ mit „Lidekzem“	27
2.6 Telefoninterview – Einfluss von Karenz auf Lebensqualität	27
2.7 Statistische Analysen und Textverarbeitung	29
3 Ergebnisse	30
3.1 Fotodokumentation positiver Atopie-Patch-Test-Reaktionen	31
3.2 Reaktionsfrequenzen des Atopie-Patch-Tests	33
3.2.1 Vergleich der Reaktionsfrequenzen nach 48 und 72 Stunden	36
3.2.2 Vergleich der Reaktionsfrequenzen zwischen weiblichen und männlichen Teilnehmern	38
3.2.3 Vergleich verschiedener Altersgruppen	40

3.2.4	Vergleich der Atopie-Patch-Test-Ergebnisse zweier Milbenallergen-Hersteller	41
3.3	Testqualität	41
3.3.1	Reaktionsindex	41
3.3.2	Retest-Reliabilität	42
3.4	Subgruppenanalyse	42
3.4.1	Vergleich der Patientengruppen „diagnostiziertes atopisches Ekzem“ mit „Verdacht auf atopisches Ekzem“	42
3.4.2	Vergleich der Patientengruppen „diagnostiziertes atopisches Ekzem“ mit „Lidekzem“	47
3.5	Korrelation der Testergebnisse von Atopie-Patch-Test, spezifischer Immunglobulin E-Bestimmung und Pricktest	48
3.6	Interviewergebnisse (Lebensqualität und Karenz)	52
3.6.1	Lebensqualitätsänderung	53
3.6.2	Karenz	53
3.6.3	Einflussfaktoren	56
3.6.4	Einfluss von Karenz auf Lebensqualität	56
4	Diskussion	58
4.1	Reaktionsfrequenzen des Atopie-Patch-Tests	58
4.2	Testqualität	61
4.2.1	Reaktionsindex	61
4.2.2	Retest-Reliabilität	62
4.3	Subgruppenanalyse	62
4.3.1	Vergleich der Patientengruppen „diagnostiziertes atopisches Ekzem“ mit „Verdacht auf atopisches Ekzem“	62
4.3.2	Vergleich der Patientengruppen „diagnostiziertes atopisches Ekzem“ mit „Lidekzem“	63
4.4	Korrelation der Testergebnisse von Atopie-Patch-Test, spezifischer Immunglobulin E-Bestimmung und Pricktest	64
4.5	Telefoninterview (Lebensqualität und Karenz)	66
4.5.1	Lebensqualitätsänderung	66
4.5.2	Allergenkarenz	66
4.5.3	Weitere Einflussfaktoren	67
4.5.4	Einfluss von Karenz auf Lebensqualität	68
5	Zusammenfassung	72
6	Literaturverzeichnis	75
7	Anhang	82
7.1	Telefoninterview	82

7.2	Patientenbogen.....	86
7.3	Dokumentationsbogen Atopie-Patch-Test.....	87
	Tabellenverzeichnis	88
	Abbildungsverzeichnis.....	90
	Danksagung.....	92

Abkürzungsverzeichnis

<u>Abkürzung</u>	<u>Beschreibung</u>
APT	Atopie-Patch-Test
D. far.	<i>Dermatophagoides farinae</i>
D. pter.	<i>Dermatophagoides pteronyssinus</i>
ETFAD	European Task Force on Atopic Dermatitis
IgE	Immunglobulin E
n. s.	nicht signifikant
RI	Reaktionsindex
slgE	spezifisches Immunglobulin E

1 Einleitung

1.1 Atopisches Ekzem

Beim atopischen Ekzem handelt es sich um eine chronische oder chronisch-rezidivierende, nicht ansteckende Dermatose mit starkem Juckreiz [Darsow und Ring, 2008], [Ring et al., 2000], [Ring et al., 2012], [Ring, 2003], [Hanifin und Rajka, 1980].

Es ist mit einer geschätzten Häufigkeit von ca. 12 % bei Vorschulkindern bzw. ca. 3 % bei Erwachsenen eine der häufigsten entzündlichen Hauterkrankungen [Ring, 2012a]. Trotz unterschiedlicher Angaben dieser Zahlen ist man sich über eine massiv angestiegene Prävalenz in den letzten Jahrzehnten einig [Ring, 2012a], [Kühr, 1999], [Schäfer et al., 2003].

Das atopische Ekzem beginnt in den meisten Fällen (in ca. 80 %) schon im frühen Kleinkindesalter (unter zwei Jahren), wobei es prinzipiell in jedem Lebensalter auftreten kann [Ring et al., 2000], [Ring, 2012a]. Nur bei einem Teil der Patienten kommt es zu einer Intensitätsabnahme oder auch vollständigen Abheilung des Ekzems mit zunehmendem Alter [Ring, 2012a].

Typisch ist eine altersentsprechende Verteilung und Morphologie der Läsionen. So sind bei Säuglingen nässende Ekzeme vorwiegend im Gesicht und an Streckseiten der Extremitäten vorzufinden, wobei sie später - an Exsudation abnehmend - vor allem an den großen Beugen, an Händen, Füßen und im Halsbereich auftreten [Darsow et al., 2010], [Ring et al., 2000], [Ring, 2003]. Mit zunehmender Chronizität tritt eine Lichenifikation (vergrößerte Hautfelderung) auf [Ring, 2012b]. Im Erwachsenenalter kommt es dann häufig zu einer „Prurigo-Form“, bei der aufgekratzte Knoten das Bild bestimmen [Ring, 2003], [Darsow et al., 2010], [Ring et al., 2000], [Ring, 2012b]. Es gibt auch Minimalmanifestationen, bei denen beispielsweise lediglich ein atopisches Lidexzem besteht [Ring, 2012b].



Abbildung 1.1: Atopisches Ekzem in Gesicht und an Streckseite der Hand beim Kind



Abbildung 1.2: Impetiginisiertes atopisches Ekzem beim Säugling



Abbildung 1.3: Atopisches Ekzem in Ellenbeuge



© Derma am Biederstein

Abbildung 1.4: Atopisches Ekzem in Kniekehle



Abbildung 1.5: Lidexzem

Im Vordergrund der Krankheit steht der Juckreiz, der eine ebenso große Minderung der Lebensqualität wie Schmerz zur Folge haben kann [Ring und von Zumbusch, 2000]. Er wird auch als die „Primäreffloreszenz“ des atopischen Ekzems bezeichnet, die schließlich infolge des Kratzens die charakteristischen Hautveränderungen (Erythem, Papel, Seropapel, Bläschen, Schuppe, Kruste) nach sich zieht [Darsow et al., 2010], [Ring, 2012b].

Histologisch finden sich eine Spongiose, Akanthose, Hyper- und Parakeratose, lymphozytäre Infiltrate und Eosinophile [Darsow et al., 2010].

Die „Kriterien nach Hanifin und Rajka“ sind eines der Systeme zur Diagnostik des atopischen Ekzems [Hanifin und Rajka, 1980], [Darsow et al., 2010], [Ring, 2012b].

Tabelle 1.1: Diagnostische Kriterien für atopisches Ekzem nach Hanifin und Rajka [Hanifin und Rajka, 1980], [Ring, 2012b]

Mindestens 3 „Major“-Kriterien	Plus 3 oder mehr „Minor“-Kriterien
Juckreiz	<ul style="list-style-type: none"> • Trockene Haut • Ichthyose / palmare Hyperlinearität / Keratosis pilaris • Hauttest-Reaktivität vom Soforttyp (Typ I) • Erhöhtes Serum-IgE • Beginn im frühen Lebensalter • Tendenz zu Hautinfektionen (besonders Staphylococcus aureus und Herpes simplex) / abgeschwächte zellvermittelte Immunität • Tendenz zu unspezifischer Hand- oder Fußdermatitis • Mammillenekzem
Typische Morphologie und Verteilung <ul style="list-style-type: none"> • Beugenbefall oder Linearität bei Erwachsenen • Befall des Gesichts und der Streckseiten bei Säuglingen und Kindern • chronische oder wiederkehrende Dermatitis 	<ul style="list-style-type: none"> • Cheilitis • Rezidivierende Konjunktivitis • Dennie-Morgan-Infraorbitalfalte • Keratokonus • Anteriore subkapsuläre Katarakt • Orbitale Schatten • Gesichtsbüchse, Gesichtserthem • Pityriasis alba • Vordere Halsfalten • Juckreiz beim Schwitzen • Unverträglichkeit gegen Wolle und Fettlösungsmittel • Perifollikuläre Akzentuierung • Nahrungsmittelunverträglichkeit • Verlauf wird durch Umwelt, emotionelle Faktoren beeinflusst • Weißer Demografismus / verzögerte Weiß-Reaktion
Eigen- oder Familienanamnese von Atopie (Asthma, allergische Rhinitis, atopisches Ekzem)	

Dabei müssen jeweils mindestens drei der klinischen „Major“- und „Minor“-Kriterien zutreffen. Aufgrund von Schwierigkeiten in der praktischen Umsetzung wurden unter anderem die „Kriterien der UK-Working Party“ [Johansson et al., 2004] und die „Kriterien nach Ring“ [Ring, 2003], [Ring, 2012b] erarbeitet.

Tabelle 1.2: Diagnostische Kriterien für atopisches Ekzem nach Ring [Ring, 2012b]

Die Diagnose atopisches Ekzem kann gestellt werden, wenn mindestens 4 der folgenden 6 Kriterien zutreffen:
• Altersspezifische Morphologie
• Juckreiz
• Altersspezifische Verteilung der Hautveränderungen
• Stigmata des atopischen Ekzems („Typus neurodermiticus“)
• Eigen- oder Familienanamnese von Atopie
• Nachweis einer IgE-vermittelten Sensibilisierung

Unter zahlreichen anderen Methoden zur Beschreibung des Schweregrads der Erkrankung hat sich der SCORAD (Scoring Atopic Dermatitis) durchgesetzt [Ring, 2003], [Ring et al.,

2012], [Ring, 2012b], [Kunz et al., 1997].

SCORAD Europäische Experten-Gruppe für atopische Dermatitis

Patient: Name/Vorname Geburtsdatum Besuchsdatum

eingesetztes topisches Steroid

(g)

Wirkstoff (Handelsname, Konzentration) Menge/Monat Anzahl der Erytheme/Monat

Ziffern in Klammern für Kinder unter 2 Jahren

A: Ausmaß
Bitte geben Sie die Summe der betroffenen Hautareale an

B: Intensität
Bemessungswerte
Angaben zur Intensität (üblicherweise typische Stellen) 0 = keine 1 = leicht 2 = mäßig 3 = stark

Kriterien	Intensität	Kriterien	Intensität
Erythem	<input type="text"/>	Exkoration	<input type="text"/>
Ödem/Papelbildung	<input type="text"/>	Lichenifikation	<input type="text"/>
Nässen/Krustenbildung	<input type="text"/>	Trockenheit Die Hauttrockenheit wird an nicht betroffenen Stellen bewertet	<input type="text"/>

C: subjektive Symptome

Pruritus und Schlaflosigkeit **SCORAD A/5 + 7B/2 + C**

Visuelle Analog-Skala (Durchschnitt für die letzten drei Tage oder Nächte)

Pruritus (0-10) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Schlaflosigkeit (0-10) 0 1 2 3 4 5 6 7 8 9 10

Behandlung Anmerkungen

Abbildung 1.6: Scoring-System for Atopic Dermatitis (SCORAD) mit objektiven und subjektiven Skalen [Ring, 2012b]

Er erfasst sowohl subjektive (Pruritus, Schlaflosigkeit) als auch objektive Symptome (Ausmaß und Intensität der Läsionen). Neben der Einstufung zum aktuellen Zeitpunkt ist er für die Beurteilung des Krankheitsverlaufs wertvoll.

Als Komplikationen des atopischen Ekzems sind vor allem bakterielle und virale Sekundärinfektionen zu nennen, die einen schweren bis lebensbedrohlichen Verlauf nehmen können [Ring et al., 2000], [Ring, 2012b]. Besonders gefürchtet ist das sog. „Ekzema herpeticatum“, das als Folge einer Herpes-simplex-Infektion auftritt. Bei einer Impetiginisierung ist vorrangig *Staphylococcus aureus* von Bedeutung. Da bei Patienten mit atopischem Ekzem in über 90 Prozent der Fälle eine Besiedlung damit vorliegt, kann durch die Verteilung bei Kratzreaktionen leicht eine Superinfektion der vorgeschädigten ekzematösen Hautareale erfolgen [Ring, 2012b].

Das atopische Ekzem zählt neben dem allergischen Asthma und der Rhinokonjunktivitis (mit denen es oft assoziiert ist) zu den Erkrankungen des atopischen Formenkreises [Ring et al., 2012], [Ring et al., 2000]. Unter „Atopie“ versteht man nach Ring „eine familiär auftretende Tendenz zur Entwicklung bestimmter Krankheiten (Rhinokonjunktivitis, Asthma bronchiale, Ekzem) auf der Basis einer Überempfindlichkeit von Haut und Schleimhäuten gegen Umweltstoffe, assoziiert mit erhöhter Immunglobulin E-Produktion und/oder veränderter unspezifischer Reaktivität“ [Ring, 2012a], [Ring, 1991].

Die bei Patienten mit atopischem Ekzem typischerweise vorliegenden „Stigmata der Atopie“ wie die infraorbitale Dennie-Morgan-Falte, die palmoplantare Hyperlinearität, der weiße Dermographismus usw. deuten auf das Vorhandensein einer „atopischen Diathese“ hin [Ring et al., 2000], [Ring, 2012b].

Das atopische Ekzem ist eine komplexe, multifaktoriell bedingte Krankheit, die durch ein Zusammenwirken von genetischen und Umweltfaktoren entsteht [Darsow et al., 2010]. Die Vererbung erfolgt polygen [Ring, 2012c]. Eine wichtige Rolle spielen hier die Gene des epidermalen Differenzierungskomplexes auf Chromosom 1, zu denen unter anderem das Strukturprotein Filaggrin zählt. Mutationen im Filaggrin-Gen werden mit der sich bei den Erkrankten regelmäßig findenden gestörten Barrierefunktion der Haut in Verbindung gebracht. Die „trockene“ Haut zeichnet sich durch eine erhöhte Rauigkeit und erhöhten transepidermalen Wasserverlust aus. Eine Penetration von Allergenen und anderen Noxen ist erleichtert [Darsow et al., 2010], [Weidinger et al., 2008], [Ring et al., 2000], [Ring, 2012c].

Bei 70-80 Prozent der Patienten findet sich eine Erhöhung des Immunglobulin E-Serumspiegels [Ring et al., 2000]. Dieses ist bei Erwachsenen hauptsächlich gegen Aeroallergene (Hausstaubmilben, Katzenepithelien oder Pollen) gerichtet, bei Säuglingen öfter gegen Nahrungsmittel [Ring, 2003], [Ring et al., 2000]. Atopische Ekzeme ohne Immunglobulin

E-Erhöhung werden als Abgrenzung zur „extrinsischen“ Variante (mit IgE-Erhöhung) oft als „intrinsisch“ bezeichnet [Ring et al., 2000], [Ring et al., 2012], [Wüthrich, 1983], [Ring, 2012a]. Nach der Klassifikation der World Allergy Organization (WAO) wird der Begriff „atopisches Ekzem“ nur für atopische Ekzeme mit Immunglobulin E-Erhöhung verwendet. Bei atopischen Ekzemen ohne Immunglobulin E-Erhöhung wird lediglich von „Ekzem“ gesprochen. Andere entzündliche Hauterkrankungen werden mit der Bezeichnung „Dermatitis“ abgegrenzt [Johansson et al., 2004]. Die Atopie-Definition der WAO wurde dabei im Unterschied zur bereits genannten Definition nach Ring basierend auf einer Immunglobulin E-Sensibilisierung festgelegt. Sie lautet folgendermaßen: „Atopie ist eine persönliche und/oder familiäre Tendenz, normalerweise in der Kindheit und Jugend, sich zu sensibilisieren und Immunglobulin E-Antikörper zu produzieren auf normale Exposition gegenüber Allergenen, üblicherweise Proteinen. Als Konsequenz können diese Personen typische Symptome wie Asthma, Rhinokonjunktivitis oder Ekzem entwickeln.“ [Johansson et al., 2004]

Außerdem liegen bei Betroffenen veränderte Reaktionsmuster im vegetativen Nervensystem vor (abgeschwächte betaadrenerge und verstärkte alphaadrenerge oder cholinerge Reaktivität) [Ring, 2003], [Ring, 1979], [Ring, 2012c]. Eine dadurch bedingte vermehrte Freisetzung vasoaktiver Mediatoren lässt die erhöhte Histaminkonzentration bei den Patienten erklären [Ring, 2003], [Ring, 1979]. Eine mögliche Verschlechterung bzw. Aufrechterhaltung ekzematöser Hautveränderungen durch psychische Einflüsse wie „Stress“ gilt als gesichert [Ring et al., 2000], [Ring et al., 2012].

Therapeutische Maßnahmen beruhen auf einer Verbesserung der Barrierefunktion durch die sog. „Basistherapie“, auf der antientzündlichen und juckreizstillenden Behandlung bei akuten Ekzemen und der Vermeidung von relevanten Triggerfaktoren [Ring, 2012d], [Darsow et al., 2010], [Ring et al., 2012]. Die „Basistherapie der gestörten Hautbarrierefunktion“ setzt sich aus sanften Reinigungsmaßnahmen und der Anwendung rückfettender Externa (teils mit Feuchthaltefaktoren wie Harnstoff) zusammen [Darsow et al., 2010], [Ring et al., 2000], [Ring et al., 2012], [Ring, 2012d]. Bei akuten Läsionen sind topische Glukokortikoide das Optimum. Inzwischen haben sich auch die etwas schwächer wirksamen topischen Calcineurininhibitoren (Tacrolimus, Pimecrolimus) wegen ihrer fehlenden atrophischen Nebenwirkung besonders für bestimmte Körperareale wie das Gesicht bewährt [Ring, 2003], [Darsow et al., 2010], [Ring et al., 2000], [Ring et al., 2012], [Ring, 2012d], [Ring, 2012e]. Beide Medikamentengruppen wirken sowohl antientzündlich als auch juckreizstillend und werden neuerdings auch in geringerer Dosierung zur „proaktiven“ Behandlung (zur Verhinderung neuer Schübe) genutzt [Darsow et al., 2010], [Ring et al., 2000], [Ring et al., 2012], [Ring, 2012e]. In seltenen schweren Fällen wird eine systemische Gabe von Glukokortikoiden oder Immunsuppressoren nötig [Darsow et al., 2010], [Ring et al., 2000]. Bei Superinfektionen ist eine zusätzliche

antimikrobielle Therapie unverzichtbar [Darsow et al., 2010], [Ring et al., 2000], [Ring et al., 2012], [Ring, 2012e].

Als weitere sinnvolle Behandlungsmethoden stehen UV-Bestrahlung und psychosomatische Beratung zur Verfügung [Darsow et al., 2010], [Ring et al., 2000], [Ring et al., 2012], [Ring, 2012e].

Eine wichtige Therapiegrundlage stellt die Vermeidung von Provokationsfaktoren dar [Darsow et al., 2010], [Ring et al., 2000], [Ring et al., 2012], [Ring, 2012d]. Hier werden unspezifische Faktoren (z. B. Wolle, Tabakrauch) von spezifischen (Allergene) unterschieden [Ring et al., 2012]. Um letztere ausfindig zu machen, ist allerdings erst eine Diagnostik notwendig (z. B. oraler Provokationstest bei Nahrungsmittelallergien oder klassischer Epikutantest bei Kontaktallergien) [Ring, 2003], [Darsow et al., 2010], [Ring et al., 2000], [Ring et al., 2012], [Ring, 2012d].

Bei Patienten mit atopischem Ekzem wurde vielfach eine Verschlechterung der Läsionen nach Kontakt mit Aeroallergenen, genauso wie eine Verbesserung bei Karenz, beobachtet [Fukuda et al., 1991], [Turjanmaa et al., 2006], [Darsow et al., 2010], [Ring, 2012d], [Borelli et al., 1967]. Trotzdem blieb dieser Einfluss lange Zeit umstritten, da es an einem geeigneten Test bezüglich der klinischen Relevanz fehlte [Darsow und Ring, 2009], [Ring, 2012d]. So zeigten zwar die meisten Patienten positive Befunde bei diversen Tests (spezifische IgE-Bestimmung, Prick-Test), aber nur bei einem Teil spielten diese Allergene anamnestisch auch eine Rolle. Ein Test mit höherer Spezifität wurde entwickelt, der Atopie-Patch-Test (Kapitel 1.2) [Darsow et al., 1995], [Ring, 2012d]. Damit sollen im Sinne einer individuellen Therapie die Erkrankten herausgefiltert werden, bei denen die Aeroallergene auch tatsächlich zu einer Verschlechterung oder Aufrechterhaltung des Ekzems beitragen [Darsow und Ring, 2009]. Neben Allergenkenz (Kapitel 1.4) eröffnen sich dadurch neue Therapieoptionen wie beispielsweise eine Hyposensibilisierung [Darsow, 2012], [Darsow und Ring, 2008], [Ring et al., 2000], [Lipozenčić und Wolf, 2010].

1.2 Atopie-Patch-Test

Der Atopie-Patch-Test ist ein Epikutantest mit Allergenen, die für die Auslösung IgE-vermittelter Reaktionen bekannt sind. Die Ablesung der ekzematösen Läsionen erfolgt nach 48 und 72 Stunden [Darsow und Ring, 2008], [Darsow und Ring, 2005], [Turjanmaa et al., 2006].

Die Begriffsdefinition stammt von Ring aus dem Jahr 1989 [Ring et al., 1989], [Darsow und Ring, 2008]. Doch schon 1937 wurden von Rostenberg und Sulzberger erste experimentelle Epikutantestungen beschrieben, bei denen unter anderem auch Aeroallergene angewandt

wurden. Die Gruppe um T. Platts-Mills führte dann 1982 Tests mit Aeroallergenen speziell bei Patienten mit atopischem Ekzem durch [Mitchell et al., 1982], [Darsow und Ring, 2008], [Rostenberg und Sulzberger, 1937], [Darsow und Ring, 2005], [Darsow und Ring, 2009], [Kerschenlohr et al., 2004].

Forschungen weiterer Gruppen folgten, wobei die Methoden und die Definitionen positiver Reaktionen stark variierten [Darsow et al., 1995], [Darsow und Ring, 2008], [Darsow und Ring, 2005], [Turjanmaa et al., 2006], [Darsow und Ring, 2009]. Es wurden auch potentiell irritierende Prozeduren wie Abrasion, "tape stripping" oder Zugabe von Natriumlaurylsulfat durchgeführt, um die Penetration von Allergenen zu verbessern [Darsow et al., 1995], [Darsow und Ring, 2008], [Darsow und Ring, 2005], [Darsow und Ring, 2009].

Heute liegt dank zahlreicher Studien (z. B. mit unterschiedlichen Allergenkonzentrationen und Vehikeln) - koordiniert durch die ETFAD - eine standardisierte Methode des Atopie-Patch-Tests mit Aeroallergenen vor [Nosbaum et al., 2010], [Turjanmaa et al., 2006], [Kerschenlohr et al., 2004]: Lyophilisierte Allergene in einer Konzentration von 200 IR/g (index of reactivity) werden in großen Finn Chambers mit Vaseline als Vehikel in der Remissionsphase des Ekzems auf nicht vorbehandelte Haut des Rückens aufgebracht [Darsow und Ring, 2009]. Der Atopie-Patch-Test hat damit den Einstieg in die Routinediagnostik zur Charakterisierung von Patienten mit allergengetriggertem atopischem Ekzem geschafft [Darsow und Ring, 2009], [Ring, 2012d], [Turjanmaa et al., 2006]. Bei eindeutig positivem Testergebnis wird den Betroffenen eine Karenz des jeweiligen Allergens (Kapitel 1.4) empfohlen [Darsow und Ring, 2005], [Ring, 2012d]. Ob sich dadurch bei diesen Patienten tatsächlich ein eindeutig positiver Effekt zeigt, muss anhand von Studien, basierend auf Provokations- und Eliminationsmaßnahmen, noch überprüft werden [Darsow und Ring, 2008]. Hierzu wird in dieser Arbeit ein Telefoninterview bei Atopie-Patch-Test-Teilnehmern mit positiver Reaktion durchgeführt.

Im Gegensatz zum Atopie-Patch-Test mit Aeroallergenen befindet sich der Atopie-Patch-Test mit Nahrungsmitteln noch auf rein wissenschaftlicher bzw. experimenteller Basis [Darsow und Ring, 2008], [Darsow und Ring, 2005].

Mangels eines geeigneten Aeroallergenprovokationstests für Patienten mit atopischem Ekzem erfolgte die Standardisierung in Bezug auf die allergische Anamnese [Darsow und Ring, 2009], [Lipozenčić und Wolf, 2010]. Dabei weist der Atopie-Patch-Test eine höhere Spezifität als die zur Allergiediagnostik eingesetzten Verfahren Prick-Test oder spezifische IgE-Bestimmung auf, allerdings einhergehend mit einer je nach Allergen geringeren Sensitivität [Darsow und Ring, 2008], [Darsow und Ring, 2009]. Hierdurch behalten auch letztere ihre Bedeutung im Sinne sog. „Screeningtests“ bei [Darsow und Ring, 2005], [Darsow und Ring,

2009].

Der Atopie-Patch-Test zeigt methodologisch große Ähnlichkeit mit dem ursprünglichen klassischen Epikutantest bei Kontaktallergie [Darsow und Ring, 2009], [Turjanmaa et al., 2006], [Nosbaum et al., 2010], [Darsow und Ring, 2005], [Kerschenlohr et al., 2004]. Allerdings werden beim Atopie-Patch-Test Proteine und keine Haptene als Allergene verwendet [Ring, 2012d], [Kerschenlohr et al., 2004]. Im Gegensatz zum klassischen Test zeigt er die stärksten Reaktionen oft schon nach 48 Stunden (teils mit „Decrescendo“ bis 72 Stunden) [Ring, 2012d], [Darsow und Ring, 2009]. Außerdem unterscheidet sich der Ableseschlüssel der beiden Tests, wobei beim Atopie-Patch-Test seltener hohe Ableseschlüsselstufen auftreten als beim klassischen Epikutantest [Korting et al., 2007].

Der Vergleich der Reaktionsfrequenzen nach 48 und 72 Stunden ist nochmals Bestandteil dieser Arbeit. Die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse ist mit 80-90 Prozent hoch [Darsow und Ring, 2005], [Ring, 2012d]. Sie wird auch in der vorliegenden Arbeit nochmals untersucht. Unklar ist, ob die Atopie-Patch-Test-Qualität wie beim klassischen Epikutantest untersucht werden kann: hier wird zusätzlich der sog. „Reaktionsindex“ angewendet (Kapitel 1.3).

Positive Atopie-Patch-Test-Reaktionen treten bei Gesunden nicht bzw. signifikant seltener auf als bei Patienten mit atopischem Ekzem [Darsow und Ring, 2005], [Lipozenčić und Wolf, 2010]. Ob es einen derartigen Unterschied auch bei Patienten gibt, die lediglich aufgrund eines Verdachts auf atopisches Ekzem getestet wurden, wird in dieser Arbeit untersucht. Hierunter fällt auch die Untergruppe des Lidekzems, die zusätzlich gesondert betrachtet wird.

Durch die gestörte Hautbarriere beim atopischen Ekzem können die hochmolekularen Allergene leichter in die Epidermis eindringen und antigenpräsentierende Zellen erreichen, durch welche sie über Immunglobulin E-Rezeptoren gebunden und letztlich weiter an T-Lymphozyten präsentiert werden [Nosbaum et al., 2010], [Darsow und Ring, 2009], [Kerschenlohr et al., 2004]. Als pathophysiologisches Korrelat wurden hier in Studien IgE und IgE-bindende Strukturen, zum Teil zusammen mit Milbenallergenen an der Oberfläche von Langerhanszellen gefunden [Ring, 2012d], [Maeda et al., 1992], [Tanaka et al., 1990]. Aus Atopie-Patch-Test-Biopsien gewonnene allergenspezifische T-Zellklone zeigten im zeitlichen Verlauf zuerst ein TH2-Sekretionsmuster, das sich nach 48 Stunden zu einem TH1-Muster änderte. Durch letzteres sind auch die chronischen Läsionen im atopischen Ekzem charakterisiert [Bruynzeel-Koomen et al., 1988], [Kondo et al., 1998], [van Reijsen et al., 1992], [Wistokat-Wülfing et al., 1999], [Darsow und Ring, 2005], [Darsow und Ring, 2009], [Ring, 2012d], [Kerschenlohr et al., 2004].

1.3 Testqualität

1.3.1 Reaktionsindex (RI) [Brasch und Henseler, 1992]

Der Reaktionsindex ist ein Parameter zur Beurteilung der Qualität eines klassischen Epikutantests und errechnet sich aus der Anzahl allergischer, fraglicher und irritativer Reaktionen. Er wurde bisher nicht auf den Atopie-Patch-Test angewendet.

1.3.2 Retest-Reliabilität [Bortz und Döring, 2006], [Moosbrugger und Kelava, 2012]

Mit der Reliabilität wird eine Aussage zur Güte eines Tests getroffen. Sie gibt Auskunft über die Messgenauigkeit für das zu testende Merkmal bzw. über die Verfälschung der Messwerte durch Störeinflüsse und Fehler. Ein Test ist dann reliabel (zuverlässig), wenn er das Merkmal, das er misst, exakt, d. h. ohne Messfehler, misst. Das Ausmaß der Reliabilität eines Tests wird über den sog. Reliabilitätskoeffizienten bestimmt, der einen Wertebereich von Null bis Eins umfasst. Ein Wert von Eins bedeutet keinerlei Messfehler, ein Wert von Null heißt, das Testergebnis ist nur durch Messfehler zustande gekommen.

Liegen Ergebnisse ein und desselben Tests zu zwei verschiedenen Zeitpunkten vor, so kann die Reliabilität nach dem Retest-Verfahren bestimmt werden. Die Retestreliabilität wird als Korrelation zwischen beiden Messwertreihen dargestellt. Bei der Retest-Reliabilität ist zu beachten, dass die ermittelte Korrelation in Abhängigkeit vom Zeitintervall zwischen beiden Testungen u. a. durch Veränderungen der Testmerkmale und subjektive Ablesungen unterschiedlicher Tester variieren kann. Problematisch ist die Testwiederholungsmethode daher bei der Untersuchung instabiler oder zeitabhängiger Merkmale. Hier kann nicht unterschieden werden, ob geringe Test-Retest-Korrelationen auf eine geringe Reliabilität des Tests oder auf eine geringe Stabilität des Merkmals zurückzuführen sind. Bei Allergietests ist bekannt, dass wiederholte Allergenexpositionen die Testergebnisse modulieren.

1.4 Allergenkarrenz als Tertiärprävention

Effektive Allergenkarrenz erfordert einen umfassenden Ansatz. Einzelne Maßnahmen alleine erweisen sich in der Regel als unwirksam [National Heart, Lung, and Blood Institute (US), 2007].

1.4.1 Hausstaubmilben

Die Allergene sind im Kot der Hausstaubmilben enthalten [Colloff, 2009].

Das Hauptziel der Karrenz ist die Reduktion der Allergenkonzentration im Schlafzimmer. Als effektivste Maßnahme wird das sogenannte Encasing angesehen [Marinho et al., 2006], [Woodcock und Custovic, 2000], [Ring et al., 2012]. Dabei werden Matratze, Bettdecke und

Kissen mit für Milbenallergene undurchlässigen Bezügen versehen. Regelmäßiges (wöchentlich) heißes Waschen des Bettzeugs bei über 55 Grad Celsius soll die Milben abtöten [Marinho et al., 2006], [Woodcock und Custovic, 2000], [Ring, 2012d]. Auch vermindert die Exposition gegenüber direktem Sonnenlicht die Milbenzahl [Woodcock und Custovic, 2000].

Des Weiteren wird empfohlen, Teppichböden durch andere abwischbare Bodenbeläge (z. B. Vinyl, Holz,...) sowie Vorhänge durch Rollos zu ersetzen [Marinho et al., 2006], [Woodcock und Custovic, 2000]. Polstermöbel sollten entfernt oder mit anderen Bezügen (Leder, Vinyl) ausgestattet werden [Marinho et al., 2006].

Häufiges Staubsaugen mit HEPA-Filtern ist vorteilhaft. Um die Allergenkonzentration nicht während des Reinigens noch zu erhöhen, eignen sich nur Geräte mit speziellen Filtersystemen [Woodcock und Custovic, 2000].

Chemische Maßnahmen erweisen sich zwar unter Laborbedingungen als effektiv, sind aber in der Praxis in ihrer Wirksamkeit umstritten [Marinho et al., 2006], [Woodcock und Custovic, 2000]. Schwierigkeiten dabei sind die ungenügende Eindringtiefe der Chemikalien in Teppichböden oder Polstermöbel und die Notwendigkeit häufiger Anwendungen [Woodcock und Custovic, 2000].

Ein weiterer Ansatz ist eine Verschlechterung der Lebensbedingungen der Milben durch Reduktion der Luftfeuchtigkeit im Haus [Marinho et al., 2006]. Dies ist aber unter anderem wegen der Abhängigkeit vom Außenklima schwer durchzuführen [Marinho et al., 2006].

Inzwischen wurden auch Methoden zur Quantifizierung des Allergengehalts entwickelt, die sich zur Prüfung der Wirksamkeit genannter Maßnahmen eignen [Ring, 2012d].

1.4.2 Pollen

Ein vermehrter Aufenthalt im Haus bei geschlossenen Fenstern und Türen reduziert die Pollenexposition [National Heart, Lung, and Blood Institute (US), 2007], [Diette et al., 2008]. Dies ist besonders in der Hauptpollenzeit empfehlenswert [National Heart, Lung, and Blood Institute (US), 2007], [Diette et al., 2008]. Als Alternative zu geschlossenen Fenstern werden neuerdings Pollenschutzfolien angeboten [Ring, 2012d].

Für den Allergiker ist es außerdem sinnvoll, sich nach einer Betätigung im Freien vor allem abends sowohl Hände, Gesicht als auch Haare zu waschen und die Kleidung nicht im Schlafzimmer abzulegen [Diette et al., 2008], [Ring, 2012d].

Um allerdings eine „Pollenfreiheit“ zu erlangen, ist zusätzlich eine Klimaanlage mit entsprechenden Filtern notwendig [Ring, 2012d].

Auffällig niedrig ist die Pollenbelastung im Hochgebirge oder an meernahen Küsten. Reisen

dorthin ermöglichen somit eine gute Allergenkarenz [Bergmann, 1995], [Ring et al., 2012].

1.4.3 Tierepitelen

Das Hauptallergen der Katze kommt vor allem in den Talgdrüsen der Haut und in den Speicheldrüsen vor. Dieses wird bei der Fellpflege über den Körper verteilt und in Haut und Fell gespeichert [Reedy et al., 2002]. Die Hundeallergene finden sich hauptsächlich in der Haut [Reedy et al., 2002].

Die einzige Maßnahme, die Konzentration von Hunde- bzw. Katzenallergenen wirksam zu reduzieren, ist der Verzicht auf diese Haustiere [Marinho et al., 2006]. Selbst dann hält sich aber speziell das Katzenallergen sehr lange in Innenräumen [Ring, 2012d].

Als absolutes Minimum gilt das Fernhalten des Haustieres aus dem Schlafzimmer [National Heart, Lung, and Blood Institute (US), 2007].

1.5 Fragestellungen

Im ersten Teil der Arbeit werden deskriptiv die Reaktionsfrequenzen verschiedener Parameter (Allergene, Reaktionsstärke, Ablesezeit, Geschlecht, Alter) auf Basis der vorliegenden Atopie-Patch-Test-Daten beschrieben und die Ergebnisse mit Studien zum Atopie-Patch-Test verglichen. Aufgrund der wechselnden Verfügbarkeit der Testpräparationen erfolgt zusätzlich eine Gegenüberstellung der Atopie-Patch-Test-Ergebnisse zweier Milbenallergen-Hersteller.

Anhand von Reaktionsindex und Retest-Reliabilität wird die Atopie-Patch-Test-Qualität nach Kriterien für den klassischen Epikutantest hinterfragt bzw. die Anwendbarkeit dieser Kriterien geprüft.

In einer Zielgruppenanalyse soll die Frage untersucht werden, ob sich Patienten mit lediglich dem Verdacht auf atopisches Ekzem in der Häufigkeit positiver Atopie-Patch-Test-Reaktionen von solchen mit diagnostiziertem atopischem Ekzem signifikant unterscheiden und ob eine Testung dieser Patienten auch in Zukunft sinnvoll ist. Bei beiden Patientengruppen wird nochmals getrennt der Reaktionsindex für den Atopie-Patch-Test berechnet, um mögliche Unterschiede aufzudecken. Als Untergruppe der „Verdachtsgruppe“ werden zusätzlich die Patienten mit Lidexzem bezüglich der Reaktionsfrequenzen im Atopie-Patch-Test betrachtet.

Des Weiteren werden die Ergebnisse des Atopie-Patch-Tests bei Patienten mit diagnostiziertem atopischem Ekzem auf eine Korrelation mit den Ergebnissen der klassischen Allergietests für IgE-vermittelte Sensibilisierungen (Prick-Test, sIgE-Bestimmung) untersucht.

Im letzten Teil der Arbeit soll mit Hilfe eines selbst entworfenen Telefoninterviews retrospektiv geprüft werden, ob positiv getestete Patienten von Allergenelimination gegenüber denjenigen ohne Karenz profitieren.

Ziel ist, neue Anhaltspunkte für die Verbesserung der Aussagekraft der Atopie-Patch-Test-Ergebnisse in der Praxis zu definieren.

2 Patienten, Material und Methoden

2.1 Patienten

Der Atopie-Patch-Test wurde an Patienten durchgeführt, die sich in ambulanter oder stationärer Behandlung an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München befanden.

Einschlusskriterium war die gesicherte Diagnose „atopisches Ekzem“ oder der Verdacht auf ein atopisches Ekzem. Eine Einwilligung dieser Patienten nach erfolgter Aufklärung galt als Grundvoraussetzung.

2.2 Atopie-Patch-Test

Der Atopie-Patch-Test wurde anhand der von Darsow et al. für die ETFAD standardisierten Technik wie folgt durchgeführt [Darsow und Ring, 2005], [Darsow und Ring, 2009], [Ring, 2012d], [Kerschenlohr et al., 2004]:

Die Allergene werden in großen Finn Chambers (12mm Durchmesser) mit hypoallergenem Pflaster (Scanpor Tape) auf nicht vorbehandelte, unbetroffene Haut des Rückens aufgeklebt. Dabei liegen die Allergene in gereinigter, lyophilisierter Form mit Vaseline als Vehikel in einer Konzentration von 200 IR/g (index of reactivity, biologic units; Stallergenes, Antony, Frankreich) vor. (Der „index of reactivity“ ist nicht mit dem unten genannten „Reaktionsindex“ zu verwechseln.) Parallel wird das reine Vaselinvehikel als Kontrolle aufgebracht.

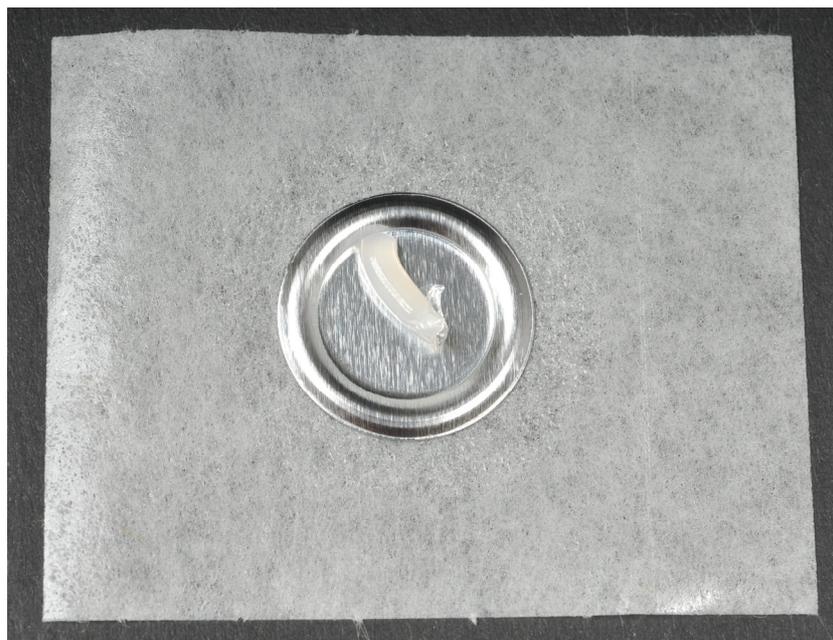


Abbildung 2.1: Finn Chamber mit Vaseline



Abbildung 2.2: Allergenpräparationen des APT

Nach 48 Stunden erfolgt eine Markierung und anschließende Abnahme der Pflaster mit der ersten Ablesung. Die zweite Beurteilung findet nach 72 Stunden statt. Dazu dient der konsentrierte Ableseschlüssel der ETFAD (Tabelle 2.1), der eine modifizierte Variante der Ableseung der ICDRG (International Contact-Dermatitis Research Group) [Korting et al., 2007] für konventionelle Epikutantestung darstellt.

Tabelle 2.1: APT reaction grading key (European Task Force on Atopic Dermatitis ETFAD consensus), 2003 [Turjanmaa et al., 2006], [Darsow und Ring, 2009]

-	Negative
?	Only erythema, questionable
+	Erythema, infiltration
++	Erythema, few papules
+++	Erythema, many or spreading papules
++++	Erythema, vesicles

Ein alleiniges Erythem muss als fraglich beurteilt werden; bei positiven Reaktionen liegt zusätzlich eine tastbare Infiltration, Papel- oder Bläschenbildung vor.

Unter den selten auftretenden irritativen Reaktionen versteht man verschiedene scharf begrenzte Veränderungen wie Seifeneffekt, Blase, Erythem, Erosion, Ulcus oder Nekrose [Korting et al., 2007], [Becker und Saloga, 2006].

Der Test gilt nur als gültig, wenn eine eindeutig negative Kontrolle vorliegt. Positive, fragliche

und nicht getestete Kontrollreaktionen sowie zu spätes Ablesen der Ergebnisse, eine fehlende Markierung und ein „angry back“ zählen zu den sog. „dropouts“, die nicht in die Auswertung mit einbezogen werden. Unter dem „angry back“-Phänomen versteht man eine großflächige Ekzemreaktion, die aufgrund einer ausgeprägten Sensibilisierung (begünstigt durch ein florides Ekzem zum Testzeitpunkt) zustande kommen kann. Für in der Nachbarschaft aufgetragene Allergene können falsch-positive Reaktionen auftreten [Korting et al., 2007], [Fritsch, 2009], [Becker und Saloga, 2006].

Anhang 7.3 zeigt den verwendeten Bogen zur Dokumentation der Ergebnisse (Erfassung unter Datenschutz).

Die Testungen erfolgten mit Allergenpräparationen von *Dermatophagoides pteronyssinus*, *Dermatophagoides farinae*, Katzen- und Hundepithelien sowie Gräser-, Birken-, Beifuß- und zum Teil Wegerichpollen.

Die Indikationen zur Durchführung einer Atopie-Patch-Testung werden folgendermaßen im „EAACI/GA2LEN Position paper: Present status of the atopy patch test“ von 2006 beschrieben [Turjanmaa et al., 2006]:

- Verdacht auf aeroallergenbedingte Symptome ohne Nachweis von positivem spezifischem Immunglobulin E oder Skin-Prick-Test
- Schweres und/oder persistierendes atopisches Ekzem mit unbekanntem Triggerfaktor
- Multiple Immunglobulin E Sensibilisierungen ohne Nachweis klinischer Relevanz bei Patienten mit atopischem Ekzem

Unter den ausgewerteten Fällen finden sich auch Patienten, bei denen durch den Atopie-Patch-Test eine Überprüfung der Verdachtsdiagnose „atopisches Ekzem“ erfolgen sollte. Sie werden zusätzlich in einer Subgruppenanalyse behandelt (Kapitel 2.5).

Als Voraussetzungen der Testdurchführung gelten [Kerschenlohr et al., 2004], [Turjanmaa et al., 2006]:

- keine topischen Steroide am Testareal innerhalb der letzten sieben Tage
- keine UV-Bestrahlung des Testareals innerhalb der letzten vier Wochen
- keine systemisch verabreichten Steroide
- kein Cyclosporin oder Tacrolimus (systemisch verabreicht)
- keine Antihistaminika in den letzten 72 Stunden
- Vorliegen einer Remissionsphase des Ekzems

- Keine Schwangerschaft

Diese Bedingungen wurden in der vorgelegten Studie auch eingehalten.

Da die Verfügbarkeit der Allergenpräparationen wechselt, erfolgt als Exkurs zusätzlich der Vergleich der Atopie-Patch-Test-Ergebnisse für Milbenallergene zweier verschiedener Hersteller (Präparat A bzw. B). Dabei wird das Präparat A (Standard bis 2012) auf die eine Seite des Rückens aufgebracht, während Präparat B (seit 2013 eingesetzt) zeitgleich auf die andere Seite aufgeklebt wird. Bei Testablesung werden die Ergebnisse der beiden Präparate gegenüber gestellt und auf Konkordanz untersucht.

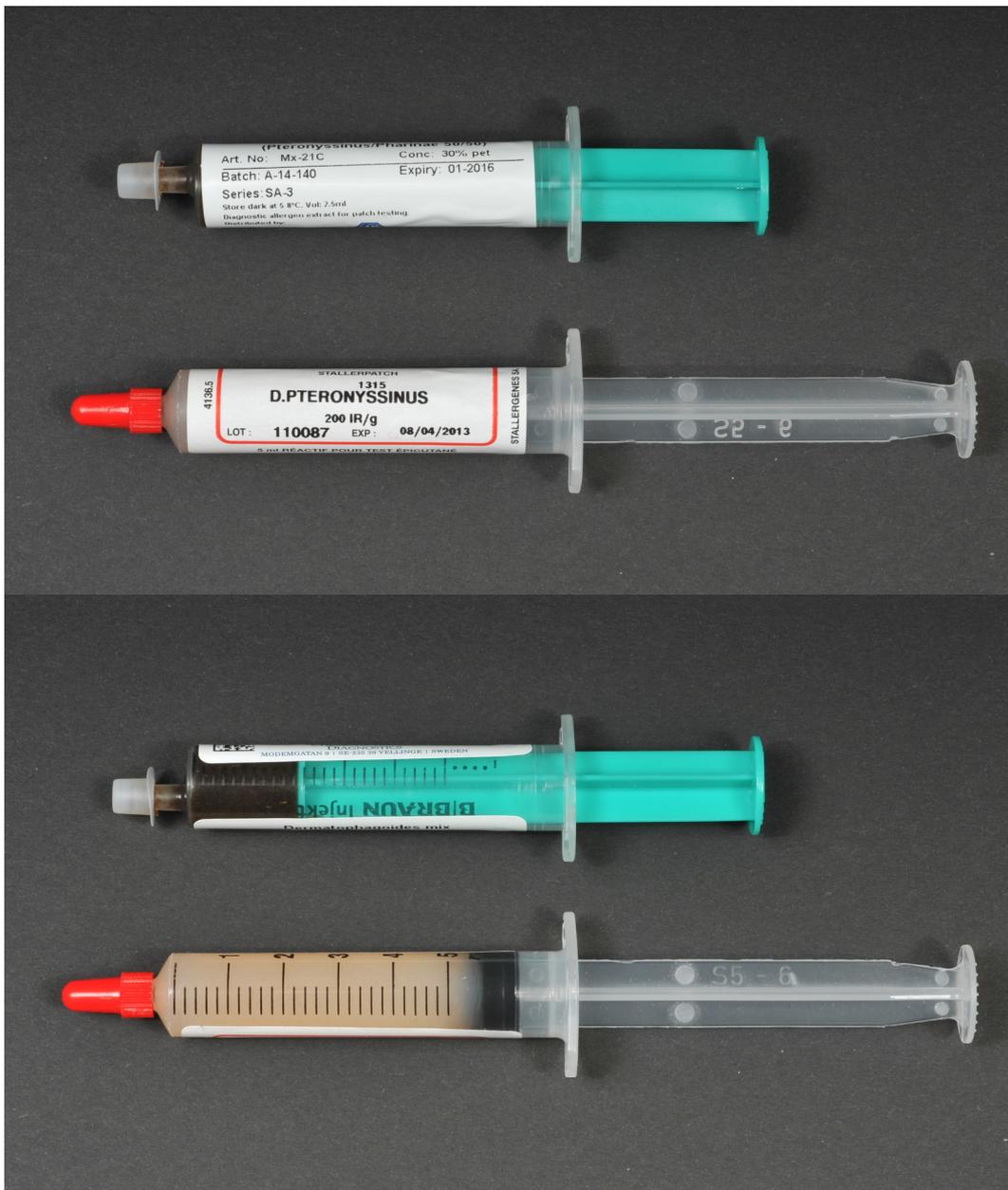


Abbildung 2.3: Präparationen der Milbenallergene beider Hersteller im Vergleich

2.3 Standardverfahren der Allergiediagnostik

2.3.1 Pricktest [Lachapelle und Maibach, 2009], [Ruëff et al., 2011]

Beim Pricktest wird jeweils ein Tropfen der Allergenlösungen auf die Haut an der Volarseite des Unterarms gegeben. Dabei sollte auf einen ausreichenden Abstand (3-5 cm) zwischen den Testarealen geachtet werden. Mit einer speziellen Lanzette erfolgt ein oberflächliches Anstechen der Haut durch den Tropfen hindurch, wobei es zu keiner Blutung kommen darf. Um eine Allergenverschleppung zu vermeiden, wird für jedes Allergen eine neue Lanzette verwendet. Neben den Testlösungen werden zusätzlich physiologische Kochsalzlösung und Histaminidihydrochlorid als Kontrollen aufgebracht. Nach 15 bis 20 Minuten werden die Lösungen abgetupft und die Testreaktion (Erythem, Quaddel) abgelesen. Ab einem mittleren Quaddeldurchmesser von mindestens 3 cm wird die Reaktion als positiv gewertet, vorausgesetzt auf die Kochsalzlösung erfolgt keine und auf die Histaminkontrolle eine eindeutig positive Reaktion.

2.3.2 Spezifische IgE-Bestimmung [Renz et al., 2010]

Spezifisches Immunglobulin E wird über In-vitro-Testverfahren bestimmt. Es erfolgt eine Inkubation spezifischer Allergenextrakte mit Patientenserum. Die im Serum enthaltenen spezifischen Immunglobuline binden dabei die entsprechenden Allergene. Ungebundene Immunglobuline werden entfernt. Radioaktiv- bzw. fluoreszenzmarkierte oder enzymgekoppelte Anti-IgE-Antikörper werden in einem weiteren Schritt hinzugegeben. Ihr Nachweis erfolgt über Messung der Radioaktivität, Fluoreszenzintensität oder Farbreaktion (enzymatischgekoppelte Anti-IgE-Antikörper).

In dieser Arbeit wird das Verfahren CAP-RAST (Radio-Allergo-Sorbens-Test) verwendet, wobei ein Ergebnis $\geq 0,35$ kU/l als positiv gewertet wird.

Die spezifische IgE-Bestimmung stellt einen Bestandteil der allergologischen Stufendiagnostik dar. Für Patienten, die aus verschiedenen Gründen nicht einem Hauttest unterzogen werden können (drohender anaphylaktischer Schock, Ekzem im Testareal, Gravidität,...), erlangt diese Methode eine besondere Bedeutung.

Ein erhöhter spezifischer IgE-Spiegel zeigt eine Sensibilisierung auf das jeweilige Allergen. Ohne weitere Diagnostik darf nicht auf die klinische Relevanz geschlossen werden.

2.4 Testqualität

2.4.1 Reaktionsindex [Brasch und Henseler, 1992]

Der Reaktionsindex (RI) als Parameter der Testqualität ist bisher nur für den klassischen

Epikutantest valide. Er wird folgendermaßen bestimmt:

$$RI = (a - (q + i)) : (a + (q + i))$$

Wobei a: Anzahl allergischer (positiver) Reaktionen

q: Anzahl fraglicher Reaktionen

i: Anzahl irritativer Reaktionen

Er wird aus den vorliegenden Daten für die einzelnen Allergentests jeweils nach 48 und 72 Stunden berechnet. Die Indices der verschiedenen Allergene werden gegenübergestellt.

Um zuverlässige Ergebnisse zu erzielen, soll die Summe (a + q + i) größer als 100 sein. Eine gute Testqualität zeichnet sich durch einen möglichst geringen Anteil irritativer und fraglicher Reaktionen (ungewollte Reaktionen) an der Gesamtzahl der Reaktionen aus und damit einem RI deutlich über Null.

Ein idealer Test erreicht einen RI von „1“ und hat damit keinerlei ungewollte (q + i) Reaktionen. Umgekehrt ist „-1“ der schlechteste erreichbare Wert, bei dem nur unerwünschte Reaktionen auftreten. Ab einem RI über Null spricht man von einer akzeptablen Testqualität. Bei Werten unter Null ist der Test nicht für Aussagen geeignet und muss bei Bedarf verbessert werden.

2.4.2 Retest-Reliabilität

Anhand von fünf im Krankheitsverlauf doppelt getesteten Patienten wird auf die Reproduzierbarkeit der Atopie-Patch-Test-Ergebnisse eingegangen. Aufgrund der geringen Patientenzahl erfolgt anstatt einer umfangreichen statistischen Auswertung lediglich eine deskriptive Darstellung der Ergebnisse. Hier wird betrachtet, wie viele Tests (in Bezug auf die Gesamtzahl der Testpaare) bei der zweiten Durchführung ein eindeutig verändertes Ergebnis aufwiesen. Darunter fallen ein Wechsel von „keiner Reaktion“ zu „positiver Reaktion“ oder umgekehrt. Testpaare mit „Dropout“ oder nicht erfolgter Testung zu einem Termin werden nicht mit einbezogen.

2.5 Subgruppenanalyse

2.5.1 Vergleich der Patientengruppen „diagnostiziertes atopisches Ekzem“ mit „Verdacht auf atopisches Ekzem“

Mittels eines Aktenstudiums werden die getesteten Patienten in zwei Gruppen eingeteilt: Eine Gruppe umfasst alle Patienten, für die sich aus den Akten einheitlich ein klar diagnostiziertes atopisches Ekzem herauslesen lässt. In die andere Gruppe fallen Patienten, bei de-

nen nur der Verdacht auf ein „atopisches Ekzem“ besteht oder zu denen sich in den Akten widersprüchliche Aussagen zur Diagnose finden. Letzteres war besonders häufig bei den sogenannten Minimalmanifestationen wie dem Hand-Fuß-Ekzem oder Lidekzem der Fall, weshalb diese einheitlich zur „Verdachtsgruppe“ gezählt wurden.

Diese beiden Gruppen werden bezüglich der Reaktionsfrequenzen im Atopie-Patch-Test auf statistisch signifikante Unterschiede untersucht. Außerdem werden für beide getrennt nochmals die Reaktionsindices berechnet und verglichen.

2.5.2 Vergleich der Patientengruppen „diagnostiziertes atopisches Ekzem“ mit „Lidekzem“

Patienten mit Lidekzem – als Untergruppe der „Verdachtsgruppe“ – werden mit der Patientengruppe „diagnostiziertes atopisches Ekzem“ in der Häufigkeit positiver Atopie-Patch-Test-Ergebnisse verglichen.

2.6 Telefoninterview – Einfluss von Karenz auf Lebensqualität

Der selbst entworfene Fragebogen zum Interview findet sich in Anhang 7.1.

Auswahlkriterium für das Telefoninterview war, dass die Teilnehmer bei der Endablesung (also nach 72 Stunden) des Atopie-Patch-Tests eindeutige allergische Reaktionen auf mindestens ein Testallergen zeigten. Patienten ohne positiven Test wurden nicht befragt, da hier keine Allergenkenz empfohlen wurde. Bei Patienten unter 18 Jahren erfolgte das Interview mit den Eltern.

Der Atopie-Patch-Test-Zeitpunkt und damit der Karenzbeginn (falls durchgeführt) lagen mindestens ein dreiviertel Jahr zurück, sodass dadurch bedingte potentielle Verbesserungen bereits eingetreten waren.

Patienten, deren Testung länger als 4 Jahre zurückliegt, wurden aufgrund ungenügender Erinnerung und damit Verfälschung der Ergebnisse nicht mehr befragt.

Der erste Fragenblock erfasst die Lebensqualität bzw. Lebensqualitätsänderung.

Dazu wurden aus dem DLQI (Dermatology Life Quality Index) [Hongbo et al., 2005] drei Fragen ausgewählt, die jeweils für den letzten (aktuellen) Monat und für den Monat vor der Woche, in der der Atopie-Patch-Test durchgeführt wurde (und damit eventuell eine Karenz begonnen wurde) gestellt wurden. Die Formulierung „in dem Monat vor der Woche des Atopie-Patch-Test“ wurde so gewählt, da der Atopie-Patch-Test nur in der Remissionsphase des atopischen Ekzems durchgeführt werden darf und somit die Frage zum direkten Zeitpunkt des Atopie-Patch-Tests zu gut beantwortet worden wäre.

Die Punkte zur Bewertung der einzelnen Fragen finden sich im Telefoninterview hinter den

möglichen Antworten. Dabei ist die Lebensqualität umso schlechter, je höher diese Punktzahl ist.

Um die Änderung der Lebensqualität ausfindig zu machen, werden jeweils die Punkte der drei Fragen zur Zeitspanne vor dem Test und zum Zeitpunkt des Interviews summiert und daraus anschließend die Differenz (Summe zum Zeitraum vor der Testung minus Summe zum aktuellen Zeitpunkt) gebildet. Ergebnisse größer Null beschreiben eine Verbesserung, kleiner Null eine Verschlechterung und gleich Null eine Konstanz der Lebensqualität.

Der zweite Fragenblock erfasst die Durchführung von Karenzmaßnahmen. Dabei werden die in Kapitel 1.4 behandelten Karenzmaßnahmen für die Allergene erfragt, auf die der Patient im Atopie-Patch-Test eine positive Reaktion gezeigt hat.

Bei schon vor dem Atopie-Patch-Test erfolgtem Karenzbeginn (aufgrund der Empfehlung infolge anderer Tests wie dem Prick-Test oder der Messung von spezifischem Immunglobulin E) wurden diese Patienten zusätzlich bezüglich einer subjektiv bemerkten Besserung des Ekzems aufgrund dieser Maßnahmen befragt. In der Auswertung des Einflusses durchgeführter Karenz auf die Lebensqualitätsänderung (Kapitel 3.6.4) werden diese Patienten zur Gruppe „keine Karenz“ gezählt, da sie in dem Zeitraum (in dem die Änderung der Lebensqualität erfasst wird) keine Änderung der AllergenKarenz mehr durchgeführt haben.

Im dritten Fragenblock werden mögliche Einflussfaktoren berücksichtigt.

Hierbei handelt es sich um Änderungen der Behandlungsmethoden, Hyposensibilisierungen oder Meiden weiterer Triggerfaktoren in dem abgefragten Zeitraum.

Um eine mögliche statistisch signifikante Besserung des Ekzems infolge durchgeführter Karenz zu erfassen, wird der Exakte Test nach Fisher und der Mann-Withney-Test verwendet.

2.7 Statistische Analysen und Textverarbeitung

Zur Auswertung der Testergebnisse wurde studienbegleitend die Beratung des Instituts für medizinische Statistik und Epidemiologie der TU München (IMSE) in Anspruch genommen.

Datenerfassung, Datenhaltung und -aufbereitung sowie deskriptive Statistiken wurden mit Microsoft Excel 2003 durchgeführt. Für die Methoden der induktiven Statistik kamen die Programme SPSS mit dem „Exakten Test nach Fisher“ und dem „Mann-Whitney-Test“, GNU R und G*Power [Faul et al., 2007], [Faul et al., 2009] zum Einsatz.

In den Auswertungen wurde ein p-Wert unter 0,05 als statistisch signifikant festgelegt.

Als Maß für die Korrelation von zwei nominalen dichotomen Variablen wird der Phi-Koeffizient verwendet.

Tabelle 2.2: Untersuchungsunabhängige, allgemein gehaltene Bewertungsmaßstäbe für den Phi-Koeffizienten nach Kühnel/Krebs [Kühnel und Krebs, 2004]

0,00	keine Korrelation
$0,00 < \text{Phi} < 0,05$	unbedeutend
$0,05 < \text{Phi} < 0,20$	gering
$0,20 < \text{Phi} < 0,50$	mittel
$0,50 < \text{Phi} < 0,70$	hoch
$0,70 < \text{Phi} < 1,00$	sehr hoch
1,00	perfekt

Für die Textverarbeitung wurde „Microsoft Word 2003“ verwendet.

3 Ergebnisse

Der Atopie-Patch-Test wurde im Zeitraum von Dezember 2006 bis Februar 2012 an 449 Patienten in der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der Technischen Universität München durchgeführt. 59 Prozent der Teilnehmer waren weiblich und 41 Prozent männlich. Sie befanden sich zum Testzeitpunkt in einem Alter von 3 bis 86 Jahren. Die Testergebnisse von 21 Patienten mussten als „Dropout“ (sowohl bei 48 als auch bei 72h) gewertet werden und gingen nicht in die Berechnungen mit ein. Die wichtigsten Gründe hierfür waren positive oder fragliche Reaktionen in der Kontrolltestung, zu spätes Erscheinen der Patienten zur Ablesung sowie das „angry back“-Phänomen.

3.1 Fotodokumentation positiver Atopie-Patch-Test-Reaktionen

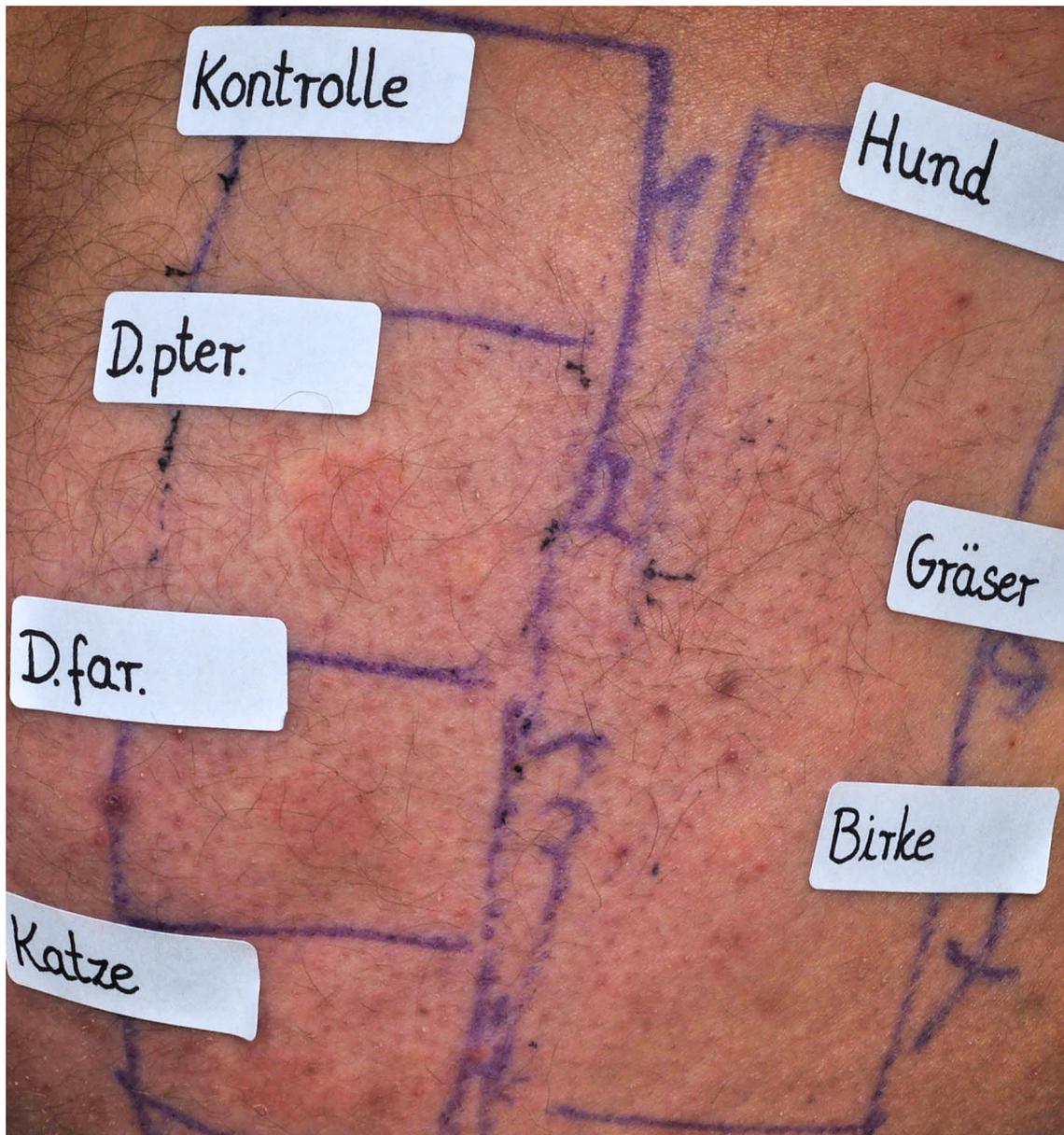


Abbildung 3.1: Atopie-Patch-Test-Ablesung nach 72 Stunden mit einfach positiven Reaktionen auf die Allergene D. pter. und Hundepithelien



Abbildung 3.2: Atopie-Patch-Test-Ablesung nach 72 Stunden mit einfach positiver Reaktion auf das Allergen D. pter.

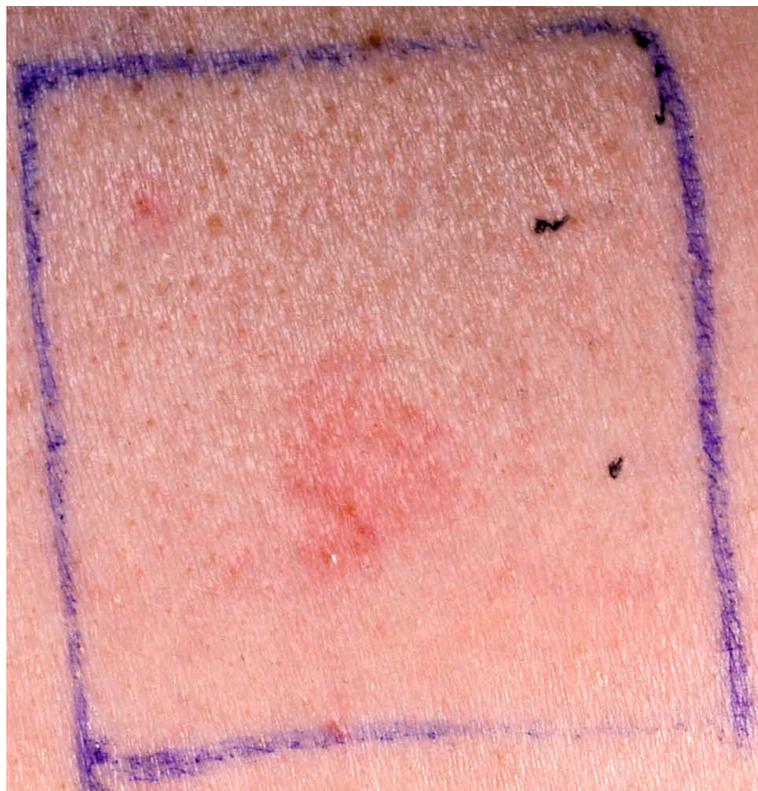
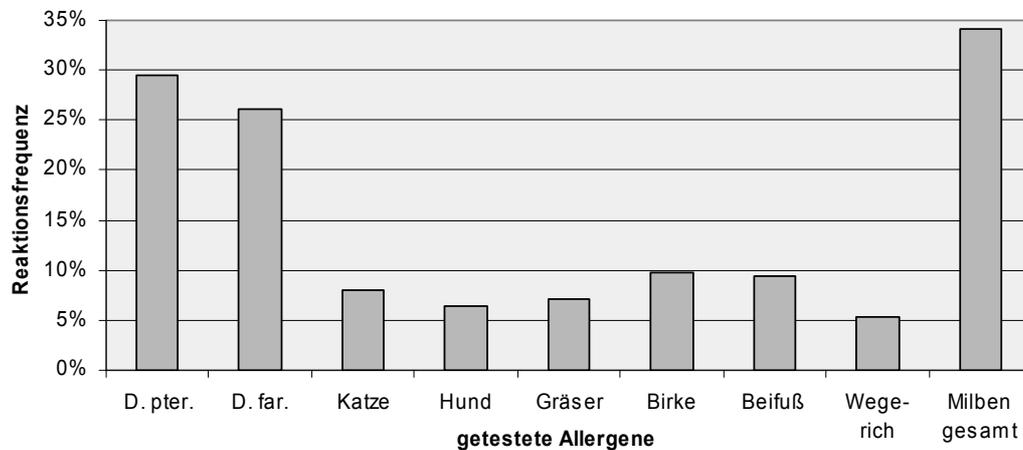


Abbildung 3.3: Atopie-Patch-Test-Ablesung nach 72 Stunden mit einfach positiver Reaktion auf Milbenallergen

3.2 Reaktionsfrequenzen des Atopie-Patch-Tests

Abbildung 3.4 zeigt die Häufigkeit positiver Testreaktionen auf die jeweiligen getesteten Allergene.



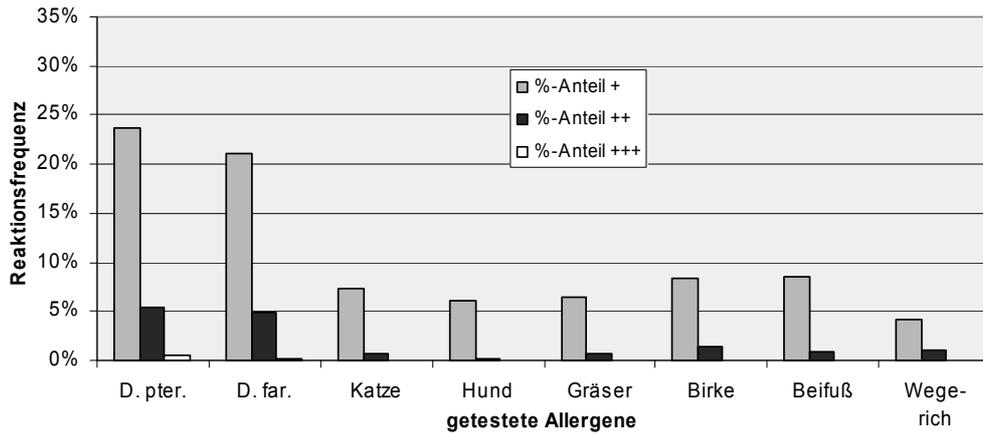
	D. pter.	D. far.	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß	Wege- rich	Milben gesamt
Anzahl auswert- barer Tests	426	416	422	423	422	422	244	190	426
Anzahl +, ++, +++	126	109	34	27	30	41	23	10	145
%-Anteil (+...)	30%	26%	8%	6%	7%	10%	9%	5%	34%

Abbildung 3.4: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen auf getestete Allergene

Die Gesamtzahl auswertbarer Tests (positive + fragliche + negative + irritative Ergebnisse) variiert, da die Patienten nicht durchwegs auf alle Allergene getestet wurden.

Der höchste Anteil positiver Reaktionen trat mit 30 bzw. 26 Prozent bei den Hausstaubmilbenallergenen (D. pter. bzw. D. far.) auf. Fasst man die Testungen auf die beiden Milbenarten zusammen, so erreicht der Anteil positiver Reaktionen 34 Prozent. Darauf folgen mit 10, 9 und 8 Prozent die Allergene von Birke, Beifuß und Katze. Wegerich (5 %) wies den geringsten Anteil positiver Reaktionen auf.

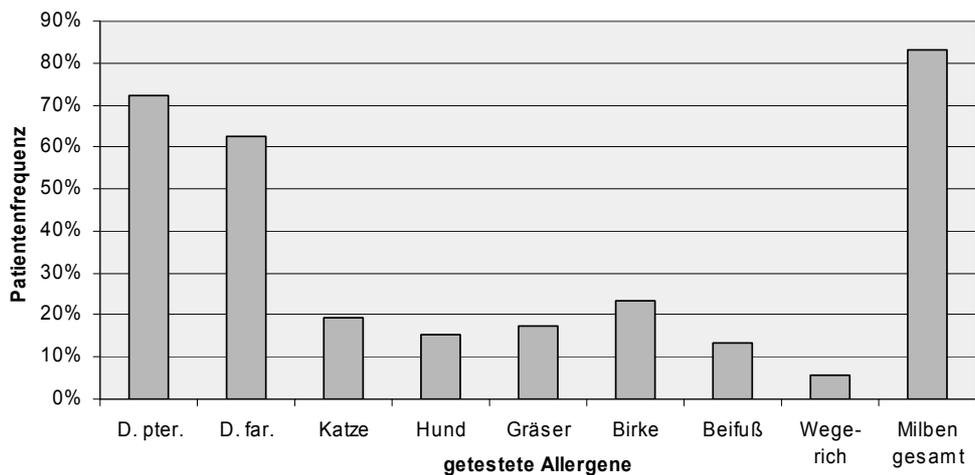
Werden die positiven Ergebnisse in einfach, zweifach, dreifach und vierfach positive Reaktionen unterteilt (Abbildung 3.5), so fällt auf, dass die einfach positiven Reaktionen bei weitem am häufigsten auftraten. Vierfach positive Reaktionen kamen gar nicht vor.



	D. pter.	D. far.	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß	Wege- rich
Anzahl auswert- barer Tests	426	416	422	423	422	422	244	190
Anzahl +	101	88	31	26	27	35	21	8
Anzahl ++	23	20	3	1	3	6	2	2
Anzahl +++	2	1	0	0	0	0	0	0
%-Anteil +	24%	21%	7%	6%	6%	8%	9%	4%
%-Anteil ++	5%	5%	1%	0%	1%	1%	1%	1%
%-Anteil +++	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Abbildung 3.5: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen +, ++, +++ auf getestete Allergene

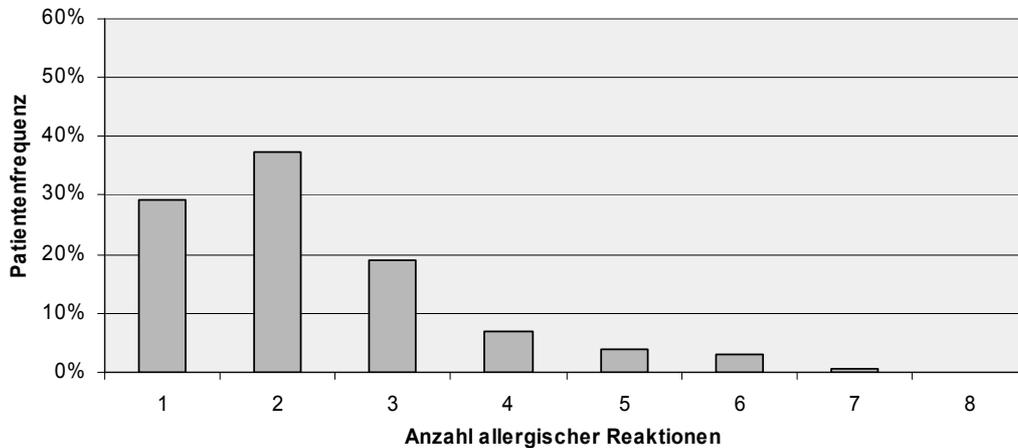
41 Prozent der Patienten (174 von 428) reagierten auf mindestens ein Testallergen positiv. Von diesen reagierten mit 72 bzw. 63 Prozent die meisten auf Hausstaubmilbe (D. pter. bzw. D. far.) – zusammengefasst 83 Prozent, gefolgt von Birke (24 %), Katze (20 %) und Gräsern (17 %):



	D. pter.	D. far.	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß	Wege- rich	Milben gesamt
Anzahl +, ++, +++	126	109	34	27	30	41	23	10	145
%-Anteil	72%	63%	20%	16%	17%	24%	13%	6%	83%

Abbildung 3.6: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen auf getestete Allergene bei positiv getesteten Patienten

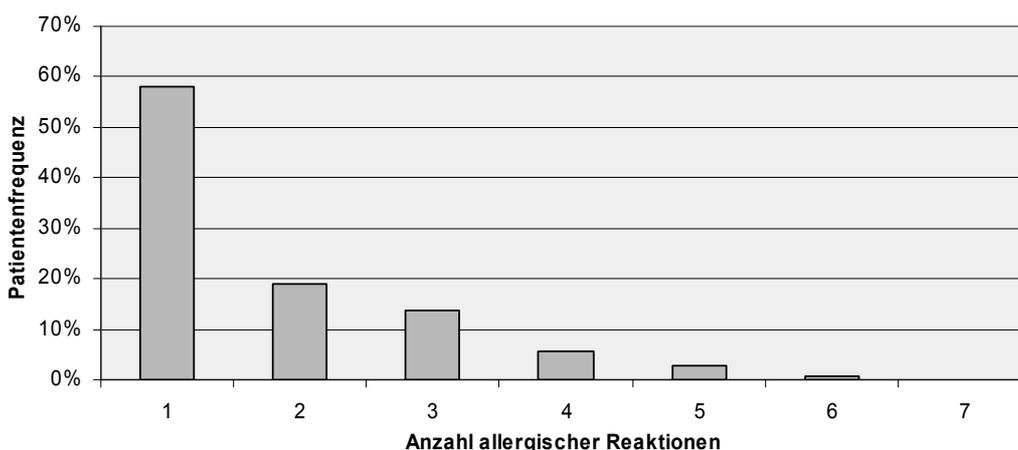
71 Prozent der Patienten mit mindestens einer positiven Testreaktion wiesen positive Ergebnisse auf mehrere Allergene auf. 29 Prozent reagierten dagegen nur auf eines. Positive Tests auf 2 Allergene waren mit 37 Prozent vertreten. Die genaue Verteilung zeigt Abbildung 3.7.



	Anzahl allergischer Reaktionen							
	1	2	3	4	5	6	7	8
Patienten	51	65	33	12	7	5	1	0
%-Anteil	29%	37%	19%	7%	4%	3%	1%	0%

Abbildung 3.7: Häufigkeit mehrfach allergischer Reaktionen bei positiv getesteten Personen

Werden die beiden kreuzallergenen Milbenarten allerdings rechnerisch wie ein einziger Test behandelt, so zeigen sich nur bei 42 Prozent polyvalente Sensibilisierungen. 58 Prozent der Patienten reagierten auf nur ein Allergen.

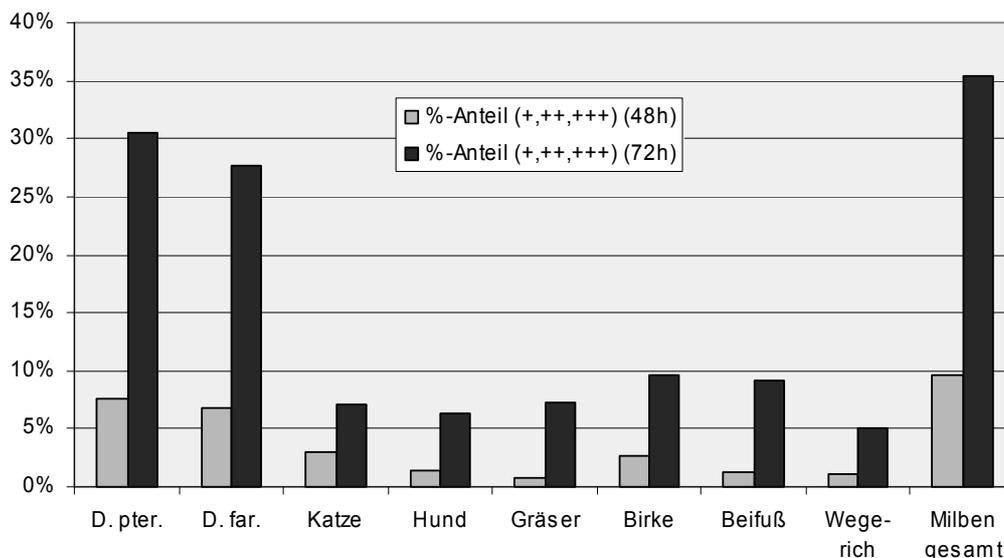


	1	2	3	4	5	6	7
	Patienten	101	33	24	10	5	1
%-Anteil	58%	19%	14%	6%	3%	1%	0%

Abbildung 3.8: Häufigkeit mehrfach allergischer Reaktionen bei positiv getesteten Personen (Milben zusammengefasst)

3.2.1 Vergleich der Reaktionsfrequenzen nach 48 und 72 Stunden

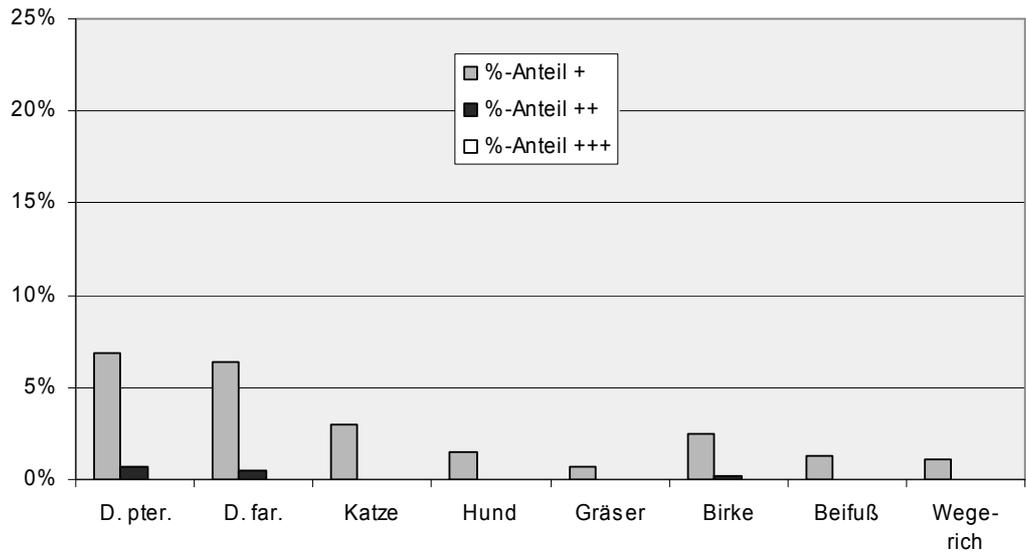
Bei 40 Patienten musste der Test nach 48 Stunden als „Dropout“ gewertet werden, bei 48 Patienten der nach 72 Stunden. 52 von 409 Personen (13 %) zeigten nach 48 Stunden, 167 von 401 Personen (42 %) nach 72 Stunden mindestens ein positives Testergebnis. Die genaue Häufigkeitsverteilung der Reaktionen auf die Allergene ist in den folgenden Diagrammen für 48 und 72 Stunden gegenübergestellt:



48 Std.	D. pter.	D. far.	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß	Wege- rich	Milben gesamt
Anzahl auswertbarer Tests	407	394	403	404	402	402	231	180	407
Anzahl +, ++, +++	31	27	12	6	3	11	3	2	39
%-Anteil (+, ++, +++)	8%	7%	3%	1%	1%	3%	1%	1%	10%
72 Std.	D. pter.	D. far.	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß	Wege- rich	Milben gesamt
Anzahl auswertbarer Tests	399	390	396	397	396	396	229	180	399
Anzahl +, ++, +++	122	108	28	25	29	38	21	9	141
%-Anteil (+, ++, +++)	31%	28%	7%	6%	7%	10%	9%	5%	35%

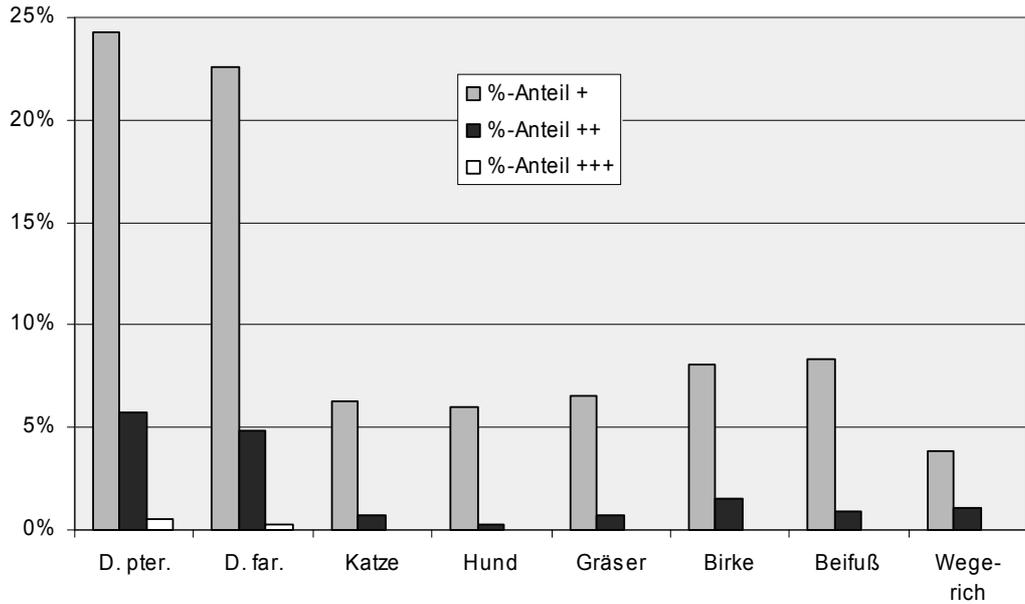
Abbildung 3.9: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen auf getestete Allergene nach 48 und 72 Std.

Eine Aufspaltung der Ergebnisse nach Reaktionsstärke (jeweils für 48 und 72 Stunden) ist in Abbildung 3.10 und Abbildung 3.11 dargestellt. Bis zu 6 Prozent der Reaktionen nach 72 Stunden konnten als zweifach positiv gewertet werden, dagegen nur bis zu 1 Prozent nach 48 Stunden. Zur früheren Ablesezeit traten keine dreifach oder vierfach positiven Ergebnisse auf.



	D. pter.	D. far.	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß	Wege- rich
Anzahl auswertbarer Tests	407	394	403	404	402	402	231	180
Anzahl +	28	25	12	6	3	10	3	2
Anzahl ++	3	2	0	0	0	1	0	0
Anzahl +++	0	0	0	0	0	0	0	0
%-Anteil +	7%	6%	3%	1%	1%	2%	1%	1%
%-Anteil ++	1%	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%
%-Anteil +++	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Abbildung 3.10: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen +, ++, +++ auf getestete Allergene nach 48 Std.

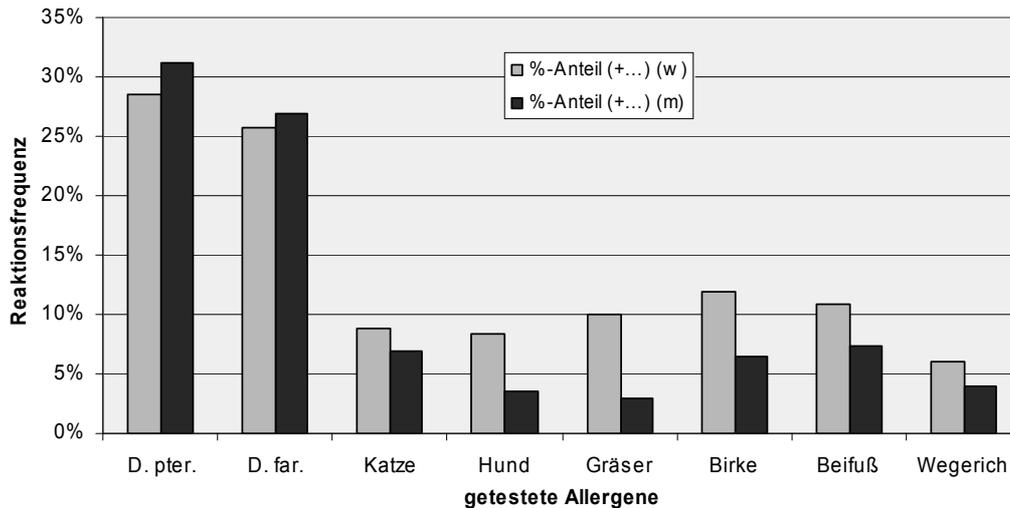


	D. pter.	D. far.	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß	Wege- rich
Anzahl auswertbarer Tests	399	390	396	397	396	396	229	180
Anzahl +	97	88	25	24	26	32	19	7
Anzahl ++	23	19	3	1	3	6	2	2
Anzahl +++	2	1	0	0	0	0	0	0
%-Anteil +	24%	23%	6%	6%	7%	8%	8%	4%
%-Anteil ++	6%	5%	1%	0%	1%	2%	1%	1%
%-Anteil +++	1%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Abbildung 3.11: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen +, ++, +++ auf getestete Allergene nach 72 Std.

3.2.2 Vergleich der Reaktionsfrequenzen zwischen weiblichen und männlichen Teilnehmern

Abbildung 3.12 zeigt nochmals die Häufigkeit positiver Testreaktionen auf die einzelnen Allergene, differenziert nach weiblichen und männlichen Teilnehmern.



Frauen	D. pter.	D. far.	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß	Wege- rich
Anzahl auswertbarer Tests	253	249	250	251	251	251	148	115
Anzahl +, ++, +++	72	64	22	21	25	30	16	7
%-Anteil (+...)	28%	26%	9%	8%	10%	12%	11%	6%
Männer	D. pter.	D. far.	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß	Wege- rich
Anzahl auswertbarer Tests	173	167	172	172	171	171	96	75
Anzahl +, ++, +++	54	45	12	6	5	11	7	3
%-Anteil (+...)	31%	27%	7%	3%	3%	6%	7%	4%

Abbildung 3.12: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen auf getestete Allergene bei Frauen und Männern

28 bzw. 26 Prozent der Frauen reagierten auf Milben positiv, auf Birke, Beifuß, Gräser, Katze, Hund und Wegerich jeweils 12, 11, 10, 9, 8 und 6 Prozent. Bei den Männern lagen die Reaktionen auf Milbe bei 31 und 27 Prozent, auf die restlichen Allergene zwischen 7 und 3 Prozent.

Mit dem Chi-Quadrat-Test wurden die Differenzen in den Reaktionsfrequenzen auf die einzelnen Allergene auf Signifikanz untersucht:

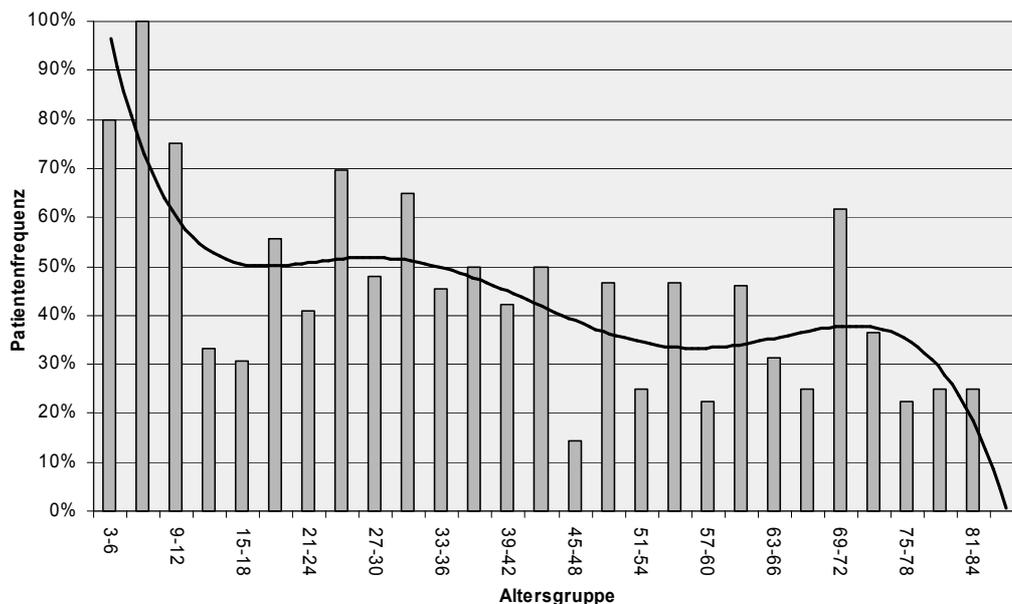
Tabelle 3.1: p-Werte zum Vergleich der Reaktionsfrequenzen zwischen Frauen und Männern

	D. pter.	D. far.	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß	Wege- rich
p-Wert (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)	0,5406 n. s.	0,7774 n. s.	0,4989 n. s.	0,0438	0,0058	0,0602 n. s.	0,3581 n. s.	0,5289 n. s.

Bei Hundepithelien und Gräserpollen wurden signifikant mehr positive Atopie-Patch-Test-Reaktionen bei weiblichen Patienten mit atopischem Ekzem gefunden.

3.2.3 Vergleich verschiedener Altersgruppen

Um Unterschiede in Bezug auf die Häufigkeit positiv getesteter Patienten in Abhängigkeit vom Lebensalter zu erfassen, wurden einzelne Altersgruppen auf die Frequenz der Patienten mit mindestens einem positiven Atopie-Patch-Test-Ergebnis untersucht. Dies zeigt Abbildung 3.13. Die eingezeichnete Trendlinie ermöglicht eine bessere Visualisierung der Tendenz als das alleinige Balkendiagramm.



Gruppe	1	2	3
Altersbereich in Jahren	3≤Alter<18	18≤Alter<45	45≤Alter<87
Anzahl Patienten in Gruppen	32 (9 %)	163 (45 %)	168 (46 %)
Patienten mit mind. 1 pos. Reaktion	15	85	55
%-Anteil Patienten mit pos. Reaktion je Gruppe	47%	52%	33%

Abbildung 3.13: Positiv getestete Patienten in Abhängigkeit vom Alter

Für eine weitergehende Untersuchung wurden die einzelnen Altersgruppen zu drei großen Gruppen zusammengefasst. Gruppe eins umfasst Teilnehmer bis 18 Jahre. In diese Gruppe fällt nur eine geringe Zahl der Patienten (9 %), von denen 47 Prozent mindestens eine positive Reaktion aufweisen. In Gruppe zwei sind Patienten im Alter von 18 bis 45 Jahre zusammengefasst (45 % aller Patienten). Die Rate positiv getesteter Patienten beträgt hier 52 Prozent. Die Altersgruppe drei reicht von 45 bis 87 Jahre (46 % aller Patienten) und zeigt bei 33 % der Getesteten positive Ergebnisse.

Für den Häufigkeitsunterschied positiv getesteter Patienten in Gruppe zwei und drei ergibt der Chi-Quadrat-Test einen p-Wert von 0,0003523. Damit finden sich in der Gruppe der jüngeren Patienten (<45 Jahre) signifikant häufiger positive Atopie-Patch-Test-Reaktionen als in der Gruppe der älteren Patienten (≥45 Jahre).

3.2.4 Vergleich der Atopie-Patch-Test-Ergebnisse zweier Milbenallergen-Hersteller

Um bei wechselnder Verfügbarkeit der Substanzen Diskordanzen der Atopie-Patch-Test-Ergebnisse verschiedener Hersteller aufzudecken, wurden bei 21 Patienten zeitgleich an der rechten und linken Rückenhälfte unterschiedliche Allergenpräparationen (Präparat A: Standard bis 2012; Präparat B: eingesetzt ab 2013) aufgebracht.

Bei der Testung mit Präparat A fielen 48 Prozent der Atopie-Patch-Test-Reaktionen positiv aus, bei der Testung mit Präparat B dagegen 72 Prozent. Der McNemar-Test für verbundene Stichproben liefert einen p-Wert von 0,13. Damit ist der Unterschied in der Häufigkeit positiver Reaktionen zwischen den beiden Herstellern nicht signifikant.

Die Powerkalkulation liefert eine Teststärke von 0,32. Somit liegt die Wahrscheinlichkeit, bei dieser Fallzahl einen signifikanten Unterschied zu entdecken, nur bei 32 Prozent.

76,2 Prozent der Patienten zeigten entweder bei einem oder bei beiden Herstellern ein positives Testergebnis. 43,8 Prozent dieser Reaktionen waren diskordant, d. h. sie waren bei einem Hersteller positiv, während sie beim anderen Hersteller ein negatives oder fragliches Ergebnis aufwiesen.

3.3 Testqualität

3.3.1 Reaktionsindex

Tabelle 3.2 zeigt die aus den Daten der 449 getesteten Patienten errechneten Reaktionsindizes zur Beurteilung der Testqualität.

Tabelle 3.2: Reaktionsindices

	D. pter.		D. far.		Katze		Hund		Gräser		Birke		Beifuß		Wegerich	
	48h	72h	48h	72h	48h	72h	48h	72h	48h	72h	48h	72h	48h	72h	48h	72h
Summe (a + q + i)	125	149	120	138	61	54	52	50	45	42	56	62	35	36	7	19
irritative Reaktionen (i)	2	2	2	4	0	2	1	2	0	0	0	1	0	3	0	3
fragliche Reaktionen (q)	92	25	91	26	49	24	45	23	42	13	45	23	32	12	5	7
allergische Reaktionen (a)	31	122	27	108	12	28	6	25	3	29	11	38	3	21	2	9
ReaktionsIndex:RI= (a-(q+i))/(a+(q+i))	-0,50	0,64	-0,55	0,57	-0,61	0,04	-0,77	0,00	-0,87	0,38	-0,61	0,23	-0,83	0,17	-0,43	-0,05

Aus der Anzahl der irritativen, fraglichen und allergischen Reaktionen erfolgte die Berechnung der jeweiligen Reaktionsindices (hervorgehoben in der untersten Zeile der Tabelle). Die Summe (a + q + i) liegt nur für die beiden Hausstaubmilbenarten über 100, d. h. nur für diese liefern die berechneten Reaktionsindices zuverlässige Werte (Kapitel 2.4). Hier liegen die Reaktionsindices für 48 Stunden unter Null und für 72 Stunden deutlich über Null. Auch bei den restlichen Allergenen liegt der Reaktionsindex für die Testung nach 48 Stunden durch-

wegs im negativen Zahlenbereich, für die Testung nach 72 Stunden (außer bei Wegerichpollen) im positiven Zahlenbereich, allerdings hier nahe Null.

3.3.2 Retest-Reliabilität

Tabelle 3.3 zeigt die Ergebnisse der fünf doppelt getesteten Patienten zum ersten und zweiten Testzeitpunkt. Die Zeitspanne zwischen den einzelnen Testungen liegt zwischen ca. drei bis acht Monaten.

Tabelle 3.3: Gegenüberstellung der Testergebnisse der ersten und zweiten Testung

Patient	Testdatum	D. pter		D. far		Katze		Hund		Gräser		Birke		Beifuß		Wegerich	
		48h	72h	48h	72h	48h	72h	48h	72h	48h	72h	48h	72h	48h	72h	48h	72h
1	10.01.11	0	0	q	+	0	0	q	+	0	0	0	0	0	0	nt	nt
1	20.09.10	0	0	0	0	0	0	q	+	0	0	0	0	0	0	nt	nt
2	14.01.08	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nt	nt	nt	nt
2	07.08.07	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nt	nt	nt	nt
3	04.04.11	0	drop	0	drop	0	drop	0	drop	0	drop	0	drop	nt	drop	nt	drop
3	09.11.11	0	drop	q	drop	0	drop	0	drop	0	drop	0	drop	0	drop	nt	drop
4	23.02.10	0	+	0	+	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	07.12.09	0	0	q	ir	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	28.02.11	0	0	0	0	0	0	q	q	0	0	q	q	nt	nt	nt	nt
5	26.06.10	0	0	q	q	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	nt	nt

Legende: 0:keine Reaktion, +: positive Reaktion, q: fragliche Reaktion, ir: irritative Reaktion, drop: Dropout, nt: nicht getestet

Insgesamt liegen 60 Testpaare vor, wobei Paare mit „dropout“ oder „nicht getestet“ ausgeschlossen sind. Bei 3,3 Prozent (2 Testpaare) zeigt sich eine eindeutige Änderung des Testergebnisses (0, +). Bezieht man auch weniger deutliche Veränderungen (q, ir) mit ein, so finden sich 12 nicht identische Paare (20 %).

3.4 Subgruppenanalyse

3.4.1 Vergleich der Patientengruppen „diagnostiziertes atopisches Ekzem“ mit „Verdacht auf atopisches Ekzem“

Die Patienten mit klar diagnostiziertem atopischem Ekzem wurden bezüglich ihrer Reaktionsfrequenzen und Reaktionsindices mit den Patienten verglichen, bei denen lediglich ein Verdacht auf atopisches Ekzem besteht.

Bei 102 Patienten ließ sich aus den Akten klar die Diagnose „atopisches Ekzem“ herauslesen. 326 Patienten fallen in die Gruppe mit lediglich dem Verdacht auf ein atopisches Ekzem.

Vergleich der Reaktionsfrequenzen

In der Gruppe mit klar diagnostiziertem atopischem Ekzem wiesen 55 der 102 Patienten (53,9 %) mindestens ein positives Atopie-Patch-Test-Ergebnis auf. In der Gruppe mit lediglich dem Verdacht auf ein atopisches Ekzem waren es nur 36,5 Prozent (119 der 326 Patienten):

Tabelle 3.4: Anzahl positiv APT-getesteter Patienten in Abhängigkeit von der Diagnose (AE oder Verdacht auf AE)

			mind. 1 positive APT-Reaktion		Gesamt
			nein	ja	
Diagnose (0=Verdacht auf AE, 1=AE)	,00	Anzahl Patienten mit Verdacht AE	207	119	326
		%-Anteile	63,5%	36,5%	100,0%
	1,00	Anzahl Patienten mit AE	47	55	102
		%-Anteile	46,1%	53,9%	100,0%
Gesamt		Anzahl Patienten gesamt	254	174	428
		%-Anteile	59,3%	40,7%	100,0%

Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson ergibt einen p-Wert von 0,001774.

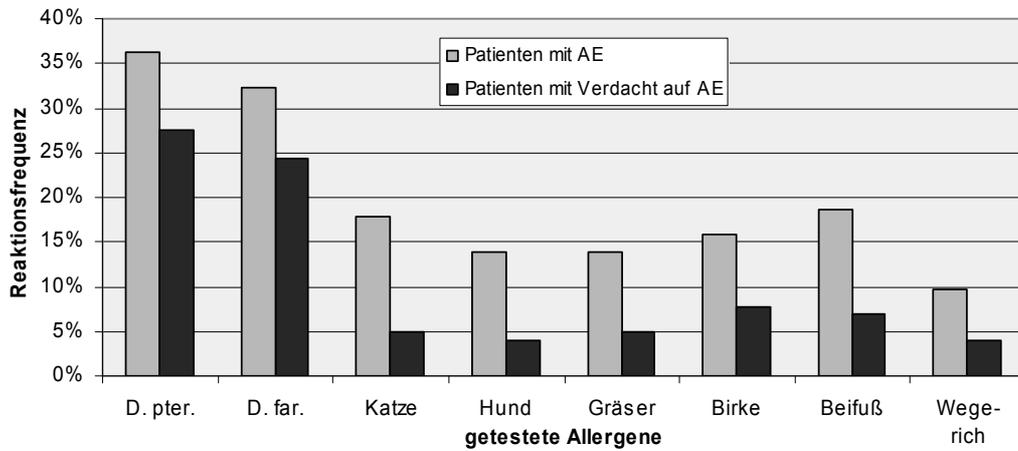
Auch der Anteil an Patienten mit Reaktionen auf mehrere Atopie-Patch-Test-Allergene ist in der Gruppe mit diagnostiziertem atopischem Ekzem höher:

Tabelle 3.5: Anzahl APT-getesteter Patienten mit ≥ 2 positiven Reaktionen in Abhängigkeit von der Diagnose (AE oder Verdacht auf AE)

			mind. 2 positive APT-Reaktionen		Gesamt
			nein	ja	
Diagnose (0=Verdacht auf AE, 1=AE)	,00	Anzahl Patienten mit Verdacht AE	247	79	326
		%-Anteile	75,8%	24,2%	100,0%
	1,00	Anzahl Patienten mit AE	58	44	102
		%-Anteile	56,9%	43,1%	100,0%
Gesamt		Anzahl Patienten gesamt	305	123	428
		%-Anteile	71,3%	28,7%	100,0%

Der p-Wert (Chi-Quadrat-Test nach Pearson) liegt bei 0.0002314.

Folgende Abbildungen zeigen die Reaktionsfrequenzen auf die einzelnen Allergene für die beiden Patientengruppen:



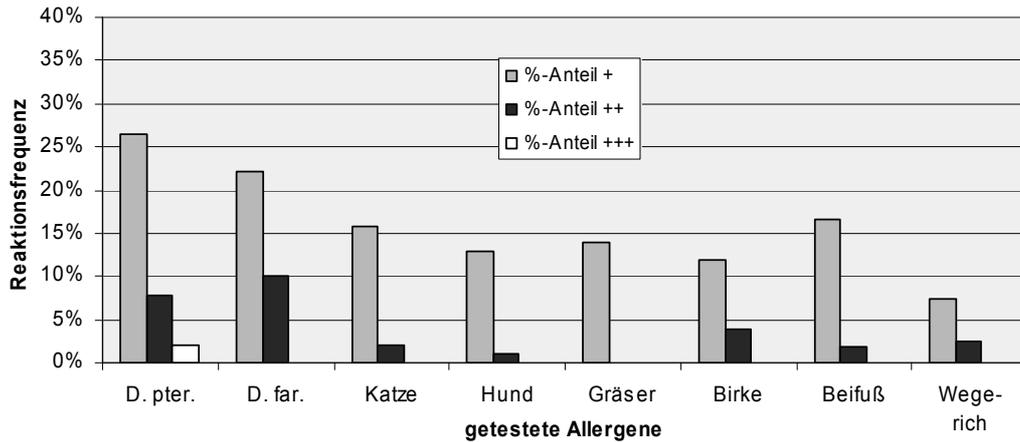
AE	D. pter.	D. far.	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß	Wege- rich
Anzahl auswertbarer Tests	102	99	101	101	101	101	54	41
Anzahl +, ++, +++	37	32	18	14	14	16	10	4
%-Anteil (+...)	36%	32%	18%	14%	14%	16%	19%	10%
Verdacht auf AE	D. pter.	D. far.	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß	Wege- rich
Anzahl auswertbarer Tests	324	317	321	322	321	321	190	149
Anzahl +, ++, +++	89	77	16	13	16	25	13	6
%-Anteil (+...)	27%	24%	5%	4%	5%	8%	7%	4%

Abbildung 3.14: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen auf getestete Allergene bei Patienten mit diagnostiziertem atopischem Ekzem und Verdacht auf atopisches Ekzem

Für Katze, Hund, Gräser, Birke und Beifuss liegen die p-Werte unter 0,05:

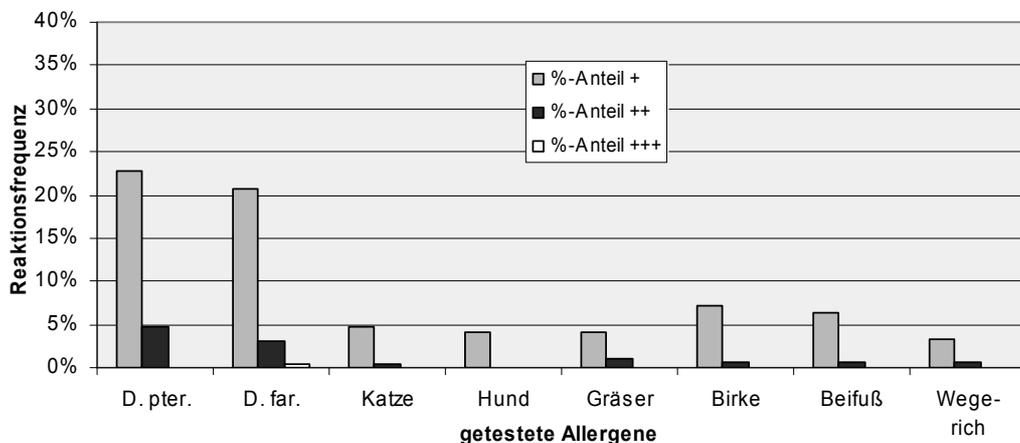
Tabelle 3.6: p-Werte zum Vergleich der Reaktionsfrequenzen zwischen AE und Verdacht auf AE

	D. pter.	D. far.	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß	Wege- rich
p-Wert (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)	0,0893 n. s.	0,1126 n. s.	3,6E-05	0,0004	0,0025	0,0172	0,0096	0,1457 n. s.



	D. pter.	D. far.	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß	Wege- rich
Anzahl auswertbarer Tests	102	99	101	101	101	101	54	41
Anzahl +	27	22	16	13	14	12	9	3
Anzahl ++	8	10	2	1	0	4	1	1
Anzahl +++	2	0	0	0	0	0	0	0
%-Anteil +	26%	22%	16%	13%	14%	12%	17%	7%
%-Anteil ++	8%	10%	2%	1%	0%	4%	2%	2%
%-Anteil +++	2%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Abbildung 3.15: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen +, ++, +++ auf getestete Allergene bei Patienten mit atopischem Ekzem



	D. pter.	D. far.	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß	Wege- rich
Anzahl auswertbarer Tests	324	317	321	322	321	321	190	149
Anzahl +	74	66	15	13	13	23	12	5
Anzahl ++	15	10	1	0	3	2	1	1
Anzahl +++	0	1	0	0	0	0	0	0
%-Anteil +	23%	21%	5%	4%	4%	7%	6%	3%
%-Anteil ++	5%	3%	0%	0%	1%	1%	1%	1%
%-Anteil +++	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Abbildung 3.16: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen +, ++, +++ auf getestete Allergene bei Patienten ohne eindeutigen atopischen Ekzem

Aus Abbildung 3.15 und Abbildung 3.16 geht hervor, dass auch die mehrfach positiven Reaktionen unter den Patienten mit diagnostiziertem atopischem Ekzem häufiger auftraten. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson liefert für zweifach positive Reaktionen folgende p-Werte:

Tabelle 3.7: p-Werte zum Vergleich der Reaktionsfrequenzen für zweifach positive Reaktionen zwischen AE und Verdacht auf AE

	D. pter. ++	D. far. ++	Katze ++	Hund ++	Gräser ++	Birke ++	Beifuß ++	Wege- rich ++
p-Wert (Chi-Quadrat-Test nach Pearson)	0,2104 n. s.	0,0048	0,0817 n. s.	0,0738 n. s.	0,3295 n. s.	0,0135	0,3404 n. s.	0,3260 n. s.

Vergleich der Reaktionsindices

Für die beiden Patientengruppen wurden jeweils die Reaktionsindices für die getesteten Allergene nach 48 und 72 Stunden berechnet:

Tabelle 3.8: Reaktionsindices für Patienten mit atopischem Ekzem

	D. pter.		D. far.		Katze		Hund		Gräser		Birke		Beifuß		Wegerich	
	48h	72h	48h	72h	48h	72h	48h	72h	48h	72h	48h	72h	48h	72h	48h	72h
Summe (a + q + i)	36	42	33	37	17	27	18	23	13	16	17	20	6	11	2	6
irritative Reaktionen (i)	2	1	1	1	0	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	2
fragliche Reaktionen (q)	22	4	19	4	11	9	16	8	12	2	13	3	5	0	1	0
allergische Reaktionen (a)	12	37	13	32	6	17	2	14	1	14	4	16	1	10	1	4
Reaktionsindex: RI=(a-(q+i))/(a+(q+i))	-0,33	0,76	-0,21	0,73	-0,29	0,26	-0,78	0,22	-0,85	0,75	-0,53	0,60	-0,67	0,82	0,00	0,33

Tabelle 3.9: Reaktionsindices für Patienten mit Verdacht auf atopisches Ekzem

	D. pter.		D. far.		Katze		Hund		Gräser		Birke		Beifuß		Wegerich	
	48h	72h	48h	72h	48h	72h	48h	72h	48h	72h	48h	72h	48h	72h	48h	72h
Summe (a + q + i)	89	107	87	101	44	27	34	27	32	26	39	42	29	25	5	13
irritative Reaktionen (i)	0	1	1	3	0	1	1	1	0	0	0	0	0	2	0	1
fragliche Reaktionen (q)	70	21	72	22	38	15	29	15	30	11	32	20	27	12	4	7
allergische Reaktionen (a)	19	85	14	76	6	11	4	11	2	15	7	22	2	11	1	5
Reaktionsindex: RI=(a-(q+i))/(a+(q+i))	-0,57	0,59	-0,68	0,50	-0,73	-0,19	-0,76	-0,19	-0,88	0,15	-0,64	0,05	-0,86	-0,12	-0,60	-0,23

Bei fast allen Allergenen liegt die Summe (a + q + i) unter 100.

Nach 48 Stunden liegt der Reaktionsindex für kein Allergen im positiven Bereich.

Nach 72 Stunden errechnet sich in der Patientengruppe mit atopischem Ekzem für alle Allergene ein Reaktionsindex mit Werten im positiven Zahlenbereich, wobei diese einheitlich über den Werten in der Gruppe mit Verdacht auf atopisches Ekzem liegen.

3.4.2 Vergleich der Patientengruppen „diagnostiziertes atopisches Ekzem“ mit „Lidekzem“

63 Patienten mit alleinigem Lidekzem und 102 Patienten mit diagnostiziertem atopischem Ekzem wurden bezüglich der Häufigkeit positiv getesteter Patienten im Atopie-Patch-Test verglichen.

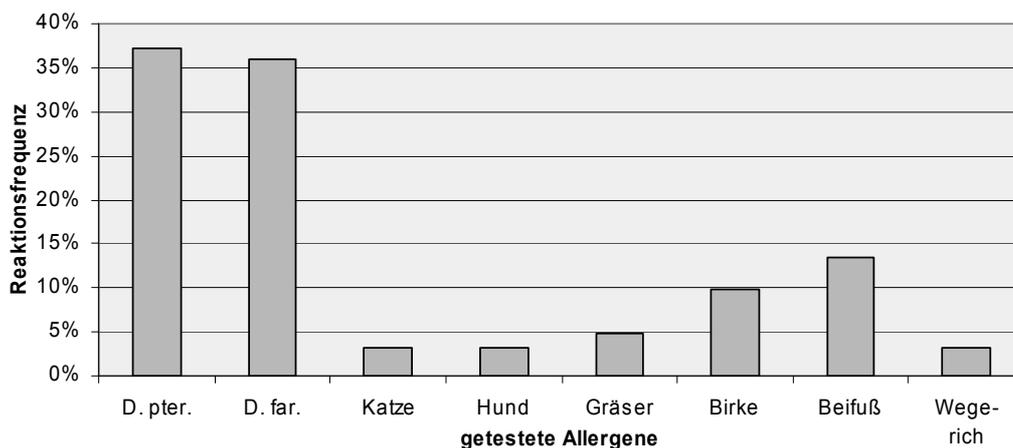
Der Anteil an Patienten mit mindestens einem positiven Testergebnis beträgt in der Gruppe mit Lidekzem 46,0 Prozent, in der Gruppe mit atopischem Ekzem 53,9 Prozent:

Tabelle 3.10: Anzahl positiv APT-getesteter Patienten in Abhängigkeit von der Diagnose (AE oder Lidekzem)

			mind. 1 positive APT-Reaktion		gesamt
			nein	ja	
Diagnose (0=AE, 1=Lidekzem)	,00	Anzahl Patienten mit AE	47	55	102
		%-Anteile	46,1%	53,9%	100,0%
	1,00	Anzahl Patienten mit Lidekzem	34	29	63
		%-Anteile	54,0%	46,0%	100,0%
gesamt		Anzahl Patienten gesamt	81	84	165
		%-Anteile	49,1%	50,9%	100,0%

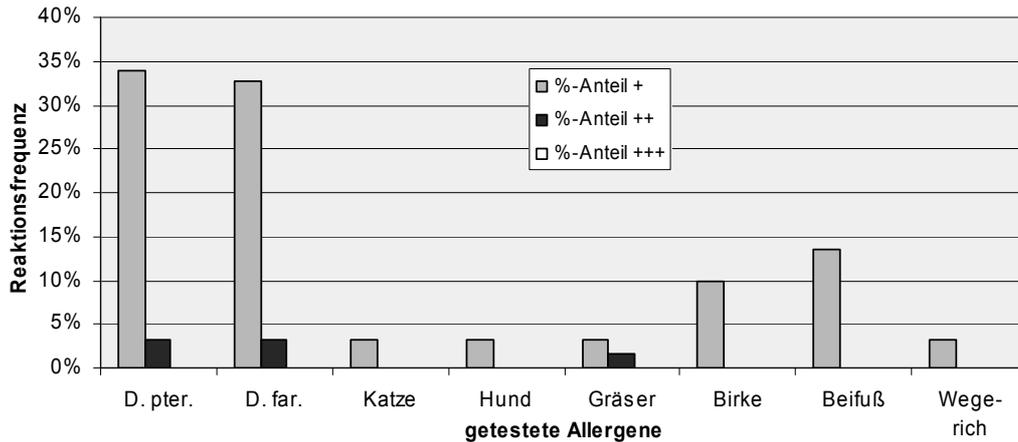
Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson liefert einen p-Wert von 0,3247 (nicht signifikant).

Folgende Abbildungen zeigen die Reaktionsfrequenzen auf die einzelnen Allergene in der Untergruppe der Lidekzem-Patienten:



	D. pter.	D. far.	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß	Wege- rich
Anzahl auswertbarer Tests	62	61	61	62	61	61	37	31
Anzahl +, ++, +++	23	22	2	2	3	6	5	1
%-Anteil (+...)	37%	36%	3%	3%	5%	10%	14%	3%

Abbildung 3.17: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen auf getestete Allergene bei Patienten mit Lidekzem



	D. pter.	D. far.	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß	Wege- rich
Anzahl auswertbarer Tests	62	61	61	62	61	61	37	31
Anzahl +	21	20	2	2	2	6	5	1
Anzahl ++	2	2	0	0	1	0	0	0
Anzahl +++	0	0	0	0	0	0	0	0
%-Anteil +	34%	33%	3%	3%	3%	10%	14%	3%
%-Anteil ++	3%	3%	0%	0%	2%	0%	0%	0%
%-Anteil +++	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%	0%

Abbildung 3.18: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen +, ++, +++ auf getestete Allergene bei Patienten mit Lidekzem

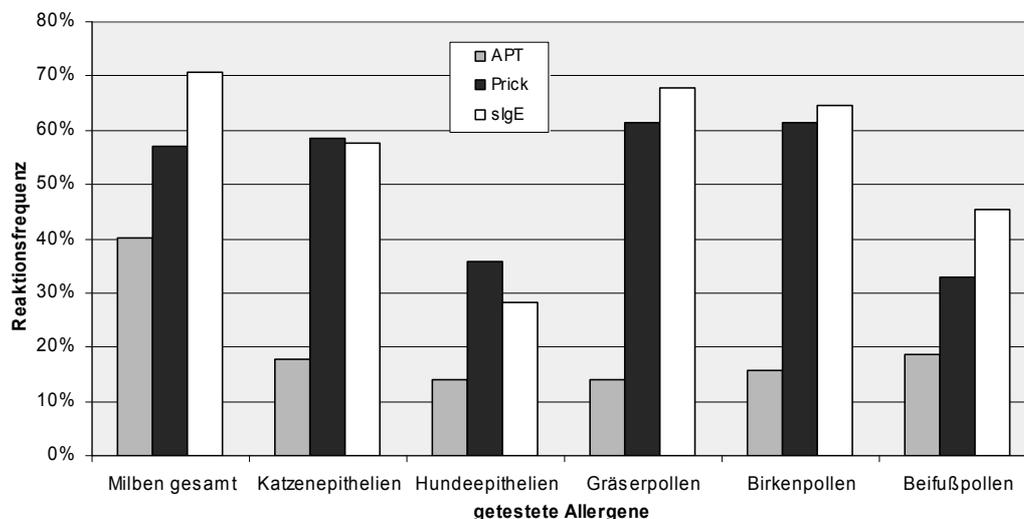
3.5 Korrelation der Testergebnisse von Atopie-Patch-Test, spezifischer Immunglobulin E-Bestimmung und Pricktest

Bei den 102 Patienten mit klassischem atopischem Ekzem wurde in den Akten nach vorliegenden Ergebnissen von Pricktest und sIgE-Bestimmung gesucht. Dabei ließen sich bei 70 Patienten Pricktest-Ergebnisse finden und bei 99 Patienten Ergebnisse der sIgE-Bestimmung. Hier zeigte sich bei 89 Prozent der getesteten Personen mindestens ein positives Ergebnis im Pricktest bzw. in der sIgE-Bestimmung, dagegen nur bei 54 Prozent im Atopie-Patch-Test:

Tabelle 3.11: Patienten mit mindestens einem positiven Testergebnis in den verschiedenen Tests

	APT	Prick	sIgE
Anzahl getestete Personen	102	70	99
Anzahl positiv getestete Personen	55	62	88
%-Anteil	54%	89%	89%

In Abbildung 3.19 sind die Häufigkeiten positiver Reaktionen auf die einzelnen Allergene für die verschiedenen Tests gegenübergestellt:



Allergen	APT	Prick	sIgE
Milben gesamt	40%	57%	71%
Katzenepithelien	18%	59%	58%
Hundepithelien	14%	36%	28%
Gräserpollen	14%	61%	68%
Birkenpollen	16%	61%	65%
Beifußpollen	19%	33%	45%

Abbildung 3.19: Anteile positiver Reaktionen an auswertbaren Ergebnissen je Test und Allergen

Tabelle 3.12: Zusammenhang der Testergebnisse von Atopie-Patch- und Prick-Test

	APT+	APT-	gesamt
Milben			
Prick +	23	17	40
Prick -	5	25	30
Prick gesamt	28	42	70
Katze			
Prick +	9	31	40
Prick -	4	25	29
Prick gesamt	13	56	69
Hund			
Prick +	6	19	25
Prick -	2	42	44
Prick gesamt	8	61	69
Gräser			
Prick +	9	33	42
Prick -	0	27	27
Prick gesamt	9	60	69

Birke			
Prick +	12	30	42
Prick -	0	27	27
Prick gesamt	12	57	69
Beifuß			
Prick +	3	7	10
Prick -	6	20	26
Prick gesamt	9	27	36

Bei einem positiven Atopie-Patch-Test-Ergebnis für Milbenallergene sind 23 von 28 (82 %) der Pricktest-Ergebnisse positiv und 5 von 28 (18 %) negativ. Bei einem negativen Atopie-Patch-Test-Ergebnis sind dagegen nur 17 von 42 Ergebnissen (40 %) positiv und 25 von 42 (60 %) negativ (Tabelle 3.12).

Für die Anteile positiver Pricktest-Reaktionen auf Milben bei positivem und negativem Atopie-Patch-Test liefert der McNemar-Test für verbundene Stichproben einen p-Wert von 0,019. Tabelle 3.13 zeigt die p-Werte für die restlichen getesteten Allergene:

Tabelle 3.13: p-Werte zum Vergleich positiver Pricktest-Ergebnisse bei positivem und negativem Atopie-Patch-Test

	Milben	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß
p-Wert (McNemar-Test)	0,019	1E-05	0,0005	3E-08	1E-07	1 n. s.

Es zeigen sich somit bei einer positiven Atopie-Patch-Test-Reaktion auf die Allergene Milben, Katzen- und Hundepithelien sowie Gräser- und Birkenpollen signifikant häufiger positive Pricktest-Reaktionen als bei einem negativen Atopie-Patch-Test-Ergebnis.

Der Phi-Koeffizient als Maß für die Korrelation zwischen Atopie-Patch-Test und Pricktest ergibt für die einzelnen Allergene folgende Werte:

Tabelle 3.14: Phi-Koeffizienten als Maß für die Korrelation der Atopie-Patch-Test- und Pricktest-Ergebnisse für die jeweiligen Allergene

	Milben	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß
Phi-Koeffizient	0,412	0,11	0,292	0,311	0,368	0,072

Damit besteht eine mittlere Korrelation der Atopie-Patch-Test- und Pricktest-Ergebnisse für die Allergene Milben, Hundepithelien, Gräser- und Birkenpollen und eine schwache Korrelation für Katzenepithelien und Beifußpollen.

Tabelle 3.15 stellt den Zusammenhang zwischen Atopie-Patch-Test-Ergebnissen und den Ergebnissen der sIgE-Bestimmung dar:

Tabelle 3.15: Zusammenhang der Testergebnisse von Atopie-Patch- und sIgE-Test

	APT+	APT-	gesamt
Milben			
sIgE +	35	35	70
sIgE -	5	24	29
sIgE gesamt	40	59	99
Katze			
sIgE +	16	41	57
sIgE -	2	39	41
sIgE gesamt	18	80	98
Hund			
sIgE +	6	21	27
sIgE -	8	63	71
sIgE gesamt	14	84	98
Gräser			
sIgE +	12	54	66
sIgE -	1	31	32
sIgE gesamt	13	85	98
Birke			
sIgE +	14	49	63
sIgE -	1	34	35
sIgE gesamt	15	83	98
Beifuß			
sIgE +	6	16	22
sIgE -	4	28	32
sIgE gesamt	10	44	54

Hier liefert der McNemar-Test (Tabelle 3.16) folgende Werte:

Tabelle 3.16: p-Werte zum Vergleich positiver Ergebnisse in der sIgE-Bestimmung bei positivem und negativem Atopie-Patch-Test

	Milben	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß
p-Wert (McNemar-Test)	5E-06	7E-09	0,0259	2E-12	3E-11	0,0139

Folglich finden sich bei positiven Atopie-Patch-Test-Reaktionen für alle getesteten Allergene signifikant häufiger positive Ergebnisse in der sIgE-Bestimmung als bei negativen Atopie-Patch-Test-Reaktionen.

Bei allen Allergenen liegt eine Korrelation zwischen den Ergebnissen des Atopie-Patch-Tests und der sIgE-Bestimmung vor.

Tabelle 3.17: Phi-Koeffizienten als Maß für die Korrelation der Atopie-Patch-Test- und sIgE-Ergebnisse für die jeweiligen Allergene

	Milben	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß
Phi-Koeffizient	0,304	0,295	0,14	0,208	0,258	0,187

Bei einem kleinen Anteil der Testreaktionen (4 % bei Milben) treten positive Ergebnisse im Atopie-Patch-Test auf, wobei sowohl die Reaktionen im Pricktest als auch in der sIgE-Bestimmung negativ ausfallen:

Tabelle 3.18: Häufigkeit positiver Atopie-Patch-Test-Reaktionen mit negativem Ergebnis im Pricktest und der sIgE-Bestimmung

	Milben gesamt	Katze	Hund	Gräser	Birke	Beifuß
Anzahl auswertbarer Tests	68	67	67	67	67	36
Anzahl APT pos./Prick und sIgE neg.	3	2	1	0	0	4
%-Anteil (+...)	4%	3%	1%	0%	0%	11%

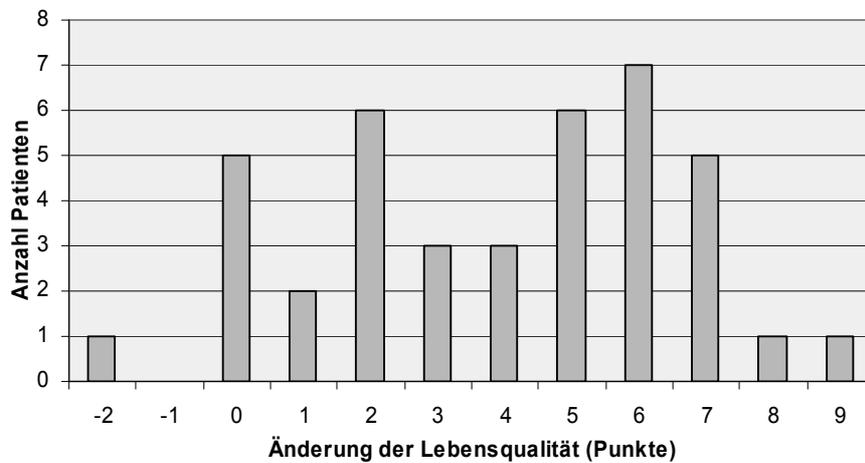
3.6 Interviewergebnisse (Lebensqualität und Karenz)

Teilnehmer des Telefoninterviews waren 40 Patienten (60 % weiblich, 40 % männlich) zwischen 12 und 65 Jahren, die mindestens ein positives Ergebnis in der Endablesung des Atopie-Patch-Tests aufwiesen und mit einer Befragung einverstanden waren. Darunter waren 16 Patienten mit klassischem atopischem Ekzem (40 %) und 24 Patienten (60 %), bei denen lediglich ein Verdacht darauf bestand. 76 Prozent der Teilnehmer befanden sich zum Zeitpunkt des Atopie-Patch-Tests in ambulanter Behandlung, 24 Prozent in stationärer.

Einige Patienten waren am Telefon zu keiner Auskunft bereit. Lag die Atopie-Patch-Testung bereits eine längere Zeitspanne (Testung im bzw. vor dem Jahr 2008) zurück, hatten die Interviewteilnehmer Schwierigkeiten, sich an die Einschränkung der Lebensqualität durch das Ekzem vor dem Test zu erinnern, weshalb diese im Weiteren nicht mehr befragt wurden.

3.6.1 Lebensqualitätsänderung

In Abbildung 3.20 ist die Anzahl der Interviewteilnehmer in Bezug auf die verschiedenen Grade der Lebensqualitätsänderung dargestellt.



	Ausmaß der Lebensqualitätsänderung in Punkten											
	-2	-1	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9
Anzahl Patienten	1	0	5	2	6	3	3	6	7	5	1	1

Abbildung 3.20: Lebensqualitätsänderung

Die Spanne der Lebensqualitätsänderung reicht von -2 bis 9 Punkte. Im Median liegt sie bei 4,5 Punkten. 85 % der Teilnehmer (34 Patienten) zeigten Punktzahlen größer Null (Verbesserung). Bei 5 Patienten (13 %) blieb die Qualität konstant (=0). Eine Person erfuhr mit -2 Punkten eine Verschlechterung.

3.6.2 Karenz

Milben

38 der 40 interviewten Patienten wiesen ein positives Atopie-Patch-Test-Ergebnis zu Milbenallergenen auf und wurden bezüglich der Durchführung verschiedener Karenzmaßnahmen befragt.

Abbildung 3.21 zeigt die Häufigkeit der einzelnen nach dem Test durchgeführten Maßnahmen.

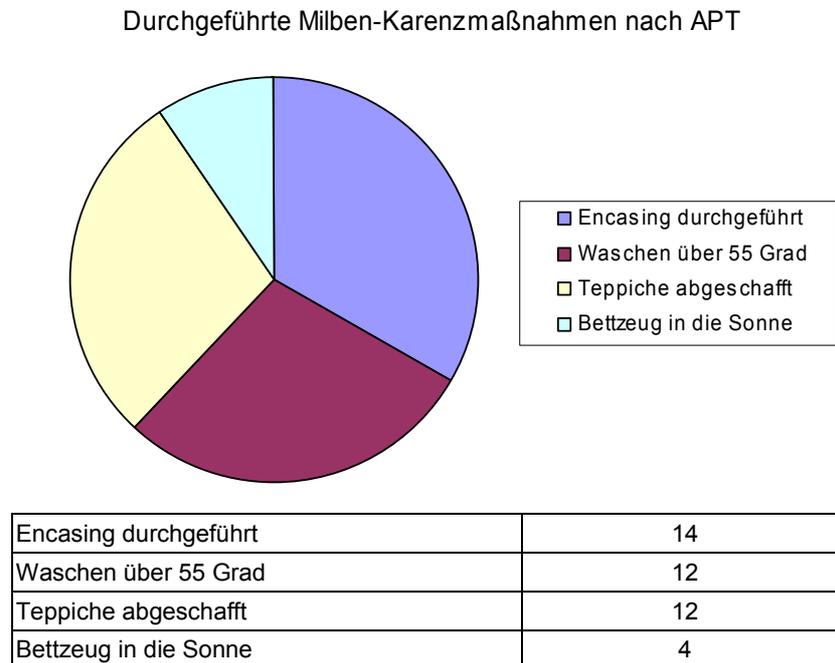


Abbildung 3.21: Milbenkarenz

Nur 3 Personen führten alle abgefragten Maßnahmen durch, die meisten (10 Personen) eine Kombination aus zwei bis drei Maßnahmen und manche (3 Personen) auch nur Einzelne.

Aus der Literatur ist übereinstimmend zu entnehmen, dass die Senkung der Milbenkonzentration im Schlafzimmer am wirkungsvollsten sei [Woodcock und Custovic, 2000]. Dementsprechend werten wir die alleinigen Maßnahmen „Encasing“ (bei allen Patienten für gesamtes Bett erfolgt) und „regelmäßiges heißes Waschen des Bettzeugs“ schon als „durchgeführte Karenz“, nicht dagegen ein alleiniges „Abschaffen von Teppichböden“ (1 Person). Alleiniges „in die Sonne Legen des Bettzeugs“ wurde von keinem Patienten praktiziert. Damit haben 15 Patienten im Zeitraum zwischen Atopie-Patch-Test und Befragung eine Karenz begonnen. Darunter finden sich 5 Patienten (33 %) mit klar diagnostiziertem atopischem Ekzem.

34,5 Prozent der Personen in ambulanter Behandlung und 44,4 Prozent der in stationärer Behandlung hielten Karenz ein. Der Exakte Test nach Fisher ergibt für die Häufigkeit durchgeführter Karenz in Abhängigkeit von der Behandlung (ambulant/stationär) einen p-Wert von 0,6995 (nicht signifikant). Es zeigt sich somit die Tendenz, dass Patienten in stationärer Behandlung häufiger Karenz durchführen; allerdings liegt hierfür keine statistische Signifikanz vor.

7 Patienten haben aufgrund anderer Allergietests schon vor dem Test mit einer Karenz be-

gonnen. Nur 1 Person (14 %) bemerkte dadurch eine Besserung des Ekzems.

Gründe für ein Unterlassen der Karenz waren:

- das Material der „Encasing-Bezüge“ wurde als unangenehm beschrieben, das eher noch Schwitzen und Juckreiz fördert (neuere Bezüge mit angenehmerem Material werden laut Patienten von der Krankenkasse nicht bezahlt),
- durch andere Behandlungen (z. B. Meiden von Kontaktallergenen) verschwand das Ekzem bereits, sodass keine Karenz mehr nötig war,
- nach einer Probephase wurden die Karenzmaßnahmen wieder aufgegeben, da keine Besserung erfolgte,
- in Bezug auf den Leidensdruck waren die Maßnahmen zu aufwendig,
- ein Zusammenhang zwischen atopischem Ekzem und Allergenen war den Patienten nicht bekannt oder wurde abgestritten,
- laut Patient wurde die Karenz nicht eindeutig empfohlen (betrifft vor allem die Maßnahme „Bettzeug in die Sonne legen“),
- das Bettzeug in die Sonne zu legen war bei zusätzlich vorhandener Pollenallergie nicht möglich,
- Teppichböden wurden als „Staubschlucker“ angesehen, die – wenn regelmäßig gesaugt – eine bessere Milbenkarenz boten als Parkettböden.

Haustiere

12 Patienten mit positivem Atopie-Patch-Test auf Katze oder Hund wurden über eine Abschaffung der Haustiere befragt. Kein Patient hatte diese Maßnahme durchgeführt. Genannte Gründe hierfür waren:

- Patient gab an, keine Haustiere zu haben,
- eine starke emotionale Bindung verhinderte die Abgabe des Tieres (und die Karenz wurde lediglich auf Händewaschen nach Kontakt mit dem Tier reduziert).

Pollen

16 der 40 Patienten wurden aufgrund des positiven Atopie-Patch-Test-Ergebnisses bezüglich Pollenkarenz befragt.

Nur 2 Patienten führten nach der Testung „Haarewaschen nach Aufenthalt im Freien“ als einzige Maßnahme ein. Da sonst niemand weitere Maßnahmen anwendete, konnte bei keinem Patienten eine „nach dem Test erfolgte Karenz“ gewertet werden.

Nur 1 Patient erfüllte schon vor dem Atopie-Patch-Test mehrere Maßnahmen (vermehrter Aufenthalt im Haus, geschlossene Fenster und Türen und Haarewaschen nach Aufenthalt im Freien), konnte aber keine subjektive Besserung dadurch angeben.

Gründe für die nicht erfolgte Karenz waren:

- die Maßnahmen waren zu aufwendig und führten zu einer zu großen Einschränkung der Lebensqualität,
- ein Zusammenhang zwischen atopischem Ekzem und Allergenen war den Patienten unbekannt oder wurde abgestritten,
- durch andere Behandlungen war das Ekzem bereits verschwunden,
- aufgrund von Arbeit/ Schule waren Reisen zur Hauptpollenzeit nicht möglich,
- einzelne Patienten gaben an, eine Karenz sei nicht empfohlen worden.

3.6.3 Einflussfaktoren

Bei 9 Patienten (23 %) hat sich im befragten Zeitraum die Medikation bzw. die Behandlungsmethode geändert. 21 Patienten (53 %) verbesserten ihren Umgang mit Triggerfaktoren (Ernährung, Kosmetikprodukte, Waschmittel, „Stress“,...). Nur 2 Patienten (5 %) führten in dieser Zeitspanne eine Hyposensibilisierung durch, 5 (12,5 %) unterzogen sich dieser schon vor dem Test, konnten aber keine eindeutige Besserung ihres Ekzems beobachten.

3.6.4 Einfluss von Karenz auf Lebensqualität

Da keiner der Patienten Haustiere oder Pollen mied, wurde lediglich der Zusammenhang zwischen Milbenkarenz (nach dem Atopie-Patch-Test) und Lebensqualitätsänderung erfasst:

Tabelle 3.19: Änderung der Lebensqualität in Abhängigkeit von Karenz

			Änderung Lebensqualität		gesamt
			schlechter oder gleich	besser	
Karenz nach APT (0=keine Karenz, 1=Karenz)	,00	Anzahl Patienten ohne Karenz	3	22	25
		%-Anteile	12,0%	88,0%	100,0%
	1,00	Anzahl Patienten mit Karenz	3	12	15
		%-Anteile	20,0%	80,0%	100,0%
gesamt		Anzahl Patienten gesamt	6	34	40
		%-Anteile	15,0%	85,0%	100,0%

12 der 15 Patienten (80 %), die Karenz einhielten, erfuhren eine Besserung des atopischen Ekzems. In der Gruppe „keine Karenz erfolgt“ verbesserte sich das Ekzem bei 88 Prozent

(22 von 25) der Patienten. Der exakte Test nach Fisher ergibt einen p-Wert von 0,65.

Die Verteilung der Lebensqualitätsänderung in Bezug auf erfolgte Karenz ist in folgender Abbildung dargestellt:

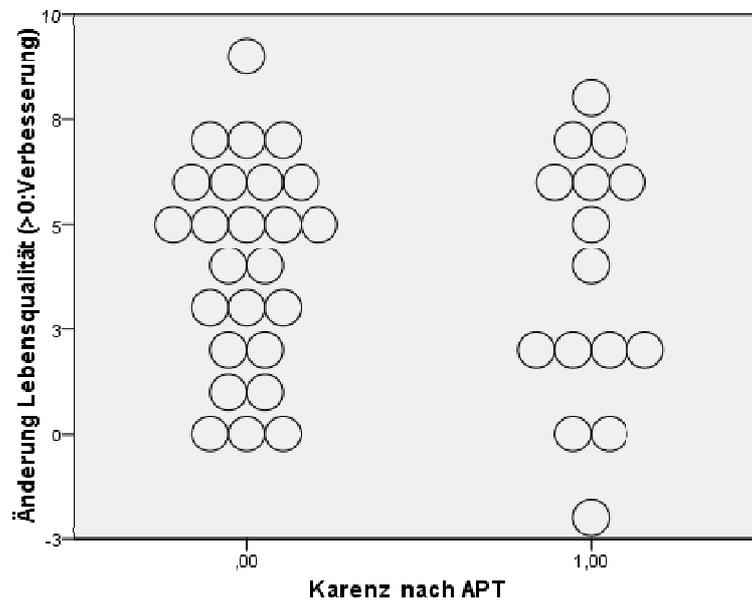


Abbildung 3.22: Verteilung der Lebensqualitätsänderung bzgl. Karenz (0=keine Karenz, 1=Karenz)

Der Median zur Lebensqualitätsänderung liegt bei der Gruppe „ohne Karenz“ bei 5 Punkten, bei der „mit Karenz“ bei 4 Punkten (Tabelle 3.20). Nach Bestimmung mit dem Mann-Whitney-Test ergibt sich ein Signifikanzwert p von 0.81.

Tabelle 3.20: Lebensqualitätsänderung in den Gruppen „mit Karenz“ und „ohne Karenz“

		Karenz nach APT (0=keine Karenz, 1=Karenz)	
		,00	1,00
Änderung Lebensqualität (>0:Verbesserung)	Median	5	4
	Minimum	0	-2
	Maximum	9	8
	Gültige N	25	15

4 Diskussion

Der Atopie-Patch-Test ist ein Epikutantest mit Typ-1-Allergenen, dessen Evaluation nach 48 und 72 Stunden erfolgt. Er soll der Charakterisierung von Patienten mit allergengetriggertem atopischem Ekzem dienen und liegt heute infolge zahlreicher Studien in einer standardisierten Form der ETFAD vor [Turjanmaa et al., 2006], [Kerschenlohr et al., 2004], [Nosbaum et al., 2010]. Nach dieser erfolgte die Testung von 449 Patienten (im Alter von 3 bis 86 Jahre) mit der Diagnose oder dem Verdacht auf atopisches Ekzem im Zeitraum von Dezember 2006 bis Februar 2012 am Klinikum Biederstein unter „real life“- Bedingungen.

4.1 Reaktionsfrequenzen des Atopie-Patch-Tests

Die höchsten Reaktionsfrequenzen des Atopie-Patch-Tests (z. B. 39 % [Darsow et al., 2004]) wurden in vielen Studien einheitlich bei Milbenallergenen gefunden [Samochocki et al., 2006], [Darsow et al., 1995], [Kerschenlohr et al., 2004]. Auch bei den in dieser Arbeit untersuchten Tests löste die Hausstaubmilbe mit 34 Prozent bei weitem die meisten positiven Reaktionen aus. Die Häufigkeiten positiver Ergebnisse liegen bei den restlichen Allergenen mit einer Spanne von 5 bis 10 Prozent relativ dicht zusammen. Das Minimum liegt bei den Allergenen Hund (6 %) und Wegerich (5 %) (Abbildung 3.4), zu denen sich keine früheren Untersuchungen finden. Insgesamt stimmt die Verteilung der Reaktionsfrequenzen der einzelnen Allergene in der Tendenz mit früheren Studien überein, allerdings liegen die Prozentzahlen der allergischen Reaktionen etwas unter den in der Literatur erwähnten [Darsow et al., 2004]. Eine wahrscheinliche Erklärung hierfür ist, dass die Teilnehmer bisheriger Studien ein diagnostiziertes atopisches Ekzem aufwiesen, im klinischen Alltag – wie in dieser Arbeit – dagegen auch Patienten zur Abklärung eines Verdachts auf atopisches Ekzem getestet wurden (Kapitel 4.3). Diese These wird durch die Ergebnisse der 102 Patienten mit eindeutig diagnostiziertem atopischem Ekzem gestützt: hier stimmen die Frequenzen recht genau mit den Literaturdaten überein. Übereinstimmend liegt auch der Prozentsatz der Personen mit mindestens einer positiven Testreaktion (41 %) unter dem vorangegangener Studien (z. B. 54 % [Samochocki et al., 2006]).

Bei Unterteilung der positiven Ergebnisse in einfach, zweifach, dreifach und vierfach positive Reaktionen zeigt sich ein starkes Überwiegen einfach positiver Reaktionen, wobei dreifach positive kaum und vierfach positive gar nicht auftraten. In der Literatur zeigt sich hier dagegen eine gleichmäßige Verteilung [Darsow et al., 2004]. Dieser hohe Anteil einfach positiver Ergebnisse könnte zunächst auf einen Ablesebias zurückzuführen sein: das Personal der Klinik ist mehr an den klassischen Epikutantest gewöhnt und orientiert sich an dessen Ablesechlüssel. Da das konventionelle Kontaktekzem unter anderem öfter Vesikelbildung auf-

weist als das atopische Ekzem, sehen mehrfach positive Reaktionen beim Atopie-Patch-Test harmloser aus und werden oft nicht als diese erkannt [Korting et al., 2007]. Allerdings stand für die Atopie-Patch-Test-Ablesung durchgängig ein Bildatlas zur Verfügung. Eine weitere mögliche Ursache für die Abweichung der Ergebnisse ist auch hier das unterschiedliche Testkollektiv (Kapitel 4.3). Der hohe Anteil an Patienten ohne diagnostiziertes atopisches Ekzem könnte die geringere Reaktionsstärke im Vergleich zu Vorgängerstudien erklären.

Eine in der Literatur beschriebene Studie zeigte bei 56,5 Prozent der Patienten mit mindestens einem allergischen Testergebnis positive Reaktionen auf mehrere Allergene [Samochocki et al., 2006]. Das stimmt gut mit dem Ergebnis von 42 Prozent in dieser Untersuchung (Milbenarten zusammengefasst) überein. Beim Großteil (58 %, Abbildung 3.8) der positiv getesteten Teilnehmer wurden allergische Reaktionen auf nur ein Testallergen beobachtet.

Die Häufigkeit der Patienten mit positivem Testergebnis nach 48 Stunden liegt mit 13 Prozent deutlich unter der nach 72 Stunden (42 %, Kapitel 3.2.1). Bei Gegenüberstellung der Reaktionsfrequenzen auf die einzelnen Allergene kann bei allen Allergenen ein höherer Anteil positiver Reaktionen nach 72 Stunden nachgewiesen werden (Abbildung 3.9). Auch ist zu diesem Zeitpunkt die Reaktionsstärke größer als nach 48 Stunden, was sich an den häufigeren mehrfach positiven Reaktionen zeigt (Abbildung 3.10, Abbildung 3.11). Die beschriebene höhere Reaktivität nach 72 Stunden ist ein Merkmal des klassischen Epikutantests. Für den Atopie-Patch-Test wurde in früheren Studien mit kleinerer Teilnehmerzahl allerdings eine umgekehrte Tatsache beobachtet: die Atopie-Patch-Test-Reaktionen wiesen oft bereits nach 48 Stunden ihr Maximum auf und nahmen bis 72 Stunden wieder an Intensität ab oder verschwanden ganz. [Darsow und Ring, 2005], [Kerschenlohr et al., 2004], [Ring, 2012d]. Eine Ausnahme stellt die Europäische Multicenter Studie von Darsow et al. aus dem Jahre 2004 an 314 Patienten dar, eines der größten bisher publizierten Kollektive [Darsow et al., 2004]: Für einfach-, zweifach-, vierfach- und fünffach-positive Reaktionen wurden nach 72 Stunden nur geringfügig niedrigere Reaktionsfrequenzen als nach 48 Stunden beobachtet. Dreifach positive Reaktionen waren hier sogar nach 72 Stunden häufiger als nach 48 Stunden, sodass in dieser Studie eine bessere Übereinstimmung mit den für diese Arbeit vorliegenden Daten gegeben ist. Eine mögliche Ursache der unterschiedlichen Ergebnisse ist damit in der Diskrepanz der Patientenzahl zu suchen.

Aufgrund der Testergebnisse konnten auffällige Unterschiede bezüglich der Reaktionsfrequenzen weiblicher und männlicher Patienten auf die getesteten Allergene festgestellt werden. Es zeigten sich statistisch signifikant mehr positive Reaktionen auf die Allergene Hundepithelien und Gräserpollen bei weiblichen Patienten als bei männlichen (Abbildung 3.12). Dieser Sachverhalt wurde in bisherigen Studien nicht untersucht, weshalb kein Vergleich

möglich ist.

Zusätzlich wurden die vorliegenden Daten auf die Frequenz positiver Atopie-Patch-Test-Reaktionen in Abhängigkeit vom Patientenalter untersucht. Der Trend zeigt dabei eine Häufigkeitsabnahme positiv getesteter Patienten mit zunehmendem Alter. So lagen diese in der Gruppe der 18 bis 45-Jährigen (Gruppe 2) bei 52 Prozent, in der Gruppe der 45 bis 87-Jährigen nur noch bei 33 Prozent. In der Gruppe der älteren Patienten zeigten sich damit signifikant weniger Personen mit mindestens einer positiven Atopie-Patch-Test-Reaktion als in der Gruppe der jüngeren Patienten. Die Gruppe der 3 bis 18-Jährigen (Gruppe 1) liegt mit 47 Prozent nahe an der Häufigkeit positiv getesteter Patienten in Gruppe zwei (52 Prozent, Abbildung 3.13).

Die Abnahme der Reaktionsfrequenz mit zunehmendem Alter wurde bereits in mehreren Studien beobachtet, allerdings hier bei den klassischen Allergietests für IgE-vermittelte Sensibilisierungen (Pricktest und sIgE-Bestimmung) [Gergen et al., 1987], [Kerkhof et al., 2003], [Hanneuse et al., 1978], [Karakaya und Kalyoncu, 2006], [Niemeijer und de Monchy, 1992], [Eriksson und Holmen, 1996], [Scichilone et al., 2011]. Diese geringere Prävalenz an Allergensensibilisierung im fortgeschrittenen Lebensalter wird mit dem Phänomen der Immuneszenz erklärt, bei dem es mit zunehmendem Alter zu Modifizierungen des Immunsystems kommt [Scichilone et al., 2011]. Allerdings steht diesem Erklärungsmodell die Hypothese gegenüber, dass es bei den älteren Patienten nicht zu einer Abnahme der Sensibilisierung gekommen ist, sondern bei dieser Generation die Sensibilisierungsrate in jungem Alter noch niedriger lag. Dies könnte durch das Aufwachsen in einer anderen Zeit und damit unter anderen Umwelt- und Lebensbedingungen erklärt werden [Scichilone et al., 2011]. Für den Atopie-Patch-Test wurde dieser Zusammenhang bisher nicht untersucht.

Aufgrund einer wechselnden Verfügbarkeit der Allergenextrakte des Atopie-Patch-Tests wurden in dieser Arbeit an weiteren 21 Patienten die Reaktionsfrequenzen der Präparate zweier verschiedener Milbenallergen-Hersteller verglichen. Es ergab sich eine Differenz von 24 Prozent in der Häufigkeit positiver Atopie-Patch-Test-Reaktionen. Allerdings konnte für dieses Ergebnis keine statistische Signifikanz nachgewiesen werden. Mit einem Prozentsatz von 43,8 an Reaktionen, die bei einem Herstellerpräparat positiv und beim anderen Herstellerpräparat negativ oder fraglich ausfielen, zeigt sich die Tendenz zu einer Diskordanz der Atopie-Patch-Test-Ergebnisse. Dieser Wert liegt deutlich über der zu erwartenden Diskrepanz von 5 Prozent, die sich sogar in einer Studie zum standardisierten klassischen Epikutantest bei gleichzeitigem Aufbringen zweier gleicher Allergenpräparate ergab [Ale und Maibach, 2004]. Werden die beiden Allergenextrakte im Vergleich betrachtet (Farbunterschied!), lässt die festgestellte Diskordanz der Atopie-Patch-Test-Ergebnisse nicht verwundern (Abbildung 2.3). Das Ergebnis einer – aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz der

berechneten Werte – durchgeführten Powerkalkulation lässt allerdings auf eine deutlich zu geringe Fallzahl schließen, um statistisch aussagekräftige Behauptungen zur Ergebnis-Konkordanz der beiden Hersteller aufzustellen. Folglich erscheinen zukünftige Untersuchungen an einem größeren Patientenkollektiv sinnvoll, die den Einfluss der Testpräparationen verschiedener Hersteller genauer bestimmen können.

4.2 Testqualität

Die Qualität eines diagnostischen Tests setzt sich aus vielen verschiedenen Parametern zusammen. In vorliegender Arbeit wurde der Atopie-Patch-Test in Bezug auf den Reaktionsindex des klassischen Epikutantests und die Retest-Reliabilität untersucht.

4.2.1 Reaktionsindex

Der Reaktionsindex wurde hier erstmalig für den Atopie-Patch-Test bestimmt.

Bei beiden Hausstaubmilbenarten weist der Reaktionsindex für die Testungen nach 48 Stunden einen Wert kleiner Null auf, was für eine inakzeptable Testqualität spricht. Ein besseres Ergebnis liefert die Begutachtung nach 72 Stunden: die Reaktionsindices liegen mit den Werten 0,64 und 0,57 deutlich über Null. Dies spricht für eine gute Testqualität (Tabelle 3.2).

Die Summe aus allergischen, fraglichen und irritativen Reaktionen liegt für Katzen- und Hundepithelien sowie für Gräser-, Birke-, Beifuß- und Wegerichpollen unter 100, sodass deren Reaktionsindices keine zuverlässigen Werte darstellen. Trotzdem zeigt sich die Tendenz, dass auch für Atopie-Patch-Testungen mit diesen Allergenen die Qualität bei Ablesung nach 48 Stunden unzureichend ist. Die Werte nach 72 Stunden sind weitestgehend akzeptabel, aber nicht gut. Zu einer Verbesserung dieser Indices könnte ein sorgfältig ausgewähltes Testkollektiv führen, das nur Patienten mit klar diagnostiziertem atopischem Ekzem - für die der Atopie-Patch-Test entwickelt wurde - mit einschließt. Diese Aussage wird durch die Subgruppenanalyse in Kapitel 4.3.1 bekräftigt, in der sich in der Gruppe mit diagnostiziertem atopischem Ekzem deutlich bessere Reaktionsindices zeigen. Aufgrund der durchwegs unzureichenden Testqualität für die Ablesung nach 48 Stunden (nach Kriterium Reaktionsindex) ist die Überlegung angebracht, ob auf diese in Zukunft verzichtet werden könnte. Allerdings darf nicht vergessen werden, dass der Reaktionsindex nur einen Parameter der Testqualität darstellt, der nicht für den Atopie-Patch-Test, sondern für den klassischen Epikutantest entwickelt und bisher auch nur auf diesen angewandt wurde. Die Frage, ob eine Übertragung auf den Atopie-Patch-Test sinnvoll oder überhaupt aussagekräftig ist, ist hiermit nicht geklärt.

4.2.2 Retest-Reliabilität

In der Literatur beschriebene Untersuchungen zeigen eine hohe Reproduzierbarkeit (80-90 %) des Atopie-Patch-Tests [Ring, 2012d], [Turjanmaa et al., 2006], [Darsow und Ring, 2005].

In dieser Arbeit war neben uneinheitlichen Zeitintervallen zwischen den Tests die Patientenzahl (n=5) zu gering, um einen zuverlässigen Wert für die Retest-Reliabilität zu errechnen. Es konnte allerdings beobachtet werden, dass sich die Ergebnisse nur zweier Testpaare (3,3 %) eindeutig (0, +) zwischen der ersten und zweiten Testung geändert hatten (Tabelle 3.3). Die wenigen zur Verfügung stehenden Daten stimmen daher in der guten Reproduzierbarkeit der Ergebnisse mit der Literatur überein.

4.3 Subgruppenanalyse

4.3.1 Vergleich der Patientengruppen „diagnostiziertes atopisches Ekzem“ mit „Verdacht auf atopisches Ekzem“

Beim Großteil der in dieser Studie getesteten Personen (326 Patienten) stellt die Diagnose „atopisches Ekzem“ lediglich einen Verdacht dar. Nur 102 Patienten lässt sich eindeutig dokumentiert ein atopisches Ekzem zuordnen. Der speziell für Patienten mit atopischem Ekzem entworfene Atopie-Patch-Test wurde damit hauptsächlich an einem neuen Patientenkollektiv angewandt, für das er nicht entwickelt wurde. Dieses Kollektiv unterscheidet sich grundsätzlich von dem früherer Studien, bei denen ausschließlich Patienten mit klar diagnostiziertem atopischem Ekzem getestet wurden und erlaubt erstmals einen interessanten Vergleich zweier klinischer Phänotypen.

Vergleich der Reaktionsfrequenzen

In der Gruppe mit diagnostiziertem atopischem Ekzem reagierten signifikant mehr Patienten auf mindestens ein Testallergen positiv als in der Gruppe mit Verdacht auf atopisches Ekzem (Tabelle 3.4). Auch für Patienten mit positiven Reaktionen auf mehrere Allergene stellt sich ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen dar (Tabelle 3.5). Dabei stimmen die Ergebnisse aus der Gruppe mit diagnostiziertem atopischem Ekzem deutlich besser mit der Literatur überein [Samochocki et al., 2006].

Werden die Reaktionsfrequenzen für die einzelnen Allergene betrachtet (Abbildung 3.14), zeigen sich in der Gruppe mit atopischem Ekzem übereinstimmend mit früheren Studien durchgehend mehr allergische Reaktionen [Samochocki et al., 2006], [Darsow et al., 2004], [Kerschenlohr et al., 2004]. Für die Allergene Katzen- und Hundepithelien sowie Gräser-, Birke- und Beifußpollen ist der Unterschied zwischen beiden Gruppen statistisch signifikant.

Es lässt sich daher mit dem hohen Anteil an Daten aus der „Verdachtsgruppe“ in vorliegender Untersuchung erklären, dass die Reaktionsfrequenzen des Gesamtkollektivs durchwegs unter den in der Literatur erwähnten liegen (Kapitel 4.1).

Genauso zeigen sich unter den Patienten mit klar diagnostiziertem atopischem Ekzem häufiger zweifach und dreifach positive Ergebnisse (Abbildung 3.15, Abbildung 3.16). Bei zweifach positiven Reaktionen ist dieser Unterschied für die Allergene D. far. und Birkenpollen signifikant. Es lässt sich somit auch die in Kapitel 4.1 beschriebene Diskrepanz der Ergebnisse dieser Untersuchung mit denen früherer Studien bezüglich der Reaktionsstärke durch die neue Teilgruppe des Gesamtkollektivs nachvollziehen.

Vergleich der Reaktionsindices

Die Reaktionsindices für die Atopie-Patch-Test Ableseung nach 72 Stunden liegen in der Gruppe mit atopischem Ekzem deutlich im positiven Zahlenbereich und klar über den Werten aus der Gruppe mit lediglich dem Verdacht auf atopisches Ekzem (Tabelle 3.8, Tabelle 3.9). Auch wenn die Summe aus allergischen, fraglichen und irritativen Reaktionen kleiner 100 beträgt und damit keine zuverlässigen Werte vorliegen, zeigt sich klar die Tendenz einer besseren Qualität des Atopie-Patch-Tests, wenn er auf ein geeignetes Testkollektiv angewandt wird. In Analogie zum klassischen Epikutantest wird für dieses Kollektiv von einer allergologischen Relevanz der Testergebnisse ausgegangen.

Darüber hinaus lässt sich ableiten, dass der Atopie-Patch-Test möglicherweise nicht für eine allergenspezifische Diagnosestellung bei Patienten mit Verdacht auf atopisches Ekzem geeignet ist. Aufgrund der Ergebnisse dieser Arbeit bleibt unklar, ob der Atopie-Patch-Test in Zukunft zur Erhärtung oder Ablehnung der Diagnose „atopisches Ekzem“ verwendet werden kann.

Für die Ableseung nach 48 Stunden liegen die Reaktionsindices beider Gruppen durchwegs bei Werten kleiner gleich Null. Dies spricht für eine unzureichende Aussagekraft des Atopie-Patch-Tests bei einer Evaluation nach 48 Stunden unter „real life“- Bedingungen (Kapitel 4.2.1). Möglicherweise ist der Reaktionsindex aber auch nur für den klassischen Epikutantest als Kriterium geeignet.

4.3.2 Vergleich der Patientengruppen „diagnostiziertes atopisches Ekzem“ mit „Lidekzem“

Zusätzlich wurden die 102 Patienten mit diagnostiziertem atopischem Ekzem mit der Untergruppe von 63 Patienten mit alleinigem Lidekzem in Bezug auf die Häufigkeit positiver Ergebnisse im Atopie-Patch-Test verglichen.

Auch hier zeigt sich in der Gruppe mit diagnostiziertem atopischem Ekzem ein höherer Anteil positiv getesteter Patienten (Tabelle 3.10). Der Unterschied ist allerdings nicht statistisch

signifikant, was am ehesten auf die geringe Patientenzahl zurückzuführen ist.

In der Untergruppe der Personen mit Lidexzem zeigen sich in Übereinstimmung mit dem Gesamtkollektiv die meisten allergischen Reaktionen auf Hausstaubmilbe (Abbildung 3.17). Auch die einfach positiven Ergebnisse sind bei weitem am häufigsten vertreten (Abbildung 3.18).

4.4 Korrelation der Testergebnisse von Atopie-Patch-Test, spezifischer Immunglobulin E-Bestimmung und Pricktest

Für die Patienten mit eindeutigem atopischem Ekzem wurden die Ergebnisse der klassischen Allergietests auf IgE-vermittelte Sensibilisierung (Prick, sIgE) ermittelt und den Atopie-Patch-Test-Ergebnissen gegenübergestellt.

Der Vergleich mit Literatur-Daten zeigt ebenfalls, dass für das Teilkollektiv der hier getesteten Patienten mit „klarem“ atopischem Ekzem keine auffälligen Abweichungen bestehen. Anders sieht es für die „Verdachtsfälle auf atopisches Ekzem“ aus.

Bei den klassischen Allergietests fiel der Anteil der Patienten mit positiver Reaktion auf mindestens ein Testallergen mit 89 Prozent deutlich höher aus als beim Atopie-Patch-Test (54 %, Tabelle 3.11). Werden die Ergebnisse für die verschiedenen Allergene einzeln betrachtet, so zeigen sich auch hier in den klassischen Allergietests für alle Allergene höhere Reaktionsfrequenzen als im Atopie-Patch-Test (Abbildung 3.19). Dies stimmt mit den Ergebnissen früherer Studien überein und bestätigt die beschriebene höhere Spezifität bzw. niedrigere Sensitivität des Atopie-Patch-Tests gegenüber dem Pricktest und der sIgE-Bestimmung [Darsow et al., 2004], [Darsow und Ring, 2008], [Kerschenlohr et al., 2004].

Bei positiver Atopie-Patch-Test-Reaktion auf Milbenallergene wies der Pricktest in 82 Prozent ein positives Ergebnis auf, bei negativer Atopie-Patch-Test-Reaktion nur in 40 Prozent (Tabelle 3.12). Damit tritt bei einem positiven Atopie-Patch-Test-Ergebnis auf Milbenallergene signifikant häufiger eine positive Pricktest-Reaktion auf als bei negativem Atopie-Patch-Test-Ergebnis. Dies gilt auch für die Allergene Katzen- und Hundepithelien, sowie für Gräser- und Birkenpollen (Tabelle 3.13).

Es zeigt sich eine mittlere Korrelation der Atopie-Patch-Test- und Pricktest-Ergebnisse für Milbenallergene, Hundepithelien, Gräser- und Birkenpollen. Auch für Katzenepithelien und Beifußpollen liegt eine schwache Korrelation vor (Tabelle 3.14). Es besteht damit eine Übereinstimmung mit der Literatur [Darsow et al., 1995].

Bei positivem Atopie-Patch-Test-Ergebnis ist für alle Allergene signifikant häufiger ein positives Ergebnis in der sIgE-Bestimmung als bei negativem Atopie-Patch-Test-Ergebnis festzu-

stellen (Tabelle 3.16). Auch hier weisen die beiden Tests für alle Allergene eine Korrelation auf (Tabelle 3.17). Dieser Zusammenhang wird in bekannten Studien beschrieben [Darsow et al., 1995].

In der Literatur wird von einer geringen Patientenzahl berichtet, bei der trotz positivem Atopie-Patch-Test-Ergebnis ein negatives Ergebnis in den klassischen Allergietests auftritt. Sie werden aus Sicht der klassischen Allergiediagnostik dem sog. „intrinsic“ atopischen Ekzem zugeordnet, obwohl der positive Atopie-Patch-Test eine Bedeutung von Aeroallergenen in der zellulären Pathophysiologie dieser Fälle nahelegt [Darsow et al., 2004], [Wüthrich, 1983]. Dies trifft auch bei der vorliegenden Untersuchung zu, in der bei einem kleinen Anteil der Patienten (beispielsweise in 4 Prozent der Fälle beim Milbenallergen) ein positives Atopie-Patch-Test-Ergebnis bei negativem Pricktest und sIgE auftrat (Tabelle 3.18).

Die Korrelation der Atopie-Patch-Test-Ergebnisse mit denen der klassischen Allergietests auf IgE-vermittelte Sensibilisierungen, wie sie in dieser Arbeit nochmals gezeigt werden konnte, liefert den Hinweis, dass Immunglobulin E vermittelte Allergien in der Pathogenese des atopischen Ekzems eine Rolle spielen. Diese Annahme wird außerdem durch die Entdeckung von IgE und IgE bindender Strukturen an der Oberfläche von epidermalen Langerhanszellen bekräftigt. [Darsow und Ring, 2009], [Ring, 2012d], [Maeda et al., 1992], [Tanaka et al., 1990]. Im Gegensatz zu den klassischen Allergietests, die häufig IgE-Sensibilisierungen ohne klinische Relevanz nachweisen, erwartet man sich vom spezifischeren Atopie-Patch-Test einen Provokationstest für das atopische Ekzem [Darsow et al., 2010], [Darsow und Ring, 2009]. Diese Studie legt nahe, dass der Atopie-Patch-Test dies nur bei einem durch klare Kriterien bestätigten Phänotyp des atopischen Ekzems leistet, was auch aus der Pathophysiologie der Erkrankung plausibel abzuleiten ist. Allerdings fehlt noch ein fundierter Beweis anhand verlässlicher klinischer Studien, die bei positiver Atopie-Patch-Test-Reaktion eine Abheilung des Ekzems durch Allergenkenz zeigen [Darsow und Ring, 2008]. Um den Hinweis auf die entscheidende Bedeutung von Allergenen in der Pathogenese des atopischen Ekzems zu erhärten, wurde in vorliegender Arbeit eine Befragung von Ekzempatienten mittels Telefoninterview durchgeführt (Kapitel 4.5). Haupteinschränkung ist hierbei allerdings das Testkollektiv, in welchem nur wenige Teilnehmer ein diagnostiziertes atopisches Ekzem aufwiesen (Kapitel 4.5.4). Eine generelle Schwierigkeit von Karenzstudien besteht außerdem darin, dass mehrere Allergene und andere Ursachen gleichzeitig einen Impact auf die Krankheit haben können und somit die Karenz eines Allergens keine ausreichende Wirkung erzielen kann (Kapitel 4.5.4) [Darsow, 2012]. Des Weiteren sind Untersuchungen zum Effekt einer Hyposensibilisierung auf den Krankheitsverlauf des atopischen Ekzems bei Patienten mit positivem Atopie-Patch-Test-Ergebnis nötig [Darsow und Ring, 2008], [Lipozenčić und Wolf, 2010]. Unter den befragten Patienten hatten zu wenige eine Hyposensibilisierung

durchgeführt, um im Rahmen dieser Arbeit ein aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten.

4.5 Telefoninterview (Lebensqualität und Karenz)

Der Atopie-Patch-Test mit Aeroallergenen ist inzwischen Bestandteil der ärztlichen Routinediagnostik. Patienten mit positivem Testergebnis werden Karenzmaßnahmen zu den jeweiligen Allergenen empfohlen [Ring, 2012d], [Darsow und Ring, 2005].

Dennoch fehlen prospektive Studien zum Verlauf des atopischen Ekzems unter Allergenprovokation und Karenz bei Patienten mit positiven und negativen Atopie-Patch-Test-Reaktionen [Darsow und Ring, 2008].

Eine orientierende Untersuchung dieser Zusammenhänge war Ziel der Befragung mittels Telefoninterview.

4.5.1 Lebensqualitätsänderung

Anhand von subjektiven Fragen zur Lebensqualität sollte eine Verbesserung bzw. Verschlechterung des atopischen Ekzems erfasst werden. Dabei ergab sich bei einer großen Mehrzahl (85 %) der Patienten eine Besserung im untersuchten Zeitintervall (Kapitel 3.6.1). Grund hierfür könnte sein, dass die Patienten in dem Monat vor der Testung einen starken Schub ihrer Erkrankung erlitten, der sie erst dazu veranlasste, sich einer Diagnostik in der Klinik zu unterziehen. Eine weitere Erklärung für die Verbesserung liefern andere Behandlungsmethoden und die kontinuierliche dermatologische Behandlung, denen sich die meisten Teilnehmer in dem Zeitraum neu unterzogen. Die allergologische Diagnostik steht meist am Beginn des Patientenmanagements bei atopischem Ekzem.

4.5.2 Allergenkenz

Nur 15 der 40 interviewten Patienten führten nach dem Atopie-Patch-Test eine Milbenkenz durch (Kapitel 3.6.2). Am häufigsten wurde hier das „Encasing“ angewandt, was auch meist an oberster Stelle von Karenzempfehlungen zu finden ist [Woodcock und Custovic, 2000]. Kaum in der Literatur beschrieben ist dagegen die Maßnahme „Bettzeug in die Sonne legen“, welche auch nur von 4 Patienten praktiziert wurde. Problematisch ist hier die oft parallel bestehende Pollenallergie, wenn das Bettzeug ins Freie gelegt wird.

Unter den Patienten, die Karenz durchgeführt haben, findet sich nur eine Minderheit (5 Patienten; 33 %) mit diagnostiziertem atopischem Ekzem. Bei den meisten liegt lediglich der Verdacht auf atopisches Ekzem vor.

Patienten in stationärer Behandlung führten häufiger Karenz durch als die in ambulanter Behandlung. Der Unterschied ist allerdings nicht statistisch signifikant. Es zeigt sich somit ledig-

lich die Tendenz, dass Patienten mit schwereren Ekzemformen für Karenz aufgeschlossener sind als weniger Betroffene. Für eine klare Aussage wäre hier aber die Untersuchung an einem größeren Kollektiv nötig.

Diese Studie lieferte Einblicke in Probleme der Compliance bei Allergenkarenzmaßnahmen. Ein Grund für nicht durchgeführte Karenz war oft das mangelhafte Krankheitsverständnis. So waren einige Patienten der Meinung, dass es keinen Zusammenhang zwischen atopischem Ekzem und Allergenen gibt. Diese wurden oft lediglich mit Rhinokonjunktivitis in Verbindung gebracht. Hier könnte eine noch verständlichere Aufklärung der Patienten über eine mögliche Ekzemverschlechterung durch Allergene sinnvoll sein. Für einige Allergene wurden inzwischen Patienten-Handouts entwickelt.

Den Aufenthalt im Haus bei geschlossenen Fenstern und Türen empfanden viele Patienten als starke Einschränkung der Lebensqualität, was sie auf diese Karenzmaßnahme verzichten ließ. Pollenschutzgitter waren vielen Patienten noch nicht bekannt. Es sollte deshalb explizit auf diese weniger einschränkende Möglichkeit hingewiesen werden.

Speziell bei Haustieren stellt der Verzicht aufgrund der emotionalen Bindung einen großen Verlust dar, weshalb er von keinem Patienten auf sich genommen wurde. Den Patienten sollte hierbei klar geschildert werden, dass die Abschaffung die einzig wirksame Maßnahme darstellt.

Als Grund für unterlassenes Encasing wurde mehrmals das unangenehme Material der kostengünstigeren Bezüge genannt, das Schwitzen und damit Juckreiz fördern würde. Dies wurde auch schon von Teilnehmern früherer Studien bemängelt [Oosting et al., 2002].

Fehlendes Vertrauen in die Wirksamkeit der Maßnahmen war ein weiterer Faktor, der zu einer Ablehnung der Karenz führte. Dieses Misstrauen lässt sich durch bisher fehlende aussagekräftige Studien, die eine Effektivität der Maßnahmen belegen, erklären [Marinho et al., 2006] [Ring, 2012d]. Am häufigsten wurde die Überlegenheit von Parkettböden gegenüber Teppichböden bezüglich Milbenkarenz angezweifelt. Trotz Entwicklung neuer Materialien, die eine Abschaffung von Teppichböden nicht mehr zwingend notwendig machen, werden dennoch speziell für das Schlafzimmer wischbare Bodenbeläge empfohlen [Ring, 2012d].

Weiterentwickelte allergenbezogene Informationsblätter mit den wichtigsten Karenzmaßnahmen – als Gedächtnisstütze dem Patienten mitgegeben – würden zu einer weiteren Unterstützung der Compliance führen. Ein Beispiel hierfür ist der entworfene „Patientenbogen“ in Kapitel 7.2.

4.5.3 Weitere Einflussfaktoren

Neben der Charakterisierung von Patienten, die besonders von einer Karenz profitieren,

könnte der Atopie-Patch-Test auch als Auswahlkriterium für Patienten dienen, die Nutzen aus einer Hyposensibilisierung ziehen würden [Darsow und Ring, 2008], [Lipozenčić und Wolf, 2010].

Von den befragten Patienten führten bisher nur wenige (7 Personen) eine solche allergenspezifische Immuntherapie durch. Sie konnten keine Angaben über eine Besserung machen, weshalb ein möglicher Effekt im Rahmen dieser Untersuchung nicht beurteilbar ist. Hierzu sind Studien an einem größeren Kollektiv nötig. Indirektes Indiz könnte aber auch hier der klar beobachtete Zusammenhang von Atopie-Patch-Test-Reaktivität und einem definierten atopischen Ekzempheänotyp sein.

Eine Karenz anderer Triggerfaktoren oder eine Änderung der Medikation fand bei der Mehrzahl der Interviewteilnehmer statt, was zu einer Verfälschung der Auswirkung von Karenz auf die Ekzemstärke geführt haben könnte.

4.5.4 Einfluss von Karenz auf Lebensqualität

In der Ergebnisauswertung wurde speziell der Einfluss von Milbenkarenz auf die Lebensqualität untersucht, da keine Eliminationsmaßnahmen der anderen Allergene erfolgten.

Dabei konnte keine signifikante Besserung der Lebensqualität durch Allergenkarenz nachgewiesen werden, weil auch in der Gruppe ohne Karenz die Lebensqualität stark zugenommen hatte. Dennoch gibt es aber bedeutende Hinweise, dass Allergien eine Rolle in der Pathogenese des atopischen Ekzems spielen (Kapitel 4.4), weshalb die durchgeführte Untersuchung im Folgenden hinterfragt werden muss.

Ein Schwachpunkt der Untersuchung ist die fehlende Vergleichbarkeit der Patienten untereinander in Bezug auf den Schweregrad ihres Ekzems. So besteht die Möglichkeit, dass hauptsächlich die Personen mit schweren therapieresistenten Formen aufgrund des höheren Leidensdrucks den Aufwand der Karenz auf sich genommen haben. Diese Annahme wird noch durch die Aussage scheinbar leichterer betroffener Patienten verstärkt, dass der Leidensdruck nicht groß genug gewesen sei, um diese Maßnahmen zu ergreifen. So könnte es bei den Formen mit geringerem Schweregrad auch ohne Karenz häufiger (auch durch nebenher laufende andere Therapien) zu einer Verbesserung kommen als bei schwereren Formen. Hier wäre für einen Vergleich die prospektive Erhebung des SCORAD notwendig gewesen. Ersatzweise wurde die Art der Behandlung (stationär/ambulant) als grobe Schweregradeinteilung genutzt, da sich diesbezüglich den Akten retrospektiv nichts Genaueres entnehmen ließ. Tendenziell zeigt sich eine höhere Karenzrate in der Gruppe der stationären Patienten, allerdings ohne statistische Signifikanz. Der Schweregrad der Erkrankung fungiert somit möglicherweise als Confounder, der den Zusammenhang zwischen Karenz und Ekzem verfälscht.

Optimal wäre eine zweizeitige Erfassung des SCORAD im Zeitraum vor dem Atopie-Patch-Test (also direkt vor einem möglichen Karenzbeginn) und zum Interviewzeitpunkt gewesen. Hiermit wäre eine Objektivität neben den rein subjektiven Aussagen der Patienten erreicht worden und beispielsweise ein Recall-Bias durch unterschiedliches Erinnerungsvermögen vermeidbar gewesen. Eine weitere Fehlerquelle könnte darstellen, dass Patienten mit durchgeführter Karenz sich möglicherweise eine stärkere Verbesserung erwartet hatten und somit kleinere Änderungen im Gegensatz zu denen ohne Karenzbemühungen nicht bemerkten. Auch das hätte durch eine SCORAD-Erhebung vermieden werden können.

Sinnvoll wäre auch eine Kontrolle der Karenz beispielsweise anhand von Hausbesuchen und Konzentrationsmessungen der Allergene gewesen. Manche Patienten könnten z. B. aus Angst vor Kritik eine Karenz vorgegeben haben, obwohl sie nicht oder nicht konsequent durchgeführt wurde. Auch hätte damit eine unwissentlich fehlerhafte Durchführung der Karenz ohne Wirksamkeit aufgedeckt werden können. Aber selbst bei korrekter Ausführung bleibt zu bedenken, ob die Maßnahmen überhaupt wirksam genug sind, um die Allergene auf eine für eine Ekzemverbesserung ausreichend niedrige Konzentration zu senken. Überzeugende Studien, die einen klinischen Erfolg der Karenzmaßnahmen belegen, fehlen bisher [Marinho et al., 2006], [Ring, 2012d]. Reviews zahlreicher Untersuchungen zu einer Auswirkung von Milbenkarenz auf andere atopische Erkrankungen (Asthma bronchiale und Rhinokonjunktivitis allergica) zeigten zum Teil fehlende Evidenz für Wirksamkeit und werden kontrovers diskutiert aufgrund der Phänotypisierung der eingeschlossenen Patientengruppen [Gøtzsche et al., 2004], [Sheikh und Hurwitz, 2003], [Marinho et al., 2006]. Weniger zahlreich sind Studien bezüglich des atopischen Ekzems [Marinho et al., 2006]. Obwohl durch das Encasing eine signifikante Verminderung der Milbenkonzentration im Bett der Patienten gemessen wurde, konnte auch hier in einigen Arbeiten kein klinischer Erfolg bei den Ekzem-Erkrankten beobachtet werden [Gutgesell et al., 2001], [Oosting et al., 2002], [Marinho et al., 2006]. Zu berücksichtigen bleibt, dass die Patientenauswahl dieser Studien – im Gegensatz zu vorliegender Untersuchung – über spezifische Immunglobulin E-Bestimmung und/oder Pricktest erfolgte und somit aufgrund der niedrigen Spezifität der Tests Patienten mit einschloss, für welche die Allergene keine klinische Relevanz hatten. Als mögliche Ursache für die fehlende Effektivität der Karenzmaßnahmen in diesen Studien wird in der Literatur aufgeführt, dass eine alleinige Sanierung des Schlafzimmers bzw. der Wohnung unzureichend ist, da ein Großteil der Zeit auf dem Arbeitsplatz oder in der Schule verbracht wird. Um eine Besserung des Ekzems zu erzielen, müsste daher auch hier eine Allergenreduktion stattfinden, welche an der schweren Umsetzbarkeit scheitert [Oosting et al., 2002]. Im Bezug auf die vorliegende Arbeit besteht daher die Möglichkeit, dass zwar der Atopie-Patch-Test die Patienten herausfiltert, die von einer Karenz profitieren würden, sich aber keine merkliche

Besserung einstellt, weil die Maßnahmen an sich nicht ausreichend wirksam sind.

Außerdem muss an einen Selektionsbias im Sinne eines „Nonresponse- und Freiwilligenbias“ gedacht werden, da nicht alle Patienten zu einem Interview bereit waren. Eine verminderte Teilnahme aus der Gruppe ohne Karenz und ohne Besserung könnte hier beispielsweise das Ergebnis verzerren und einen möglichen Effekt unentdeckt lassen.

Auch die relativ geringe Fallzahl von 40 Patienten vermindert die Aussagekraft der Untersuchung. Die Befragung mehrerer Personen war nicht möglich, da nur Patienten mit positivem Atopie-Patch-Test-Ergebnis und einer weniger als 4 Jahre zurückliegenden Atopie-Patch-Testung (sonst unzureichende Erinnerung) zur Auswahl standen. Selbstverständlich waren einige Patienten unter der angegebenen Telefonnummer nicht erreichbar oder nicht zu dem Interview bereit. Unter den 40 befragten Patienten führten nur 5 Patienten mit klar diagnostiziertem atopischem Ekzem eine Karenz durch. Beim Großteil bestand nur ein Verdacht auf atopisches Ekzem. Möglich ist daher, dass nur bei wenigen befragten Patienten mit Verdacht auf atopisches Ekzem auch tatsächlich diese Diagnose vorlag und dass bei den anderen vorliegenden Hautkrankheiten Karenz keine Besserung bewirkt bzw. der Atopie-Patch-Test nicht zur Patientenauswahl für Karenz geeignet ist. Für Letzteres spricht auch die über den Reaktionsindex bestimmte schlechte Qualität des Atopie-Patch-Tests in der „Verdachtsgruppe“ (Kapitel 4.3.1). Die fehlende Effektivität der Karenzmaßnahmen in Bezug auf eine Ekzemverbesserung könnte in dieser Untersuchung somit Folge eines „falsch“ ausgewählten Testkollektivs sein. Eine strengere Indikationsstellung zur Atopie-Patch-Testung scheint damit in Zukunft sinnvoll.

Das atopische Ekzem ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, die eine vielseitige Behandlung erfordert [Darsow et al., 2010] (Kapitel 1.1). Allergenkarenz als alleinige Maßnahme bei Vernachlässigung anderer Ansätze reicht für einen Therapieerfolg nicht aus. Die meisten Patienten führten im befragten Zeitraum noch andere Therapien durch. Dies kann zu einer Verfälschung beitragen.

Aufgrund der beschriebenen Problempunkte bei der Untersuchung eines Effekts von Allergenkarenz auf die Ekzemstärke mittels Telefoninterview sind weitere Allergenkarenz- bzw. Provokationsstudien (bevorzugt prospektiver Natur) bezüglich des Ekzemverlaufs dringend nötig.

Klare Empfehlungen für einen möglichst aussagekräftigen Atopie-Patch-Test resultieren aus dieser Studie:

Tabelle 4.1: Empfehlungen für aussagekräftigen APT

Patientenbezogene Aspekte	Testbezogene Aspekte
Testfähigkeit herstellen (Vermeidung Angry back/Dropout).	Auf Unterschiede zwischen Atopie-Patch-Test und klassischem Epikutantest achten.
Klare Diagnose eines atopischen Ekzems nach konsentierten Kriterien vor dem Atopie-Patch-Test anstreben.	Ableseung nach 48 Stunden nur früher überbewertet.
Vorsichtige Interpretation des Atopie-Patch-Tests bei unklarem Ekzem-Phänotyp.	Kreuzallergene Milbenspezies zusammenfassen bzw. Mischung testen.
Allergenbezogene Anamnese berücksichtigen.	
Weitere Untersuchungen für allergenbezogene Geschlechtsunterschiede anschließen.	

5 Zusammenfassung

Ein Epikutantest mit Allergenen, die IgE-vermittelte Reaktionen auslösen können, und die Evaluation ekzematöser Hautreaktionen nach 48-72h wird Atopie-Patch-Test genannt. Geennzeichnet durch eine höhere Spezifität als die klassischen Allergietests soll er gezielt Patienten herausfiltern, deren atopisches Ekzem durch bestimmte Allergene aufrecht erhalten bzw. verschlechtert wird und somit von Therapien wie Allergenkarrenz und Hyposensibilisierung profitieren können.

In vorliegender Arbeit wurde der Atopie-Patch-Test unter „real life“-Bedingungen auf Parameter wie Reaktionsfrequenzen, Ablesungszeit, Reaktionsstärke, Geschlecht und Alter untersucht. Hierzu wurden 449 Patienten getestet, die die Diagnose oder den Verdacht auf atopisches Ekzem aufwiesen und sich zwischen Dezember 2006 und Februar 2012 in ambulanter oder stationärer Behandlung an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein befanden. Gereinigte, lyophilisierte Allergene von Hausstaubmilben, Katzen- und Hundepithelien sowie Gräser-, Birken-, Beifuß- und Wegerichpollen wurden in einer Konzentration von 200 IR/g in großen Finn Chambers mit Vaseline als Vehikel auf die unbehandelte, nicht vom Ekzem betroffene Haut des Rückens aufgebracht. Wie in bisher publizierten Studien zeigten sich auch hier mit 34 Prozent die höchsten Reaktionsfrequenzen auf Milbenallergene. Insgesamt liegen diese jedoch, wie auch der Prozentsatz an Personen mit mindestens einem positiven Testergebnis (41 %) unter den Werten vorangegangener Studien. Der wahrscheinlichste Grund hierfür ist das Testkollektiv, das sich durch die Mitestung von Patienten mit Verdacht auf atopisches Ekzem von dem bisheriger Studien unterscheidet. Dies könnte neben Ablesebias und der wechselnden Verfügbarkeit von Substanzen auch das starke Überwiegen einfach-positiver Reaktionen gegenüber mehrfach-positiven erklären. In Abweichung zu früheren Studien mit kleiner Fallzahl lässt sich in dieser Arbeit eine höhere Reaktivität bei Ablesung nach 72 Stunden beobachten. Eine mögliche Ursache ist die Diskrepanz der Patientenzahl, was durch die bessere Übereinstimmung der Ergebnisse mit der großen Europäischen Multicenter Studie [Darsow et al., 2004] untermauert wird.

Erstmals wurde in dieser Arbeit der Reaktionsindex – ein für den klassischen Epikutantest entwickelter und bisher nur auf diesen angewandter Parameter der Testqualität – für den Atopie-Patch-Test bestimmt. Die Werte für 72 Stunden sprechen für eine gute Testqualität. Dagegen lassen die Werte nach 48 Stunden Zweifel aufkommen, ob eine Ablesung des Atopie-Patch-Tests nach 48 Stunden bei einem Kollektiv wie in dieser Studie zusätzliche Informationen liefert.

Im Gegensatz zu bisherigen Studien zum Atopie-Patch-Test lag ein neues Patientenkollektiv

vor, in dem bei einem Großteil der getesteten Personen nur der Verdacht auf ein atopisches Ekzem bestand. In einer Subgruppenanalyse wurden gezielt die Patienten mit lediglich dem Verdacht auf atopisches Ekzem mit solchen mit diagnostiziertem atopischem Ekzem bezüglich verschiedener Aspekte verglichen. In der Gruppe mit diagnostiziertem atopischem Ekzem zeigten sich signifikant mehr positive Atopie-Patch-Test-Reaktionen als in der Gruppe mit Verdacht auf atopisches Ekzem (p-Wert: 0,002). Die Reaktionsfrequenzen stimmen hier besser mit den Literaturdaten überein. Auch liegen die Werte der Reaktionsindices deutlich über denen der „Verdachtsgruppe“. Dies deutet auf eine bessere Qualität des Atopie-Patch-Tests hin, wenn er auf ein geeignetes Kollektiv – Patienten mit klar diagnostiziertem atopischem Ekzem – angewandt wird. Ob es sinnvoll ist, den Atopie-Patch-Test auch in Zukunft auf Patienten mit bloßem Verdacht auf atopisches Ekzem anzuwenden, bleibt unklar.

Des Weiteren wurde ein Vergleich der Atopie-Patch-Test-Ergebnisse mit denen der klassischen Allergietests auf IgE-vermittelte Sensibilisierung (Prick-Test, sIgE) durchgeführt. Die bereits in früheren Studien festgestellte geringere Sensitivität des Atopie-Patch-Tests und die Korrelation mit den Ergebnissen von Prick-Test und sIgE-Bestimmung konnten hiermit ein weiteres Mal bestätigt werden. Dies stützt nochmals die Annahme eines relevanten Einflusses IgE-vermittelter Allergien in der Pathogenese des atopischen Ekzems. Um die entscheidende Bedeutung der Allergene auf das Krankheitsbild weiter zu erhärten, wurde eine Karenzanalyse anhand eines Telefoninterviews von 40 Patienten vorgenommen. Voraussetzung für die Teilnahme war eine positive Reaktion auf mindestens ein Allergen in der Endablesung der Atopie-Patch-Tests. Die Befragung bezog sich auf Einhaltung von Karenzmaßnahmen und Änderung der Lebensqualität. Da die Compliance für Tierepithelien- und Pollenkarenz unzureichend war, wurde der Zusammenhang lediglich für Milbenallergene untersucht. Allerdings zeigte sich hier bei den 15 Patienten, die Milbenkarenz eingehalten hatten (darunter 5 Patienten mit klar diagnostiziertem atopischem Ekzem), keine stärkere Besserung des Ekzems als bei denen ohne Karenzdurchführung. Problempunkte dieser Untersuchung waren die geringe Fallzahl und das ungeeignete Testkollektiv mit vielen „Verdachtsfällen“, wodurch ein Einfluss der Milbenkarenz auf eine Lebensqualitätsverbesserung möglicherweise unentdeckt blieb. Auch die retrospektive Befragung, die mangelnde Kontrolle der Karenzdurchführung und die fehlende Vergleichbarkeit der Patienten mittels Schweregrad (SCORAD) könnten einen Zusammenhang verschleiert haben. Weitere Studien zum Verlauf des atopischen Ekzems unter Allergenprovokation bzw. Karenz bei Patienten mit positiven Atopie-Patch-Test-Ergebnissen unter Berücksichtigung der genannten Aspekte sind somit dringend erforderlich.

Fazit dieser Studie ist die Empfehlung, vor dem Atopie-Patch-Test die klare Diagnose eines atopischen Ekzems nach konsentierten Kriterien anzustreben sowie das Testergebnis bei

unklarem Ekzemphänotyp mit Vorsicht zu interpretieren. Außerdem sollte speziell bei der Testablesung auf Unterschiede zwischen Atopie-Patch-Test und klassischem Epikutantest geachtet werden und das Ergebnis nach 48 Stunden nicht überbewertet werden. Des Weiteren erscheint eine Zusammenfassung der kreuzallergenen Milbenspezies als eine Testmischung sinnvoll.

6 Literaturverzeichnis

- [Ale und Maibach, 2004] Ale, S.I., Maibach, H.I. Reproducibility of patch test results: a concurrent right-versus-left study using TRUE Test. *Contact Dermatitis* 50 (2004) 304–312
- [Becker und Saloga, 2006] Becker, D., Saloga, J. Hauttests. In: *Allergologie-Handbuch - Grundlagen und klinische Praxis*, Saloga, J., Klimek, L., Buhl, R., Knop, J., (Hrsg.). Schattauer Verlag, Stuttgart, 2006, 1. Auflage, 258–259
- [Bergmann, 1995] Bergmann, K. *Heuschnupfen: Wenn Pollen krank machen*. Wort-und-Bild-Verlag., Baierbrunn, 1995. (Textauszüge:
<http://www.pollenstiftung.de/pollenallergie/pollenflucht-im-urlaub/>) Stand: 19.05.2012
- [Borelli et al., 1967] Borelli, S., Michailov, P., Ene-Popescu, C. Die Veränderungen der allergisch-mediatorischen Reaktivität bei Neurodermitis-constitutionalis-Kranken nach Höhenklimatherapie. *Hautarzt* 18 (1967) 456–458
- [Bortz und Döring, 2006] Bortz, J., Döring, N. *Forschungsmethoden und Evaluation - Für Human- und Sozialwissenschaftler*, Kapitel Klassische Testtheorie. Springer DE, Berlin, 2006, 4. Auflage, 196–197,739
- [Brasch und Henseler, 1992] Brasch, J., Henseler, T. The reaction index: a parameter to assess the quality of patch test preparations. *Contact Dermatitis* 27 (1992) 203–204
- [Bruynzeel-Koomen et al., 1988] Bruynzeel-Koomen, C.A., Van Wichen, D.F., Spry, C.J., Venge, P., Bruynzeel, P.L. Active participation of eosinophils in patch test reactions to inhaled allergens in patients with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 118 (1988) 229–238
- [Colloff, 2009] Colloff, M. *Dust Mites*, Kapitel Dust mite allergens. Csiro Publishing, Collingwood Vic., 2009, 273–274
- [Darsow, 2012] Darsow, U. Allergen-specific immunotherapy for atopic eczema: updated. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 12 (2012) 665–669
- [Darsow et al., 2004] Darsow, U., Laifaoui, J., Kerschenlohr, K., Wollenberg, A., Przybilla, B., Wüthrich, B., Borelli, S., Giusti, F., Seidenari, S., Drzimalla, K., Simon, D., Disch, R., Borelli, S., Devillers, A.C.A., Oranje, A.P., De Raeve, L., Hachem, J.P., Dangoisse, C., Blondeel, A., Song, M., Breuer, K., Wulf, A., Werfel, T., Roul, S., Taieb, A., Bolhaar, S., Bruynzeel-Koomen, C., Brönnimann, M., Braathen, L.R., Didierlaurent, A., André, C., Ring, J. The prevalence of positive reactions in the atopy patch test with aeroallergens and food allergens in subjects with atopic eczema: a European multicenter study. *Allergy* 59 (2004) 1318–1325
- [Darsow und Ring, 2005] Darsow, U., Ring, J. Atopie-Patch-Test mit Aeroallergenen und

Nahrungsmitteln. *Hautarzt* 56 (2005) 1133–1140

[Darsow und Ring, 2008] Darsow, U., Ring, J. Immunoglobulin E-mediated allergy plays a role in atopic eczema as shown in the atopy patch test. *WAO Journal* 1 (2008) 51–56

[Darsow und Ring, 2009] Darsow, U., Ring, J. The Atopy Patch Test in Atopic Dermatitis. In: *Patch Testing and Prick Testing - A Practical Guide Official Publication of the ICDRG*, Lachapelle, J.M., Maibach, H.I., (Hrsg.). Springer, Berlin-Heidelberg, 2009, 2. Auflage, 121–127

[Darsow et al., 1995] Darsow, U., Vieluf, D., Ring, J. Atopy patch test with different vehicles and allergen concentrations: an approach to standardization. *J. Allergy Clin. Immunol.* 95 (1995) 677–684

[Darsow et al., 2010] Darsow, U., Wollenberg, A., Simon, D., Taïeb, A., Werfel, T., Oranje, A., Gelmetti, C., Svensson, A., Deleuran, M., Calza, A.M., Giusti, F., Lübke, J., Seidenari, S., Ring, J., for the European Task Force on Atopic Dermatitis/EADV Eczema Task Force. ET-FAD/EADV eczema task force 2009 position paper on diagnosis and treatment of atopic dermatitis. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 24 (2010) 317–328

[Diette et al., 2008] Diette, G.B., McCormack, M.C., Hansel, N.N., Breyse, P.N., Matsui, E.C. Environmental issues in managing asthma. *Respir. Care* 53 (2008) 602–617

[Eriksson und Holmen, 1996] Eriksson, N.E., Holmen, A. Skin prick tests with standardized extracts of inhalant allergens in 7099 adult patients with asthma or rhinitis: cross-sensitizations and relationships to age, sex, month of birth and year of testing. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 6 (1996) 36–46

[Faul et al., 2009] Faul, F., Erdfelder, E., Buchner, A., Lang, A.G. Statistical power analyses using G*Power 3.1: tests for correlation and regression analyses. *Behav. Res. Methods* 41 (2009) 1149–1160

[Faul et al., 2007] Faul, F., Erdfelder, E., Lang, A., Buchner, A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav. Res. Methods* 39 (2007) 175–191

[Fritsch, 2009] Fritsch, P. *Dermatologie und Venerologie für das Studium*, Kapitel Diagnostik der Hautkrankheiten. Springer DE, Berlin, 2009, 1. Auflage, 53

[Fukuda et al., 1991] Fukuda, H., Imayama, S., Okada, K. The mite-free room (MFR) for the management of atopic dermatitis: living in the MFR improved first the itch and then the dermatitis. *Arerugi* 40 (1991) 626–632

[Gergen et al., 1987] Gergen, P.J., Turkeltaub, P.C., Kovar, M.G. The prevalence of allergic skin test reactivity to eight common aeroallergens in the U.S. population: results from the

second National Health and Nutrition Examination Survey. *J. Allergy Clin. Immunol.* 80 (1987) 669–679

[Gøtzsche et al., 2004] Gøtzsche, P.C., Johansen, H.K., Schmidt, L.M., Burr, M.L. House dust mite control measures for asthma. *Cochrane Database Syst. Rev.* (2004) (<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD001187.pub2>). Stand: 02.11.2013

[Gutgesell et al., 2001] Gutgesell, C., Heise, S., Seubert, S., Seubert, A., Domhof, S., Brunner, E., Neumann, C. Double-blind placebo-controlled house dust mite control measures in adult patients with atopic dermatitis. *Br. J. Dermatol.* 145 (2001) 70–74

[Hanifin und Rajka, 1980] Hanifin, J.M., Rajka, G. Diagnostic features of atopic dermatitis. *Acta Derm. Venereol.* 92 (Suppl.) (1980) 44–47

[Hanneuse et al., 1978] Hanneuse, Y., Delespesse, G., Hudson, D., de Halleux, F., Jacques, J.M. Influence of ageing on IgE-mediated reactions in allergic patients. *Clin. Allergy* 8 (1978) 165–174

[Hongbo et al., 2005] Hongbo, Y., Thomas, C.L., Harrison, M.A., Salek, M.S., Finlay, A.Y. Translating the science of quality of life into practice: What do dermatology life quality index scores mean? *J. Invest. Dermatol.* 125 (2005) 659–664

[Johansson et al., 2004] Johansson, S.G.O., Bieber, T., Dahl, R., Friedmann, P.S., Lanier, B.Q., Lockey, R.F., Motala, C., Ortega Martell, J.A., Platts-Mills, T.A.E., Ring, J., Thien, F., Van Cauwenberge, P., Williams, H.C. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J. Allergy Clin. Immunol.* 113 (2004) 832–836

[Karakaya und Kalyoncu, 2006] Karakaya, G., Kalyoncu, A.F. The natural course of atopy determined by skin prick tests in patients with bronchial asthma and/or rhinitis. *Allergol Immunopathol (Madr)* 34 (2006) 257–262

[Kerkhof et al., 2003] Kerkhof, M., Dubois, A.E.J., Postma, D.S., Schouten, J.P., de Monchy, J.G.R. Role and interpretation of total serum IgE measurements in the diagnosis of allergic airway disease in adults. *Allergy* 58 (2003) 905–911

[Kerschenlohr et al., 2004] Kerschenlohr, K., Darsow, U., Burgdorf, W.H.C., Ring, J., Wollenberg, A. Lessons from atopy patch testing in atopic dermatitis. *Curr. Allergy Asthma Rep.* 4 (2004) 285–289

[Kühnel und Krebs, 2004] Kühnel, S.M., Krebs, D. *Statistik für die Sozialwissenschaften - Grundlagen, Methoden, Anwendungen*, Kapitel Bivariater Zusammenhang bei metrischen Variablen: Grundlagen von Regression und Korrelation. Rowohlt-Taschenbuch-Verlag, London, 2004, 2. Auflage, 404f

- [Kühr, 1999] Kühr, J. Asthma und Allergien bei Kindern. Studien in Süddeutschland. *Allergologie* 22 (1999) 48–53
- [Kondo et al., 1998] Kondo, H., Ichikawa, Y., Imokawa, G. Percutaneous sensitization with allergens through barrier-disrupted skin elicits a Th2-dominant cytokine response. *Eur. J. Immunol.* 28 (1998) 769–779
- [Korting et al., 2007] Korting, H.C., Callies, R., Reusch, M. *Dermatologische Qualitätssicherung - Leitlinien und Empfehlungen*, Kapitel Durchführung des Epikutantests mit Kontakt-Allergenen. ABW, Wissenschaftsverlag GmbH, Berlin, 2007, 5. Auflage, 615–616
- [Kunz et al., 1997] Kunz, B., Oranje, A.P., Labrèze, L., Stalder, J.F., Ring, J., Taïeb, A. Clinical validation and guidelines for the SCORAD index: consensus report of the European Task Force on Atopic Dermatitis. *Dermatology* 195 (1997) 10–19
- [Lachapelle und Maibach, 2009] Lachapelle, J.M., Maibach, H.I. The Methodology of Open (Non-Prick) Testing, Prick Testing, and its Variants. In: *Patch Testing and Prick Testing - A Practical Guide Official Publication of the ICDRG*, Lachapelle, J.M., Maibach, H.I., (Hrsg.). Springer, Berlin-Heidelberg, 2009, 2. Auflage, 141–145
- [Lipozenčić und Wolf, 2010] Lipozenčić, J., Wolf, R. The diagnostic value of atopy patch testing and prick testing in atopic dermatitis: facts and controversies. *Clin. Dermatol.* 28 (2010) 38–44
- [Maeda et al., 1992] Maeda, K., Yamamoto, K., Tanaka, Y., Anan, S., Yoshida, H. House dust mite (HDM) antigen in naturally occurring lesions of atopic dermatitis (AD): the relationship between HDM antigen in the skin and HDM antigen-specific IgE antibody. *J. Dermatol. Sci.* 3 (1992) 73–77
- [Marinho et al., 2006] Marinho, S., Simpson, A., Custovic, A. Allergen avoidance in the secondary and tertiary prevention of allergic diseases: does it work? *Prim Care Respir J* 15 (2006) 152–158
- [Mitchell et al., 1982] Mitchell, E.B., Crow, J., Chapman, M.D., Jouhal, S.S., Pope, F.M., Platts-Mills, T.A. Basophils in allergen-induced patch test sites in atopic dermatitis. *Lancet* 1 (1982) 127–130
- [Moosbrugger und Kelava, 2012] Moosbrugger, H., Kelava, A. *Testtheorie und Fragebogenkonstruktion*, Kapitel Qualitätsanforderungen an einen psychologischen Test (Testgütekriterien). Springer DE, Berlin, 2012, 2. Auflage, 11–12
- [National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health, 2007] National Collaborating Centre for Women’s and Children’s Health. *Atopic Eczema in Children - Management of Atopic Eczema in Children from Birth Up to the Age of 12 Years*, Kapitel Identification and

management of trigger factors. RCOG Press, London, 2007, 58

[National Heart, Lung, and Blood Institute (US), 2007] National Heart, Lung, and Blood Institute (US). Guidelines for the diagnosis and management of asthma. *EPR3* (2007) 165–172, (<http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>) Stand: 14.10.2012

[Niemeijer und de Monchy, 1992] Niemeijer, N.R., de Monchy, J.G. Age-dependency of sensitization to aero-allergens in asthmatics. *Allergy* 47 (1992) 431–435

[Nosbaum et al., 2010] Nosbaum, A., Hennino, A., Berard, F., Nicolas, J.F. Patch testing in atopic dermatitis patients. *Eur. J. Dermatol.* 20 (2010) 563–566

[Oosting et al., 2002] Oosting, A.J., de Bruin-Weller, M.S., Terreehorst, I., Tempels-Pavlica, Z., Aalberse, R.C., de Monchy, J.G.R., van Wijk, R.G., Bruijnzeel-Koomen, C.A.F.M. Effect of mattress encasings on atopic dermatitis outcome measures in a double-blind, placebo-controlled study: the Dutch mite avoidance study. *J. Allergy Clin. Immunol.* 110 (2002) 500–506

[Reedy et al., 2002] Reedy, L.M., Miller, W.H., Willemse, T. *Allergische Hauterkrankungen bei Hund und Katze*, Kapitel Aeroallergene und Aerobiologie. Schlütersche, München, 2002, 70–73

[Renz et al., 2010] Renz, H., Biedermann, T., Bufe, A., Eberlein, B., Jappe, U., Ollert, M., Petersen, A., Kleine-Tebbe, J., Raulf-Heimsoth, M., Saloga, J., Werfel, T., Worm, M. In-vitro Allergiediagnostik. *Allergo J* 19 (2010) 110–128

[Ring, 1979] Ring, J. Atopic dermatitis: a disease of general vasoactive mediator dysregulation. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 59 (1979) 233–239

[Ring, 1991] Ring, J. Atopy: Condition, Disease, or Syndrome? In: *Handbook of Atopic Eczema*, Ring, J., Przybilla, B., Ruzicka, T., (Hrsg.). Springer, Berlin, 1991, 3–9

[Ring, 2003] Ring, J. *Angewandte Allergologie*, Kapitel Allergische Krankheitsbilder. Urban+Vogel GmbH, München, 2003, 3. Auflage, 215–226

[Ring, 2012a] Ring, J. *Neurodermitis - Atopisches Ekzem*, Kapitel Allgemeine Einführung und Epidemiologie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2012, 5–24

[Ring, 2012b] Ring, J. *Neurodermitis - Atopisches Ekzem*, Kapitel Klinische Symptomatik des atopischen Ekzems. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2012, 25–66

[Ring, 2012c] Ring, J. *Neurodermitis - Atopisches Ekzem*, Kapitel Pathophysiologie des atopischen Ekzems. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2012, 67–100

[Ring, 2012d] Ring, J. *Neurodermitis - Atopisches Ekzem*, Kapitel Management von Patienten mit atopischem Ekzem. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2012, 101–124

[Ring, 2012e] Ring, J. *Neurodermitis - Atopisches Ekzem*, Kapitel Spezielle Therapieoptionen und Wirkstoffe in der Behandlung des atopischen Ekzems. Georg Thieme Verlag, Stuttgart-New York, 2012, 125–158

[Ring et al., 2012] Ring, J., Alomar, A., Bieber, T., Deleuran, M., Fink-Wagner, A., Gelmetti, C., Gieler, U., Lipozencic, J., Luger, T., Oranje, A.P., Schäfer, T., Schwennesen, T., Seidenari, S., Simon, D., Ständer, S., Stingl, G., Szalai, S., Szepietowski, J.C., Taïeb, A., Werfel, T., Wollenberg, A., Darsow, U., For the European Dermatology Forum (EDF), the European Academy of Dermatology and Venereology (EADV), the European Federation of Allergy (EFA), the European Task Force on Atopic Dermatitis (ETFAD), the European Society of Pediatric Dermatology (ESPD), the Global Allergy and Asthma European Network (GA2LEN). Guidelines for treatment of atopic eczema (atopic dermatitis) Part I. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 26 (2012) 1045–1060

[Ring et al., 2000] Ring, J., Bachert, C., Bauer, C., Czech, W. *Weißbuch Allergie in Deutschland 2000*, Kapitel Allergische Krankheitsbilder. Urban+Vogel GmbH, München, 2000, 3. Auflage, 151–156

[Ring et al., 1989] Ring, J., Kunz, B., Bieber, T. The "atopy patch test" with aeroallergens in atopic eczema (abstract). *J. Allergy Clin. Immunol.* 82 (1989) 194–195

[Ring und von Zumbusch, 2000] Ring, J., von Zumbusch, A. *Neurodermitis - Ursachen Und Therapien*, Kapitel Erscheinungsbilder der Neurodermitis und ihr Verlauf. C.H.Beck, München, 2000, 1. Auflage, 20

[Rostenberg und Sulzberger, 1937] Rostenberg, A., Sulzberger, M.B. Some results of patch tests: A compilation and discussion of cutaneous reactions to about five hundred different substances, as elicited by over ten thousand tests in approximately one thousand patients. *Arch. Dermatol.* 35 (1937) 433–454

[Ruëff et al., 2011] Ruëff, F., Bergmann, K.C., Brockow, K., Fuchs, T., Grübl, A., Jung, K., Klimek, L., Müsken, H., Pfaar, O., Przybilla, B., Sitter, H., Wehrmann, W. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttyp-Reaktionen (DGAKI-Leitlinie). *Allergologie* 34 (2011) 212–228

[Samochocki et al., 2006] Samochocki, Z., Owczarek, W., Zabielski, S. Can atopy patch tests with aeroallergens be an additional diagnostic criterion for atopic dermatitis? *Eur. J. Dermatol.* 16 (2006) 151–154

[Schäfer et al., 2003] Schäfer, T., Krämer, U., Behrendt, H., Ring, J. Epidemiologie des atopischen Ekzems. *Allergo J* 12 (2003) 430–438

[Scichilone et al., 2011] Scichilone, N., Callari, A., Augugliaro, G., Marchese, M., Togias, A.,

Bellia, V. The impact of age on prevalence of positive skin prick tests and specific IgE tests. *Respir. Med.* 105 (2011) 651–658

[Sheikh und Hurwitz, 2003] Sheikh, A., Hurwitz, B. House dust mite avoidance measures for perennial allergic rhinitis: a systematic review of efficacy. *Br. J. Gen. Pract.* 53 (2003) 318–322

[Tanaka et al., 1990] Tanaka, Y., Anan, S., Yoshida, H. Immunohistochemical studies in mite antigen-induced patch test sites in atopic dermatitis. *J. Dermatol. Sci.* 1 (1990) 361–368

[Turjanmaa et al., 2006] Turjanmaa, K., Darsow, U., Niggemann, B., Rancé, F., Vanto, T., Werfel, T. EAACI/GA2LEN Position paper: Present status of the atopy patch test. *Allergy* 61 (2006) 1377–1384

[van Reijssen et al., 1992] van Reijssen, F.C., Bruijnzeel-Koomen, C.A., Kalthoff, F.S., Maggi, E., Romagnani, S., Westland, J.K., Mudde, G.C. Skin-derived aeroallergen-specific T-cell clones of Th2 phenotype in patients with atopic dermatitis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 90 (1992) 184–193

[Weidinger et al., 2008] Weidinger, S., O’Sullivan, M., Illig, T., Baurecht, H., Depner, M., Rodriguez, E., Ruether, A., Klopp, N., Vogelberg, C., Weiland, S.K., McLean, W.H.I., von Mutius, E., Irvine, A.D., Kabesch, M. Filaggrin mutations, atopic eczema, hay fever, and asthma in children. *J. Allergy Clin. Immunol.* 121 (2008) 1203–1209

[Wistokat-Wülfing et al., 1999] Wistokat-Wülfing, A., Schmidt, P., Darsow, U., Ring, J., Kapp, A., Werfel, T. Atopy patch test reactions are associated with T lymphocyte-mediated allergen-specific immune responses in atopic dermatitis. *Clin. Exp. Allergy* 29 (1999) 513–521

[Woodcock und Custovic, 2000] Woodcock, A., Custovic, A. Allergen avoidance: does it work? *Br. Med. Bull.* 56 (2000) 1071–1086

[Wüthrich, 1983] Wüthrich, B. Neurodermitis atopica sive constitutionalis. Ein pathogenetisches Modell aus der Sicht des Allergologen. *Akt Dermatol* 9 (1983) 1–7

7 Anhang

7.1 Telefoninterview

Lebensqualität

Wie stark haben Sie im letzten Monat Juckreiz oder Schmerzen gequält? [Hongbo et al., 2005]

- Gar nicht (0) kaum (1) mittelmäßig (2)
 stark (3) sehr stark (4)

Wie stark haben Sie Juckreiz oder Schmerzen in dem Monat vor der Woche, in der der Atopie-Patch-Test durchgeführt wurde gequält?

- Gar nicht (0) kaum (1) mittelmäßig (2)
 stark (3) sehr stark (4) Patient kann sich nicht erinnern

Hat Ihre Hautkrankheit Sie im letzten Monat vom Arbeiten oder Studieren abgehalten? [Hongbo et al., 2005]

- Ja (1) nein (0)

Hat Ihre Hautkrankheit Sie in dem Monat vor der Woche, in der der Atopie-Patch-Test durchgeführt wurde vom Arbeiten oder Studieren abgehalten?

- Ja (1) nein (0) Patient kann sich nicht erinnern

Wie sehr haben Sie sich im letzten Monat aufgrund Ihrer Hautkrankheit geniert? [Hongbo et al., 2005]

- Gar nicht (0) kaum (1) mittelmäßig (2)
 stark (3) sehr stark (4)

Wie sehr haben Sie sich in dem Monat vor der Woche, in der der Atopie-Patch-Test durchgeführt wurde aufgrund Ihrer Hautkrankheit geniert?

- Gar nicht (0) kaum (1) mittelmäßig (2)
 stark (3) sehr stark (4) Patient kann sich nicht erinnern

Allergenkarenz

Milben

Setzen Sie Encasing ein? [Marinho et al., 2006]

- Ja nein

Wenn ja

- nur für die Matratze für das gesamte Bett auch für das Partnerbett

Wenn nein

- da es (laut Patient) nicht empfohlen wurde

- andere Gründe (welche?)

Waschen Sie Ihr Bettzeug regelmäßig bei über 55 Grad? [Marinho et al., 2006]

- Ja nein

Wenn nein

- da es (laut Patient) nicht empfohlen wurde

- andere Gründe (welche?)

Haben Sie Teppichböden, Polstermöbel und Vorhänge abgeschafft? [Marinho et al., 2006]

- Ja nein

Wenn nein

- da es (laut Patient) nicht empfohlen wurde

- andere Gründe (welche?)

Legen Sie Ihr Bettzeug in die Sonne? [Woodcock und Custovic, 2000]

- Ja nein

Wenn nein

- da es (laut Patient) nicht empfohlen wurde

- andere Gründe (welche?)

Seit wann betreiben Sie diese Karenzmaßnahmen (Datum)?

- Vor dem Atopie-Patch-Test Nach dem Atopie-Patch-Test

Wenn vor dem Atopie-Patch-Test:

Haben die Karenzmaßnahmen Ihrer Meinung nach eine Besserung bewirkt?

- Ja nein keine Angabe möglich

Haustiere

Haben Sie Haustiere abgeschafft? [Marinho et al., 2006]

- Ja nein

Wenn nein

- da es (laut Patient) nicht empfohlen wurde

- andere Gründe (welche?)

Wenn ja

Wann (Datum)?

Hat danach eine Renovierung stattgefunden?

- Ja nein

Wenn ja

wann (Datum)?

Pollen

Weichen Sie den Pollen in der Hauptpollenzeit durch Reisen aus? (z. B. ans Meer oder ins Hochgebirge) [Bergmann, 1995]

- Ja nein

Wenn nein

- da es (laut Patient) nicht empfohlen wurde
 andere Gründe (welche?)

Halten Sie sich in der Hauptpollenzeit vermehrt im Haus auf? [National Heart, Lung, and Blood Institute (US), 2007]

- Ja nein

Wenn nein

- da es (laut Patient) nicht empfohlen wurde
 andere Gründe (welche?)

Halten Sie die Fenster in der Hauptpollenzeit geschlossen? [Diette et al., 2008]

- Ja nein

Wenn nein

- da es (laut Patient) nicht empfohlen wurde
 andere Gründe (welche?)

Haben Sie einen Pollenschutz an Ihren Wohnungsfenstern angebracht? [Ring, 2012d]

- Ja nein

Wenn nein

- da es (laut Patient) nicht empfohlen wurde
 andere Gründe (welche?)

Waschen Sie sich die Haare, nachdem Sie sich draußen aufgehalten haben? [Diette et al., 2008]

- Ja nein

Wenn nein

- da es (laut Patient) nicht empfohlen wurde
 andere Gründe (welche?)

Seit wann betreiben Sie diese Karenzmaßnahmen (Datum)?

- Vor dem Atopie-Patch-Test Nach dem Atopie-Patch-Test

Wenn vor dem Atopie-Patch-Test:

Haben die Karenzmaßnahmen Ihrer Meinung nach eine Besserung bewirkt?

- Ja nein keine Angabe möglich

Weitere Einflussfaktoren

Haben Sie eine Hyposensibilisierung durchgeführt?

- Ja nein

Wenn ja

wogegen?

wann?

Haben sich seit der Testung die vom Hautarzt verordneten Medikamente und Behandlungsmethoden geändert?

- Ja nein

Haben Sie sonst etwas verändert?

(z. B. Ernährungsumstellung, Stressreduktion, Meidung bestimmter Kosmetikprodukte, Waschmittel, ...) [National Collaborating Centre for Women's and Children's Health, 2007]

.....

.....

7.2 Patientenbogen

Maßnahmen zur Allergenvermeidung

Hausstaubmilben

- Encasing (spezielle, für Milbenallergene undurchlässige Bettbezüge)
- Waschen des Bettzeugs (einschließlich Bettdecke und Kissen) bei 60^o Celsius (wöchentlich)
- Entfernen von Teppichböden, Polstermöbeln (bzw. Ausstattung mit Leder- oder Vinylbezügen) und Vorhängen (Ersatz durch Rollos)
- Bettzeug in die Sonne legen (Vorsicht bei zusätzlicher Pollenallergie!)

Pollen (gilt besonders in der Hauptpollenzeit)

- Vermehrter Aufenthalt im Haus
- Fenster und Türen geschlossen halten; alternativ Anbringen von Pollenschutzgittern an den Wohnungsfenstern
- Haare waschen nach einem Aufenthalt im Freien und Ablegen der Kleidung außerhalb des Schlafzimmers
- Reisen ins Hochgebirge oder ans Meer

Haustiere (Hund/ Katze)

Verzicht auf Hunde/Katzen als Haustiere (absolutes Minimum: Fernhalten aus dem Schlafzimmer)

7.3 Dokumentationsbogen Atopie-Patch-Test

Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
am Biederstein, TU München
Biedersteiner Str. 29, 80802 München
Tel: 089-4140-0

ATOPIE-PATCH-TEST

Patient:

		24h	48h	72h
1	Kontrolle			
2	Dermatophagoides pteronissinus			
3	Dermatophagoides farinae			
4	Katze			
5	Hund			
6	Gräser			
7	Birke			
8	Beifuß			

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1: Diagnostische Kriterien für atopisches Ekzem nach Hanifin und Rajka.....	10
Tabelle 1.2: Diagnostische Kriterien für atopisches Ekzem nach Ring	10
Tabelle 2.1: APT reaction grading key (European Task Force on Atopic Dermatitis ETFAD consensus), 2003.....	22
Tabelle 2.2: Untersuchungsunabhängige, allgemein gehaltene Bewertungsmaßstäbe für den Phi-Koeffizienten nach Kühnel/Krebs	29
Tabelle 3.1: p-Werte zum Vergleich der Reaktionsfrequenzen zwischen Frauen und Männern	39
Tabelle 3.2: Reaktionsindices.....	41
Tabelle 3.3: Gegenüberstellung der Testergebnisse der ersten und zweiten Testung.....	42
Tabelle 3.4: Anzahl positiv APT-getesteter Patienten in Abhängigkeit von der Diagnose (AE oder Verdacht auf AE).....	43
Tabelle 3.5: Anzahl APT-getesteter Patienten mit ≥ 2 positiven Reaktionen in Abhängigkeit von der Diagnose (AE oder Verdacht auf AE)	43
Tabelle 3.6: p-Werte zum Vergleich der Reaktionsfrequenzen zwischen AE und Verdacht auf AE	44
Tabelle 3.7: p-Werte zum Vergleich der Reaktionsfrequenzen für zweifach positive Reaktionen zwischen AE und Verdacht auf AE	46
Tabelle 3.8: Reaktionsindices für Patienten mit atopischem Ekzem	46
Tabelle 3.9: Reaktionsindices für Patienten mit Verdacht auf atopisches Ekzem	46
Tabelle 3.10: Anzahl positiv APT-getesteter Patienten in Abhängigkeit von der Diagnose (AE oder Lidexzem)	47
Tabelle 3.11: Patienten mit mindestens einem positiven Testergebnis in den verschiedenen Tests	48
Tabelle 3.12: Zusammenhang der Testergebnisse von Atopie-Patch- und Prick-Test.....	49
Tabelle 3.13: p-Werte zum Vergleich positiver Pricktest-Ergebnisse bei positivem und negativem Atopie-Patch-Test	50
Tabelle 3.14: Phi-Koeffizienten als Maß für die Korrelation der Atopie-Patch-Test- und Pricktest-Ergebnisse für die jeweiligen Allergene	50
Tabelle 3.15: Zusammenhang der Testergebnisse von Atopie-Patch- und sIgE-Test.....	51
Tabelle 3.16: p-Werte zum Vergleich positiver Ergebnisse in der sIgE-Bestimmung bei positivem und negativem Atopie-Patch-Test	51
Tabelle 3.17: Phi-Koeffizienten als Maß für die Korrelation der Atopie-Patch-Test- und sIgE-Ergebnisse für die jeweiligen Allergene	52

Tabelle 3.18: Häufigkeit positiver Atopie-Patch-Test-Reaktionen mit negativem Ergebnis im Pricktest und der sIgE-Bestimmung	52
Tabelle 3.19: Änderung der Lebensqualität in Abhängigkeit von Karenz	56
Tabelle 3.20: Lebensqualitätsänderung in den Gruppen „mit Karenz“ und „ohne Karenz“	57
Tabelle 4.1: Empfehlungen für aussagekräftigen APT	71

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.1: Atopisches Ekzem in Gesicht und an Streckseite der Hand beim Kind	7
Abbildung 1.2: Impetiginisiertes atopisches Ekzem beim Säugling.....	7
Abbildung 1.3: Atopisches Ekzem in Ellenbeuge.....	8
Abbildung 1.4: Atopisches Ekzem in Kniekehle.....	9
Abbildung 1.5: Lidekzem.....	9
Abbildung 1.6: Scoring-System for Atopic Dermatitis (SCORAD) mit objektiven und subjektiven Skalen	11
Abbildung 2.1: Finn Chamber mit Vaseline.....	21
Abbildung 2.2: Allergenpräparationen des APT.....	22
Abbildung 2.3: Präparationen der Milbenallergene beider Hersteller im Vergleich.....	24
Abbildung 3.1: Atopie-Patch-Test-Ablesung nach 72 Stunden mit einfach positiven Reaktionen auf die Allergene D. pter. und Hundepithelien.....	31
Abbildung 3.2: Atopie-Patch-Test-Ablesung nach 72 Stunden mit einfach positiver Reaktion auf das Allergen D. pter.....	32
Abbildung 3.3: Atopie-Patch-Test-Ablesung nach 72 Stunden mit einfach positiver Reaktion auf Milbenallergen.....	32
Abbildung 3.4: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen auf getestete Allergene	33
Abbildung 3.5: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen +, ++, +++ auf getestete Allergene	34
Abbildung 3.6: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen auf getestete Allergene bei positiv getesteten Patienten	34
Abbildung 3.7: Häufigkeit mehrfach allergischer Reaktionen bei positiv getesteten Personen	35
Abbildung 3.8: Häufigkeit mehrfach allergischer Reaktionen bei positiv getesteten Personen (Milben zusammengefasst)	35
Abbildung 3.9: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen auf getestete Allergene nach 48 und 72 Std.	36
Abbildung 3.10: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen +, ++, +++ auf getestete Allergene nach 48 Std.	37
Abbildung 3.11: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen +, ++, +++ auf getestete Allergene nach 72 Std.	38
Abbildung 3.12: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen auf getestete Allergene bei Frauen und Männern.....	39
Abbildung 3.13: Positiv getestete Patienten in Abhängigkeit vom Alter	40
Abbildung 3.14: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen auf getestete Allergene bei Patienten mit diagnostiziertem atopischem Ekzem und Verdacht auf atopisches Ekzem	44

Abbildung 3.15: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen +, ++, +++ auf getestete Allergene bei Patienten mit atopischem Ekzem	45
Abbildung 3.16: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen +, ++, +++ auf getestete Allergene bei Patienten ohne eindeutigen atopischem Ekzem	45
Abbildung 3.17: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen auf getestete Allergene bei Patienten mit Lidekzem	47
Abbildung 3.18: Häufigkeit positiver APT-Reaktionen +, ++, +++ auf getestete Allergene bei Patienten mit Lidekzem	48
Abbildung 3.19: Anteile positiver Reaktionen an auswertbaren Ergebnissen je Test und Allergen	49
Abbildung 3.20: Lebensqualitätsänderung	53
Abbildung 3.21: Milbenkarenz	54
Abbildung 3.22: Verteilung der Lebensqualitätsänderung bzgl. Karenz (0=keine Karenz, 1=Karenz)	57

Danksagung

Zuerst möchte ich mich herzlich bei meinem Doktorvater Prof. Dr. med. Ulf Darsow bedanken, der mir durch die Vorgabe des Themas und die hervorragende wissenschaftliche Betreuung die Fertigung der Doktorarbeit ermöglicht hat. Er hat mir mit seinen vielen Anregungen, seiner Geduld und Erfahrung wertvolle Unterstützung geleistet. Durch seinen menschlichen Umgang kam ein sehr gutes Arbeitsklima zustande.

Herrn Univ. Prof. Dr. med. Dr. phil. Johannes Ring möchte ich für die Genehmigung des Themas der Dissertation, die Arbeitsmöglichkeit an der Klinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein der TU München und das Überlassen der benötigten Unterlagen danken. Beim Klinikpersonal darf ich mich für die Hilfe bei der Sichtung der Patientendaten und zusätzlich gefertigtes Bildmaterial bedanken.

Mein Dank gilt Frau Petra Wolf vom Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München für die statistische Beratung.

Besonders bedanken möchte ich mich bei den Patientinnen und Patienten der Klinik, die sich zu Telefoninterviews bereit erklärten und damit über die vorhandenen Dokumentationsbögen zum Atopie-Patch-Test hinaus wichtige Informationen und Daten lieferten.

Abschließend möchte ich mich bei meiner Familie für die Unterstützung während der gesamten Ausbildung und speziell bei der Dissertation in Fragen der Informationstechnik und Statistik bedanken.