

Kontaktekzem

Autoren: Brasch J¹, Becker D², Aberer W³, Bircher A⁴, Kränke B³, Denzer-Fürst S⁵, Schnuch A⁶

¹ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus Kiel, Kiel, Deutschland

² Universitäts-Hautklinik Mainz, Mainz, Deutschland

³ Universitäts-Hautklinik, Medizinische Universität Graz, Graz, Österreich

⁴ Allergologische Poliklinik, Dermatologische Klinik, Universitätsspital Basel, Basel, Schweiz

⁵ Praxis für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Berufsverband Deutscher Dermatologen, Kiel, Deutschland

⁶ Informationsverbund Dermatologischer Kliniken an der Universitäts-Hautklinik Göttingen, Göttingen, Deutschland

Definition

Das Kontaktekzem ist eine morphologisch durch die Ekzemreaktion – ein Nach- und Nebeneinander von Erythem, Bläschen, Exsudation, Papeln, Schuppen, Exsikkation – charakterisierte entzündliche Intoleranzreaktion der Haut. Dieses Reaktionsmuster wird induziert durch (meist) äußerlich einwirkende, nichtinfektiöse, immunologisch, chemisch oder physikalisch wirkende Noxen.

Nach ätiologischen Gesichtspunkten unterscheidet man allergische – zumeist Typ IV, selten möglicherweise Typ I – von irritativen (nicht-allergischen), Kontaktekzemen. Die allergischen Varianten setzen eine Sensibilisierung auf die konkret einwirkende Noxe beziehungsweise ein kreuzreaktives Antigen voraus. Für die irritativen Varianten werden auch folgende Synonyme verwendet: toxisch, degenerativ, subtoxisch, kumulativ-toxisch u.a.

Nach zeitlichem Ablauf der entzündlichen Antwort der Haut beziehungsweise Einwirkungszeit der Noxe differenziert man in akute, subakute und chronische Erscheinungsbilder.

Epidemiologie

Manifestes Kontaktekzem

Prävalenz

Laut „Gesundheitssurvey 2000“ beträgt für das allergische Kontaktekzem die Lebenszeitprävalenz etwa 15% und die Jahresprävalenz etwa 7% [Hermann-Kunz 2000]. Dänische Studien aus den 90er Jahren berichten über eine Lebenszeitprävalenz eines „Handekzems“ von 17%, und schon bei Jugendlichen im Alter zwischen 12 und 16 Jahren lag die Quote bei 7% [Schnuch 02]. In Göteborg/Schweden betrug bei Personen im Alter von 20-65 Jahren die Punktprävalenz von Handekzemen 5,4% und die 1-Jahresprävalenz 10,6% [Meding 90]. Für ein akutes kontaktallergisches Ekzem der Hände wurde eine Jahresprävalenz von 2% ermittelt. Im Patientenkollektiv des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken beträgt die durchschnittliche Quote der Handekzeme im Verhältnis zu allen Kontaktekzemen etwa ein Drittel; bei gleicher Quote in Schweden ergäbe sich dort eine Prävalenz aller allergischen Kontaktekzeme von 6% .

Es ist also davon auszugehen, daß in mitteleuropäischen Gesellschaften die 1-Jahres-Prävalenz des allergischen Kontaktekzems seit Jahrzehnten stabil um die 7% liegt. Damit ist die Häufigkeit dieser Krankheit vergleichbar mit der Häufigkeit anderer wichtiger Volkskrankheiten wie z.B. der des Diabetes mellitus.

Inzidenz

Für das ätiologisch nicht weiter definierte Kontaktekzem, also irritativer oder allergischer Genese, wurde in den Niederlanden eine Inzidenz von 7,9 pro 1000 Personenjahre beobachtet [Lantinga et al 1984]. Die bei ausgewählten Berufen ermittelten Inzidenzen liegen deutlich höher, können aber hier nicht zum Vergleich herangezogen werden [Smit 93, Uter 99]. In einem aus Studenten zusammengesetzten Kollektiv einer universitären Hautarztambulanz wurde in den USA eine Inzidenz des allergischen Kontaktekzems von 28 pro 1000 pro Jahr ermittelt (Schnuch 02). In einer englischen Stadt lag der Anteil der von niedergelassenen Hautärzten an ein Zentrum zur Epikutantestung überwiesenen Patienten bei 0,14% (Schnuch 02). Mit Bezug auf die städtische Einzugsbevölkerung errechneten die britischen Kollegen eine Inzidenz von 0,6 pro 1000 pro Jahr. Wird diese Rate nun um einen Faktor korrigiert, der die Konsultationsrate berücksichtigt, so läge die Inzidenz bei 1,6/1000/Jahr.

In einem Modell wurde für ein „mittleres“ Szenario mit zwischen den möglichen Extremen liegenden Annahmen die Inzidenz des allergischen Kontaktekzems auf 3 pro 1000 pro Jahr geschätzt (Schnuch 02).

Sensibilisierungsprävalenz in der Bevölkerung

In den Jahren 1990/91 testeten Nielsen und Menné in Dänemark ein repräsentativ zusammengesetztes Kollektiv von gesunden Individuen (n=567). 15,2% der Population waren gegen mindestens eines der Standardallergene sensibilisiert. Die Studie wurde 1998 mit den gleichen Methoden wiederholt, und man fand eine Prävalenz von 18,6% [Nielsen 01]. Zwei weitere Studien aus Dänemark kommen auf 16,2% und 20,3%, wenn die Ergebnisse nach der Geschlechtsverteilung des IVDK-Kollektivs adjustiert werden (Schnuch 02). Nach einer Modellrechnung erscheint eine Sensibilisierungsprävalenz (mindestens eines der Allergene „positiv“) von 16,6% plausibel (Schnuch 02).

Es spricht also viel dafür, daß die Gesamt-Sensibilisierungsprävalenz in einer mitteleuropäischen Population zwischen 15% und 20% liegt.

Sensibilisierungen gegen einzelne Allergene

Die Prävalenzschätzungen zu wichtigen Allergenen gibt Tabelle 1 wieder

Tabelle 1: Häufigkeit der Sensibilisierungen gegen ausgewählte Allergene der Standardreihe, die zwischen 1992 und 2000 im IVDK getestet worden waren (n=78067). Die Häufigkeit der Sensibilisierungen in der Allgemeinbevölkerung wurden auf Grundlage zweier Modelle („worst case“ und „medium“ Szenarien), geschätzt und auf die Bevölkerung Deutschlands (82.000.000) bezogen [Schnuch 02].

	Patienten (%)	worst case		medium	
		Bevölkerung (%)	Bevölkerung (n)	Bevölkerung (%)	Bevölkerung (n)
Nickelsulfat	15.5	5,5	4.519.800	2.3	1.899.990
Duftstoff-Mix (DM)	11.7	4.2	3.411.720	1.8	1.434.186
p-Phenylendiamin	4.6	1.6	1.341.360	0.7	563.868
Kaliumdichromat	4.2	1.5	1.224.720	0.6	514.836
„Lanolin“ (Alkohole)	3.8	1.4	1.108.080	0.6	465.804
MDBGN/PE ¹	2.0	0.4	868.320	0.2	365.016
	4.2	0.7		0.3	
Thiuram-Mix	2.7	1.0	787.320	0.4	330.966
MCI/MI ²	2.5	0.9	729.000	0.4	306.450
Formaldehyd	2.0	0.7	583.200	0.3	245.160
Paraben-Mix	1.5	0.5	437.400	0.2	183.870
Epoxidharz	1.2	0.4	349.920	0.2	147.096

1) Methyl-dibromoglutaronitril/Phenoxyethanol (im Auswertzeitraum mit unterschiedlichen Konzentrationen getestet)

2) Methylchlorisothiazolinon/Methylisothiazolinon

Die Quote der Duftstoff-Sensibilisierungen (1,8%) ist in guter Übereinstimmung mit verschiedenen dänischen Ergebnissen (1,1%, 1,8% und 2,9%) (Schnuch 02). Gleichwohl gibt es Hinweise dafür, dass die Duftstoff-Allergie eher noch unterschätzt wird, wenn man sich auf Befragungen in Dänemark (Schnuch 02) oder auf die in Deutschland durchgeführte KORA-Allergie-Studie bezieht [Uter 01].

Genetik des allergischen Kontaktekzems

Die Entwicklung einer Kontaktallergie ist von einer Vielzahl endogener und exogener Faktoren abhängig, die individuell unterschiedlich sind. Zu den exogenen Faktoren zählen die Exposition der Haut gegenüber einem Kontaktallergen und die Sensibilisierungspotenz eines Xenobiotikums. Als „endogene“ Faktoren werden das Geschlecht, das Alter, die ethnische Zugehörigkeit, eine atopische Diathese, begleitende Hauterkrankungen, Medikamenteneinnahme, Rauchen und genetische Faktoren diskutiert [Agner 01, Christophersen 89].

Aufgrund von Tierversuchen mit Inzuchtstämmen kann man davon ausgehen, daß eine genetische Disposition für die Sensibilisierung bestehen muß (Parker 75). Beim Menschen sprechen Fallbeobachtungen [22, 23] und die Ergebnisse von Familien- [Forsbeck 66, Walker 67] und von Zwillingsstudien [Menne 83] für einen genetischen Einfluß bei der Ausbildung der Typ-IV-Sensibilisierung [Walker 67, Menne 86, Menne 89], jedoch haben beim Menschen Untersuchungen allergie-(Typ-IV)-disponierender HLA-Antigene der Klasse II bisher nicht zu einem konsistenten Bild geführt [Sato 96, Mozzanica 90, Silvenoinen-Kassinen 97, Emtestam 93, Ikäheimo 93].

Multiple Sensibilisierungen als Ausdruck einer erhöhten, genetisch beeinflussten Empfindlichkeit

Aus der epidemiologischen Forschung läßt sich die Vermutung ableiten, daß ein Kollektiv mit multiplen Sensibilisierungen aus Individuen mit einer erhöhten Empfindlichkeit bestehen könnte. Dies war zunächst in einer bevölkerungsbezogenen Studie erkennbar geworden [Nielsen 92]. Des weiteren hat sich in multifaktoriellen Auswertungen (unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, atopischer Dermatitis und beruflichem Faktoren) gezeigt, daß das Risiko, eine Neomycin- oder Metallallergie (Nickel, Kobalt und Chrom) mit der Anzahl zusätzlicher, nicht verwandter Sensibilisierungen größer wird [Menezes-de-Padua 05, Hegewald 05]. Bemerkenswert ist dabei, daß Kopplungen zwischen den Metallen häufig auch mit anderen Sensibilisierungen assoziiert sind. In einer anderen Studie hatte sich gezeigt, daß die Stärke der Epikutantestreaktion auf Nickel mit einer Kopplungsallergie auf Kobalt korreliert [Brasch 97]. Schließlich scheinen Sensibilisierungen auf schwache

Duftstoffallergene (wie Geraniol) häufiger mit weiteren Duftstoffallergien zusammen aufzutreten, und Sensibilisierungen auf potente Allergene (wie Isoeugenol) eher singulär zu bleiben [Schnuch 04]. Aus diesen Befunden ließe sich folgern, daß es Individuen mit erhöhter Empfindlichkeit für multiple Sensibilisierungen gibt.

In der Tat zeigten sich folgende Enzym polymorphismen bei multipel sensibilisierten Menschen vermehrt, und zwar im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Kontaktallergie als auch im Vergleich zu Monosensibilisierten: der NAT2 (N-Acetyltransferase 2) Polymorphismus, der einen „schnellen Acetyliererstatus“ anzeigt [Schnuch 98, Westphal 00], der TNF-alpha - 308 Polymorphismus, bei dem eine erhöhte TNF-alpha Aktivität vermutet wird [Westphal 03], und schließlich ein Polymorphismus in der Promotor-Region des IL-16-Gens (IL16 - 295), dessen Bedeutung auf die Funktion des chemotaktisch wirkenden Cytokins IL16 allerdings noch nicht klar ist [Reich 03].

Pathophysiologie des Kontaktekzems

Kontaktekzeme werden durch die direkte Schädigung der Haut oder eine hypererge Antwort des Immunsystems auf die spezifische Erkennung eines Allergens ausgelöst. Liegt ein allergischer Mechanismus zugrunde, so koppelt zunächst eine niedermolekulare Substanz (Hapten) an eine Proteinstruktur der Haut (Carrier). Letztlich wird ein Konjugat aus diesem Hapten und einer Aminosäuresequenz des Proteins nach Ablauf eines komplexen Prozesses durch T-Zellen erkannt (Martin, 1994). Diese setzen Immunmediatoren frei, die wiederum eine Kaskade weiterer Botenstoffe auslösen und letztlich dadurch das zelluläre, entzündliche Infiltrat des allergischen Kontaktekzems initiieren (Sebastiani, 2002). Für die Auslösbarkeit einer solchen Reaktion ist vorab eine in der Regel unbemerkt verlaufene Sensibilisierung erforderlich. Dabei entwickeln sich ruhende T-Zellen durch eine komplexe Interaktion mit Antigen-präsentierenden Zellen der Haut zu Effektorzellen, die bei erneutem Allergenkontakt rasch aktiviert werden können (Gorbachev, 2001). Die allergische Kontaktreaktion, als ein Teil des zellulären Immunsystems, wird durch regulatorische T-Zellen sowohl in Bezug auf die Intensität als auch Dauer gesteuert (Girolomoni 2004). Die T-Effektorzellen können über längere Zeit im Körper persistieren, und dabei vor allem die Haut durchwandern (Santamaria, 1995). Dies stellt die rasche Aktivierung am Ort des erneuten Allergenkontakts sicher.

Im Gegensatz zum allergischen Kontaktekzem liegt dem irritativen Kontaktekzem keine spezifische Erkennung einer Fremdsubstanz zugrunde, sondern die Antwort des Immunsystems auf eine Schädigung der Haut (Willis, 1989). Bei der akut-toxischen Reaktion induziert eine deutliche Schädigung der Haut durch exogene Noxen eine zeitnahe zelluläre Entzündungsreaktion, die unter dem klinischen Bild des Ekzems abläuft. Wenn regelmäßig einwirkende, subklinische Schädigungen der Haut durch Überlastung der Reparaturmechanismen kumulieren, entwickelt sich ein langsam einsetzendes, subtoxisch-degeneratives Kontaktekzem. Auch bei der Pathophysiologie des irritativen Ekzems stehen Entzündungsmediatoren, die in einem komplexen Netzwerk durch Zellen der Epidermis und Dermis sowie des Immunsystems ausgeschüttet werden, im Mittelpunkt (Corsini, 2000, Ulfgren 2000). Obwohl die initialen Ursachen der verschiedenen Kontaktekzemformen stark differieren, ist das eigentliche Entzündungsgeschehen im Gewebe eher uniform, so dass mit Routinemethoden, wie histologischen Techniken, eine diagnostische Abgrenzung irritativer Reaktionen von allergischen nicht gelingt (Willis, 1986).

Erscheinungsbilder des Kontaktekzems

Die klinischen Merkmale der Ekzemreaktion sind abhängig vom Akuitätsstadium, aber auch der einwirkenden Noxe und der Art des Kontaktes, dem Pathomechanismus, der Lokalisation und anderen Faktoren (Tabelle 2)[Frosch 96 I] . Obwohl allen Ekzemtypen grundsätzlich gemeinsam, sind die Merkmale bei der Kontaktdermatitis (allergischer und irritativer Natur) am klarsten ausgebildet; diese Ekzemvariante gilt daher als Musterbeispiel [Frosch 96, I u.II]: Das akute Stadium der Ekzemreaktion ist im mildesten Falle durch ein Erythem am Ort der Einwirkung der Noxe gekennzeichnet, Abtrinnsuren sind möglich; ist die Reaktion heftiger, kommt es zu spongiotischen Bläschen. Bei noch intensiverer Ausprägung bestimmen solche Bläschen, die mit klarer Flüssigkeit gefüllt sind und meist heftig jucken, das klinische Bild. Die Bläschen sind meist nur kurzlebig; durch Platzen kommt es zu heftigem Nässen der Läsion; durch Eintrocknen des Exsudates erfolgt Krustenbildung, und – wenn die Exposition gegenüber der Noxe nur kurz war – Abschuppung mit Restitutio ad integrum. Es handelt sich somit bei der akuten Kontaktdermatitis um eine in der gesamten Läsion uniform ablaufende, synchrone Sequenz von pathologischen Ereignissen. Das chronische Stadium entsteht, wenn die Noxe weiter fortwirkt und die spontane Abheilung des Ekzemherdes daher ausbleibt oder das Ekzem noxenunabhängig persistiert: Die

Uniformität der Ekzemplaque wird durch fokale Betonung mehr exsudativer oder mehr schuppiger Veränderungen aufgelöst, die früher scharfe Begrenzung wird unscharf; die Haut wird durch vermehrte Infiltration mit Entzündungszellen voluminöser, die Hautfalten dicker, die zwangsläufige Konsequenz ist eine Vergrößerung der Hauttextur. Schließlich treten die entzündlichen Erscheinungen in den Hintergrund und Hyperkeratosen, Rhagaden und Lichenifikation bestimmen das Bild.

Die Morphe des Ekzems unterscheidet sich je nach Körperregion sowie Art und Aggressivität des auslösenden Agens, und das Verteilungsmuster birgt wichtige Hinweise auf die Art der Auslösung: Die akute irritative Kontaktdermatitis ist durch schnelles Auftreten (innerhalb von Stunden) nach der meist leicht zu eruierenden Exposition, durch raschen Verlauf und gewöhnlich auch schnelle Rückbildung, durch ihr monomorphes und oft recht intensives Erscheinungsbild (bis zur Hautnekrose), mehr brennend-schmerzhaft als juckende subjektive Symptome, die scharfe Begrenzung auf das Kontaktareal und das Fehlen von Streuphänomenen gekennzeichnet. Im Gegensatz dazu tritt das chronische degenerative Kontaktekzem erst nach einer manchmal bis zu Jahre andauernden Exposition auf und ist durch einen trockenen, hyperkeratotisch-schuppigen, rissig-rhagadiformen und nur mehr wenig exsudativen Charakter gekennzeichnet. Es verläuft langsam und heilt auch langsam ab, ist nur weitgehend auf das Kontaktareal beschränkt und neigt gleichfalls nicht zu Streuherden. Erstes Symptom ist meist eine unangenehme Trockenheit der Haut, der Erytheme und Schuppung folgen. Typische Prädilektionsstellen der Initialsymptome sind Handrücken und Fingerzwischenräume. Im Gegensatz zu den irritativen neigen die allergischen Kontaktreaktionen stärker zur Streuung. Diese Streuphänomene können durch generalisierten Allergenkontakt, durch hämatogene Ausbreitung eines Allergens oder durch Dissemination der Immunantwort entstehen.

Individuell prädisponierende Faktoren sind insbesondere beim chronisch-degenerativen Ekzem von großer Bedeutung, wie etwa eine zugrundeliegende Atopie oder eine – meist Alters- oder Pflege-bedingte – Exsikkation der Haut. Kombinierte Krankheitsbilder sind folglich häufig, Pfropfallergien (Entwicklung einer allergischen Kontaktdermatitis bei vorbestehendem chronisch-degenerativen Ekzem) nicht selten. Diese Mischbilder sind differentialdiagnostisch und klinisch oft nicht eindeutig auseinanderzuhalten. Übersiedelung durch bakterielle Keime (besonders bei nässenden Ekzemen), Dermatophyten (Hände und Füße) oder Hefepilze (Körperfalten bei Säuglingen und Diabetikern), seltener auch durch

Viren, erschweren die Diagnose, den Verlauf und die Therapie aller Ekzemformen. Pusteln auf dem Boden eines Ekzems können allerdings auch nach okklusiver Salbenbehandlung und nicht nur durch Superinfektion entstehen. Die unterschiedlichen Lokalisationen geben nicht nur Hinweise auf mögliche Auslöser, sondern – bedingt – auch auf die pathogenetischen Mechanismen: So sind photoallergische Ekzeme auf lichtexponierte Areale begrenzt und sparen durch Kinn, Ohren etc. beschattete Regionen im Gesicht und die durch Haare oder Kleidungsstücke bedeckten Körperteile aus. Ekzeme der frei getragenen Körperteile können auch durch aerogene Allergene (wie z.B. Pflanzenallergene) sowie flüchtige Substanzen des Berufslebens (z.B. Epoxidharze) ausgelöst sein.

Die „klassischen“ klinischen Sonderformen lassen sich somit folgendermaßen unterteilen [Frosch 96 II]:

- Irritative Kontaktdermatitis: Veränderungen auf den Ort der Noxeneinwirkung beschränkt, Spektrum vom Erythem bis zur Nekrose, Bild stark abhängig von der Akuität und der Noxe.
- Allergische Kontaktdermatitis: Streureaktionen, vom primären Einwirkungsbereich ausgehend, sind typisch. Areal und Konfiguration der Läsionen bieten Hinweise auf das auslösende Agens.
- Aerogene Kontaktdermatitis: Ekzem an freigetragenen Körperstellen, ohne offensichtlichen Allergenkontakt (Wandfarben, Blütenpflanzen, etc.)
- Photo-Kontaktdermatitis: tritt primär nur an lichtexponierten Arealen auf. Irritative Auslöser erfordern keinen Erstkontakt, Photoallergien aber sehr wohl.
- Infektiöse „ekzematoide“ Dermatitis: im Bereich von Hautinfekten oder sezernierenden Prozessen treten chronische Entzündungsherde auf (z.B. periulzeröse Ekzeme).
- Asteatotische Ekzeme: trockene „rissige“ Haut mit roten Fissuren besonders bei Alters- oder überbeanspruchter Haut (falsche Pflege, übertriebenes Waschen).

Neben diesen „klassischen“ Formen der Kontaktdermatitis werden heute auch nicht-ekzematöse Erscheinungsbilder der Kontaktdermatitis zugeordnet, insbesondere wenn sie durch Allergenkontakt ausgelöst sind [Frosch 96 II, Aberer 03, Häusermann 04]. Es herrscht nicht mehr das typische Bild von Dermatitis/Ekzem vor, sodass häufig auch nicht primär an die exogene Auslösung gedacht wird. Dazu zählen:

- Erythema-multiforme-artige Reaktionen bis hin zum Stevens-Johnson-Syndrom etwa nach Kontakt mit topischen Antiphlogistika und vielen anderen Allergenen.
- Pigmentierte Purpura bzw. pigmentierte Kontaktdermatitis z. B. durch Farbstoffe und Gummi.
- Lichen planus-artige oder lichenoide Kontaktreaktionen der Schleimhäute z. B. bei chronischem Metallkontakt.
- Bullöse, knotig-papulöse und pustulöse Reaktionen insbesondere auf Metalle.
- Granulomatöse Reaktionen auf Metallsalze etwa in Tätowierungen.
- Die "trockene" Kontaktdermatitis an Fingern und Händen als Berufsdermatose bei Zahnärzten und Gärtnern.
- Das dyshidrotische Ekzem oder Pompholyx als eventuelle Sonderformen der Kontaktdermatitis (DD oder auch der atopischen Dermatitis).
- Sklerodermieartige Veränderungen (auf organische Lösemittel).
- Hämatogene Ekzeme u.v.a.

Wichtig ist auch, dass die unterschiedlichen Lokalisationen ihre Spezifika aufweisen. So findet sich im Gesicht häufig auch eine Schwellung der Lider, an den Unterschenkeln können die Ekzeme nach Pflanzenkontakt "streifig" sein und ein Ekzem auf Kleidung ist typischerweise an den Druckstellen akzentuiert. An Handflächen und Fußsohlen können aufgrund der dicken Hornschicht durch Konfluenz der Bläschen auch große Blasen entstehen (dyshidrotisches Ekzem).

Zusammenfassend: Die klinischen Merkmale der Ekzemreaktion stellen Erythem, Ödem, Bläschen und Nässen dar, schließlich folgt Schuppung bis zur Restitutio ad integrum; das klinische Bild im Einzelfall ist aber von vielen Faktoren abhängig und kann deshalb sehr polymorph ausfallen.

Tabelle 2

Exogene und endogene Faktoren, welche die kutane Entzündungsreaktion beeinflussen

Exogene Faktoren	Endogene Faktoren
Typ der Noxe (Allergen, Irritans, chemische Struktur, pH)	Individuelle Empfindlichkeit für das Irritans
Menge der penetrierten Substanz (Löslichkeit, Vehikel, Konzentration, Art und Zeitdauer der Applikation)	Spezifische Sensibilisierung
Körperregion	Primär hyperirritable (empfindliche) Haut
Körpertemperatur	Atopie (insbesondere atopische Dermatitis)
Mechanische Faktoren (Druck, Friktion, Abrasion)	Unfähigkeit zum „hardening“
Physikalische Faktoren (Wasser, Kälte, UV-Licht etc.)	Sekundäre Hyperirritabilität (Status eczematicus)
Klimatische Bedingungen (Temperatur, Feuchtigkeit, Wind)	Ethnische Faktoren
	Alter
	Empfindlichkeit für UV-Licht

Adaptiert nach [Frosch 96 I]

Diagnostik des Kontaktekzems

Wegweisend für die Diagnosestellung sind die Anamnese und das klinische Bild.

Die Anamnese sollte Fragen zur Krankheitsentwicklung, Allergenexposition und der Zusammenhangesbeurteilung umfassen und nach Vorliegen von Epikutantestergebnissen erneut aufgegriffen werden. Für eine Reihe von Berufen wurden wegen der Komplexität der Expositionen „Anamnese-Auxilia“ erarbeitet

Aus Exposition und klinischem Bild leitet sich der Verdacht ab, dass das Ekzem durch den Kontakt mit einem exogenen Auslöser hervorgerufen wird. Die Diagnose eines allergischen Kontaktekzems erfolgt durch den Nachweis einer ursächlichen Kontaktsensibilisierung im Epikutantest. Indikation, Durchführung und Relevanzbewertung des Epikutantests werden in der entsprechenden Leitlinie der DDG (Schnuch 2001) ausführlich beschrieben.

Für wissenschaftliche oder sehr spezielle klinische Fragestellungen werden als in vitro Tests der Lymphozyten-Transformations-Test (LTT) und seine Modifikationen (z.B. MELISA) eingesetzt. Deren technische Durchführung ist anspruchsvoll und die Methoden sind noch wenig standardisiert. Ohne eine kritische Wertung der LTT-Ergebnisse im Abgleich zum Epikutantest, unter Umständen auch eines ROAT oder exponierter Kontrollpersonen, ist deren Relevanz jedoch zweifelhaft und sollte nicht zu ungesicherten prophylaktischen oder therapeutischen Konsequenzen führen (Brehler 1998). Weitere in vitro Methoden zur Diagnostik der Kontaktallergie sind nicht validiert.

Ein sinnvoller diagnostischer Test zum direkten Nachweis eines irritativen Kontaktekzems ist nicht verfügbar. Die Diagnose des irritativen Kontaktekzems leitet sich daher aus der Anamnese und dem klinischen Bild nach Ausschluss von ursächlich in Frage kommenden Kontaktsensibilisierungen ab und kann indirekt durch ein sukzessives Abheilen nach Beendigung der Noxenexposition bestätigt werden. Soweit ein hinreichender Verdacht besteht, sind Differentialdiagnosen wie atopisches Ekzem, Mykose, kutanes T-Zellymphom oder spezielle Formen der Psoriasis durch entsprechende Untersuchungen auszuschließen.

Differentialdiagnosen

Die Differentialdiagnosen der Ekzeme sind vielfältig und können unter verschiedenen Gesichtspunkten betrachtet werden, wobei es zwangsläufig zu Überschneidungen kommt. In erster Linie sind die verschiedenen morphologisch ähnlichen Ekzemformen voneinander abzugrenzen, in zweiter Linie kann die Einteilung auch nach endogenen und exogenen Auslösern vorgenommen werden. In den meisten Fällen sind die unterschiedlichen Manifestationen und Lokalisationen sowie die Ätiologie dabei ausschlaggebend (Tab.3).

Eine weitere Gruppe umfasst Hautkrankheiten, die unter anderem eine ekzemähnliche Morphe aufweisen können, von der Ätiopathogenese und damit der Therapie her aber sehr unterschiedlich sind. Beispiele dafür sind v.a. das Seborrhoische Ekzem, die Psoriasis vulgaris, die Pustulosis palmoplantaris und die frühen Formen der kutanen T-Zellymphome. Schliesslich können einige Hautkrankheiten die Morphe eines Ekzems imitieren oder bei längerer Dauer selbst sekundär ekzematisieren. Dabei handelt es sich meistens um infektiöse Hautkrankheiten wie die Skabies oder bakterielle Erkrankungen.

Tabelle 3

Differentialdiagnosen des Kontaktekzems

Ätiologische Differentialdiagnosen

Allergisches Kontaktekzem
Photoallergisches Ekzem
Aerogenes Kontaktekzem
Irritatives Ekzem
Kumulativ-toxisches Ekzem
Atopisches Ekzem
Dysidrotisches Ekzem
Bakteriell-nummuläres Ekzem
Stauungsekzem
Lichen simplex chronicus (Vidal)

Morphologische Differentialdiagnosen

Seborrhoisches Ekzem
Psoriasis vulgaris
Pustulosis palmoplantaris
Lichen ruber
Lymphome (Mycosis fungoides, Sézarysyndrom)
Pityriasis rosea
Tinea manus

Infektionskrankheiten mit sekundärer Ekzematisierung

Scabies
Phthiriasis
Trichophytien
Candidaintertrigo
Bakterielle Hautkrankheiten (z.B. Impetigo)

Neben einer präzisen Anamnese ist die Erhebung eines exakten Hautstatus mit Dokumentation unerlässlich. Die folgenden Punkte sind im Hautstatus wichtig: Die

(A)symmetrie der Hautveränderungen, die Morphe (Erythem, Vesikel, sagoartige Bläschen, Schuppung, Hyperkeratose, Lichenifikation, Papeln) sowie die genaue Lokalisation (palmar, dorsal, interdigital) müssen dokumentiert werden. Zusätzlich sollten Ausdehnung und allfällige Zeichen einer Streuung an Armen und übrigen Körper (Hinweis für eine allergische Genese) festgehalten werden. Die Fingerendglieder und Nägel sollten genau untersucht werden, insbesondere mit der Fragestellung nach akuter oder chronischer Paronychie (chronisch-rezidivierender Verlauf). Ein besonderes Augenmerk gilt den Nägeln. Dabei können z.B. Tüpfelnägel oder Oelflecken Hinweise auf eine andere Erkrankung sein, welche ein Handekzem imitieren. Differentialdiagnostisch steht hier eine palmare Psoriasis im Vordergrund. Insbesondere bei Verdacht auf eine palmoplantare Psoriasis empfiehlt es sich, die grossen Körperfalten zu untersuchen, da der psoriatische Befall der Akren bei der inversen Psoriasis häufiger als bei anderen Formen vorkommt. Finden sich neben Nagelveränderungen auch hexagonale Papeln am distalen volaren Unterarm, empfiehlt es sich, nach anderen Zeichen eines Lichen ruber wie einer enoralen Wickham-Streifung zu suchen. Die Fingerzwischenräume müssen ebenfalls einer genauen Inspektion unterzogen werden. Finden sich dort und allenfalls auch an den distalen volaren Unterarmen kleine erythematöse, längsovale Papeln, mit zum Teil linearer Anordnung, muss eine Scabies ausgeschlossen werden.

Bei zusätzlichem Verdacht auf eine Atopie, sollte nach Zeichen für eine generalisierte Xerodermie sowie nach Lid- und Flexurenekzemen und lichenifizierten Arealen gesucht werden.

Das dyshidrotische Ekzem manifestiert sich typischerweise mit den erwähnten sagoartigen Bläschen, aus welchen sich nach Eröffnung klares Sekret entleert. Im Fall pustulöser Veränderungen müssen differentialdiagnostisch neben einer sekundären Impetiginisierung durch Bakterien auch eine Tinea vesiculosa (Dermatomykose) oder eine palmare Pustulose im Rahmen einer akralen Psoriasis oder ein SAPHO-Syndrom (Synovitis, Akne, Pustulose, Hyperostose, Osteitis) abgegrenzt werden.

Da bei einem chronischen Ekzem aufgrund der Hyperkeratosen und starken Schuppenbildung eine Tinea klinisch nicht ausgeschlossen werden kann, ist eine entsprechende mikroskopische Abklärung unerlässlich.

Therapie

Ausschalten der Noxe

Kontaktekzeme werden durch exogene Noxen ausgelöst. Die wichtigste therapeutische Maßnahme ist daher die Beendigung der ursächlichen Exposition. Keine symptomatische Therapie kann diesen Schritt ersetzen.

Sofern ein auslösender Kontaktstoff (Allergen oder Irritans) nicht ganz aus dem persönlichen Umfeld eliminiert oder gemieden werden kann, sind Schutzmaßnahmen zur Verhinderung erneuten Hautkontaktes indiziert. Dazu gehören persönliche Schutzkleidung (in vielen Fällen vor allem Schutzhandschuhe bei gefährdenden Tätigkeiten), Hautpflege und ggf. arbeitshygienische Vorkehrungen (Änderung von Arbeitsabläufen, Vermeiden von Feuchtarbeit, Verwenden von Absaugvorrichtungen etc.)(Wassilew 97, Warshaw 2003). Diese Maßnahmen müssen individuell auf die vorliegende Situation (Schadstoff, Art der Exposition) abgestimmt werden. Wegen des Okklusiveffektes ist prolongiertes Tragen von Handschuhen zu vermeiden.

Wenn eine systemische hämatogene Auslösung eines Kontaktekzems bei hochgradiger Sensibilisierung auf ein Kontaktallergen, das oral aufgenommen wird, in Frage kommt, können diätetische Maßnahmen sinnvoll sein. Bei Nickelallergikern kann unter diesen Voraussetzungen eine nickelarme Diät Besserung bringen (Bresser 92, Behr-Völtzer, 97, Antico 99). Auch die Bindung von Nickel durch oral applizierte Chelatbildner kann dann nützlich sein (Kaaber 83, Fowler 92).

Symptomatische Behandlung des Kontaktekzems

In den meisten Fällen wird eine topische Therapie ausreichen. Die Grundlage, in der ein Wirkstoff aufgetragen wird, muß nach den gleichen Regeln wie bei anderen entzündlichen Dermatosen der Akuität des Ekzems angepasst sein.

Kortikosteroide

Beim akuten allergischen Kontaktekzem steht die Wirksamkeit einer topischen Behandlung mit stärkeren Kortikosteroiden außer Frage (Levin 00); die modernen Kortikosteroide sind Präparate der ersten Wahl. Bei irritativen Kontaktekzemen haben zumindest schwächere Präparate jedoch nicht in jedem Fall eine nachweisbare Wirkung (Levin 01). Die Auswahl

eines geeigneten Steroids mit der erforderlichen Wirkungsstärke sollte differenziert nach Lokalisation der Hautveränderungen, Schweregrad und Akuität des Ekzems unter Berücksichtigung des therapeutischen Index erfolgen (Niedner 91, Luger 04). Bei längerfristiger Therapie sind Präparate mit geringem Atrophierisiko zu bevorzugen (Veien 99, Luger 04).

Auch bei der Ekzembehandlung gelten die üblichen Grundsätze für Kortisonanwendung, und die bekannten Nebenwirkungen einer Kortisonbehandlung müssen bedacht werden.

Calcineurinantagonisten

Calcineurinantagonisten sind in Deutschland, Österreich und der Schweiz nicht für die Behandlung von Kontaktekzemen zugelassen und bei manifesten Kontaktekzemen des Menschen zeigten sie sich schwächer wirksam als starke Kortikosteroide (Meingassner 03, Saripalli 03, Amrol 03, Alomar 03, Queille-Roussel 00). Dennoch werden Calcineurinantagonisten gelegentlich im Anschluß an eine Akutbehandlung des Kontaktekzems eingesetzt, weil sie keine Atrophie verursachen. Die Sicherheit der Behandlung des atopischen Ekzems mit Calcineurinantagonisten wurde in einer Leitlinie der DDG als gut bewertet (Luger 2005), und anders als die amerikanische Bundesbehörde für Lebens- und Arzneimittel (FDA) sieht die DDG auch keinen Grund, bei dieser Anwendung vor einem erhöhten Risiko der Entstehung von Hauttumoren und Lymphomen zu warnen (Luger 2005). Allerdings sollte eine gleichzeitige Anwendung von UV-Licht vermieden werden (Luger et al. 2005).

UV-Bestrahlung

UVB und PUVA sind bei chronischen Ekzemen wirksam und vor allem bei chronischen Handekzemen erprobt (Mork 83, Sjövall 86, 94, Warshaw 03). Dabei bietet sich eine topische Applikation des Psoralens an. Über die Anwendung von UVA1 und Schmalband-UVB liegen für Kontaktekzeme noch nicht genügend Daten vor (Schmidt 98, Petering 04).

Andere Externa

Gereinigte Teerauszüge kommen wegen ihrer antiphlogistischen und antiproliferativen Wirkung zur Nachbehandlung auch heute noch in Frage, da eine befürchtete Carcinomentwicklung unter therapeutischer lokaler Teeranwendung nicht nachgewiesen ist (Cochla 94, Pion 95, Schmid 96, van Schooten 96); die bekannten Nebenwirkungen einer Teerbehandlung müssen allerdings bedacht werden. Antiseptika sind zur Elimination von Keimen bei mikrobieller Besiedelung sinnvoll. Iontophorese kann bei dyshidrotischen

Ekzemen hilfreich sein (Odia 96). Röntgenweichstrahltherapie und Grenzstrahltherapie haben nachgewiesene Wirksamkeit in der Ekzembehandlung (King 84, Lindelöf 87), sind jedoch wegen der kumulativen Röntgenschädigung der Haut heute allenfalls in Ausnahmesituationen vertretbar. Eine Wirksamkeit topischer nichtsteroidaler Antiphlogistika auf Kontaktekzeme ist nicht genügend belegt, Kontaktsensibilisierungen gegen diese Substanzen (vor allem Bufexamac) können dagegen sehr unangenehm sein (Kränke 97). Darüber hinaus ist eine Vielzahl weiterer Substanzen zur Ekzembehandlung eingesetzt worden, für die jedoch die publizierten Daten keine allgemeine Aussage über ihre Wirksamkeit erlauben.

Systemische Behandlung

Eine kurzzeitige systemische Therapie mit Kortikosteroiden kann bei Kontaktekzemen in akuten, schweren und/oder therapierefraktären Fällen indiziert sein. Es gelten dabei die üblichen Regeln für den systemischen Einsatz von Kortikosteroiden. Bei chronischen Handekzemen kann eine längerfristige orale Gabe von Ciclosporin A nützlich sein (Granlund 97, 98). Der Einsatz anderer Immunmodulatoren kann nicht als Standardmethode angesehen werden, kommt aber im Einzelfall unter besonderen Bedingungen in Frage. Die Wirksamkeit neuer Retinoide wird derzeit in klinischen Studien geprüft.

Hautpflege und Hautschutz

Eine Nachbehandlung mit hydratisierenden Pflegepräparaten zur beschleunigten Regeneration der Hautbarriere und Rezidivprophylaxe und die Anwendung von Hautschutzpräparaten ist sinnvoll, wenn sie auf den Hautzustand und auf die Hautbelastung im Einzelfall abgestellt wird (Lodén 97, Zhai 98, Lynde 01). Ungeeignete Präparate können jedoch die Abheilung eines Ekzems verzögern oder die Wirkung von Schadstoffen sogar verstärken (Lynde 01). Hautschutztraining ist bei beruflicher Gefährdung sinnvoll (Agner 02), die Wirkung von Hautschutzcremes allein ist jedoch unter Arbeitsbedingungen nicht sicher nachgewiesen (Kutting 03). Eine vollständige funktionelle Wiederherstellung der Barrierefunktion ist erst mehrere Wochen nach klinischer Abheilung eines Kontaktekzems zu erwarten.

Evidenz der Therapiewirksamkeit

Es liegen nur wenige Studien vor, in denen die Wirksamkeit der genannten Therapieformen bei Kontaktekzemen nach den heute geforderten Kriterien in kontrollierten, randomisierten

und verblindeten Studien mit genügend Patienten nachgewiesen wurden. Allenfalls für Handekzeme ist nach einer kürzlich publizierten Analyse die Wirksamkeit von topischen Steroiden dementsprechend gesichert (Diepgen et al. 05). Dennoch sind die anderen Therapien wie dargestellt nach Expertenmeinung wirksam.

Meldung

Generell ist bei Kontaktekzemen die Möglichkeit einer Auslösung durch Berufsstoffe zu prüfen. Besteht die Möglichkeit eines beruflichen Zusammenhanges, so ist ein Hautarztbericht zu erstellen. Wird dagegen bereits der begründete Verdacht auf eine Berufserkrankung bejaht, ist eine BG-Meldung gesetzlich vorgeschrieben.

Entwicklungsstufe 1

Erstellungsdatum 01.07.2005

Letzte Überarbeitung 31.10.2006

Gültigkeit bis 31.12.2008

ICD-10: L23.- ; L24.- ; L25.-

Literatur

Aberer W, Kränke B (2003). Nicht ekzematöse Kontaktdermatitis. *Allergo Journal* 12: 508-512.

Agner T, Held E (2002) Skin protection programmes. *Contact Dermatitis* 47: 253-256.

Agner T, Menne T. Individual Predisposition to Irritant and Allergic Contact Dermatitis. In: *Textbook of Contact Dermatitis*, (Rycroft RJG, Menne T, Frosch PJ, Lepoittevin J-P, eds.), Third. edition. Berlin Heidelberg New York : Springer, 2001; 173-185.

Alomar A, Puig L, Gallardo CM, Valenzuela N (2003) Topical tacrolimus 0.1% ointment (protopic) reverses nickel contact dermatitis elicited by allergen challenge to a similar degree to mometasone furoate 0.1% with greater suppression of late erythema. *Contact Dermatitis* 49: 185-188.

Amrol D, Keitel D, Hagaman D, Murray J (2003) Topical pimecrolimus in the treatment of human allergic contact dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 91: 563-566.

Antico A, Soana R (1999) Chronic allergic-like dermatopathies in nickel-sensitive patients. Results of dietary restrictions and challenge with nickel salts. *Allergy Asthma Proc* 20: 235-242.

Behr-Völtzer C, Hamm M, Vieluf D, Ring J (1997) Diättempfehlungen bei Nickelunverträglichkeit. *Allergo J* 6: 197-203.

Brasch J, Geier J. (1997) Patch test results in schoolchildren. Results from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) and the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis* 37: 286-293.

Brehler R, Becker D, Merk H (1998) MELISA--in vitro test for detection of contact allergy? A comment by the German Contact Allergy Group. *Hautarzt*. 49: 418-419.

Bresser H (1992) Orale Nickelprovokation und nickelarme Diät. Indikation und praktische Durchführung. *Hautarzt* 43: 610-615.

Cholcha W, Leuschner J, Leuschner F (1994) The tolerability of pale sulfonated shale oil following local and systemic administration. *Arzneimittelforschung* 44: 170-177.

Christophersen J, Menné T, Tanghoi P, Andersen KE, Brandrup F et al. (1989) Impact of Individual Factors on Clinical Patch Test Results With Special Reference to Age. *Semin Dermatol* 8: 127-129.

Corsini E, Galli CL (2000). Epidermal cytokines in experimental contact dermatitis. *Toxicology* 142: 203-211.

Diepgen TL, Svensson A, Coenraads PJ (2005) Therapie von Handekzemen. Was können wir von publizierten klinischen Studien lernen? *Hautarzt* 56: 224-231.

Emtestam L, Zetterquist H, Olerup O (1993) HLA-DR, -DQ and -DP Alleles in Nickel, Chromium, and/or Cobalt-Sensitive Individuals: Genomic Analysis Based on Restriction Fragment Length Polymorphisms. *J Invest Dermatol* 100: 271-274.

Forsbeck M, Skog E, Ytterborn KH (1966) The frequency of allergic diseases among relatives to patients with allergic eczematous contact dermatitis. A preliminary report. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 46: 149-152

Fowler JF (1992) Disulfiram is effective for nickel allergic hand eczema. *Am J Contact Derm* 3: 175-178.

Frosch PJ, Rustemeyer Th, Schnuch A (1996) Kontaktdermatitis I. *Hautarzt* 47: 874-882.

Frosch PJ, Rustemeyer Th, Schnuch A (1996) Kontaktdermatitis II. *Hautarzt* 47: 945-961.

Girolomoni G, Gisondi P, Ottaviani C, Cavani A (2004) Immunoregulation of allergic contact dermatitis. *J Dermatol* 31: 264-270.

Gorbachev AV, Fairchild RL (2001) Induction and regulation of T-cell priming for contact hypersensitivity. *Crit Rev Immunol* 21: 451-472.

Granlund H, Erkkö P, Reitamo S (1997) Comparison of the influence of cyclosporine and topical betamethasone-17,21dipropionate treatment on quality of life in chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 77: 54-58.

Granlund H, Erkkö P, Reitamo S (1998) Long-term follow-up of eczema patients treated with cyclosporine. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 78: 40-43.

Häusermann P, Harr Th, Bircher AJ (2004) Baboon syndrome resulting from systemic drugs: is there strife between SDRIFE and allergic contact dermatitis syndrome? *Contact Dermatitis* 51: 297-310.

Hegewald J, Uter W, Pfahlberg A, Geier J, Schnuch A (2005) A multifactorial analysis of concurrent patch-test reactions to nickel, cobalt, and chromate. *Allergy* : accepted.

Hermann-Kunz E (2000) Allergische Krankheiten in Deutschland. Ergebnisse einer repräsentativen Studie. *Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz* 43: 400-406.

Ikäheimo I, Tiilikainen A, Karvonen J, Silvennoinen-Kassinen S (1993) HLA-DQA1 and -DQB1 Loci in Nickel Allergy Patients. *Int Arch Allergy Immunol* 100: 248-50.

Kaaber K, Menné T, Veien N, Hougaard P (1983) Treatment of nickel dermatitis with Antabus; a double blind study. *Contact Dermatitis* 9: 297-299.

King CM, Chalmers RJG (1984) A double blind study of superficial radio-therapy in chronic palmar eczema. *Br J Dermatol* 111: 445-449.

Kränke B, Szolar-Platzer C, Komericki P, Derhaschnig J, Aberer W (1997) Epidemiological significance of bufexamac as a frequent and relevant contact sensitizer. *Contact Dermatitis* 36: 212-215.

Kutting B, Drexler H (2003) Effectiveness of skin protection creams as a preventive measure in occupational dermatitis : a critical update to criteria of evidence-based medicine. *Int Arch Occup Environ Health* 76: 253-259.

Lantinga H, Nater JP, Coenraads PJ (1984) Prevalence, incidence and course of eczema on the hands and forearms in a sample of the general population. *Contact Dermatitis* 10:135-9.

Levin C, Maibach HI (2000) An overview of the efficacy of topical corticosteroids in experimental human nickel contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 43: 317-321.

Levin C, Zhai H, Bashir S, Chew AL, Anigbogu A, Stern R, Maibach H (2001) Efficacy of corticosteroids in acute experimental irritant contact dermatitis. *Skin Res Technol* 7: 214-218.

Lindelöf B, Wrangsjö K, Lidén S (1987) A double-blind study of Grenz ray therapy in chronic eczema of the hands. *Br J Dermatol* 117: 77-80.

Lodén M (1997) Barrier recovery and influence of irritant stimuli in skin treated with a moisturizing cream. *Contact Dermatitis* 36: 256-260.

Luger T, Loske KD, Elsner P, Kapp A, Kerscher M, Korting HC, Krutmann J, Niedner R, Röcken M, Ruzicka T, Schwarz T (2004) Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden - Therapeutischer Index. *JDDG* 2: 629-634.

Luger TA, Bieber T, Meurer M, Mrowietz U, Schwarz T, Simon J, Werfel T, Zuberbier T (2005) Therapie des atopischen Ekzems mit Calcineurinantagonisten. *JDDG* 3: 385-391.

Luger TA, Gollnick H (2005) Stellungnahme der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zur Entscheidung der amerikanischen Arzneimittelbehörde über die Verwendung von

Pimecrolimus-Creme und Tacrolimus-Salbe zur Behandlung der Atopischen Dermatitis (Neurodermitis). *JDDG* 3: 415-416.

Lynde CW (2001) Moisturizers: what they are and how they work. *Skin Therapy Lett* 6: 3-5.

Martin S, Weltzien HU (1994). T cell recognition of haptens, a molecular view. *Int Arch Allergy Immunol* 104: 10-6.

Meding B (1990) Epidemiology of Hand Eczema in an Industrial City. *Acta Derm Venereol Stockh; Suppl* 153: 2-43.

Meingasser JG, Fahrngruber H, Bavandi A (2003) Pimecrolimus inhibits the elicitation phase but does not suppress the sensitization phase in murine contact hypersensitivity, in contrast to tacrolimus and cyclosporine A. *J Invest Dermatol* 121: 77-80.

Menezes-de-Padua CA, Schnuch A, Lessmann H, Geier J, Pfahlberg A, Uter W (2005) Contact allergy to neomycin sulfate - results of a multifactorial analysis: submitted.

Menné T, Holm NV (1983). Nickel Allergy in a Female Twin Population. *Int J Dermatol* 22: 22-28.

Menné T, Holm NV (1986) Genetic susceptibility in human allergic contact sensitization. *Semin Dermatol* 5: 301-306.

Menné T, Holm NV. Genetic Aspects of Nickel Sensitization. in: HI Maibach, T Menné (Eds), *Nickel and the Skin: Immunology and Toxicology*, CRC Press, Inc, Boca Raton, Florida 1989: 101-107.

Mork NJ, Austad J (1983) Short-wave ultraviolet light (UVB) treatment of allergic contact dermatitis of the hands. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 63: 87-89.

Mozzanica N, Rizzolo L, Veneroni G, Diotti R, Hepeisen S, Finzi AF (1990) HLA-A,B,C and DR antigens in nickel contact sensitivity. *Br J Dermatol* 122: 309-313.

Niedner R (1991) Grundlagen einer rationalen Therapie mit externen Glukokortikosteriden. *Hautarzt* 42: 337-346.

Nielsen NH, Menné T (1992) Allergic contact sensitization in an unselected danish population - the Glostrup allergy study, Denmark. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 72: 456-60.

Nielsen NH, Linneberg A, Menne T, Maden F, Frolund L, Dirksen A, Jorgensen T (2001) Allergic contact sensitization in an adult Danish population: two cross-sectional surveys eight years apart (The Copenhagen Allergy Study). *Acta Derm Venereol* 81: 31-34.

Odia S, Vocks E, Rakoski J, Ring J (1996) Successful treatment of dyshidrotic hand eczema using tap water iontophoresis with pulsed direct current. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 76: 472-474.

Parker D, Sommer G, Turk JL (1975) Variation in guinea pig responsiveness. *Cellular Immunology* 18: 233-238.

Petering H, Breuer C, Herbst R, Kapp A, Werfel T (2004) Comparison of localized high-dose UVA1 irradiation versus topical cream psoralen-UVA for treatment of chronic vesicular dyshidrotic eczema. *J Am Acad Dermatol* 50: 68-72.

Pion IA, Koenig KL, Lim HW (1995) Is dermatologic usage of coal tar carcinogenic? A review of the literature. *Dermatol Surg* 21: 227-231.

Queille-Roussel C, Graeber M, Thurston M, Lachapelle JM, Decroix J, de Cuyper C, Ortonne JP (2000) SDZ ASM 981 is the first non-steroid that suppresses established nickel contact dermatitis elicited by allergen challenge. *Contact Dermatitis* 42: 349-370.

Reich K, Westphal G, König IR, Mössner R, Krüger U, Ziegler A, Neumann Ch, Schnuch A

(2003) Association of allergic contact dermatitis with a promoter polymorphism in the IL16 gene. *J All Clin Immunol* 112: 1191-1194.

Santamaria Babi LF, Picker LJ, Perez Soler MT, Drzimalla K, Flohr P, Blaser K, Hauser C (1995) Circulating allergen-reactive T cells from patients with atopic dermatitis and allergic contact dermatitis express the skin-selective homing receptor, the cutaneous lymphocyte-associated antigen. *J Exp Med* 181: 1935-40.

Saripalli YV, Gadzia JE, Belsito DV (2003) Tacrolimus ointment 0.1 % in the treatment of nickel-induced allergic contact dermatitis. *J Am Acad Dermatol* 49: 477-482.

Sato K, Kusaka Y, Zhang Q, Yanagihara M, Ueda K, Morihiro H, Ishii Y (1996) Investigation of the association between mercury sensitization and HLA-DR6. *Contact Dermatitis* 34: 295.

Schmidt T, Abeck D, Boeck K, Mempel M, Ring J (1998) UVA1 irradiation is effective in treatment of chronic vesicular dyshidrotic hand eczema. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 78: 318-319.

Schmid MH, Korting HC (1996) Coal tar, pine tar and sulfonated shale oil preparations: comparative activity, efficacy and safety. *Dermatology* 193: 1-5.

Schnuch A, Uter W, Geier J, Gefeller O (2002) Epidemiology of contact allergy: an estimation of morbidity employing the clinical epidemiology and drug utilisation research (CE-DUR) approach. *Contact Dermatitis* 47: 32-39.

Schnuch A, Aberer W, Agathos M, Brasch J, Frosch PJ, Fuchs Th, Richter G.(2001) Leitlinien der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG) zur Durchführung des Epicutantests mit Kontaktallergenen. *Hautarzt* 101: 864 – 66.

Schnuch A, Westphal GA, Müller MM, Schulz TG, Geier J, Brasch J, Merk HF, Kawakubo Y, Richter G, Koch P, Fuchs Th, Gutgesell C, Reich K, Gebhardt M, Becker D, Grabbe J, Szliska C, Lischka G, Aberer W, Hallier E (1998) Genotype and phenotype of N-

acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in patients with contact allergy. *Contact Dermatitis* 38: 209-211.

Schnuch A, Westphal GA, Müller MM, Schulz TG, Geier J, Brasch J, Merk HF, Kawakubo Y, Richter G, Koch P, Fuchs Th, Gutgesell C, Reich K, Gebhardt M, Becker D, Grabbe J, Sebastiani S, Albanesi C, De PO, Puddu P, Cavani A, Girolomoni G (2002) The role of chemokines in allergic contact dermatitis. *Arch Dermatol Res* 293: 552-9.

Silvennoinen-Kassinen S, Ikäheimo I, Tiilikainen A (1997) TAP1 and TAP2 genes in Nickel allergy. *Int Arch Allergy Immunol* 114: 94-96.

Sjövall P, Christensen OB (1986) Local and systemic effect of ultraviolet irradiation (UVA and UVB) on human allergic contact dermatitis. *Acta Derm Venereol (Stockh)* 66: 290-294.

Sjövall P, Christensen OB (1994) Treatment of chronic hand eczema with UV-B Handylux in the clinic and at home. *Contact Dermatitis* 31: 5-8.

Smit HA, Coenraads PJ (1993) A retrospective cohort study on the incidence of hand dermatitis in nurses. *Int Arch Occup Environ Health* 64: 541-4.

Szliska C, Lischka G, Aberer W, Hallier E (1998) Genotype and phenotype of N-acetyltransferase 2 (NAT2) polymorphism in patients with contact allergy. *Contact Dermatitis* 38: 209-211.

Ulfgren AK, Klareskog L, Lindberg M (2000). An immunohistochemical analysis of cytokine expression in allergic and irritant contact dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 80: 167-70.

Uter W. *Epidemiologie und Prävention von Handekzemen in Feuchtberufen am Beispiel des Friseurhandwerks.* Osnabrück: Universitätsverlag Rasch, 1999.

Uter W, Ludwig A, Balda B-R, Schnuch A, Schäfer T, Wichmann HE, Ring J (2001) Prävalenz von Kontaktsensibilisierungen gegen Allergene der "Standardreihe" - Vergleich von KORA-Studiendaten mit dem IVDK-Register. *Allergo J* 10: 326-328.

van Schooten FJ, Godschalk R (1996) Coal tar therapy. Is it carcinogenic? *Drug Saf* 15: 374-377.

Veien NK, Olholm Larsen P, Thestrup-Pedersen K, Schou G (1999) Long term, intermittent treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate. *Br J Dermatol* 140: 882-886.

Walker FB, Smith PD, Maibach HI (1967) Genetic Factors in Human Allergic Contact Dermatitis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 32: 453-62.

Wassilew SW (1997) Hautschutz am Arbeitsplatz. In: G.Plewig, B.Przybilla (Hrsg.) *Fortschritte der praktischen Dermatologie und Venerologie*. Springer-Verlag Berlin/Heidelberg, S.182-185.

Warshaw E, Lee G, Storrs FJ (2003) Hand Dermatitis: A review of clinical features, therapeutic options, and long-term outcomes. *Am J Contact Dermatitis* 14: 119-137.

Westphal GA, Reich K, Schulz TG, Neumann Ch, Hallier E, Schnuch A (2000) N-Acetyltransferases 1 and 2 polymorphisms in para-substituted arylamine-induced contact allergy. *Br J Dermatol* 142: 1121-1127.

Westphal GA, Schnuch A, Moessner R, König IR, Kränke B, Hallier E, Ziegler A, Reich K (2003) Cytokine gene polymorphisms in allergic contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 48: 93-98.

White SI, Friedmann PS, Stratton A (1986) HLA antigens and Langerhans cell density in contact dermatitis. *Br J Dermatol* 115: 447-452.

Willis CM, Stephens CJ, Wilkinson JD (1989) Epidermal damage induced by irritants in man: a light and electron microscopic study. *J Invest Dermatol*. 93: 695-699.

Willis CM, Young E, Brandon DR, Wilkinson JD (1986) Immunopathological and ultrastructural findings in human allergic and irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol.*115: 305-316.

Zhai H, Maibach HI (1998) Moisturizers in preventing irritant contact dermatitis: an overview. *Contact Dermatitis* 38: 241-244.