

Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttypreaktionen

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI) in Abstimmung mit dem Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA), dem Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD), der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC), der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) und der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA)

FRANZISKA RUEFF¹, KARL-CHRISTIAN BERGMANN², KNUT BROCKOW³, THOMAS FUCHS⁴, ARMIN GRÜBL⁵, KIRSTEN JUNG⁶, LUDGER KLIMEK⁷, HORST MÜSKEN⁸, OLIVER PFAAR⁷, BERNHARD PRZYBILLA¹, HELMUT SITTER⁹, WOLFGANG WEHRMANN¹⁰

¹Allergiezentrum, Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München; ²Allergie-Centrum-Charité, Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin; ³Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Technische Universität München; ⁴Abteilung Dermatologie und Venerologie, Universitätsmedizin Göttingen; ⁵Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Klinikum Schwabing, München; ⁶Praxis für Dermatologie und Immunologie, Erfurt; ⁷Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden; ⁸Praxis für Innere Medizin, Pneumologie, Allergologie, Umweltmedizin, Sozialmedizin und Rehabilitationswesen, Bad Lippspringe; ⁹Institut für Chirurgische Forschung, Philipps-Universität, Marburg; ¹⁰Praxis für Dermatologie, Münster

Skin tests for diagnostics of allergic immediate-type reactions

Zusammenfassung

Das Prinzip der Hauttests bei IgE-vermittelter Soforttypallergie besteht darin, das Allergen an die in der Dermis liegenden, IgE-Antikörper tragenden Mastzellen heranzubringen. Bei Mastzellaktivierung kommt es zu einer Freisetzung von Mediatoren; die im Wesentlichen durch Histamin ausgelöste sichtbare Testreaktion zeigt sich als Quaddel und Rötung.

Die Indikation zum Hauttest ergibt sich bei Verdacht auf eine allergische Erkrankung vom Soforttyp. Systemische Reaktionen bei Hauttests sind sehr selten. Für diesen Fall muss eine Notfallversorgung verfügbar sein. Relative Kontraindikationen sind Hautkrankheiten im Testfeld, ein deutlich beeinträchtigter Allgemeinzustand und schweres, therapeutisch nicht adäquat eingestelltes Asthma bronchi-

ale. Für Tests, die mit einem erhöhten Risiko einer systemischen anaphylaktischen Reaktion behaftet sind, gelten eine Behandlung mit β -Blockern oder Schwangerschaft als weitere Kontraindikationen.

Hauttests können in jedem Lebensalter vorgenommen werden, wobei im Säuglings- und Kleinkindalter die Indikation zurückhaltend zu stellen ist. Auswaschphasen von das Testergebnis möglicherweise verfälschenden Arzneistoffen sowie eine Refraktärperiode von etwa einer Woche nach einer akuten anaphylaktischen Reaktion sind zu berücksichtigen. Sofern Hauttests in Betracht kommen, ist der Pricktest die Methode der ersten Wahl. Der Intrakutantest ist sensitiver als der Pricktest und soll vor allem dann vorgenommen werden, wenn der Pricktest unauffällig ist. Die Tests werden an der Volarseite der Unterarme durchgeführt, beim schmerzhafteren Intrakutantest ist auch der weniger empfindliche Rücken geeignet.

Zunächst sollen immer Tests mit standardisierten Extrakten vorgenommen werden. Auf andere Testsubstanzen soll nur dann ausgewichen werden, wenn standardisierte Testallergene nicht verfügbar sind oder Tests mit ihnen nicht weiterführend waren.

Korrespondenzanschrift/Correspondence to

PD Dr. Franziska Rueff
Allergiezentrum
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Ludwig-Maximilians-Universität
Frauenlobstraße 9–11
80337 München
E-Mail: Franziska.Rueff@med.uni-muenchen.de

Entwicklungsstufe

S2

Stand

19. Oktober 2009

Kommt es zu einer Testreaktion gegen selbst zubereitetes Testmaterial, so müssen Kontrollpersonen mitgetestet werden, um unspezifische Reaktionen auszuschließen.

Die Ablesung erfolgt nach 15–20 min. Als positive Testreaktion gilt beim Pricktest ein mittlerer Quaddeldurchmesser von ≥ 3 mm, beim Intrakutantest von ≥ 5 mm.

Summary

Skin tests in patients with IgE-mediated immediate-type allergy are performed with the intention to establish a contact between allergens and skin mast cells. The latter carry specific IgE antibodies on their surface. If mast cells get activated, mediators (mainly histamine) are released which induce a visible skin reaction (wheal and erythema).

Skin tests are indicated, if an immediate-type allergic disease is suspected. Systemic anaphylactic reactions at skin testing are very rare. However, it is necessary to take them into account and to provide emergency treatment. Relative contraindications comprise skin diseases in the test area, poor general condition, and insufficiently treated severe asthma. If tests are used, which have a higher risk for a systemic anaphylactic reaction, pregnancy or β -blocker therapy are further contraindications.

Skin test application does not depend on patient age. However, in preschool age tests are reluctantly performed. It is essential to consider the half-life of drugs which may interfere with the test result, and which have to be discontinued early enough before testing. After anaphylactic reactions there may be a refractory period. Therefore, tests should not be done within the first week after such reactions. Skin prick

Trotz bestehender allergischer Reaktionslage können Hauttests negativ sein. Im Fall einer positiven Testreaktion sind durch Bezug auf die Anamnese und gegebenenfalls durch Provokationstests klinisch relevante von irrelevanten Testreaktionen zu unterscheiden. Aus einer klinisch stummen Sensibilisierung ergibt sich in aller Regel keine praktische Konsequenz.

tests are the procedures of first choice, intradermal tests are more sensitive than prick tests. Skin tests are performed at the flexor side of the forearm. As intradermal tests are more inconvenient, testing can also be done at a less susceptible site of the body (upper back).

It is recommended to use standardized test extracts. However, if standardized extracts are not available or do not yield suitable test results, one may switch to other preparations. If the patient shows a positive reaction to a nonstandardized substance, control tests should be performed in healthy subjects in order to exclude an unspecific reaction.

The reaction is read after 15–20 min. Skin tests are regarded as positive if the mean wheal diameter is ≥ 3 mm at the prick test, and ≥ 5 mm at the intradermal test.

Skin test results may be negative although patients are allergic. If a skin test is positive, one will have to distinguish reactions, which are clinically relevant, from those, which are not. History and/or challenge tests help to clarify the relevance of a sensitization. Usually, a clinically irrelevant sensitization does not lead to practical consequences.

Schlüsselwörter

Pricktest – Intrakutantest – Reibtest – Scratch-Test – Prick-zu-Prick-Test – Leitlinie – Allergene – Allergie – Diagnostik – allergische Soforttypreaktion – Typ-I-Reaktion – spezifisches IgE

Key words

Prick test – intradermal test – rub test – scratch test – prick-to-prick test – guideline – allergen – allergy – diagnostics – allergic immediate-type reaction – type I reaction – specific IgE

1. Zielsetzung und Entwicklung der Leitlinie

Die häufigsten durch Immunglobulin E (IgE) vermittelten allergischen Erkrankungen vom Soforttyp sind die allergische Rhinokonjunktivitis, das allergische Asthma bronchiale und anaphylaktische Reaktionen. Auch dem atopischen Ekzem, manchen gastrointestinalen Erkrankungen und bestimmten Formen der Arzneimittelüberempfindlichkeit können IgE-vermittelte allergische Reaktionen zugrunde liegen. Ursächlich sind oft Allergien auf Umweltstoffe, insbesondere auf Pollen, Milben, Tierepithelien, Nahrungsmittel, Naturlatex, Insektengifte und Arzneistoffe. Die Diagnostik basiert auf Anamnese, klinischer Untersuchung, Hauttests, Nachweis spezifischer IgE-Antikörper im Serum und gegebenenfalls Provokationstests. Bislang steht in Deutschland keine Leitlinie zu

Hauttests bei allergischen Soforttypreaktionen zur Verfügung.

Ziel war es, den aktuellen Wissensstand zu einem wesentlichen Instrument in der Diagnostik allergischer Soforttyperkrankungen zusammenzufassen und daraus Empfehlungen für die praktische Anwendung zu erstellen. Diese Leitlinie richtet sich an alle allergologisch tätigen Ärzte, die Hauttests zur Diagnostik allergischer Soforttyperkrankungen (im Folgenden Hauttests genannt) durchführen.

Die vorliegende Leitlinie wurde im Auftrag folgender Fachgesellschaften (in alphabetischer Reihenfolge) erstellt: Ärzteverband Deutscher Allergologen (ÄDA), Berufsverband Deutscher Dermatologen (BVDD), Deutsche Dermatologische Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), Deutsche

Tabelle 1. Einteilung der Evidenzstärke (nach [43])

Evidenzgrad	Evidenz durch
1a	Metaanalyse randomisierter, kontrollierter Studien
1b	Randomisierte, kontrollierte Studie
2a	Gut angelegte, kontrollierte Studie ohne Randomisierung
2b	Gut angelegte, quasi experimentelle Studie
3	Gut angelegte, nicht experimentelle deskriptive Studie (z. B. Vergleichsstudie, Korrelationsstudie, Fall-Kontroll-Studie)
4	Expertenmeinung, Konsensuskonferenz, physiologische Modelle, Fallserien

Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde und Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC), Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP), Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA).

Die Leitlinie ist entsprechend den methodischen Vorgaben zur Entwicklung von Leitlinien für Diagnostik und Therapie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) erstellt worden und entspricht einer S2-Leitlinie. Die für die Erstellung der Leitlinie ausgewertete Literatur wurde mit Evidenzgraden (Tab. 1) versehen. Die publizierten Leitlinien der American Academy of Allergy, Asthma, and Immunology (AAAAI) [7, 36] sowie der European Academy of Allergology and Clinical Immunology (EAACI) [10, 23] zur Durchführung von Hauttests wurden berücksichtigt.

Das Verfahren zur Konsensbildung lief wie folgt ab: Im Frühjahr 2006 wurden durch die Vorstände des ÄDA, der DDG, der DGAKI, der DGHNOKHC, der DGP und der GPA Vertreter für eine Experten-Gruppe benannt. Die Anmeldung als AWMF-Leitlinie erfolgte durch die DGAKI.

Benannt wurden von den jeweiligen Fachgesellschaften:

- DGAKI: PD Dr. Knut Brockow und PD Franziska Ruëff,
- DDG: Prof. Dr. Hans Christian Korting und Prof. Dr. Bernhard Przybilla,
- BVDD: Prof. Dr. Wolfgang Wehrmann,
- ÄDA: Prof. Dr. Wolfgang Czech, Prof. Dr. Thomas Fuchs und PD Dr. Kerstin Jung,
- GPA: Prof. Dr. Carl Peter Bauer und Dr. Armin Grübl,
- DGHNOKHC: Prof. Dr. Ludger Klimek und Dr. Oliver Pfaar,
- DGP: Prof. Dr. Karl-Christian Bergmann und Dr. Horst Müsken.

Es erfolgte eine Literatursuche mittels MEDLINE, wobei nach folgenden Begriffen gesucht wurde: skin prick test/testing, intradermal test/testing, immediate type allergy, scratch test/testing, rub test/

testing, prick-to-prick. Der Entwurf wurde in Konsensuskonferenzen am 13. Oktober 2007 und am 09. April 2008 diskutiert. Diese wurden von PD Dr. Helmut Sitter moderiert und wissenschaftlich begleitet.

Die Leitlinie wird durch Publikationsorgane der allergologischen Fachgesellschaften und in der AWMF-Leitliniensammlung (<http://awmf.org>) veröffentlicht. Anderen Fachverbänden wird die Leitlinie zur Übernahme empfohlen und interessierten Fachzeitschriften zum Nachdruck zur Verfügung gestellt. Eine Überarbeitung der Leitlinie ist 2014 vorgesehen, verantwortlich ist die Erstautorin.

2. Pathophysiologie der Hauttestreaktion

Reaktionen mit den klinischen Symptomen einer Soforttypallergie können allergische oder nicht allergische (z. B. toxische oder pseudo-allergische) Mechanismen zugrunde liegen. Vorwiegend werden allergische Reaktionen vom Soforttyp durch einen IgE-vermittelten Mechanismus ausgelöst. IgE-Antikörper sind zytotrop und werden an IgE-Rezeptoren an der Zellmembran gebunden. Kommt es zur Überbrückung von mindestens zwei auf Mastzellen oder basophilen Granulozyten gebundenen spezifischen IgE-Antikörpern durch ein Allergen, wird eine Mediatorfreisetzung ausgelöst. Mediatoren liegen präformiert intrazellulär vor (z. B. Histamin, Tryptase, Tumornekrosefaktor- α), oder sie werden im Reaktionsablauf neu gebildet (z. B. Prostaglandine, Leukotriene oder Interleukin-4).

Das Prinzip der Hauttests bei IgE-vermittelter Soforttypallergie besteht darin, das Allergen an die in der Dermis vor allem perivaskulär gelagerten Mastzellen heranzubringen. Liegen in der Haut Mastzellen, die spezifische IgE-Antikörper gegen das Testallergen tragen, so kommt es zu deren Aktivierung und Mediatorfreisetzung. Die Mediatoren lösen die sich innerhalb von Minuten entwickelnde Testreaktion aus. Sie entspricht klinisch der durch eine Histamininjektion ausgelösten Lewis-Trias:

- örtliche Rötung durch Vasodilatation,
- dermales Ödem durch Steigerung der Kapillarpermeabilität,
- Umgebungserthem durch Axonreflex.

Klinisch sichtbar sind Rötung (Erythem) und Quaddel (Urtika). Das Maximum der Histaminreaktion tritt innerhalb von 15 min auf [22]. Allergeninduzierte Reaktionen haben ihr Maximum nach 15–20 min. Die Rückbildung erfolgt meist innerhalb von 1–2 h. Einige Stunden später können verzögerte Soforttypreaktionen auftreten, die als Quaddel oder als Erythem imponieren. Weiter sind Spättypreaktionen möglich, die sich innerhalb von Stunden bis wenige Tage nach dem Test z. B. als gerötete Papel oder Ekzem zeigen.

3. Indikationen

Der Verdacht auf eine allergische Erkrankung vom Soforttyp ergibt sich aus der Anamnese und dem klinischen Bild. Hauttests können einen Hinweis auf eine IgE-vermittelte Sensibilisierung geben, der Nachweis spezifischer IgE-Antikörper erfolgt durch In-vitro-Tests [71].

Auch zur Erfassung einer atopischen Diathese durch den Nachweis von Soforttypsensibilisierungen gegenüber verbreiteten Aeroallergenen ist der Test geeignet. Bei der Abklärung vermutlich pseudo-allergischer Reaktionen sollte auf Hauttests nicht verzichtet werden, da in Einzelfällen doch ein immunologischer Mechanismus möglich ist.

4. Kontraindikationen

Bei der Hauttestung handelt es sich um eine diagnostische Allergenexposition, somit um einen dermalen Provokationstest. Die Kontraindikationen ergeben sich wesentlich durch das Risiko des Auftretens von anaphylaktischen Reaktionen [8, 44, 45, 70]. Zwar sind schwere Reaktionen bei Hauttests insgesamt sehr selten [70, 81], aber sie können vorkommen, und Todesfälle [6, 44] infolge von Hauttests wurden beschrieben. Allgemeinsymptome entwickeln sich zumeist innerhalb von 10–20 [45] bzw. 30 min [44] nach Allergenkontakt, können aber auch später auftreten. Von einer erhöhten Gefährdung ist insbesondere auszugehen bei

- sehr schweren anaphylaktischen Reaktionen in der Anamnese,
- bedeutsamen Beschwerden zum Testzeitpunkt, vor allem Asthma bronchiale [44],
- Allergenkontakt kurz vor dem Test [45],
- Test mit hochkonzentrierten Allergenen [21],
- Intrakutantests [44],
- Test mit nativen Allergenen [20, 59],
- Behandlung mit β -Blockern [36].

Die im Einzelnen zu beachtenden Kontraindikationen gehen aus Tabelle 2 hervor. Bestehen Kontraindikationen oder erscheint aus anderen Gründen ein Hauttest nicht zumutbar, sollten zunächst In-vitro-Tests vorgenommen werden, sofern für das betreffende Allergen verfügbar. Es ist im Einzelfall zu prüfen, ob danach noch Hauttests erforderlich sind. Ist ein Hauttest trotz Kontraindikationen angezeigt, so ist dies zu begründen und in der Patientenakte zu dokumentieren.

5. Technischer Ablauf

5.1 Voraussetzungen

Vor einem Hauttest sind eine eingehende allergologische Anamnese zu erheben und eine dem jeweiligen Krankheitsbild angepasste klinische Untersuchung durchzuführen. Die sich daraus ergebende Verdachtsdiagnose ist zu dokumentieren. Es ist zu entscheiden, welche Hauttests erforderlich sind. Weiter

ist zu prüfen, ob Kontraindikationen vorliegen. Die Eignung des Patienten zum Hauttest ist vor jeder Testung festzustellen.

Der Patient oder gegebenenfalls seine Sorgeberechtigten ist bzw. sind über Art und Ablauf der Tests, über die zu erwartenden Reaktionen und die in Einzelfällen möglichen systemischen Symptome zu informieren. Die Aufklärung sollte dokumentiert werden. Bei erhöhtem Risiko von Allgemeinreaktionen wird eine schriftliche Einverständniserklärung des Patienten bzw. der Sorgeberechtigten empfohlen.

Wenn anamnestisch sehr schwere anaphylaktische Symptome aufgetreten sind und In-vitro-Verfahren nicht weiterführend waren, so wird der Test mit den verdächtigen Allergenen vorzugsweise unter stationärer Überwachung vorgenommen; in Einzelfällen kann Notfallbereitschaft angezeigt sein. Durch einen Schwellentest – Verdünnung der Testlösung und schrittweise Tests mit ansteigenden Allergenkonzentrationen – kann das Risiko einer Allgemeinreaktion weiter gesenkt werden.

Tabelle 2. Kontraindikationen des Hauttests

- Hautkrankheit im Testfeld
- Deutlich beeinträchtigter Allgemeinzustand
- Instabiles oder therapeutisch nicht adäquat eingestelltes Asthma bronchiale
- Bei Tests, die mit dem erhöhten Risiko einer systemischen Reaktion behaftet sind: Behandlung mit β -Blockern^a
- Schwangerschaft^a

^aAusnahme: Vom Testresultat hängt eine wichtige therapeutische Entscheidung ab, und eine systemische anaphylaktische Reaktion ist aufgrund der Gesamtumstände mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht zu erwarten.

Tabelle 3. Notfallausrüstung zur Behandlung systemischer Reaktionen (modifiziert nach [73])

- Stethoskop, Blutdruckmessgerät
- Stauschlauch, Spritzen, Venenverweilkanülen, Infusionsbesteck
- Sauerstoff mit Maske/Brille
- Guedel-Tubus, Beatmungsbeutel, Absaugvorrichtung, Intubationsbesteck und -tuben
- Injektionsnadeln
- Adrenalin zur Injektion
- H₁- und H₂-Antihistaminika zur intravenösen Injektion
- Infusionslösungen (physiologische NaCl-/Elektrolytlösungen, kolloidale Lösungen)
- Glukokortikosteroide zur intravenösen Injektion
- Bronchodilatator (rasch wirksames β_2 -Mimetikum zur Inhalation)
- Automatischer externer Defibrillator (nicht in der Pädiatrie)

Tabelle 4. Beeinflussung von Soforttypreaktionen durch Arzneistoffe (nach [18, 40, 47, 82])

Arzneistoff	Unterdrückung ^a	Absetzen vor Test
Antihistaminika		
H ₁ -Blocker	+++	> 3 Tage
Länger wirksame H ₁ -Blocker		
— Astemizol	+++	> 8 Wochen
H ₂ -Blocker	Ø/+	Ø
Mastzellstabilisatoren		
Cromoglicinsäure, Nedocromil	Ø	Ø
Ketotifen	+++	> 5 Tage
Glukokortikoide^b		
Topisch > 4 Wochen (im Testareal) [67]	+	> 1 Woche ^c
Inhalativ	Ø	Ø
Systemisch/Kurzzeit		
— < 50 mg/d Prednisolonäquivalent	Ø	> 3 Tage ^d
— > 50 mg/d Prednisolonäquivalent	Ø/(+)	> 1 Woche ^d
Systemisch/Langzeit	(+)	
— < 10 mg/d Prednisolonäquivalent	Ø	Ø
— > 10 mg/d Prednisolonäquivalent	Ø	> 3 Wochen ^d
Broncholytika		
Terbutalin [64]	Ø	Ø
Bambuterol [64]	Ø	Ø
Salmeterol [63]	Ø	Ø
Salbutamol [63]	Ø	Ø
Theophyllin	Ø	Ø
Psychopharmaka		
Trizyklische Antidepressiva (z. B. Imipramin, Amitriptylin, Desipramin)	+++	> 2 Wochen
Neuroleptikum (Promethazin)	++	> 5 Tage
Selektive Serotonin-Wiederaufnahme-Hemmer (z. B. Fluoxetin, Sertralin)	Ø	Ø
β-adrenerge Agonisten [1, 79]	Ø	Ø
Sonstige systemisch angewandte Arzneistoffe		
Leukotrien-Rezeptorantagonisten [16, 32]	Ø	Ø
Ciclosporin A [54]	Ø	Ø
Intravenöse Immunglobuline [50]	+	?

^aUnterdrückung des Hauttests: Ø, keine Hinweise; (+), möglich; +, gering; ++, mittelgradig; +++, stark; ?, unklar
^bDosisangaben für Erwachsene
^cAbhängig von der Wirkstärke des angewandten Präparats und Anwendungsdauer bis zu > 3 Wochen
^dIn einer retrospektiven Studie keine Beeinflussung der Hauttestreagibilität durch 10–60 mg Prednison für zwei oder mehr Jahre [19]

Ein Asthma bronchiale ist vor einem Test optimal einzustellen (FEV₁ [forcierte Einsekundenkapazität] > 70% Sollwert). Bei schlechter Lungenfunktion sollten vor und über 6 h nach der Testung Peak-Flow-Kontrollen vorgenommen werden.

Arzt und Assistenzpersonal müssen im Fall test-induzierter Allgemeinreaktionen in der Lage sein, solche Notfälle adäquat zu behandeln [73]. Die erforderliche medikamentöse und apparative Mindestausrüstung zur Behandlung von anaphylaktischen Reaktionen ist in Tabelle 3 aufgelistet.

5.2 Testzeitpunkt

Wenn Kontraindikationen (Tab. 2) vorliegen, die das Risiko einer anaphylaktischen Reaktion erhöhen können, ist abzuwarten bzw. der Patient zu behandeln, bis der Test vorgenommen werden kann. Die Auswaschphase von Arzneistoffen, die die Hautreaktivität hemmen (Tab. 4), ist zu beachten.

Bei der Diagnostik anaphylaktischer Reaktionen, z. B. durch Insektenstiche, Nahrungsmittel oder Arzneimittel, ist zu beachten, dass Tests nicht innerhalb einer möglichen Refraktärperiode nach dem letzten akuten Ereignis stattfinden sollten [28]. Es wird empfohlen, frühestens eine Woche nach einem akuten Ereignis zu testen und den Test dann nochmals etwa drei bis vier Wochen nach dem Ereignis zu wiederholen, falls das Ergebnis des ersten Tests zweifelhaft ist. Bei inhalativen allergischen Beschwerden kann grundsätzlich auch bei leichten bis mittelschweren aktuellen Beschwerden getestet werden.

Hauttests können unabhängig vom Lebensalter des Patienten, also auch bei Säuglingen und Kleinkindern, durchgeführt werden. Zwar gibt es Hinweise, dass die Hauttestreaktivität bei Säuglingen und Kleinkindern [78] sowie älteren Patienten geringer als bei Erwachsenen in mittlerem Lebensalter ist [39, 78], verwertbar sind die Hauttests aber dennoch.

5.3 Einflüsse auf Hauttestreaktionen

Die Wirkung systemisch oder topisch am Testort angewandter Arzneimittel, die Hauttestreaktionen vom Soforttyp inhibieren können, ist zu beachten (Tab. 4). Zu der möglichen Beeinflussung von Hauttests durch Arzneistoffe ist festzustellen, dass vielfach formale Studien fehlen, somit keine eindeutige Evidenzlage besteht und daher die in Tabelle 4 gegebenen Empfehlungen nur Anhaltspunkte sind.

Grundsätzlich sollen Arzneimittel, die Testreaktionen unterdrücken können, abgesetzt werden; nach Abklingen ihrer Wirkung wird zu einem späteren Zeitpunkt getestet. Im Einzelfall kann es allerdings erforderlich sein, Tests trotz Anwendung solcher Arzneimittel durchzuführen. Falls hierbei eindeutige Soforttypreaktionen auf die Histaminkontrolle auf-

treten, so sind auch die Reaktionen auf die Allergenextrakte verwertbar [14]. Falls es sich um Arzneistoffe handelt, die eine mastzellstabilisierende Wirkung haben, ist eine positive Histaminkontrolle kein Beleg für die Verlässlichkeit des Tests. Ist die Histaminkontrolle negativ, so sind die Tests zu einem späteren Zeitpunkt zu wiederholen.

Zwar inhibieren topische Glukokortikosteroide die Hauttestreaktivität erst nach mehrwöchiger Anwendung [66], jedoch erfolgt eine solche Behandlung nur bei Krankheitserscheinungen im Testfeld, die ihrerseits bereits ein Testhindernis darstellen.

Die Anwendung eines Oberflächenanästhetikums (z. B. EMLA[®]; Wirkstoffe: Lidocain und Prilocain) kann zu einer Abschwächung der Testreaktion führen, wobei dies vor allem für das Erythem, weniger für die Quaddelbildung zutrifft [66, 77]. Andere Autoren sahen keine bedeutsame Änderung der Hauttestergebnisse durch eine Vorbehandlung mit EMLA[®] [3].

Es ist davon auszugehen, dass die Hauttestreaktivität auch durch Faktoren wie z. B. die psychische Befindlichkeit beeinflusst werden kann [84]. Systematische Untersuchungen zum Effekt anderer möglicher modifizierender Faktoren, z. B. Ernährung, Nahrungsergänzungsmittel, pflanzliche Medikamente, Hormone oder Infekte, fehlen.

5.4 Testort

Die Pricktests werden an der Volarseite der Unterarme durchgeführt, ersatzweise kann an der Haut des oberen Rückens getestet werden. Für den Intrakutantest ist der Rücken zu bevorzugen, da das Schmerzempfinden dort geringer ausgeprägt ist. Dabei ist zu beachten, dass der Durchmesser der Hauttestreaktionen am Rücken größer ausfällt als am Unterarm [55, 75]. Weiter sind die Reaktionen am Rücken im oberen Drittel kleiner als im unteren Drittel [56].

Der Testort wird mit einem Stift so markiert, dass die einzelnen Reaktionen bei Ablesung der jeweiligen Testzubereitung eindeutig zuzuordnen sind. Der Abstand zwischen den einzelnen Testorten sollte ausreichend sein [7, 42]. Bei zu geringem Abstand können ausgeprägte Testreaktionen zu falsch positiven Ergebnissen in der Umgebung führen bzw. nah benachbarte, ineinanderlaufende Reaktionen nicht mehr eindeutig ablesbar sein.

Wenn die Haut mit Externa behandelt worden ist, kann es zu einem Verlaufen der Testlösungen kommen, so dass diese vor dem Test nicht verwendet werden sollen bzw. gegebenenfalls abgewischt werden müssen.

5.5 Testvorgang

Der Test selbst erfolgt zügig, um weitgehend gleiche Ableszeitpunkte für die Einzeltests zu gewährleisten. Von Testbeginn bis zur Ablesung der Testreaktionen

nach 15–20 min bleibt der Patient im Aufsichtsbereich des Arztes, mit der Maßgabe, bei Auftreten über den Testort hinausreichender Symptome unverzüglich Bescheid zu geben. Ist die Erfassung von verzögerten Reaktionen oder Spättypreaktionen diagnostisch erforderlich, so wird der Patient zu diesen Ablesungen wieder einbestellt; auf eine zuverlässige Markierung der Testorte ist dann zu achten. Im Übrigen wird der Patient darüber informiert, dass später aufgetretene Reaktionen bei Wiedervorstellung berichtet werden sollen. Sind aufgrund der Anzahl der zu testenden Allergene mehrere Sitzungen erforderlich und traten bei der vorhergehenden Testung Reaktionen im Testfeld auf, so sollte das Intervall bis zum nächsten Test etwa zwei Tage betragen. Falls der vorangehende Hauttest unauffällig war, kann bereits nach einem Tag weiter getestet werden.

6. Methoden

6.1 Pricktest

Ein Tropfen der Testlösung wird mit einer Pipette oder einem anderen Applikator auf die Haut aufgebracht. Durch den Tropfen hindurch wird die Haut oberflächlich angestochen, eine Blutung sollte dabei nicht auftreten.

Es wird empfohlen, den Pricktest mit einer speziellen Lanzette mit 1 mm Spitzenlänge auszuführen („Puncture-Test“). Die Nadel wird mit leichtem Druck durch die Testlösung hindurch kurz senkrecht in die Haut gedrückt. Vorteile dieses Vorgehens sind eine geringere Traumatisierung und bessere Reproduzierbarkeit im Vergleich zum Pricktest, der mit einer Blutlanzette durchgeführt wird [61].

Eine Variante des Pricktests wird mit Blutlanzetten aus Metall mit langer Spitze vorgenommen. Mit der Lanzette wird die Haut durch den Tropfen hindurch in einem Winkel von etwa 45° angestochen und kurz angehoben. Verschiedene Lanzettentypen aus Metall erbrachten annähernd gleiche Ergebnisse [2, 69]; in einer anderen Untersuchung zeigte sich in Abhängigkeit von der Länge der Nadelspitze ein größerer Durchmesser der Histaminquaddel bei größerer Traumatisierung der Haut [56]. Plastiklanzetten [9] und Lanzetten mit einem bürstenartigen Kopf [12] erbringen schlechter reproduzierbare Ergebnisse.

In den Händen geübter Untersucher sind der Pricktest mit einer Blutlanzette und der Pricktest mit einer speziellen Pricktestnadel („Puncture-Test“) als gleichwertig anzusehen [61]. Insgesamt ist davon auszugehen, dass die Art der verwendeten Nadel die Technik des Hauttests und die Testergebnisse beeinflusst [7].

Grundsätzlich wird empfohlen, für die Testung jedes einzelnen Allergens einer Pricktestreihe bei einem Patienten eine neue Lanzette zu verwenden [65]. Zwar wird vielfach in der klinischen Routine

für eine ganze Prickserie an einem Patienten nur eine Lanzette verwendet. Es wird dazu auch die Auffassung vertreten, dass ein Abwischen der Lanzette mit einem Tupfer unter festem Druck nach jedem einzelnen Test ausreichend sei. Es besteht aber bei Testung mit nur einer Lanzette das Risiko der Allergenverschleppung. Dieser Verdacht muss dann geäußert werden, wenn nach einer ausgeprägten Reaktion eine oder mehrere schwächere Reaktionen auftreten. Hier wird dann gegebenenfalls eine Wiederholung einzelner Tests erforderlich.

Pricktests können auch als „Multitests“ durchgeführt werden. Dabei wird ein kommerziell erhältlicher Stempel mit allergenbeschichteten Testnadeln kurz in die Haut gedrückt. Sensitivität und Reproduzierbarkeit derartiger Tests erwiesen sich in einer Studie als schlecht [2], in anderen war die Reproduzierbarkeit gut [5, 25]. Die Sensitivität von Pricktests mit allergenbeschichteten Nadeln war gut [13, 38].

Aufgrund der guten Reproduzierbarkeit der Testergebnisse, des geringen Risikos systemischer Reaktionen und einer günstigen Korrelation mit der klinischen Reagibilität ist der Pricktest als Hauttestmethode der ersten Wahl anzusehen [7, 17, 47].

6.2 Intrakutantest (Intradermaltest)

Die Testlösung wird in eine sterile Tuberkulinspritze aufgezogen, mit einer 21er Kanüle werden 0,02–0,05 ml davon streng intrakutan injiziert. Mit dem injizierten Volumen soll an der Hautoberfläche eine im Durchmesser etwa 3 mm große Quaddel gesetzt werden. Die Testlösung muss steril und zur intrakutanen Anwendung geeignet sein.

Für jeden einzelnen Test an einem Patienten müssen eine neue Spritze und eine neue Kanüle verwendet werden. Ein Wechsel der Kanüle allein ist nicht ausreichend, da es bei der Injektion zu einem Zurücklaufen der Flüssigkeit und damit zu einer Kontamination der Spritze kommen kann [33, 41, 46].

Einige Untersuchungen haben für Prick- und Intrakutantests eine gleich gute Sensitivität gezeigt, sofern für den Pricktest ausreichend hohe Testkonzentrationen verwendet wurden [26, 35]. Allerdings konnten in anderen Studien im Pricktest nicht erfassbare Sensibilisierungen mit dem Intrakutantest nachgewiesen werden [52, 83] bzw. der Durchmesser der Hauttestreaktionen war im Intrakutantest größer [34].

Somit ist der Vorteil des Intrakutantests gegenüber dem Pricktest eine höhere Sensitivität, Nachteile sind Schmerzhaftigkeit, höherer technischer und zeitlicher Aufwand und ein höheres Risiko systemischer Reaktionen [44].

6.3 Scratch-Test

Zum Einbringen des Allergens in die Haut des Unterarms wird eine etwa 5 mm lange oberflächliche,

nicht blutende Skarifikation gesetzt und die Testlösung danach aufgetropft. Beim „Scratch-Chamber-Test“ wird das Testareal anschließend für 20 min von einer Testkammer bedeckt. Die Ergebnisse sind sehr von der individuellen Geschicklichkeit des Untersuchers abhängig und damit schlecht standardisierbar und reproduzierbar. Von Nachteil sind häufig unspezifische oder schwer interpretierbare Reaktionen aufgrund der im Vergleich zum Pricktest größeren mechanischen Irritation [15], auch ist das Risiko systemischer Reaktionen erhöht [80]. Belege für eine höhere Sensitivität des „Scratch-Chamber-Tests“ bei der Testung von Aeroallergenen fanden sich nicht [60].

6.4 Reibtest

Beim Reibtest wird zumeist natives Material unter Ausübung leichten Druckes mehrmals (zumeist zehnmal) auf einem etwa 5 × 5 cm großen Areal in die Haut gerieben [29]. Der Test ist auch zur Diagnose einer Kontakturtikaria geeignet. Bei Fehlen einer Reaktion am üblichen Testort (zumeist Unterarminnenseite) kann er manchmal in früher erkrankten Arealen (beispielsweise Handrücken) positiv ausfallen. Vorteile des Reibtests sind die geringe Belastung des Patienten und die hohe Spezifität, Nachteil ist eine geringe Sensitivität.

6.5 Epikutantest mit Sofortablesung

Üblicherweise wird beim Epikutantest das Testmaterial 24–48 h belassen [76]. Beim Epikutantest mit Sofortablesung wird das Testmaterial offen oder unter einer gebräuchlichen Epikutantestkammer okklusiv für 20 min auf die Haut aufgebracht und danach entfernt. Die Methode erlaubt Tests mit unterschiedlichem, auch wenig oder nicht aufbereitetem Material, z. B. Flüssigkeiten, Salbenzubereitungen oder festen Gegenständen. Epikutantests mit Sofortablesung sollten vor allem dann vor einem Pricktest durchgeführt werden, wenn schwere Reaktionen auf ein Allergen aufgetreten sind, das in Ermangelung standardisierter Testextrakte nativ getestet werden muss [21].

7. Testmaterial

7.1 Kommerziell erhältliche Testsubstanzen

Kommerzielle Testextrakte von zahlreichen Allergenen werden von verschiedenen Herstellern angeboten. Zwischen den Produkten einzelner Hersteller können deutliche Unterschiede hinsichtlich der Auslösung von Testreaktionen bestehen. Die Standardisierung von Allergenlösungen wird meist in Bezug auf eine 1%ige oder eine 0,1%ige Histaminlösung vorgenommen. Eine zehnfach höhere Konzentration von Histamin oder Allergen erhöht den Quaddeldurchmesser etwa um den Faktor 1,5 [24], entsprechend werden Testreaktionen mit in Bezug auf eine

0,1%ige Histaminlösung standardisierten Allergenkonzentrationen im Durchschnitt stärker ausfallen, als wenn der Bezug auf eine 1%ige Histaminlösung erfolgt.

Die Zusammensetzung und Standardisierung der Testlösungen sind entscheidend für die Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit der Testergebnisse. Es sind vorzugsweise qualitativ und quantitativ immunchemisch sowie biologisch standardisierte Extrakte zu verwenden [7, 48]. Zumeist handelt es sich um wässrige Lösungen, daneben sind vor Gebrauch zu rekonstituierende Lyophilisate erhältlich. Die Allergenkonzentration von Lösungen für den Intrakutantest liegt üblicherweise um den Faktor 100–1.000 niedriger als bei Pricktestlösungen [7], je nach Allergen kann der Verdünnungsfaktor zwischen 1:10 und bis zu 1:30.000 [24, 34, 35] betragen.

Die Testsubstanzen müssen im Kühlschrank bei einer Temperatur von 2–8 °C und einer optimalen mittleren Temperatur von 4 °C aufbewahrt werden. Sowohl eine zu warme Lagerung wie ein Einfrieren der Testsubstanzen führen zu einem Verlust der allergenen Potenz [57]. Aber auch bei korrekter Lagerung kommt es im Laufe der Zeit zu einer Minderung der biologischen Aktivität [82]. Die Verfallsdaten der Testlösungen sind zu beachten.

Insbesondere die Ergebnisse von Tests mit selteneren Allergenen sowie instabilen Allergenen (z. B. viele Nahrungsmittelallergene) sind kritisch zu werten. Auf Tests mit kommerziellen Extrakten sollte jedoch nicht grundsätzlich verzichtet werden, da diese einfacher zu handhaben sind.

Es hat sich bewährt, für bestimmte Fragestellungen feste Testreihen zusammenzustellen. Die Auswahl von standardmäßig zu testenden Aeroallergenen muss regionale Gegebenheiten berücksichtigen. Ein Vorschlag für eine Standardreihe zur Basisdiagnostik bei Patienten mit Soforttypreaktionen oder anderen dem atopischen Formenkreis zuzuordnenden Erkrankungen findet sich in Tabelle 5, eine Nahrungsmittelstandardreihe in Tabelle 6. Angesichts der engen Beziehungen zwischen allergischen Reaktionen auf Nahrungsmittel und auf Aeroallergene sind bei Verdacht auf eine Nahrungsmittelüberempfindlichkeit Aeroallergene stets mitzutesten. Tests mit Standardreihen werden unter Berücksichtigung der Anamnese fallweise durch Testung von zusätzlichen Testblöcken oder von Einzelallergenen ergänzt.

Eine Standardreihe für Kinder ist in Tabelle 7 dargestellt. Je nach Anamnese können Allergene weggelassen oder zusätzlich getestet werden. Bei jüngeren Kindern wird im Allgemeinen nur mit einigen wenigen, gezielt ausgewählten Allergenen getestet; Intrakutantests sind bei Kindern zu vermeiden. Jugendliche können dagegen schon mit der Standardreihe für Erwachsene getestet werden.

Tabelle 5. Klinisch wichtige Aeroallergene^a für den Hauttest bei Erwachsenen

Pollen	— Beifuß ^b
	— Birke ^b
	— Erle ^b
	— Esche
	— Gräser ^b
	— Hasel ^b
	— Olive ^b
	— <i>Parietaria</i> (Glaskraut) ^b
	— Platane ^b
	— Ragweed (Beifußambrosie) ^b
	— Wegerich
	— Zypresse ^b
	Schimmelpilze
— <i>Aspergillus fumigatus</i> ^b	
— <i>Cladosporium herbarum</i> ^b	
Milben, Epithelien und anderes	— <i>Dermatophagoides farinae</i> ^b
	— <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> ^b
	— Hundehaare/-schuppen ^b
	— Katzenhaare/-schuppen ^b
	— Naturlatex
	— <i>Acarus siro</i>
	— <i>Lepidoglyphus destructor</i>
— <i>Tyrophagus putrescentiae</i>	
Kontrollen	— NaCl 0,9%
	— Histamindihydrochlorid 1,0%

^aDie Auswahl von standardmäßig zu testenden Allergenen des Außenbereichs hängt von regionalen Gegebenheiten ab. Weiter können je nach Anamnese vorwiegend im Innen- bzw. Außenbereich vorkommende Allergene teilweise oder ganz ausgelassen werden. Weitere Testreihen bedeutsamer Aeroallergene (nach Anamnese zu testen): weitere Tierallergene, Vorratsmilben, Schimmelpilze, Kräuter- und Baumpollen, Gartenblumen
^bEuropäische Standardserie [30]

7.2 Selbst zubereitete Testsubstanzen

Zunächst sollten immer Tests mit standardisierten oder, falls nicht verfügbar, kommerziell erhältlichen nicht standardisierten Extrakten vorgenommen werden. Tests mit selbst aufbereitetem oder nativem Material werden nur dann vorgenommen, wenn kommerzielle Allergenzubereitungen für den Hauttest und In-vitro-Tests nicht verfügbar sind bzw. die Test mit ihnen nicht zu einem diagnostisch verwertbaren Ergebnis geführt haben. Weiter soll auf nicht selbst zubereitete Testsubstanzen nur dann ausgewichen werden, wenn vom Ergebnis des Hauttests eine wichtige diagnostische Zuordnung oder eine therapeutische Entscheidung abhängt.

Von zahlreichen Allergenen sind keine Testzubereitungen auf dem Markt. Besonders gegen Nahrungsmittelallergene ist mit den verfügbaren kom-

Tabelle 6. Nahrungsmittelstandardreihe (Erwachsene)

— Apfel
— Banane
— Erdnuss
— Forelle
— Haselnuss
— Hühnerrei
— Hühnerfleisch
— Kabeljau
— Kartoffel
— Kuhmilch
— Reiskorn
— Rindfleisch
— Roggenmehl
— Schweinefleisch
— Sellerie
— Sojabohne
— Tomate
— Weizenmehl

Kontrollen

- NaCl 0,9%
- Histamindihydrochlorid 1,0%

Weitere Testreihen von bedeutsamen Nahrungsmittelallergenen (nach Anamnese zu testen): Backwaren, Ei, Gemüse, Genussmittel, Gewürze und Kräuter, Fische und Meeresfrüchte, Früchte, Milch, Nüsse und Saaten

merziellen Zubereitungen eine Sensibilisierung nicht immer nachweisbar. Dann empfiehlt sich eine Testung mit nativem Material, bei der dann oft doch eine Reaktion im Hauttest erzeugt werden kann [68, 74]. Bei solchen Tests ist Folgendes zu berücksichtigen:

- Die geeigneten Testkonzentrationen sind im Allgemeinen unbekannt. Zur Vermeidung von überschießenden örtlichen sowie von Allgemeinreaktionen sind, insbesondere bei schweren Reaktionen in der Anamnese oder bei Tests mit potenten Allergenen, Schwellentests mit ansteigenden Allergenkonzentrationen angezeigt.
- Bei Auftreten einer Reaktion sind zur Überprüfung der Spezifität Kontrolltests an weiteren Personen erforderlich, die darüber aufgeklärt werden müssen und deren Einverständnis einzuholen ist. Sind solche Kontrolltests nicht möglich, so ist der diagnostische Wert der Hauttestreaktion unklar; auf solche Tests ist daher gegebenenfalls von vornherein zu verzichten.
- Für Intrakutantests können nur sterilisierte und pyrogenfreie Zubereitungen verwendet werden.

Von manchen Arzneimitteln existieren sterile Lösungen zur intravenösen Gabe, die zur Hauttestung eingesetzt werden können.

- Insbesondere bei Intrakutantests mit nicht standardisiertem Material ist das Risiko der testinduzierten Sensibilisierung zu berücksichtigen. Zumindest im Tierexperiment wird die intrakutane Zufuhr von Allergenen genutzt, um bei Versuchstieren eine Sensibilisierung zu erzeugen [27, 49]. Kontrolltests an anderen Personen sind mit solchen Substanzen nicht möglich.
- Mit Suspensionen oder stark gefärbten Lösungen können keine Intrakutantests vorgenommen werden. Das Risiko persistierender Pigmentierungen durch farbstoffhaltiges Testmaterial ist auch bei anderen Testformen zu berücksichtigen.
- Mit Stoffen, von denen in der angewandten Menge bzw. Konzentration eine systemische oder örtliche bedeutsame toxische Wirkung zu erwarten ist, kann nicht getestet werden.
- Gemäß der 15. Novelle des Arzneimittelgesetzes § 2 Abs. 1 handelt es sich bei Testsubstanzen für den Hauttest um Arzneimittel. Die sich daraus ergebenden Folgerungen sind in den einzelnen Bundesländern unterschiedlich geregelt.

Flüssige Allergenträger, beispielsweise Getränke, Injektionslösungen oder Sperma, sind für Hauttests nach gegebenenfalls erforderlicher Verdünnung unmittelbar geeignet. Aus flüssigkeitshaltigen Gegenständen wie z. B. Früchten oder Fleisch kann durch Auspressen oder Pürieren Flüssigkeit gewonnen werden. „Trockenes“ festes Material wird zunächst mechanisch zerkleinert, anschließend in geeigneter Flüssigkeit gelöst oder suspendiert. Dazu dient zu meist physiologische Kochsalzlösung oder Pufferlösung, bei fettreichem Ausgangsprodukt auch Ethanol, Azeton oder Olivenöl. Bei geringer Löslichkeit des Ausgangsmaterials kann eine längerfristige Inkubation (z. B. über Nacht) mit der Lösungsflüssigkeit zweckmäßig sein. Durch Dialysieren oder Zentrifugieren können unterschiedliche Fraktionen flüssigen Testmaterials gewonnen werden. Bei Tests mit selbst präpariertem, nativem Material ist es wichtig, das Vorgehen bei Zubereitung und Anwendung genau zu dokumentieren. Dabei sind, soweit möglich, quantitative Angaben zu machen, beispielsweise über die Relation von Material zu Extraktionsflüssigkeit, Inkubationszeiten oder Verdünnungsreihen.

Beim „Prick-zu-Prick-Test“ wird mit der Lanzette in das allergenhaltige, nicht aufbereitete Material, meist ein Nahrungsmittel, gestochen und anschließend mit dieser Lanzette ein Pricktest vorgenommen. Spuren des Materials, die an der Lanzettenspitze haften, können eine Testreaktion auslösen. Der Prick-zu-Prick-Test wird vor allem in

der Diagnostik der Nahrungsmittelallergie angewendet [11, 31].

7.3 Kontrollen

Zur Vermeidung grundsätzlicher Fehlinterpretationen sind stets dem gewählten Testverfahren entsprechende Kontrolltests durchzuführen: Ab dem Kleinkindalter wird mit der 1%igen Histaminlösung ein Quaddeldurchmesser von ≥ 3 mm von fast allen Personen erreicht [53, 78]. Als Positivkontrolle wird im Pricktest daher 1,0%iges, im Intrakutantest 0,01%iges Histamindihydrochlorid mitgeführt [7]. Dabei ist zu beachten, dass mit der Histaminkontrolle nur eine Wirkung auf die Gefäße, nicht aber die Freisetzung von Mastzellmediatoren selbst überprüft wird, d. h., eine auf einer „Mastzellstabilisierung“ oder einer anders verursachten Areaktivität von Mastzellen beruhende verminderte Reagibilität wird nicht erfasst.

Als Negativkontrolle wird physiologische Kochsalzlösung verwendet. Enthält der kommerzielle Allergenextrakt Hilfsstoffe (z. B. Phenol zur Konservierung), so soll auch die Negativkontrolle diesen Hilfsstoff in gleicher Konzentration enthalten.

Beim Reibtest wird inertes Material, das dem Testmaterial hinsichtlich der Konsistenz weitgehend entspricht, z. B. ein mit physiologischer Kochsalzlösung getränkter Tupfer, mit vergleichbarer Intensität und Dauer auf der Haut gerieben.

8. Ablesung und Dokumentation der Testreaktionen

Die Ablesung der Sofortreaktion erfolgt nach 15–20 min [7, 82]; auf der Haut verbliebenes Testmaterial wird vorher abgetupft. Die Ergebnisse bei sofortigem Entfernen der Extrakte (z. B. bei unruhigem Kind) sind vergleichbar mit solchen, bei denen die Testlösung nicht abgewischt wurde [62].

Erfasst werden bei der Ablesung Erythem und Quaddel; Letztere kann durch leichtes Spannen der Haut besser sichtbar gemacht werden.

Es gibt verschiedene Methoden, die Testreaktion zu dokumentieren. Als positive Testreaktion gilt beim Pricktest ein mittlerer Quaddeldurchmesser von ≥ 3 mm oder eine Quaddelfläche von ≥ 9 mm² [23], beim Intrakutantest ein Quaddeldurchmesser von ≥ 5 mm [23, 58]. Dieser wird ermittelt durch die Summe aus dem größten Durchmesser und dem größten hierzu senkrechten Durchmesser (in Millimetern) geteilt durch zwei. Für wissenschaftliche Zwecke sind planimetrische Verfahren angezeigt. Für Arzneistoffe wurden für die Ablesung der Intrakutantestreaktion andere Kriterien zugrunde gelegt [10]: Erst wenn der Durchmesser der beim Test gesetzten Quaddel um 3 mm zunimmt und eine Rötung sichtbar ist, gilt die Testreaktion als positiv.

Tabelle 7. Klinisch wichtige Allergene für den Hauttest^a bei Kindern

Pollen	— Lieschgras — Birke — Beifuß — Ragweed (Beifußbambrosie)
Schimmelpilze	— <i>Aspergillus fumigatus</i> — <i>Alternaria alternata</i> — <i>Cladosporium herbarum</i> — <i>Penicillium notatum</i>
Milben, Epithelien, Verschiedenes	— <i>Dermatophagoides pteronyssinus</i> — <i>Dermatophagoides farinae</i> — Hundehaare/-schuppen — Katzenhaare/-schuppen — Pferdehaare/-schuppen
Nahrungsmittel	— Erdnuss — Hühnerei — Kuhmilch — Sojabohne — Weizenmehl — Haselnuss — Kabeljau
Kontrollen	— NaCl 0,9% — Histamindihydrochlorid 1,0%

^aDie in der Tabelle halbfett hervorgehobenen Allergene stellen einen Vorschlag für eine Standardreihe bei Kindern dar, bei der je nach individueller Anamnese Allergene weggelassen werden können bzw. umgekehrt die anderen aufgeführten bzw. gezielt noch weitere verdächtige Allergene getestet werden.

Am exaktesten ist die metrische Dokumentation des Quaddeldurchmessers, die als Standard zur Dokumentation der Testreaktionen empfohlen wird. Wenn die Hauttestreaktionen mittels eines Bewertungsschemas abgelesen werden, muss dessen Definition aus der Befunddokumentation hervorgehen. In der Praxis hat sich das in Tabelle 8 gezeigte Bewertungsschema für Prick- und Intrakutantestreaktionen bewährt (modifiziert nach [72]). Nachteil einer semiquantitativen Ablesung ist eine schlechte Übereinstimmung der Ergebnisse unterschiedlicher Untersucher [51].

Da die individuelle Reagibilität auf Histamin sehr unterschiedlich ist, kann eine Bewertung der Testreaktionen in Relation zur Histaminquaddel nicht empfohlen werden. So fallen bei Kleinkindern die Quaddelgrößen auf Histamin kleiner aus, auf Haut dunkel pigmentierter Personen dagegen größer [7]. Bei manchen Patienten, vor allem solchen mit schwereren atopischen Erkrankungen, ist das Erythem einer Testreaktion nur schwach ausgeprägt oder fehlt vollständig (Korrelat zum „weißen Dermographismus“), insbesondere ist die Dosis-

Tabelle 8. Semiquantitatives Bewertungsschema von Prick- und Intradermaltest anhand des mittleren Quaddeldurchmessers (modifiziert nach [72])

Beurteilung ^a	Prick (mm Ø)	Intradermal (mm Ø)
Ø	0	0
(+)	< 3	< 5
+	≥ 3 bis < 4	≥ 5 bis < 8
++	≥ 4 bis < 5	≥ 8 bis < 11
+++	≥ 5 bis < 6	≥ 11 bis < 15
++++	≥ 6	≥ 15

^aBeurteilung des Ergebnisses: Ø, negativ; (+), fraglich positive Reaktion; +, ++, +++, +++++, ein- bis vierfach positive Reaktion

Wirkungs-Kurve individuellen Schwankungen unterworfen.

Sämtliche Testergebnisse werden in einem Befundbogen notiert. Name des Patienten, Name und Praxis- bzw. Klinikadresse des Untersuchers, Datum der Untersuchung und Ableszeitpunkt sind zu dokumentieren. Aus dem Befundbogen sollen weiter die verwendeten Testextrakte (Hersteller), die Methode und das Beurteilungsschema der Ablesung hervorgehen. Auch alle negativen Resultate sind eindeutig als solche zu verzeichnen.

Üblicherweise erfolgt nur eine Ablesung nach 15–20 min (Sofortablesung). Zur Erfassung von verzögerten Reaktionen oder Spätreaktionen werden bei entsprechender Fragestellung weitere Ablesungen nach etwa 6–8, 24 und 48 h, gegebenenfalls auch noch später, vorgenommen. Im Übrigen sollte der Patient angewiesen werden, verzögerte Reaktionen bei Wiedervorstellung zu berichten. Falls erforderlich, wird der Test dann mit geeigneten Ableszeitpunkten wiederholt. Die Dokumentation von verzögerten Reaktionen erfolgt durch Angabe des größten sowie des größten hierzu senkrechten Durchmessers von Erythem und Induration (in Millimetern) sowie der morphologischen Beschreibung, z. B. Papeln, Bläschen oder Schuppung.

Eine Therapie der Testreaktionen ist meist nicht nötig, da die Symptome Pruritus und Erythem meist rasch wieder abklingen. Nicht hilfreich ist eine topische Anwendung von Glukokortikoiden [37], bei Bedarf können kühlende Gels versucht werden.

9. Beurteilung

Diagnostisch verwertbar sind Testergebnisse nur, wenn auf die Negativkontrolle keine (maximaler Quaddeldurchmesser beim Pricktest < 2 mm), auf die Histaminkontrolle eine eindeutige mindestens 1+-Reaktion (Quaddeldurchmesser beim Pricktest mit mindestens 3 mm, beim Intrakutantest mindestens 5 mm Durchmesser) auftritt.

Wenn gegen ein häufig zu IgE-vermittelten Reaktionen führendes kommerzielles Allergen mindestens eine 1+-Reaktion auftritt, ist damit die IgE-bedingte Auslösung wahrscheinlich. Wenn mit selbst präparierten Zubereitungen getestet wird, ist dies erheblich kritischer zu sehen. Kommt es hier zu einer Reaktion, so sind Kontrolltests an einer ausreichenden Anzahl von Personen erforderlich, um unspezifische (toxische) Reaktionen auszuschließen.

Die klinische Bedeutung von Hauttestreaktionen ist anhand der gegebenenfalls zu ergänzenden Anamnese, des Ergebnisses der Bestimmung spezifischer IgE-Antikörper und anhand von Provokationstests sorgfältig zu überprüfen. Zwar kommt starken Hauttestreaktionen vergleichsweise häufiger eine klinische Relevanz zu als schwächeren Reaktionen [85]. Aufgrund eines großen Quaddeldurchmessers auf die klinische Relevanz zu schließen, ist aber ebenso wenig zulässig, wie eine schwache Testreaktion als irrelevant einzuschätzen.

Wenn spezifische Testreaktionen reproduzierbar, jedoch ohne klinische Relevanz sind, ist hier nicht von „falsch positiven“ Reaktionen, sondern von einer klinisch nicht relevanten Sensibilisierung zu sprechen. Auch verzögerte Reaktionen bei Hauttests sind in ihrer diagnostischen Wertigkeit nicht anders zu beurteilen als Soforttypreaktionen, d. h., sie können nicht ohne Weiteres als klinisch relevant angesehen werden. Im Allergiejpass werden Sensibilisierungen ohne klinische Bedeutung nicht verzeichnet.

Wirklich „falsch positive“ Reaktionen treten bei urtikariellem Dermographismus auf. Urticae an der Teststelle können sich dabei auch erst einige Stunden später einstellen (Urticaria factitia tarda). Typisch sind Reaktionen in (fast) allen Testfeldern, die dann oft auch weitgehend monomorph imponieren. Eine Auswertung eines solchen Tests ist nicht möglich. Eine Wiederholung des Tests nach einigen Wochen erbringt aber nicht selten verwertbare Ergebnisse.

„Falsch positive“ Reaktionen können auch durch technische Fehler, z. B. durch zu geringe Abstände zwischen den Testfeldern oder ungenügendes Abwischen der Lanzette, bedingt sein. Treten Reaktionen auf Allergene trotz negativer Histaminkontrolle auf, so ist die korrekte Durchführung des Tests zweifelhaft. Bei allen widersprüchlichen oder „ungewöhnlichen“ Ergebnissen ist der Test teilweise oder ganz zu wiederholen.

Trotz eindeutiger Anamnese einer Allergie vom Soforttyp kann eine Reaktion im Hauttest ausbleiben. Wenn auch In-vitro-Tests nicht weiterführend waren, ist zunächst zu überprüfen, ob die Tests technisch korrekt mit allen infrage kommenden Allergenen und unter Ausnutzung der verfügbaren Testmethoden ausgeführt wurden, z. B. Tests mit nativem Material oder gegebenenfalls Intrakutantest. Jedoch finden sich

auch bei bestehender Allergie keineswegs immer entsprechende Hauttestreaktionen, vor allem bei längerem zeitlichen Abstand zur letzten Allergenexposition oder bei Patienten ohne (eindeutige) atopische Veranlagung. Auch ist bei negativem Hauttest die Möglichkeit einer nur auf das erkrankte Organ beschränkten Präsenz spezifischer IgE-Antikörper zu bedenken; dies kann gegebenenfalls durch organspezifische Untersuchungen nachgewiesen werden. Tests, die zu nicht schlüssigen Ergebnissen geführt haben, sollten nach sorgfältiger Elimination von möglicherweise verfälschenden Einflüssen wiederholt werden. Beispielsweise sind gelegentlich in der Frühphase einer respiratorischen allergischen Erkrankung Reaktionen

im Hauttest auf das auslösende Allergen noch nicht zu finden und treten erst später auf.

Aus einer klinisch nicht relevanten Sensibilisierung ergeben sich im Allgemeinen keine allergenspezifischen praktischen Konsequenzen wie gezielte Karenz, prophylaktische Pharmakotherapie oder gar Hyposensibilisierung. Der Patient ist aber auf das Bestehen einer atopischen Diathese und die sich daraus ergebenden Konsequenzen hinzuweisen.

Verfahren zur Leitlinienentwicklung

Literaturrecherche, Konsensuskonferenzen mit Moderation durch PD Dr. Helmut Sitter

Nächste Überarbeitung geplant: 2014

Literatur

1. Abramowitz PW, Perez MM, Johnson CE, McLean JA. Effect of theophylline, terbutaline, and their combination on the immediate hypersensitivity skin-test reaction. *J Allergy Clin Immunol* 1980; 66: 123–8 (Evidenzlevel 1b)
2. Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, Nelson HS. A comparison of six epicutaneous devices in the performance of immediate hypersensitivity skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 168–74 (Evidenzlevel 2b)
3. Allert M-H, Enzmann H. Schmerzloser Pricktest durch die Verwendung von EMLA? *Allergologie* 1995; 18: 429–32 (Evidenzlevel 3)
4. Bergmann K-C, Mücken H. Kutane Tests. In: Przybilla B, Bergmann K-C, Ring J, Hrsg. *Praktische allergologische Diagnostik*. Darmstadt: Steinkopff, 2000: 9–22 (Evidenzlevel 4)
5. Berkowitz RB, Tinkelman DG, Lutz C, Crummie A, Smith K. Evaluation of the Multi-Test device for immediate hypersensitivity skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 979–85 (Evidenzlevel 2b)
6. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM, Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990–2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1129–36 (Evidenzlevel 4)
7. Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, Sicherer S, Golden DB, Khan DA, Nicklas RA, Portnoy JM, Blessing-Moore J, Cox L, Lang DM, Oppenheimer J, Randolph CC, Schuller DE, Tilles SA, Wallace DV, Levetin E, Weber R, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology, American College of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2008; 100 (Suppl 3): S1–148 (Evidenzlevel 4)
8. Bonnekoh B, Merk HF. Safety of latex prick skin testing in allergic patients. *JAMA* 1992; 267: 2603–4 (Evidenzlevel 4)
9. Bousquet J, Michel F-B. Precision of prick and puncture tests. *J Allergy Clin Immunol* 1992; 90: 870–2 (Evidenzlevel 4)
10. Brockow K, Romano A, Blanca M, Ring J, Pichler W, Demoly P. General considerations for skin test procedures in the diagnosis of drug hypersensitivity. *Allergy* 2002; 57: 45–51 (Evidenzlevel 4)
11. Cantani A, Micera M. The prick by prick test is safe and reliable in 58 children with atopic dermatitis and food allergy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006; 10: 115–20 (Evidenzlevel 3)
12. Carr WW, Martin B, Howard RS, Cox L, Borish L, Immunotherapy Committee of the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Comparison of test devices for skin prick testing. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 341–6 (Evidenzlevel 2b)
13. Chanal I, Horst M, Segalen C, Dreborg S, Michel FB, Bousquet J. Comparison between modified skin prick test with standardized allergen extracts and Phazet. *J Allergy Clin Immunol* 1988; 82: 878–81 (Evidenzlevel 3)
14. Christensen M, Moelby L, Svendsen F. Reliability of skin prick tests during terfenadine treatment in adults with pollen rhinitis. *Allergy* 1994; 49: 702–6 (Evidenzlevel 1b)
15. Corder WT, Wilson NW. Comparison of three methods of using the DermaPIK with the standard prick method for epicutaneous skin testing. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1995; 75: 434–8 (Evidenzlevel 3)
16. Cuhadaroglu C, Erelel M, Kiyani E, Ece T, Erkan F. Role of zafirlukast on skin prick test. *Allergol Immunopathol (Madr)* 2001; 29: 66–8 (Evidenzlevel 2b)
17. Demoly P, Bousquet J, Manderscheid J-C, Dreborg S, Dhivert H, Michel F-B. Precision of skin prick and puncture tests with nine methods. *J Allergy Clin Immunol* 1991; 88: 758–62 (Evidenzlevel 2a)
18. Demoly P, Piette V, Bousquet J. In vivo methods for study of allergy. In: Adkinson NF Jr, Yunginger JW, Busse WW, Bochner BS, Holgate ST, Simons FER, eds. *Middleton's Allergy – Principles and Practice*, 6th edn. Mosby, Philadelphia, 2003: 430–9 (Evidenzlevel 4)
19. Des Roches A, Paradis L, Bougeard YH, Godard P, Bousquet J, Chanez P. Long-term oral corticosteroid therapy does not alter the results of immediate-type allergy skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 98: 522–7 (Evidenzlevel 2b)
20. Devenney I, Fälth-Magnusson K. Skin prick tests may give generalized allergic reactions in infants. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2000; 85: 457–60 (Evidenzlevel 3)
21. Dreborg S. The risk of general reactions to skin prick testing (SPT). *Allergy* 1996; 51: 60–1 (Evidenzlevel 4)
22. Dreborg S. Histamine reactivity of the skin. *Allergy* 2001; 56: 359–64 (Evidenzlevel 4)
23. Dreborg S, Frew A. EAACI Subcommittee on Skin Tests. Position paper: Allergen standardization and skin tests. *Allergy* 1993; 48 (Suppl): 48–82 (Evidenzlevel 4)
24. Dreborg S, Holgersson M, Nilsson G, Zetterström O. Dose response relationship of allergen, histamine, and histamine releasers in skin prick test and precision of the skin prick test method. *Allergy* 1987; 42: 117–25 (Evidenzlevel 3)

25. Dundas I, Chan E, McKenzie SA. Faster, simpler skin-prick testing. *J Paediatr Child Health* 2005; 41: 695–6 (**Evidenzlevel 2b**)
26. Fisher MM, Bowey CJ. Intradermal compared with prick testing in the diagnosis of anaesthetic allergy. *Br J Anaesth* 1997; 79: 59–63 (**Evidenzlevel 3**)
27. Fritsché R. Animal models in food allergy: assessment of allergenicity and preventive activity of infant formulas. *Toxicol Lett* 2003; 140–141: 303–9 (**Evidenzlevel 4**)
28. Goldberg A, Confino-Cohen R. Timing of venom skin tests and IgE determinations after insect sting anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1997; 100: 182–4 (**Evidenzlevel 3**)
29. Gronemeyer W, Debelic M. Der sogenannte „Reibtest“, seine Anwendung und klinische Bedeutung. *Dermatologica* 1967; 134: 208–18 (**Evidenzlevel 4**)
30. Heinzerling L, Frew AJ, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bresciani M, Carlsen KH, Cauwenberge P van, Darsow U, Fokkens WJ, Haahtela T, Hoecke H van, Jessberger B, Kowalski ML, Kopp T, Lahoz CN, Lodrup Carlsen KC, Papadopoulos NG, Ring J, Schmid-Grendelmeier P, Vignola AM, Wohl S, Zuberbier T. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe – a survey from the GALEN Network. *Allergy* 2005; 60: 1287–300 (**Evidenzlevel 2a**)
31. Henzgen M, Ballmer-Weber B, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Reese I, Saloga J, Vieths S, Zuberbier T, Werfel T. Hauttestungen mit Nahrungsmittelallergenen. *Allergo J* 2008; 17: 401–6 (**Evidenzlevel 4**)
32. Hill SL 3rd, Krouse JH. The effects of montelukast on intradermal wheal and flare. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2003; 129: 199–203 (**Evidenzlevel 1b**)
33. Hutin Y, Hauri A, Chiarello L, Catlin M, Stilwell B, Ghebrehiwet T, Garner J. Injection Safety Best Practices Development Group. Best infection control practices for intradermal, subcutaneous, and intramuscular needle injections. *Bull World Health Organ* 2003; 81: 491–500 (**Evidenzlevel 4**)
34. Indrajana T, Spieksma FT, Voorhorst R. Comparative study of the intracutaneous, scratch and prick tests in allergy. *Ann Allergy* 1971; 29: 639–50 (**Evidenzlevel 3**)
35. Jeep S, Reiprich G, Kunkel G. Yellow jacket allergy. Comparison of skin prick tests and intradermal tests with three different yellow jacket venom extracts. *Allergy* 1992; 47: 35–40 (**Evidenzlevel 3**)
36. Kaplan AP, Anderson JA, Valentine MD, Lockey RF, Pierson WE, Zweiman B, Kaliner MA, Lichtenstein LM, Lieberman PL, Settipane GA, Sheffer AL, Yunginger JW. Beta-adrenergic blockers, immunotherapy, and skin testing. *American Academy of Allergy and Immunology. J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 129–30 (**Evidenzlevel 4**)
37. Kelso JM. Application of topical corticosteroids to sites of positive immediate-type allergy skin tests to relieve itching: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2007; 98: 182–4 (**Evidenzlevel 1b**)
38. Kemeny DM, Lambourn EM, Patel S, Lessof MH. Comparison of a new type of skin test (Phazet) with existing skin test methods and the radioallergosorbent test (RAST). *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 613–7 (**Evidenzlevel 2b**)
39. King MJ, Lockey RF. Allergen prick-puncture skin testing in the elderly. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 2000; 22: 253–66 (**Evidenzlevel 4**)
40. Klimek L, Bachert C, Schlenker W. Die nasale Provokationstestung. *Allergo J* 2001; 10: 396–405 (**Evidenzlevel 4**)
41. Koepke JW, Reller LB, Masters HA, Selner JC. Viral contamination of intradermal skin test syringes. *Ann Allergy* 1985; 55: 776–8 (**Evidenzlevel 4**)
42. Koller DY, Pirker C, Jarisch R, Götz M. Influence of the histamine control on skin reactivity in skin testing. *Allergy* 1992; 47: 58–9 (**Evidenzlevel 3**)
43. Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Donner-Banzhoff N. Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2007 (**Evidenzlevel 4**)
44. Lockey RF, Benedict LM, Turkeltaub PC, Bukantz SC. Fatalities from immunotherapy and skin testing. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 79: 660–77 (**Evidenzlevel 4**)
45. Lüderitz-Püchel U, Keller-Stanislawski B, Haustein D. Neubewertung des Risikos von Test- und Therapieallergenen. Eine Analyse der UAW-Meldungen von 1991 bis 2000. *Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz* 2001; 44: 709–18 (**Evidenzlevel 3**)
46. Lutz CT, Bell CE, Wedner HJ, Krogstad DJ. Allergy testing of multiple patients should no longer be performed with a common syringe. *N Engl J Med* 1984; 310: 1335–7 (**Evidenzlevel 4**)
47. Malling H-J. Methods of skin testing. *Allergy* 1993; 48 (Suppl 14): 55–6 (**Evidenzlevel 4**)
48. Malling H-J, Weeke B. Position paper: Immunotherapy. *Allergy* 1993; 48 (Suppl 14): 9–35 (**Evidenzlevel 4**)
49. Maurer T. Guinea pigs in hypersensitivity testing. *Methods* 2007; 41: 48–53 (**Evidenzlevel 4**)
50. Mazer BD, Al-Tamemi S, Yu JW, Hamid Q. Immune supplementation and immune modulation with intravenous immunoglobulin. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 116: 941–4 (**Evidenzlevel 4**)
51. McCann WA, Ownby DR. The reproducibility of the allergy skin test scoring and interpretation by board-certified/board-eligible allergists. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2002; 89: 368–71 (**Evidenzlevel 3**)
52. McKay SP, Meslemeni S, Stachler RJ, Krouse JH. Intradermal positivity after negative prick testing for inhalants. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2006; 135: 232–5 (**Evidenzlevel 3**)
53. Ménardo JL, Bousquet J, Rodière M, Astruc J, Michel FB. Skin test reactivity in infancy. *J Allergy Clin Immunol* 1985; 75: 646–51 (**Evidenzlevel 3**)
54. Munro CS, Higgins EM, Marks JM, Daly BM, Friedmann PS, Shuster S. Cyclosporin A in atopic dermatitis: therapeutic response is dissociated from effects on allergic reactions. *Br J Dermatol* 1991; 124: 43–8 (**Evidenzlevel 3**)
55. Nelson HS, Knoetzer J, Bucher B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol* 1996; 97: 596–601 (**Evidenzlevel 2b**)
56. Nelson HS, Rosloniec DM, McCall LI, Ikle D. Comparative performance of five commercial prick skin test devices. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 750–6 (**Evidenzlevel 2b**)
57. Niemeijer NR, Kauffman HF, Hove W van, Dubois AE, Monchy JG de. Effect of dilution, temperature, and preservatives on the long-term stability of standardized inhalant allergen extracts. *Ann Allergy Asthma Immunol* 1996; 76: 535–40 (**Evidenzlevel 2b**)
58. Norman PS. In vivo methods of study of allergy: skin and mucosal technique and interpretation. In Middleton E Jr, Ellis EF, Reed CE, eds. *Allergy: Principles and Practice*, 2nd edn. St. Louis; Mosby, 1982: 295–392 (**Evidenzlevel 4**)
59. Novembre E, Bernardini R, Bertini G, Massai G, Vierucci A. Skin-prick-test-induced anaphylaxis. *Allergy* 1995; 50: 511–3 (**Evidenzlevel 4**)
60. Osterballe M, Scheller R, Stahl Skov P, Andersen KE, Bindslev-Jensen C. Diagnostic value of scratch-chamber test, skin prick test, histamine release and specific IgE in birch-allergic patients with oral allergy syndrome to apple. *Allergy* 2003; 58: 950–3 (**Evidenzlevel 2b**)
61. Østerballe O, Weeke B. A new lancet for skin prick testing. *Allergy* 1979; 34: 209–12 (**Evidenzlevel 2b**)

62. Ownby DR, Anderson JA. An improved skin-test procedure for young children. *J Allergy Clin Immunol* 1982; 69: 533–5 (**Evidenzlevel 2b**)
63. Petersen LJ, Skov PS. The effect of salmeterol and salbutamol on mediator release and skin responses in immediate and late phase allergic cutaneous reactions. *Inflamm Res* 1999; 48: 527–32 (**Evidenzlevel 2b**)
64. Petersen LJ, Skov PS. Effect of terbutaline and bambuterol on immediate-type allergic skin responses and mediator release in human skin. *Inflamm Res* 2003; 52: 372–7 (**Evidenzlevel 1b**)
65. Piette V, Bourret E, Bousquet J, Demoly P. Prick tests to aeroallergens: is it possible simply to wipe the device between tests? *Allergy* 2002; 57: 940–2 (**Evidenzlevel 2a**)
66. Pipkorn U, Andersson M. Topical dermal anaesthesia inhibits the flare but not the wheal response to allergen and histamine in the skin prick test. *Clin Allergy* 1987; 17: 307–11 (**Evidenzlevel 2b**)
67. Pipkorn U, Hammarlund A, Enerbäck L. Prolonged treatment with topical glucocorticoids results in an inhibition of the allergen-induced wheal-and-flare response and a reduction in skin mast cell numbers and histamine content. *Clin Exp Allergy* 1989; 19: 19–25 (**Evidenzlevel 1b**)
68. Rancé F, Juchet A, Brémont F, Dutau G. Correlations between skin prick tests using commercial extracts and fresh foods, specific IgE, and food challenges. *Allergy* 1997; 52: 1031–5 (**Evidenzlevel 4**)
69. Rasp G. Pricktest: Nadel oder Lanzette? *Allergologie* 1991; 12: 480–2 (**Evidenzlevel 3**)
70. Reid MJ, Lockey RF, Turkeltaub PC, Platts-Mills TA. Survey of fatalities from skin testing and immunotherapy 1985–1989. *J Allergy Clin Immunol* 1993; 92: 6–15 (**Evidenzlevel 3**)
71. Renz H, Becker W-M, Bufe A, Kleine-Tebbe J, Raulf-Heimsoth M, Saloga J, Werfel T, Worm M. In-vitro-Allergiediagnostik. Gemeinsames Positionspapier der DGAKI und der DDG. *Allergo J* 2002; 11: 492–506 (**Evidenzlevel 4**)
72. Ring J. *Angewandte Allergologie*. München: MMV, 1992 (**Evidenzlevel 4**)
73. Ring J, Brockow K, Duda D, Eschenhagen T, Fuchs T, Huttegger I, Kapp A, Klimek L, Müller U, Niggemann B, Pfaar O, Przybilla B, Rebien W, Rietschel E, Rüeff F, Schnadt S, Tryba M, Worm M, Sitter H, Schultze-Werninghaus G. Akuttherapie anaphylaktischer Reaktionen. Leitlinie. *Allergo J* 2007; 16: 420–34 (**Evidenzlevel 4**)
74. Rosen JP, Selcow JE, Mendelson LM, Grodofsky MP, Factor JM, Sampson HA. Skin testing with natural foods in patients suspected of having food allergies: is it a necessity? *J Allergy Clin Immunol* 1994; 93: 1068–70 (**Evidenzlevel 3**)
75. Scherer K, Grize L, Schindler C, Surber C, Bircher AJ. Reaction pattern to histamine and codeine in a human intradermal skin test model. *Clin Exp Allergy* 2007; 37: 39–46 (**Evidenzlevel 2b**)
76. Schnuch A, Aberer W, Agathos M, Brasch J, Frosch PJ, Fuchs T, Richter G. Leitlinien der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) zur Durchführung des Epikutantests mit Kontaktallergenen. *Hautarzt* 2001; 52: 864–6 (**Evidenzlevel 4**)
77. Simons FER, Gillespie GA, Simons KJ. Local anaesthetic creams and intradermal skin tests. *Lancet* 1992; 339: 1351–2 (**Evidenzlevel 1b**)
78. Skassa-Brociek W, Manderscheid J-C, Michel F-B, Bousquet J. Skin test reactivity to histamine from infancy to old age. *J Allergy Clin Immunol* 1987; 80: 711–6 (**Evidenzlevel 3**)
79. Spector SL. Effect of a selective beta 2 adrenergic agonist and theophylline on skin test reactivity and cardiovascular parameters. *J Allergy Clin Immunol* 1979; 64: 23–8 (**Evidenzlevel 2b**)
80. Stefanoff V. Non-fatal anaphylaxis caused by ampicillin scratch-test. Report of case. *Int J Oral Maxillofac Surg* 1989; 18: 17 (**Evidenzlevel 4**)
81. Turkeltaub PC, Gergen PJ. The risk of adverse reactions from percutaneous prick-puncture allergen skin testing, venipuncture, and body measurements: data from the second National Health and Nutrition Examination Survey 1976–80 (NHANES II). *J Allergy Clin Immunol* 1989; 84: 886–90 (**Evidenzlevel 3**)
82. Van Metre TE, Adkinson NF, Kagey-Sobotka A, Marsh DG, Norman PS, Rosenberg Van Metre GL. How should we use skin testing to quantify IgE sensitivity. *J Allergy Clin Immunol* 1990; 86: 583–6 (**Evidenzlevel 4**)
83. Wood RA, Phipatanakul W, Hamilton RG, Eggleston PA. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 103: 773–9 (**Evidenzlevel 3**)
84. Zachariae R, Jorgensen MM, Egekvist H, Bjerring P. Skin reactions to histamine of healthy subjects after hypnotically induced emotions of sadness, anger, and happiness. *Allergy* 2001; 56: 734–40 (**Evidenzlevel 2b**)
85. Zarei M, Remer CF, Kaplan MS, Staveren AM, Lin CK, Razo E, Goldberg B. Optimal skin prick wheal size for diagnosis of cat allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 604–10 (**Evidenzlevel 2b**)