

# **Chronisches Handekzem: Risikofaktoren und Phänotypisierung des Handekzems bei Patienten mit Atopischer Dermatitis**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

**Frederick Martin Josef Neukirch**

aus Bonn

2024

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dr. ès. sci. Prof. h.c. Thomas Bieber, MDRA
2. Gutachter: PD Dr. med. Thomas Beiert

Tag der Mündlichen Prüfung: 01.03.2024

Aus dem Zentrum für Hauterkrankungen  
Direktorinnen: Univ.-Prof. Dr. Natalija Novak, Univ.-Prof. Dr. Jennifer Landsberg

## Meinen Eltern



## Inhaltsverzeichnis

<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>8</b>
<b>1. Einleitung</b> .....	<b>11</b>
1.1. Handekzem.....	11
1.2. Handekzem – Epidemiologie .....	11
1.3. Klassifikation.....	12
1.3.1. Klassifikation nach Morphologie .....	12
1.3.2. Klassifikation nach Ätiologie .....	14
1.3.2.1. Atopisches Handekzem .....	14
1.3.2.2. Allergisches Kontaktekzem.....	15
1.3.2.3. Irritatives bzw. Kumulativ-subtoxisches Handekzem .....	17
1.4. Differentialdiagnosen des Handekzems .....	18
1.5. Handekzem – Risikofaktoren .....	19
1.5.1. Atopische Dermatitis.....	20
1.5.2. Genetische Risikofaktoren .....	21
1.5.3. Geschlecht, Alter .....	22
1.5.4. Kontaktallergien .....	23
1.5.5. Berufliche Risikofaktoren .....	24
1.5.6. Lifestyle-Faktoren .....	26
1.6. Therapie .....	26
1.6.1. Nicht-medikamentöse Interventionen .....	27
1.6.2. Physikalische Therapiemodalitäten .....	29
1.6.3. Zugelassene topische und systemische Therapien .....	29
1.6.3.1. Topische Calcineurininhibitoren.....	30
1.6.4. Alitretinoin .....	30
1.6.4.1. Immunsuppressiva.....	31
1.6.5. Therapieansätze in der klinischen Erprobung (Stand 09/2022) .....	32
1.6.5.1. Dupilumab.....	32
1.6.5.2. Januskinase- (JAK-) Inhibitoren.....	33
1.6.5.3. Phosphodiesterase 4- (PDE4-) Inhibitoren .....	34

1.7.	Komorbiditäten.....	34
1.8.	Sozioökonomische Folgen.....	35
1.8.1.	Hautarztverfahren .....	36
1.9.	Genderhinweis.....	37
1.10.	Zielsetzung der Arbeit.....	37
1.10.1.	Risikofaktoren in der Entstehung von Handekzemen atopischer Diathese....	37
1.10.2.	Subgruppen-Analysen und Phänotypisierung.....	38
<b>2.</b>	<b>Material und Methoden.....</b>	<b>39</b>
2.1.	Material.....	39
2.1.1.	Datenbanken .....	39
2.1.2.	Statistische Analyse.....	39
2.2.	Methoden.....	39
2.2.1.	Votum der Ethikkommission .....	40
2.2.2.	CK-CARE.....	40
2.2.3.	Patientenkollektiv.....	42
2.2.4.	Verifizierung der Effloreszenzen anhand einer Fotodokumentation.....	42
2.2.5.	Subgruppenanalysen.....	43
2.2.6.	Follow-Up-Untersuchung anhand eines erweiterten Fragebogens .....	43
2.2.7.	Instrumente zur Erfassung des Schweregrads von Ekzemen .....	45
2.2.8.	Statistische Auswertung .....	46
<b>3.</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>48</b>
3.1.	Probandenkollektiv .....	48
3.1.1.	Subgruppenspezifische Follow-Up Analyse.....	48
3.1.2.	Rückläufige Fragebögen.....	50
3.2.	Modell 1: Identifikation von Risikofaktoren für die Entwicklung eines Handekzems .....	50
3.3.	Subgruppenanalysen nach Lokalisation der Handekzeme .....	55
3.3.1.	Modell 2: Analyse von Probanden mit isoliert palmaren vs. isoliert an den Handrücken lokalisierten Ekzemherden .....	57

3.3.2.	Modell 3: Analyse von Probanden mit an beiden Lokalisationen vs. isoliert palmar vs. isoliert an den Handrücken auftretenden Ekzemen.....	61
3.4.	Modell 4: Subgruppenanalyse der Probanden mit Handekzem nach Gesamt-IgE-Spiegel .....	69
3.5.	Modell 5 (Exkurs): Subgruppenanalyse nach Datum des Studieneinschlusses (vor Beginn der SARS-CoV2-Pandemie vs. danach) .....	75
<b>4.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>78</b>
4.1.	Diskussion der Hauptergebnisse .....	78
4.1.1.	Risikofaktoren für die Entwicklung Atopischer Handekzeme .....	79
4.1.2.	Phänotypisierung nach betroffener Lokalisation .....	83
4.1.3.	Phänotypisierung nach Höhe des Gesamt-IgE-Spiegels .....	86
4.1.4.	Veränderung des Erkrankungsbilds der AD durch die SARS-CoV2-Pandemie .....	88
4.2.	Qualität der Daten.....	89
4.3.	Limitationen der Studie .....	90
4.4.	Ausblick .....	93
<b>5.</b>	<b>Zusammenfassung .....</b>	<b>95</b>
<b>6.</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>97</b>
<b>7.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>125</b>
<b>8.</b>	<b>Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>126</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>127</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>158</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AD	Atopische Dermatitis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BK	Berufskrankheit
BMI	Body Mass Index, Körpermasseindex
cAMP	Cyclisches Adenosinmonophosphat
CARPE	Chronisches Handekzem-Register zum Patienten-Langzeitmanagement
CK-CARE	Christine Kühne – Center for Allergy Research and Education, Zentrum für allergologische Forschung und Lehre
CDLQI	Children's Dermatology Life Quality Index, Dermatologischer Lebensqualitäts-Index für Kinder
CHE	Chronisches Handekzem
ClinRO	Clinician Reported Outcome Measures, Ärztliches Beurteilungsmaß für das Therapieansprechen
CRF	Case Report Form, Prüfbogen
CSV	Comma-Separated Value, Dateiformat mit durch Kommata getrennter Auflistung von Daten
DDG	Deutsche Dermatologische Gesellschaft
DGUV	Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung
DLQI	Dermatology Life Quality Index, Dermatologischer Lebensqualitäts-Index
EASI	Eczema Area and Severity Index, Index zur Beurteilung von Ekzemausdehnung und -schweregrad
EDC	Electronic Data Capture, Elektronische Datenerfassung
EMA	European Medicines Agency, Europäische Arzneimittelagentur
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
FLG	Filaggrin
GHS	Globally Harmonized System of Classification, Labelling and Packaging of Chemicals, Global harmonisiertes System zur Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien
HE	Handekzem



HR-QoL	Health-related Quality of Life, Gesundheitsbezogener Lebensqualitätsindex
IC	Informed Consent, Informierte Einwilligung
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
IGA	Investigator Global Assessment, Gesamtbeurteilung des Untersuchenden
IgE	Immunglobulin E
IL	Interleukin
IU	International Unit, Internationale Einheit
JAK	Janus Kinase
KI	Konfidenzintervall, Confidence Intervall
NF-AT	Nuclear Factor of Activated T cells, Kernfaktor aktivierter T-Zellen
NIH	National Institutes of Health, Amerikanisches nationales Gesundheitsinstitut
NRS	Numeric Rating Scale, Numerische Bewertungsskala
OR	Odds Ratio, Chancenverhältnis
PDE4	Phosphodiesterase 4
PGA	Physician Global Assessment, Gesamtbeurteilung des Therapieansprechens durch den Arzt
PRO	Patient Reported Outcome Measures, Beurteilungsmaß des Therapieansprechens (durch den Patienten)
ProRaD	Prospektive Längsschnittstudie zur Untersuchung der Remissionsphase bei Patienten mit atopischer Dermatitis und assoziierten Erkrankungen wie Asthma und allergischer Rhinitis (Heuschnupfen)
PUVA	Psoralen mit UV-A, Psoralen mit Ultraviolettem Licht des Spektrums UVA
RAR	Retinoic Acid Receptor, Retinsäurerezeptor
RXR	Retinoid-X-Rezeptor
SARS-CoV2	Severe acute respiratory syndrome coronavirus type 2, Schweres-akutes-Atemwegssyndrom-Coronavirus Typ 2)
SCORAD	Scoring Atopic Dermatitis, Punktesystem zur Erfassung der Atopischen Dermatitis
SPINK5	Serine Protease Inhibitor Kazal type 5, Serinprotease-Inhibitor Kazal, Typ 5
T0	Erste Studienvsiste (am Tag des Studieneinschlusses)

Tab	Tabelle
TCI	Topischer Calcineurininhibitor
TCS	Topisches Kortikosteroid
Th2	T-Helfer-Zell 2
TNF- $\alpha$	Tumornekrosefaktor alpha
TRGS	Technische Regeln für Gefahrstoffe
UV	Ultraviolettstrahlung, Ultraviolettes Licht

## 1. Einleitung

### 1.1. Handekzem

Das Handekzem ist ein entzündlicher, ursächlich nicht-infektiöser Hautzustand der Hände, Handgelenke und Nägel (Diepgen et al., 2009, Silverberg et al. 2021). Es handelt sich um eine in Bezug auf die Ätiopathogenese sowie das klinische Erscheinungsbild heterogene, multifaktorielle Erkrankung (Agner und Elsner, 2020; Molin, 2019). Handekzeme sind eines der häufigsten dermatologischen und das häufigste berufsbedingte Krankheitsbild überhaupt (Herloch und Elsner, 2021; Skoet et al. 2004). Die Lebensqualität sowie die berufliche Leistungsfähigkeit der Betroffenen werden stark beeinträchtigt (Barrett et al., 2019; Thyssen et al. 2022). Ein chronisches Handekzem (CHE) ist zu diagnostizieren, wenn die Erkrankung über einen Zeitraum von mindestens drei Monaten besteht bzw. innerhalb von 12 Monaten mindestens zweifach rezidiert (Worm et al. 2020). Der Großteil der zur Verfügung stehenden Daten zum chronischen Handekzem stammt aus populationsbasierten Registerstudien, insbesondere aus skandinavischen Ländern (Agner und Elsner, 2020). Im deutschsprachigen Raum wurden zwischen 2009 und 2016 unter der Schirmherrschaft der DDG (Deutsche Dermatologische Gesellschaft) in einem multizentrischen Registerprojekt unter dem Namen CARPE (Chronisches Handekzem-Register zum Patienten-Langzeitmanagement) Daten von insgesamt 1.281 Patienten mit chronischem Handekzem zur strukturierten Erhebung demographischer, ätiologischer, sozioökonomischer, therapeutischer sowie prognostischer Parameter erhoben (Apfelbacher et al., 2011; Apfelbacher et al., 2018; Cazzaniga et al., 2018).

### 1.2. Handekzem – Epidemiologie

Basierend auf verschiedenen Registerstudien wird die Einjahresprävalenz von Handekzemen auf 9,1 % bis 15 % (Diepgen et al., 2007; Johannisson et al., 2013; Meding und Järholm, 2002; Menné et al., 2011; Vindenes et al., 2017), die Punktprävalenz auf 4 % und die Lebenszeitprävalenz auf ca. 15 % (Quaade AS et al., 2021; Thyssen et al., 2010) geschätzt. Die Inzidenz beträgt 5,5 – 11,6 Fälle pro 1.000 Personenjahre (Agner und Elsner, 2020; Thyssen et al., 2010). In 5 – 7 % der Patienten mit Handekzem liegt ein chronisches Handekzem in schwerer Ausprägung vor (Diepgen et al., 2007).

### 1.3. Klassifikation

In Anbetracht der interindividuellen Heterogenität des Krankheitsbilds und -verlaufs ist eine sorgfältige Klassifizierung unerlässlich. Zur Einteilung handbezogener Hautveränderungen können morphologische sowie ätiologische Betrachtungsweisen unter jeweiliger Berücksichtigung der betroffenen Areale zielführend sein (Giwerzman, 2008). In der klinischen Praxis überwiegt eine morphologisch orientierte Einteilung, wobei das vorliegende Handekzem aus pragmatischen Gründen anhand der vorhandenen Effloreszenzen deskriptiv beschrieben und benannt wird.

Es muss folglich berücksichtigt werden, dass der Terminus „Handekzem“ als Oberbegriff für verschiedenartige Entitäten fungiert (Thyssen et al. 2022). Trotz großer Unterschiede in Erscheinungsbild, auslösenden Faktoren und Therapieansätzen wird die Diagnose Handekzem gemäß ICD-10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme) zumeist wenig differenziert unter den Ziffern L30.8 („Sonstige näher bezeichnete Dermatitis“) oder L30.9 („Dermatitis, nicht näher bezeichnet“) codiert.

#### 1.3.1. Klassifikation nach Morphologie

Die im Rahmen einer Handekzemerkrankung anzutreffenden Hauterscheinungen sind mannigfaltig (Chan und Zug, 2021). Neben initial auftretenden, primären Effloreszenzen in Form von Erythem/Fleck (Macula), Bläschen (Vesicula), Blasenbildung (Bulla), Plaque und Knötchen (Papeln) kommen sekundäre Effloreszenzen wie Schuppung (Squama), Fissuren, Rhagaden, Erosionen, Atrophie, Nässen, Schwellung (Ödem) und Exkoration sowie im Weiteren Lichenifikation zur Darstellung (Antonov et al. 2015; Bauer et al. 2018; Diepgen et al. 2015; Thyssen et al. 2022). Die klinische Manifestation ändert sich mit Fortbestehen der Entzündung in einem dynamischen, von Umweltfaktoren und mutmaßlich auch genetischen Einflüssen gesteuerten Prozess (Johansen et al. 2011). Folglich ist eine unmittelbare und sichere Zuordnung morphologischer Charakteristika zur Genese der Ekzeme nicht möglich (Agner et al., 2015).

Insbesondere bei akut oder subakut verlaufenden Handekzemformen atopischer oder allergischer Genese tritt eine als „Dyshidrosiformes Handekzem“ bzw. (bei endogenen Verlaufsformen) „Pompholyx“ bezeichnete Vesikulation mit bevorzugter Lokalisation an den Palmae und in den Fingerzwischenräumen auf, deren histologisches Korrelat in einer

Spongiose besteht (Wollina, 2010). Die Eruptionen sind rekurrent und nach einem akuten Schub über den Zeitraum von zwei bis drei Wochen abheilend (Gorris und Kinaciyan, 2021).

Chronischer und therapierefraktärer stellt sich das hyperkeratotisch-rhagadiforme Handekzem dar. Die teils massiv ausgeprägte Hornschichtverdickung mit sekundärer Entwicklung schmerzhafter Rhagaden findet sich bevorzugt palmar, jedoch auch an den beuge-seitigen Fingerpartien. Rötungen oder Vesikel sind nicht präsent (Thyssen et al., 2022). Grundsätzlich ist diese Morphologie bei Handekzemen sämtlicher Ätiologien in fortgeschrittenen Stadien anzutreffen. Darüber hinaus wird ein eigenständiges konstitutionelles bzw. tyloisches Handekzem diskutiert (Diepgen et al., 2009; Johansen et al., 2011). Bestandteil gegenwärtiger Untersuchungen auf Grundlage von Proteinexpressionsanalysen und immunhistochemischen Färbungen ist die Fragestellung, ob die Zuordnung eigenständiger palmarer hyperkeratotisch-rhagadiformer Hautbilder zu den ekzematösen Handdermatosen haltbar ist (Politiek et al., 2020).

Weitere, jedoch primär nach Lokalisation der Effloreszenzen charakterisierte Ekzemtypen umfassen Pulpitis, also Fingerkuppenekzeme, sowie interdigitale Ekzeme (Menné et al., 2011). In beiden Fällen stellen Erytheme, Schuppung sowie Hyperkeratosen und Rhagaden typische morphologische Muster dar. Bei Beteiligung des Nagelapparats sind Panaritien, Atrophie des Hyponychiums, subunguale Erytheme, aber auch Dystrophien der Nagelplatte selbst in Form von Querrillen, Onychia punctata, Furchen, Leukonychien und Onychorrhösis anzutreffen (Antonov et al., 2015; Chung et al., 2019; Coenraads, 2022). Die Bezeichnung „Pulpitis sicca“ wird für Fingerkuppenekzeme bei atopischer Dermatitis (AD) angewandt.

Zumeist an den Handrücken lokalisiert und im Rahmen einer atopischen Diathese auftretend finden sich als weitere morphologische Manifestation des Handekzems stark juckende, ovale bis rundliche, münzförmige Ekzemherde, welche unter der Bezeichnung „Nummuläres Ekzem“ geführt werden (Lakshmi und Srinivas, 2012).

Neben einer klinischen Untersuchung der Hände sollte nach weiteren entzündlichen Effloreszenzen am restlichen Integument gesucht werden, um weitere Anhaltspunkte bezüglich der Ätiologie zu erhalten. Insbesondere an den Füßen bestehen bei etwa 20 % der Handekzempatienten ebenfalls Ekzemherde, welche sowohl in diagnostischer als auch therapeutischer Hinsicht zu berücksichtigen sind (Agner et al., 2017).

### 1.3.2. Klassifikation nach Ätiologie

Neben den multiformen morphologischen Manifestationen des Handekzems sind auch die zugrundeliegenden Ätiologien unterschiedlich. Oftmals lassen sich die Hautveränderungen nicht auf eine einzelne, sondern mehrere, simultan oder sequenziell relevante Ursachen zurückführen, wobei sich die Bedeutung einzelner Faktoren im Krankheitsverlauf ändert und oftmals Übergänge atopischer oder irritativer in kontaktallergische Ekzemformen zu verzeichnen sind (Diepgen et al., 2009, Schwensen et al., 2013). In etwa 20 % der Fälle verbleibt die Genese unklar (Menne et al., 2011; Tab. 1).

#### 1.3.2.1. Atopisches Handekzem

Bei Atopischer Dermatitis (synonym als Atopisches Ekzem oder Neurodermitis bezeichnet) handelt es sich um eine chronisch-entzündliche Hauterkrankung, welche initial infolge einer Überaktivität Th2-mediierter Immunantwort entsteht und durch mitunter genetisch bedingte epidermale Barriere-defekte sowie Dysbiose des Hautmikrobioms gekennzeichnet ist (Thyssen und Kezic, 2014; Weidinger und Novak, 2016; Weidinger et al., 2018). In einem Großteil der betroffenen Personen liegt eine extrinsische Erkrankungsform vor, bei welcher pathophysiologisch eine IgE-medierte (Immunglobulin E) Hypersensitivität gegenüber Umweltfaktoren einen relevanten Mechanismus darstellt (Boothe et al., 2017; Leung und Bieber, 2003). Atopische Komorbiditäten umfassen Asthma bronchiale, allergische Rhinokonjunktivitis und Nahrungsmittelallergien (Silverberg, 2019). Weiterhin bestehen Assoziationen zu Autoimmunerkrankungen wie Vitiligo, Alopecia areata, systemischem Lupus erythematodes und rheumatoider Arthritis, zu psychiatrischen Erkrankungen wie Depression, Angst- und Schlafstörungen, kardiovaskulären und weiteren Erkrankungen (Kage et al., 2020; Mohan und Silverberg, 2015; Schmitt et al., 2016; Wu et al., 2014).

Die Erstmanifestation der Erkrankung tritt zumeist im Kindesalter auf, insbesondere während der ersten beiden Lebensjahre, ist jedoch grundsätzlich in jedem Lebensalter möglich (Bieber, 2022; Garmhausen et al., 2013). In Industrieländern beträgt die Lebenszeitprävalenz der AD 15 bis 20 % (Deckers et al., 2013; Mortz et al., 2001).

Die im Jugend- und Erwachsenenalter klassischerweise betroffenen Prädilektionsstellen der AD umfassen die Flexuren, Hals und Nacken sowie das (insbesondere periorbitale) Gesicht (Ständer, 2021), variieren jedoch über die Lebenszeit (Bieber, 2008).

Bei Affektion der Hände im Sinne eines atopischen Handekzems sind zumeist die Handgelenke, Tabatière sowie die Hand- und Fingerrücken betroffen; zudem besteht häufig eine palmare Hyperlinearität (Menné et al., 2011; Simpson et al., 2006).

Eine atopische Diathese liegt bei etwa 42 % der Handekzempatienten vor (Berthold und Weisshaar, 2019). Bei den hier zur Darstellung kommenden Effloreszenzen handelt es sich um ekzematöse, insbesondere an den Fingerspitzen oder Handrücken lokalisierte nummuläre, schuppige Maculae, Papeln oder Plaques. Auch andere morphologische Charakteristika wie Hyperkeratosen, Rhagaden oder Vesikulation sind geläufig (Diepgen et al, 2008, Lampe und Powell, 2019).

Über die als klinische Manifestation der AD an den Händen auftretenden Ekzemmanifestationen hinaus begünstigt die mit der Erkrankung einhergehende Dysfunktion der Hautbarriere (infolge einer Herunterregulation des Filaggrin-Gens durch genetische Mutationen oder entzündliche Prozesse, durch Verlust des epidermalen Flüssigkeitsgehalts, Dysbiose des Mikrobioms sowie lokale inflammatorische Prozesse) die Entwicklung von Kontaktsensibilisierungen oder die Penetration von Irritantien als weitere ursächliche oder im Verlauf aufrechterhaltende ätiologische Faktoren (Halling-Overgaard et al., 2017; Thyssen und Kezic, 2014).

#### 1.3.2.2. Allergisches Kontaktekzem

Dem allergischen Kontaktekzem ist eine zellulär vermittelte Hypersensitivitätsreaktion vom Typ IV zugrunde liegend. Einer je nach Allergen von Tagen bis Jahre andauernden Sensibilisierungsphase folgend kommt es bei erneuter Exposition mit dem auslösenden T-Zell-Epitop zu einer verzögerten Reaktion des adaptiven Immunsystems. Regelmäßig besteht eine zeitliche Latenz von mehreren Stunden bis wenigen Tagen bis zum Auftreten von Symptomen (Lampel und Powell, 2019). Nicht selten wird die Sensibilisierungsphase begünstigt durch vereinfachte Penetranz der verursachenden Allergene bei Schädigung der Hautbarrierefunktion im Rahmen eines primär irritativen Kontaktekzems im Sinne eines sogenannten „Zwei-Phasen-Ekzems“ (Diepgen et al., 2009; Gorris und Kinaciyan, 2021).

**Tab. 1** Charakteristika von Handekzemen atopischer, allergischer und irritativer Genese. Erläuterung zur Entität der Proteinkontaktdermatitis im Fließtext. IgE, Immunglobulin E. Zusammengestellt nach Agner et al., 2015; Coenraads 2012; Diepgen et al., 2008; Kim et al., 2021; Kinaciyan und Gorris, 2021; Molin et al., 2011; Thyssen et al., 2022.

	<b>Kumulativ-toxisches Ekzem</b>	<b>Allergisches Kontaktekzem</b>	<b>Atopisches Handekzem</b>
Lokalisation	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hand- und Fingerrücken</li> <li>• Exponierte Unterarmpartien</li> <li>• Im weiteren Verlauf Ausbreitung auf die Handinnenflächen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Übereinstimmung zwischen Allergenexposition und Ekzem</li> <li>• Insbesondere palmar</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Betonung der Handrücken</li> <li>• Nägel, Fingerkuppen</li> <li>• Interdigitalräume</li> <li>• Handgelenksbeugen, Tabatière</li> </ul>
Morphologie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Scharfe Begrenzung auf den Ort der Einwirkung</li> <li>• Streuphänomene fehlen.</li> <li>• Initial: Xerosis, Schuppung, Erythem, Infiltration und Rhagaden</li> <li>• Schließlich hyperkeratotisch-rhagadiforme Morphe</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unscharfe Begrenzung</li> <li>• Streureaktionen in der Umgebung</li> <li>• Akutes Stadium: Erythem, Vesikulation,</li> <li>• Chronisches Stadium: Rhagaden, Hyperkeratosen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dyshidrosis, insbesondere palmar und interdigital</li> <li>• Lichenifikation</li> <li>• Schuppung, Rhagaden der Fingerkuppen</li> <li>• nummuläre Ekzemherde</li> <li>• Beau-Reilsche Querfurchen</li> </ul>
Genese	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wiederholte Einwirkung irritierender Schadstoffe</li> <li>• Unterschwellige Konzentrationen</li> <li>• Längere/repititive Einwirkdauer</li> <li>• Entstehung langsam, über Wochen bis Monate.</li> <li>• Kein spezifisches T-Zell-Epitop</li> <li>• Häufige Auslöser beruflicher Genese (v.a. Feuchtarbeit)</li> <li>• Atopische Diathese, Sebstase, Hyperhidrosis sind begünstigend</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Typ-IV-Kontaktsensibilisierung (mittels Epikutantest verifizierbar),</li> <li>• Spezifisches T-Zell-Epitop</li> <li>• Nach Sensibilisierung: Enger zeitlicher Zusammenhang zwischen Exposition und Manifestation</li> <li>• Auch aerogene Übertragung der Allergene möglich</li> <li>• Sonderform: Proteinkontaktdermatitis (Typ-I-Sensibilisierung, spezifisches IgE)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atopische Hautdiathese</li> <li>• Kein Nachweis einer irritativen Genese</li> <li>• Berufsunabhängiger Verlauf, Verschlechterung durch berufliche Noxen ist jedoch möglich.</li> </ul>
Klinik	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Mäßig starker Pruritus</li> <li>• Rhagaden stark schmerzhaft</li> <li>• Abheilung nur bei längerer Karenz.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Stark ausgeprägter Juckreiz.</li> <li>• Rasche Besserung bzw. Abheilung bei AllergenKarenz</li> <li>• Zeitnahe Rezidive bei Reexposition</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Juckreiz variierend stark</li> <li>• Weitere Atopische Stigmata sowie Ekzemherde am Integument in typischer Lokalisation</li> </ul>



Erste Hautveränderungen treten im Vergleich zu Ekzemen irritativer Genese akuter auf und sind im Bereich der Kontaktareale lokalisiert. Eine Abheilungstendenz ist bei Einhaltung einer Karenz innerhalb weniger Tage zu beobachten, bei Reexposition kommt es rasch zum Wiederaufflammen der Effloreszenzen. Bei anhaltendem Allergenkontakt stellt sich die Begrenzung jedoch unschärfer dar und es kommt zur Manifestation umgebender sowie in mitunter distinkten Körperregionen auftretender Streuphänomene (Diepgen et al., 2015). Das klinische Bild ist polymorph; initialen Erythemen mit Vesikulation, Exsudation und Schuppung insbesondere an den Palmae und Fingerspitzen folgt bei Chronifizierung die Entwicklung von Hyperkeratosen, Lichenifikation und Rhagaden (Diepgen et al., 2009). Als diagnostischer Goldstandard beinhaltet die Epikutantestung einen hohen Stellenwert im Management ekzematöser Handdermatosen und sollte bei Persistenz der Hautveränderungen über drei Monate zur Identifikation potenziell ursächlicher Allergene und Einleitung entsprechender Karenzmaßnahmen als wichtiger therapeutischer Baustein erfolgen (Boonstra et al., 2015; Mahler, 2015; Thyssen et al., 2022).

Eine Sonderform des allergischen Kontaktekzems repräsentiert die Proteinkontaktdermatitis, im Rahmen derer es binnen weniger Minuten nach Kontakt mit hochmolekularen Proteinen zum Auftreten von Rötungen, Pruritus und Urticae kommt. Bei protrahiertem Kontakt entwickelt sich ein ekzematöses Hautbild mit Hyperkeratosen und Rhagaden (Barbaud, 2020). Vermutet wird eine insbesondere im beruflichen Kontext entstehende Typ-I-Sensibilisierung gegen tierische oder pflanzliche Proteinbestandteile sowie Latex, welche mittels (Prick-to-)Prick-Testung oder Erhebung spezifischer IgE-Antikörpertiter nachgewiesen werden kann (Gorris und Kinaciyan, 2021).

#### 1.3.2.3. Irritatives bzw. Kumulativ-subtoxisches Handekzem

Bei der Entwicklung eines irritativen Ekzems kommt es durch Kontakt mit hautreizenden bzw. (sub-)toxischen Substanzen über Aktivierung von Effektorzellen des angeborenen Immunsystems und Sekretion proinflammatorischer Zytokine und Chemokine zur Entstehung eines entzündlichen Milieus. Im Unterschied zum allergischen Kontaktekzem bleibt die Bildung einer spezifischen T-Zell-Immunantwort aus (Esser und Martin, 2017).

Die Hautveränderungen sind strikt auf die Kontaktfläche mit den auslösenden Agentien begrenzt (Antonov et al., 2015). Die Schwere und Akuität des Ekzems ist abhängig von der Art des Irritans, Einwirkdauer, Dosis und Konzentration. Chronische Verlaufsformen

sind auf den repetitiven Kontakt mit subtoxischen, also unterschwellig irritativen Noxen zurückzuführen (Gorris und Kinaciyan, 2021). Initiale Manifestationen treten häufig an Hand- und Fingerrücken sowie bei entsprechender Exposition an den Unterarmen in Form von Xerosis und Schuppung auf, gefolgt von Erythemen, Rhagaden und Infiltrationen. Bei weiterer ursächlicher Exposition kommt es in der Folge zur Affektion der Palmae und Entwicklung einer hyperkeratotisch-rhagadiformen Morphe (Agner et al., 2015; Diepgen et al., 2009, Molin et al., 2011; Thyssen et al., 2022). Prädisponierend für die Entwicklung eines irritativen Ekzems ist eine bestehende epidermale Funktionseinschränkung, insbesondere im Rahmen einer atopischen Diathese oder bei Vorliegen einer Mutation z.B. im Filaggrin-Gen (Reich et al., 2020). Die ursächlichen Noxen sind oftmals beruflicher Natur und umfassen Kontaktnoxen ebenso wie Feuchtarbeitszeiten (Mahler, 2015). Die Juckreizsymptomatik ist bei Vorliegen einer irritativen Genese zumeist milder ausgeprägt als beim allergischen Kontaktekzem (Diepgen et al., 2009).

#### 1.4. Differentialdiagnosen des Handekzems

Beim Vorliegen palmo(-plantar) lokalisierter Hautveränderungen müssen zahlreiche klinisch relevante Differentialdiagnosen berücksichtigt werden. Diese umfassen rein auf die Akren beschränkte oder im Rahmen einer systemischen Pathologie auftretende, die klinische Manifestation von Handekzemen imitierende Erkrankungen (Tab. 2). Während der Ausschluss infektiöser Pathologien im Rahmen der Erstdiagnose, spätestens aber bei Chronifizierung, regelhaft erfolgen sollte (Thyssen et al. 2022), ist eine diagnostische Hautbiopsie bei begründetem Verdacht auf eine anderweitige Handdermatose oder frustranen Therapiebemühungen angezeigt (Gorris und Kinaciyan 2021).

**Tab. 2** Differentialdiagnosen des Handekzems. Die aufgeführten Erkrankungsbilder lassen sich anhand der jeweiligen Ätiopathologie einer (auto-)entzündlichen, infektiösen, (para-)neoplastischen, physikalisch/toxischen, stoffwechsel- oder arzneimittelassozierten Genese zuordnen. Aggregiert nach Antonov et al. 2015; Diepgen et al. 2009; Mahler, 2018.

---

**A. (Auto-)Entzündliche Dermatosen**

Psoriasis vulgaris  
 Psoriasis pustulosa palmoplantaris  
 Lichen planus  
 Pityriasis rubra pilaris  
 Granuloma anulare  
 Erythema exsudativum multiforme  
 Bullöses Pemphigoid

**B. Stoffwechselerkrankung**

Porphyria cutanea tarda  
 Acrodermatitis enteropathica

**C. Physikalisch/toxisch**

Spannungsblasen  
 Radiodermatitis  
 Dermatitis pratensis

**D. (Para-)Neoplasien**

Mycosis fungoides  
 Morbus Bowen  
 Acrokeratosis paraneoplastica Bazex  
 Acanthosis nigricans maligna (akraler Typ)

**E. Infektionen**

Tinea manuum  
 Skabies  
 Herpes simplex (digitalis)  
 Hand-Fuß-Mund-Krankheit  
 Lues (Stadium II)  
 (Bullöse) Impetigo

**F. Arzneimittelassoziiert**

Hand-Fuß-Syndrom  
 Fixes Arzneimittlexanthem

---

1.5. Handekzem – Risikofaktoren

In zahlreichen populationsbasierten Kohorten- sowie Registerstudien wurden diverse, möglicherweise mit Inzidenz und Persistenz von Handekzemen assoziierte Faktoren untersucht. Insgesamt stellt sich die Studienlage inhomogen dar mit teils diametralen Ergebnissen bezüglich einiger der im Folgenden aufgeführten Risikofaktoren. Begründungen hierfür werden je nach Autor mit dem Verfehlen statistischer Signifikanz bei kleiner Stichprobengröße, Auswahl nicht-repräsentativen Referenzkohorten bzw. Selektions-Bias

oder nur mild ausgeprägten Effekten angegeben (Heede et al., 2016; Thyssen et al. 2010). Eindeutige, reproduzierbare Assoziationen mit chronischem Handekzem bestehen in einer atopischen Genese, weiblichem Geschlecht, Kontaktallergien und Feuchtarbeit (Quellenangaben im weiteren Fließtext, Tab. 3).

Die Erstmanifestation der Erkrankung im frühen Lebensalter, i.e. unter 19 bzw. 20 Jahren, ist mit einer schlechteren Prognose, d.h. rekurrierenden und schwereren Verläufen assoziiert (Johannisson et al., 2013; Meding et al., 2005).

#### 1.5.1. Atopische Dermatitis

Bereits in den 80er Jahren wurde ein Zusammenhang zwischen AD, insbesondere im Kindesalter, und dem sequenziellen Auftreten von Handekzemen im Erwachsenenalter beschrieben und untersucht (Rystedt, 1985). Das Bestehen einer AD ist der stärkste prädiktive Faktor für das Auftreten eines Handekzems mit geschätzten Odds Ratios (OR) der Lebenszeitprävalenz von 4,06 (Ruff et al., 2018) für Handekzeme im Allgemeinen bzw. 8,95 für chronische Handekzeme (Heede et al., 2016). Die hinsichtlich der Entwicklung persistierender Handekzeme vulnerabelste Patientengruppe umfasst Individuen, welche bereits im frühen Kindesalter unter AD litten (OR: 13,17; Johannisson et al., 2013). Weitere Variablen, welche als Risikofaktor bezüglich häufigerer Prävalenz des Auftretens von Handekzemen vielfach untersucht wurden, umfassen atopische Komorbiditäten wie Nahrungsmittelallergien, Asthma, Heuschnupfen sowie erhöhte Gesamt-IgE-Werte. Nach aktuellem Stand konnte jedoch zum Vorliegen spezifischer Nahrungsmittel- oder Aeroallergen-IgE keine sichere Assoziation nachgewiesen werden (Heede et al., 2016; Wang et al., 2022).

Ein vermuteter Pathomechanismus hinter der erhöhten Prävalenz von Handekzemen in Patienten mit atopischer Diathese ist die in der gestörten epidermalen Barrierefunktion begründete höhere Vulnerabilität gegenüber Irritanzen und potenziellen Kontaktallergenen. (Ruff et al., 2018).

**Tab. 3** Risikofaktoren zur Entstehung und Persistenz des (chronischen) Handekzems. Ein protektiver Effekt wird durch regelmäßige körperliche Betätigung beschrieben. Zusammengefügt nach Apfelbacher et al., 2018; Cazzaniga et al., 2018; Hald et al., 2009; Heede et al., 2016; Johannisson et al., 2013; Loman und Schuttelaar, 2022; Mahler, 2016; Meding et al., 2005; Thyssen et al., 2010.

<u>Marker für erhöhte Inzidenz</u>	<u>Marker für schlechte Prognose</u>
Atopische Diathese	Atopische Genese
Ekzeme in der Kindheit	Niedriges Alter bei Erstmanifestation
Alter < 30 Jahre	(< 20 Jahre)
Weibliches Geschlecht	Männliches Geschlecht
Kontaktallergien	Allergische Genese
Feuchtarbeit	Anstellung als ungelernter Arbeiter
Genetische Einflüsse	Ausgeprägte Ausdehnung
Adipositas	(Schuppung und Rhagaden)
Rauchen	Persistenz der Symptome über 50 %
Stress	der Zeit
	Lokalisation palmar

### 1.5.2. Genetische Risikofaktoren

Basierend auf Zwillingsstudien wird geschätzt, dass der Beitrag genetischer Faktoren in der Entstehung von Handekzemen ca. 41 % beträgt, wohingegen Umweltfaktoren ca. 59 % ausmachen (Lerbaek et al., 2007). Bislang konnte nicht geklärt werden, welchen Einfluss Faktoren jenseits der Atopie in der Pathogenese beitragen (Molin, 2019). Homozygote Nullmutationen des *FLG* (Filaggrin)-Gens führen zum Phänotyp einer Ichthyosis,

aber bereits heterozygote Mutationsträger weisen strukturelle Veränderungen der Epidermis auf, welche einen bedeutsamen Faktor in der Pathogenese einer AD darstellen (Cabanillas und Novak, 2016; Heede et al., 2016). Bei Filaggrin handelt es sich um ein wichtiges Protein im Transformationsprozess der Keratinozyten zu Korneozyten sowie um ein Ausgangsprodukt für die Bildung des hydrophilen, feuchtigkeitsbindenden Natural Moisturizing Factor (Mahler, 2016; Weidinger et al., 2009). Aberrationen, welche mit Funktionseinbußen einhergehen, begünstigen durch vereinfachte Penetration von Irritantien und potentiellen Allergenen in Patienten mit manifester Ekzemerkrankung (beispielsweise beim atopischen Handekzem) die Entstehung von Kontaktsensibilisierungen (Thyssen et al., 2010; Thyssen et al., 2013). *FLG*-Mutationen an sich scheinen jedoch anhand der bestehenden Datenlage nicht mit einer erhöhten Prävalenz chronischer Handekzeme assoziiert zu sein (Lerbaek et al., 2007), wobei sich die Interpretationen der funktionellen Relevanz der jeweiligen Mutationen in Anbetracht der großen Anzahl Schwierigkeiten bereitet. Das Vorhandensein einer Mutation könnte insbesondere bei einer Atopieneigung einen prognostischen Marker für eine frühe Erstmanifestation und längere Persistenz der Erkrankung darstellen (Carlsen et al., 2010; Molin et al., 2009; Visser et al., 2014) und möglicherweise bei vermehrter beruflicher Exposition gegenüber Kontaktstoffen die Entstehung einer Kontaktdermatitis begünstigen (Reich et al., 2020; Timmerman et al., 2015). Auch für weitere Gene wurden bei entsprechender Mutation in codierenden Sequenzen bzw. Promoterregionen Veränderungen der Prävalenz von Handekzemen beschrieben. Bei Affektion von Genen, deren Transkripte an der Aufrechterhaltung der Barriere oder des epidermalen Feuchtigkeitsgehalts beteiligt sind, kann durch Funktionsverlust die Entstehung von Handekzemen irritativer wie allergischer Genese begünstigt werden (beispielsweise Serine Protease Inhibitor Kazal type 5 (*SPINK5*) und Gene der Late Cornified Envelope (*LCE*)-Familie; Lan et al., 2011; Molin et al., 2011), während Aberrationen in für proinflammatorische Zytokine codierenden Genen wie *TNF $\alpha$* - oder *IL1A*-Gen einen protektiven Effekt zeigen (de Jongh et al., 2008; Landeck et al., 2012).

### 1.5.3. Geschlecht, Alter

Anhand von Prävalenzdaten aus Registerstudien ergibt sich eine signifikante Bevorzugung des weiblichen Geschlechts mit einer OR von 1,8 (Johannisson et al., 2013; Lund et al., 2020; Meding und Järholm, 2002). Die Prävalenz unter jungen Erwachsenen ist

am höchsten, sodass die am häufigsten betroffene Gruppe weibliche Personen im Alter von 20 – 29 Jahren (Thyssen et al. 2010) bzw. unter 25 Jahren (Lind et al. 2007; Meding und Järholm, 2004) umfasst. Die Bevorzugung des weiblichen Geschlechts scheint über häufigere berufliche und häuslichen Exposition gegenüber auslösenden Faktoren wie Feuchtarbeit, Seifen und Waschmittel, Lebensmittelverarbeitung, aber auch hormonelle Einflüsse erklärbar (Mollerup et al., 2014; Schwensen et al., 2013; Vindenes et al., 2017). Mit zunehmendem Alter sinkt die Prävalenz des Handekzems (Loman und Schuttelaar, 2022). Insbesondere die Altersgruppe ab 65 Jahren wies in einer schwedische Querschnittsstudie eine signifikant niedrigere Prävalenz auf (Bingefors et al. 2011).

#### 1.5.4. Kontaktallergien

In der CARPE-Studie wurde ein Großteil der eingeschlossenen Handekzempatienten einer Epikutantestung unterzogen, wobei die Prävalenz von Kontaktallergien in dieser Gruppe bei 48,5 % lag im Vergleich zu ca. 20 % in repräsentativen Kontrollkohorten („Allgemeinbevölkerung“) (Alinaghi et al., 2019; Apfelbacher et al., 2016).

Diverse Quellen berichten von einem Zusammenhang zwischen dem Vorhandensein von Typ-IV-Kontaktsensibilisierungen und der Prävalenz von Handekzemen (bspw. Meding et al., 2005). Dieser konnte sowohl bei bekannter AD als auch bei inzidentellen Handekzemerkrankungen dargestellt werden (Heede et al., 2016). Bei Kontaktsensibilisierung gegen Nickel beträgt die OR für die Entwicklung eines Handekzems 2,73 (Bryld et al., 2003). Das Risiko für das Auftreten eines schweren Handekzems stellt sich insbesondere bei vorliegender Kontaktsensibilisierung gegen Kaliumdichromat, Formaldehyd, Dibromdicyanobutan oder Sesquiterpenlacton-Mix deutlich erhöht dar mit Odds-Ratios zwischen 3,77 und 6,76 (Hald et al., 2009).

Während der im Epikutantest erbrachte Nachweis einer Kontaktsensibilisierung mit einer erhöhten Prävalenz einhergeht, besteht keine Assoziation zu einer schlechteren Prognose bezüglich der Schwere des weiteren Krankheitsverlauf (Hald et al., 2009).

Von besonderer Relevanz stellen sich Kontaktsensibilisierungen gegen Arbeitsstoffe im beruflichen Kontext dar, welche nicht gemieden werden können (Mahler und Dickel, 2019; Schwensen et al., 2013).

### 1.5.5. Berufliche Risikofaktoren

Etwa 52 % der Handekzeme werden als berufsbedingt eingeschätzt (Diepgen et al., 2009). In dem mit über 60 - 80 % größten Anteil dieser Fälle handelt es sich um irritative Handekzeme, wobei hier wiederum Feuchtarbeit den relevantesten Auslöser darstellt (Carøe et al., 2010; Lund et al., 2020). Das regelmäßige Tragen von Handschuhen, die Notwendigkeit häufiger Händewaschungen und Arbeiten in feuchtem Milieu zeigten eine Assoziation mit einer erhöhten Prävalenz von Handekzemen. Hier war jeweils ein dosisabhängiger Effekt zu verzeichnen (Carøe et al., 2018; Fartasch et al., 2012; Hamnerius et al., 2018; Johannisson et al. 2013).

Per definitionem werden Tätigkeiten als Feuchtarbeit eingestuft, bei welchen die Beschäftigten „regelmäßig mehr als zwei Stunden pro Tag mit ihren Händen Arbeiten im feuchten Milieu ausführen“, weiterhin „häufig bzw. intensiv ihre Hände reinigen müssen“ oder über „einen entsprechenden Zeitraum Schutzhandschuhe mit Okklusionseffekt [...] tragen“ (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin: TRGS (Technische Regeln für Gefahrstoffe) 401). Eine jüngere Untersuchung konnte bereits für deutlich kürzere Expositionszeiten ab 30 Minuten einen signifikanten Anstieg der OR für die Entwicklung eines Handekzems darstellen (Lund et al. 2020). Neben direkter irritativer Beeinträchtigung kommt es zum feuchtigkeitsbedingten Aufquellen der Haut durch den verlängerten Kontakt mit Flüssigkeiten bzw. durch Flüssigkeitsaufstau beim Tragen okkludierender Schutzhandschuhe. Dies bedingt einen Verlust der Barrierefunktion des Stratum corneum, was wiederum die Penetration von Schadstoffen, aber auch potentiell allergenen Substanzen erleichtert und sekundäre Kontaktsensibilisierungen begünstigen kann (Lampel und Powell, 2019; Mahler, 2016). Eine auf Daten einer Stichprobe aus der dänischen Bevölkerung beruhende Job-Exposure Matrix stellt in tabellarischer Form die nach Berufsgruppen geordneten durchschnittlichen Feuchtarbeits-Expositionszeiten der Hände dar (Lund et al., 2019).

Weitere oftmals mitverursachende hautgefährdende Substanzen umfassen Reinigungsmittel/Detergenzien, Desinfektionsmittel und Chemikalien wie Schmier- und Lösungsmittel, Farbstoffe, Pflanzenbestandteile, Kühlschmierstoffe und Öle (Lakshmi und Srinivas, 2012; Vindenes et al., 2017).

Bis 2010 wurden Gefahrstoffe innerhalb der EU (Europäische Union) nach Richtlinie 67/548/EWG (Europäische Wirtschaftsgemeinschaft) mittels R (Risiko)- und S



(Sicherheit)-Sätzen gekennzeichnet, welche mit den Ziffern R38 („Reizt die Haut“) und R43 („Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich“) auf eine hautschädigende Wirkung hinwiesen (Mahler, 2016). Zunächst überlappend wurde die Schadstoffkennzeichnung ab 2009 auf Verpackungen und in Sicherheitsdatenblättern unter dem Akronym GHS (Globally Harmonized System of Classification, Labelling and Packaging of Chemicals) gemäß Verordnung Nr. 1272/2008 (auch CLP-Verordnung; Classification, Labelling and Packaging) mit dazugehörigen H (hazard)- und P (precautionary)-Sätzen sowie gefahrenhinweisenden Piktogrammen weltweit vereinheitlicht (De Groot et al., 2010).

Anhand der aufgeführten Einflussfaktoren lassen sich unterschiedliche Berufsgruppen herleiten, welche aufgrund vermehrten Kontakts mit irritierenden oder potentiell kontaktsensibilisierenden Agenzien oder der Notwendigkeit des Tragens von Schutzhandschuhen einem erhöhten Risiko für die Entwicklung von Handekzemen und hohen Inzidenzraten ausgesetzt sind. In besonderem Maße exponierte Berufsgruppen umfassen Mitarbeitende des Gesundheitswesens, insbesondere Hilfspersonal, Reinigungskräfte, Küchenkräfte und Köche, Friseure, Floristen, Metzger, Fischverkäufer, Landwirte und Arbeiter in der fleischverarbeitenden Industrie sowie Maschinenführer (Dickel et al., 2008; Hamnerius et al., 2018; Jamiolkowski et al., 2021; Lund et al., 2019; Nichol et al., 2019; Vindehes et al., 2017). Zur Identifikation auslösender Kontaktsubstanzen ist eine strukturierte Expositionsbeurteilung erforderlich, welche anhand von Inhaltsstoffangaben, Sicherheitsdatenblättern und anamnestischen Angaben (besonders hinsichtlich irritierender Stoffe, Feuchtarbeit und organischen Substanzen) erfolgen muss und neben beruflichen Stoffen auch freizeitleiche Belastungen berücksichtigen sollte (Friis et al., 2013).

Ermutigend ist, dass die Rate an Sensibilisierungen auf relevante Berufsallergene nach deren Identifikation durch primärpräventive Maßnahmen, beispielsweise mittels legislativer Grenzwertfestlegungen für Schadstoffe, deutlich gemindert werden kann. Ende des 20. Jahrhunderts konnte durch Einführung eines Höchstwerts von Chromverbindungen in Zementprodukten das Krankheitsbild des Zementekzems (umgangssprachlich „Maurerkrätze“ genannt) im Straßenbau drastisch reduziert werden (Geier et al., 2011; Schnuch et al., 2012). Ähnliche Erfolge konnten im extraberuflichen Bereich durch Reglementierung der Nickelfreisetzung aus Verbrauchsgütern oder das Verbot von Methyltribromglutaronitril zunächst in Stay-on-, später auch in Rinse-Off-Produkten erreicht werden (Hald et al., 2009).

### 1.5.6. Lifestyle-Faktoren

Auch hinsichtlich der Fragestellung, ob Tabakrauchen mit einer erhöhten Prävalenz von Handekzemen assoziiert ist, besteht eine inhomogene Studienlage, weshalb eine abschließende Beurteilung gegenwärtig nicht erfolgen kann (Anveden Berglind et al., 2011; Lay et al., 2016; Lukász et al., 2015; Thyssen et al., 2010, van der Heiden et al., 2018). Loman und Schuttelaar berechneten die OR für die Entwicklung eines Handekzems auf Basis einer populationsbasierten niederländischen Kohortenstudie nach kumulativem Konsum von mindestens 15 Packyears auf 1,18 (Loman und Schuttelaar, 2022). Dänische Arbeitsgruppen stellten im Weiteren einen durch Tabakrauchen verursachten negativen prognostischen Einfluss und einen schwereren Krankheitsverlauf dar (Olesen et al., 2019; Sørensen et al., 2016).

Übergewicht, insbesondere bei Vorliegen eines BMI (Body Mass Index) über 30, ist ebenso wie (mentaler) Stress positiv mit dem Auftreten von Handekzemen assoziiert (OR für BMI  $\geq$  30 1,15; KI [95 % Konfidenzintervall: 1,04 – 1,28], für Stress OR 1,15 [1,03 – 1,29] (Anveden Berglind et al., 2011; Loman und Schuttelaar, 2022; Sørensen et al., 2016).

Regelmäßige körperliche Betätigung über 4 Stunden pro Woche hingegen bewirkte einen gegenteiligen Effekt, d.h. Verbesserung der Abheilung (aOR 1,93; Olesen et al., 2019). Unter sozioökonomischen Gesichtspunkten ist eine berufliche Tätigkeit als ungelernter Angestellter mit einer schlechteren Prognose bezüglich des Erkrankungsverlaufs assoziiert (Hald et al., 2009).

### 1.6. Therapie

Hinsichtlich Langzeitwirksamkeit, Sicherheit und Priorisierung zugelassener Wirkstoffe besteht in Ermangelung methodisch hochwertiger, prospektiver Langzeit- oder Vergleichsstudien weiterhin wenig Evidenz (Apfelbacher et al. 2018). Die verfügbaren Daten aus 60 randomisierten, placebokontrollierten Studien zu einzelnen Pharmazeutika wurden in einem systematischen Cochrane-Review metaanalysiert (Christoffers et al. 2019).

Grundsätzlich sollten akut auftretende Handekzeme möglichst schnell klassifiziert und einer angemessenen Behandlung zugeführt werden, um eine Chronifizierung zu vermeiden (Hald et al., 2009, Menné et al., 2011). Hierbei muss neben der vermuteten zugrundeliegenden Ätiologie, der Morphologie der zu behandelnden Effloreszenzen und der Akuität

des Verlaufs auch die Lokalisation (Handrücken, Palmae, Fingerkuppen oder Interdigitalräume) berücksichtigt werden (Diepgen et al. 2015).

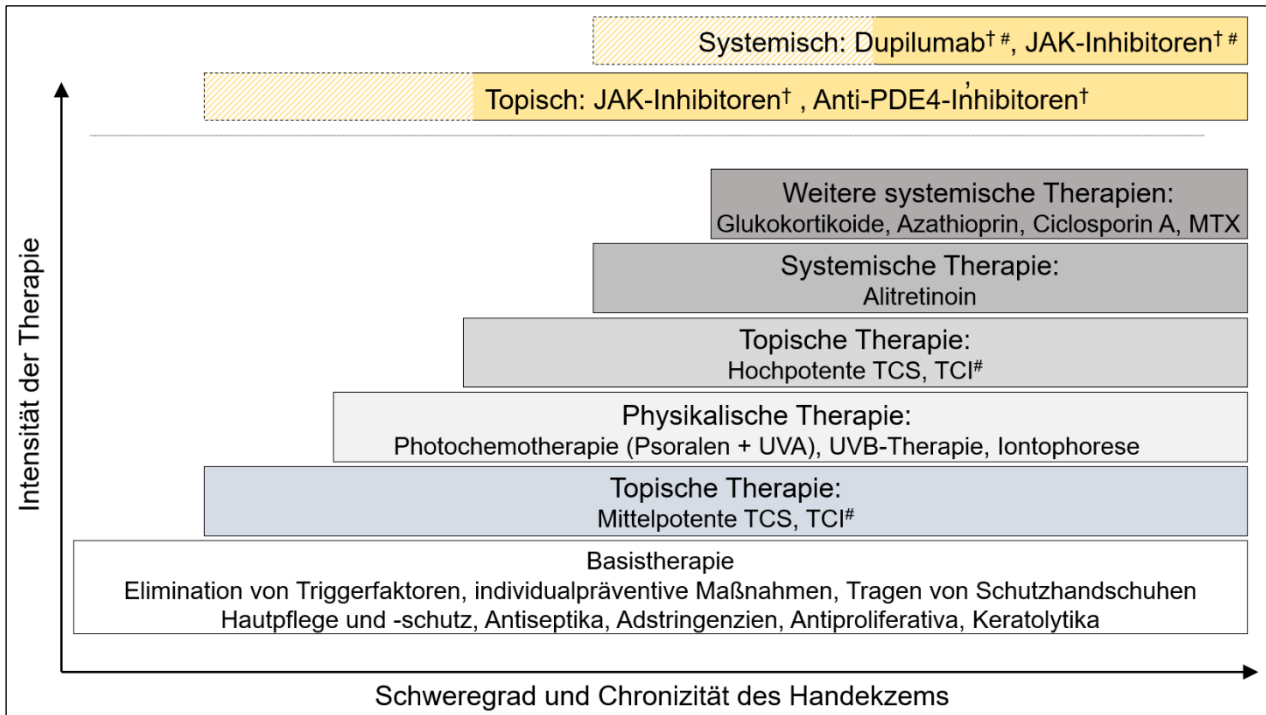
Zur Behandlung des atopischen Handekzems stehen unterschiedliche therapeutische Optionen zur Verfügung, welche nach einem an Schwere und Refraktärität adaptierten Stufenschema angewandt werden (Diepgen et al. 2009; Diepgen et al. 2015; Thyssen et al. 2022; Abb. 1).

#### 1.6.1. Nicht-medikamentöse Interventionen

Unabhängig von der Anwendung medikamentöser Therapeutika sind Schulungen des Patienten hinsichtlich Hautschutzmaßnahmen, das Tragen protektiver Handschuhe und die Anwendung einer hydratisierenden Hautpflege in barrierefördernder, juckreiz- und entzündungshemmender Intention schnell umsetzbare Behandlungskonzepte (Bissonnette et al., 2010; Elsner und Agner, 2020). Als wichtigstes Element einer suffizienten Behandlung hat bei vermuteter irritativer oder kontaktallergischer Genese der Erkrankung die Identifikation und sich anschließende Elimination auslösender Faktoren als sekundärpräventive Individualmaßnahme zu erfolgen (Brans und Skudlik, 2019).

Zur Basispflege stehen zahlreiche, sich hinsichtlich Galenik (Gele, Wasser-in-Öl, Öl-in-Wasser-Formulierungen, Kim et al., 2021) und zugefügten Emollientien, Feuchthaltemittel und Okklusiva unterscheidende Pflegemittel zur Verfügung (Berthold und Weisshaar, 2019; Kraft und Lynde, 2005).

Bestehende Typ-IV-Kontaktsensibilisierungen des Patienten sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und duftstofffreie Präparate zu bevorzugen (Fartasch et al., 2015). Das Tragen von Schutzhandschuhen kann bei bestehender Typ-IV-Sensibilisierung gegen Vulkanisationsprodukte oder Thiurame ebenso wie durch Proteinkontaktdermatitis bei Typ-I-Sensibilisierung gegen Latex zur Verschlechterung des Hautbefunds führen (Thyssen et al., 2022). Der Okklusionseffekt kann zusätzlich permeabilitätssteigernd auf potenzielle Allergene wirken, aber auch selbst durch Hitzeaufstau und Schweißinduktion irritative Wirkungen entfalten (Ramsing und Agner, 1996), weshalb die Tragedauer minimiert bzw. bei Notwendigkeit längeren Tragens über eine Zeitspanne von zehn Minuten hinaus Baumwoll-Unterziehhandschuhe angewandt werden sollen (Alfonso et al., 2017).



**Abb. 1** Stufenschema der Therapie des (chronischen) Handekzems. In Abhängigkeit von Schweregrad, Morphologie, vermuteter Genese, Chronizität und bereits erfolgten Behandlungsmodalitäten erfolgt die Auswahl eines therapeutischen Ansatzes. Basistherapeutische Maßnahmen sind in jedem Stadium der Behandlung sowie in der Prävention indiziert. Oberhalb der horizontalen Trennlinie sind gegenwärtig nicht für diese Indikation zugelassene Substanzen aufgeführt, welche das medikamentöse Spektrum zukünftig erweitern können.

# Dupilumab, Calcineurininhibitoren und einige JAK-Inhibitoren sind zur Behandlung der AD zugelassen und nur bei Vorliegen einer solchen in entsprechender Schwere zur dann begleitenden Behandlung des Handekzems einsetzbar. †Gegenwärtig (Stand 07/2023) nicht zugelassene Wirkstoffe. JAK, Januskinase; MTX, Methotrexat; PDE, Phosphodiesterase; TCI, Topischer Calcineurininhibitor; TCS, Topisches Kortikosteroid; UVA, Ultraviolett A-Licht; UVB, Ultraviolett B-Licht.

Modifiziert nach Berthold und Weisshaar, 2019; Diepgen et al., 2014; Elsner und Agner, 2019; Halling-Overgaard et al., 2017; Kim et al., 2021; Mahler, 2016; Thyssen et al., 2022.

Je nach aktuellem Hautbefund kommen bei hyperkeratotischer Ekzemmorphe keratolytische und antiproliferative (Liquor carbonis detergens 5 - 10 %, Salicylsäure 5 - 10 %, Urea 30 - 40 %, Cignolin 0,05 - 0,2 %), bei sukkulentem oder dyshydrosiformen Hautbild adstringierende (Gerbstoffe), bei Superinfektionen oder fötider Geruchsentwicklung antiseptische (Triclosan, Chlorhexidin, Silbersulfadiazin, Kaliumpermanganat) und bei starkem Pruritus topisch anästhesierende (Polidocanol) Substanzen zur Anwendung (Berthold und

Weisshaar, 2019; Boogard et al., 2013; Diepgen et al., 2015; Mahler, 2016; Schultheis et al., 2014; Wohlrab 2014).

### 1.6.2. Physikalische Therapiemodalitäten

Bei chronifizierten Verlaufsformen des Handekzems gehört die Anwendung einer topischen Photo- oder Photochemotherapie zu den Standardbehandlungen (Berthold und Weisshaar, 2019). Sowohl für eine Schmalspektrum UV (Ultraviolettstrahlung) B- als auch für eine kombinierte UVA-Therapie nach vorheriger Applikation und Einwirkung eines Lichtsensibilisators (Psoralen, in Kombination als PUVA bezeichnet) konnte ein effizientes Wirksamkeitsprofil bei geringen Nebenwirkungen und nur geringer (Photo-)Toxizität nachgewiesen werden (Stege, 2008), wobei die kombinierte Photochemotherapie in einer kleinen Studie an 60 randomisiert behandelten Patienten mit refraktärem Handekzem leichte Vorteile hinsichtlich des Therapieansprechens zeigte (Brass et al., 2017; Christoffers et al., 2019).

Im Fall vesikulärer Handekzeme oder bei mitverursachender palmarer Hyperhidrose können die Patienten von regelmäßig durchgeführter Leitungswasser-Iontophorese profitieren (Rzany et al., 2018).

### 1.6.3. Zugelassene topische und systemische Therapien

Zur Akutbehandlung (chronischer) Handekzeme kommen regelhaft topische Kortikosteroide zur Anwendung. Ein schnelles Ansprechen und gute Wirksamkeit in akuten Schüben wurden bereits vor über 20 Jahren in randomisierten, placebokontrollierten Studien belegt werden (bspw. Veien et al., 1999). Auch für hochpotente topische Darreichungsformen wie Clobetasol-haltige Cremes zeigte sich ein sicheres Nebenwirkungsprofil in der kurzfristigen bzw. intermittierenden Anwendung (Kircik und Tropmann, 2011; Christoffers et al., 2019). Limitationen bestehen in häufig beobachteter rezidivierender Schubaktivität nach Absetzen des Präparats, Tachyphylaxie sowie in der Induktion einer Hautatrophie und einer Beeinträchtigung der Regenerationsfähigkeit des Stratum corneum und der Hautbarrierefunktion vor allem in der Langzeitanwendung (Bissonnette et al., 2010; Coenraads, 2012; Del Rosso et al., 2013; Kao et al., 2003). Präparate mit einem günstigen therapeutischen Index sind zu bevorzugen (Luger et al, 2004).

#### 1.6.3.1. Topische Calcineurininhibitoren

Die Substanzen Pimecrolimus und Tacrolimus sind zur Behandlung der AD zugelassen und können somit bei chronischen Handekzemen mit atopischer Genese in-label zur Anwendung kommen (Mahler, 2016). Die Blockade der Calcineurin-Phosphatase resultiert in der Reduktion der NF-AT (nucleus factor of activated T-cells)-vermittelten Expression proinflammatorischer T- und Mastzell-Zytokine (Yoon et al., 2015). Tacrolimus, welches in einer 0,1 % Salbengalenik appliziert wird, zeigte in kleineren Open-Label-Studien signifikante Überlegenheit gegenüber der Vehikelgruppe (Lee et al., 2019; Schliemann et al., 2008). Auch das als 1 % Creme verfügbare Pimecrolimus zeigte für die akute Behandlung nicht-allergischer Handekzeme statistisch signifikante Vorteile gegenüber Placebo (Bel-sito et al., 2004; Lee et al., 2019); die antientzündliche Wirkung scheint im Vergleich zu Tacrolimus geringer ausgeprägt zu sein (Elsner und Agner, 2019). In der Erhaltungstherapie konnte für Pimecrolimus keine Verbesserung gegenüber der Anwendung von Emollientien dargestellt werden (Bauer et al., 2012). Die Anwendung bei nicht-atopischen chronischen Handekzemen erfolgt im Off-Label-Use und kann als steroidsparende Maßnahme erwogen werden.

#### 1.6.4. Alitretinoin

2008 wurde das Retinoid Alitretinoin (9-cis-Retinsäure) als erstes nicht-steroidales Systemtherapeutikum zur Behandlung des schweren, chronischen Handekzems zugelassen, welches nicht auf die Behandlung mittels potenter topischer Kortikosteroide anspricht (Garnock-Jones und Perry, 2009). Über eine Bindung an nukleäre RXR (Retinoid-X-Rezeptoren) sowie RAR (Retinsäure-Rezeptoren) entfaltet Alitretinoin verschiedene antiinflammatorische sowie immunmodulatorische Effekte, welche zur Reduktion des epidermalen Durchmessers sowie zu einer signifikanten Verschiebung der T-Zell-Signatur in läsionaler Haut von entzündungsmediierenden Th17- zu regulatorischen T-Zellen resultieren (Blair und Scott, 2016; Schindler et al., 2014).

Im klinischen Alltag ergaben mit der TOCCATA- (680 Patienten, Diepgen et al., 2012), PASSION- (631 Patienten, Thaçi et al., 2016) sowie FUGETTA-Studie (658 Patienten, Augustin et al., 2016) nicht-interventionelle Beobachtungsstudien konsistente Behandlungsdaten zur Phase-III-Zulassungsstudie, in welcher knapp 48 % der Probanden unter der Dosierung 30 mg Alitretinoin pro Tag einen Physician Global Assessment (PGA)-Wert

von 0 („clear“) oder 1 („almost clear“) erreichten (Dirschka et al., 2011; Ruzicka et al., 2008). Eine hohe Behandlungsdosis (30 bis 40 mg Alitretinoin pro Tag) führte zu signifikant besserem Therapieansprechen als eine niedrigere (10 bis 20 mg pro Tag), wobei die höhere Dosis mit höherfrequentem Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen wie Cephalgien, Erhöhung der Triglyceride im Serum sowie mukosaler Trockenheit einherging (Al-Dhubaibi et al., 2018; Ruzicka et al., 2008). Wenngleich Alitretinoin seitens der gültigen Fachinformation „nicht zur Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren empfohlen“ wird (Kohlpharma GmbH, Stand 07/2017), konnte in einer Anwendungsstudie an einer kleinen Kohorte von Kindern mit entsprechender Diagnose eine ähnlich gute Wirksamkeit ohne neue Sicherheitssignale gezeigt werden (Luchsinger et al., 2020).

Zwischen den unterschiedlichen morphologischen Manifestationsformen bestehen nur marginale Unterschiede hinsichtlich des Therapieansprechens. Geringfügig bessere Ergebnisse wurden bei hyperkeratotisch-rhagadiformen im Vergleich zu dyshidrosiformen Handekzemen erzielt. (Erreichen eines PGA 0 oder 1 in 59,2 % vs. 47,9 %, Diepgen et al., 2012).

Bei der Auswahl von Alitretinoin als Therapeutikum und bei der Dosiseinstellung müssen daher das Potenzial unerwünschter Arzneimittelwirkungen sowie individuelle Faktoren (Vorerkrankungen) berücksichtigt werden. In der CARPE-Beobachtungsstudie traten im Beobachtungszeitraum 73 % aller unter Therapie von Handekzemen aufgetretenen Nebenwirkungen infolge einer systemischen Behandlung mit Alitretinoin auf (Apfelbacher et al., 2018).

#### 1.6.4.1. Immunsuppressiva

In Fällen akuter und ausgedehnter Schübe und damit einhergehendem hohem Leidensdruck der Betroffenen wird im klinischen Alltag häufig auf systemische Glukokortikoide in einer Dosierung von 0,5 bis 1,0 mg / kg Körpergewicht zurückgegriffen (Diepgen et al., 2015). Aufgrund des ungünstigen Nebenwirkungsprofils sollte die Anwendung auf höchstens drei Wochen beschränkt bleiben (Thyssen et al., 2022). Weitere systemische Immunsuppressiva wie Ciclosporin A, Azathioprin und Methotrexat werden außerhalb der jeweiligen Zulassung angewandt, gehen jedoch ebenfalls mit ungünstigen Nebenwirkungsprofilen einher (Nephro- und Hepatotoxizität, Knochenmarksuppression, Erhöhung des Risikos nichtmelanozytärer Hautkrebsarten, Infektanfälligkeit, Hypertension). Belastbare

Daten aus prospektiven Studien fehlen entweder gänzlich (Methotrexat) oder liegen nur zu kleinen Kohorten vor (Lee et al., 2019; Christoffers et al., 2019). Ciclosporin und Azathioprin zeigten im Vergleich zu einer rein topisch-steroidalen Behandlung Vorteile hinsichtlich des Therapieansprechens und der Reduktion objektiver Schweregradparameter (Agarwal und Besarwal, 2013; Granlund et al., 1996). Eine randomisierte, nicht verblindete Head-to-Head-Studie zwischen Azathioprin und Alitretinoin wurde infolge hoher Abbruchraten der mit Azathioprin behandelten Probanden aufgrund relevanter Nebenwirkungen oder schlechter Wirksamkeit beendet (Voorberg et al., 2022).

#### 1.6.5. Therapieansätze in der klinischen Erprobung (Stand 09/2022)

##### 1.6.5.1. Dupilumab

Das Biologikum Dupilumab ist ein monoklonaler Antikörper zur Hemmung der Interleukin-4 (IL) und IL-13-Rezeptoren, welcher am 26.09.2017 auf Empfehlung der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) durch die Europäische Kommission zugelassen wurde (European Medicines Agency, 2017). Die Anwendungsgebiete umfassen mittlerweile die Behandlung der AD, des Asthmas, der Chronischen Rhinosinusitis mit Nasenpolypen, der eosinophilen Ösophagitis sowie der Prurigo nodularis (European Medicines Agency, 2022). Handekzempatienten mit einhergehender mittelschwerer bis schwerer AD, d.h. Individuen mit atopischem Handekzem, können somit im Rahmen der Zulassung behandelt werden. Zwei prospektive Beobachtungsstudien mit 47 respektive 72 Patienten belegen eine signifikante und zeitnahe Verbesserung objektiver Handekzemparameter sowie der Lebensqualität (Oosterhaven et al., 2019; Voorberg et al., 2022). Weitere Einzelfallberichte bzw. teilweise kleine Fallstudien berichten von weitgehendem bis vollständigem Ansprechen dyshydrosiformer (Gall et al., 2021; Halling et al., 2020; Waldman et al., 2020; Weins et al., 2019), hyperkeratotisch-rhagadiformer (Loman et al., 2021; Zhu et al., 2020), sowie nicht näher beschriebener, therapierefraktärer, nicht-atopischer Handekzeme (Zirwas, 2018). Es konnte gezeigt werden, dass Dupilumab nicht ausschließlich Th2-gesteuerte Inflammation supprimiert, sondern auch epidermale Hyperplasie und Entzündungszellinfiltration in die Haut reduziert (Guttman-Yassky et al., 2019). Zur Validierung der vielversprechenden klinischen Ansprechraten befinden sich gegenwärtig zwei Phase-2-Studien zur Anwendung von Dupilumab beim schweren chronischen Handekzem (NCT



04512339) bzw. zur Wirksamkeit und Sicherheit von Dupilumab bei chronischem Handekzem mit Therapierefraktärität unter hochpotenten Kortikosteroiden (NCT03861455) in der Rekrutierungs- bzw. Prüfungsphase (Stand November 2022. Cheng et al., 2022; NIH - U.S. National Library of Medicine, 2022. Condition or disease: „Chronic hand eczema“).

#### 1.6.5.2. Januskinase- (JAK-) Inhibitoren

In den letzten Jahren wurden nicht nur in der Dermatologie unterschiedliche Substanzen aus der Gruppe der Tyrosinkinaseinhibitoren zur Behandlung entzündlicher Erkrankungsbilder erprobt und zugelassen, welche eine Inhibition intrazellulärer Januskinase (JAK)-Proteine bewirken. Diese werden unter physiologischen Bedingungen durch Bindung eines Zytokins an den entsprechenden Oberflachenrezeptor mittels Phosphorylierung aktiviert, woraufhin sie ihrerseits – ebenfalls durch Phosphorylierung – Signal Transducers and Activators of Transcription-Proteine aktivieren (Amano et al., 2015). Diese wiederum regulieren die nukleäre Transkription diverser, an inflammatorischen Prozessen beteiligter Gene herauf (O’Shea und Plenge, 2012). Durch entsprechende medikamentöse Blockade kann somit die Aktivierung von T- und B-Lymphozyten, Monozyten und Mastzellen inhibiert werden (Tanimoto et al., 2015).

Im Januar 2020 wurde in Japan mit Delgocitinib unter dem Handelsnamen Corectim® der erste Pan-Januskinase-Inhibitor in einer Salbengrundlage zur topischen Anwendung bei entzündlichen Hauterkrankungen in den Dosierungen 0,25 und 0,5 % zugelassen (Dhillon, 2020). In der Phase IIa-Studie zur europäischen Zulassung erreichten Handekzempatienten mit oder ohne atopische Diathese unter Anwendung einer Delgocitinib-Salbe (30 mg / g) im Vergleich zur Vehikelgruppe signifikant häufiger einen IGA (Investigator Global Assessment) von 0 oder 1 (Worm et al., 2020). Die angeschlossene Phase IIb-Studie zeigte bis zur höchsten angewandten Dosierung (20 mg / g) ein dosisabhängiges Therapieansprechen; 34 % der Probanden erreichte das als Behandlungserfolg definierte Ziel eines PGA von 0 oder 1 im Vergleich zu 6 % unter Placebo. Bezüglich der Meldungen unerwünschter Arzneimittelwirkungen zeigten sich keine Unterschiede zwischen Verum- und der Vehikelgruppe (Worm et al., 2022).

Neben den Zulassungsstudien für Delgocitinib (eine Zulassung besteht gegenwärtig ausschließlich für Japan, Stand 09/2023; Dhillon, 2020) befinden sich weitere topische JAK-Inhibitoren in klinischer Prüfung. Auch eine Head-to-Head-Vergleichsstudie gegen die

aktive, zugelassene Substanz Alitretinoin ist geplant (NCT05259722). Die Substanz Ruxolitinib, ein selektiver JAK1- und JAK2-Inhibitor, wird in einer randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase III-Studie zur Anwendung beim chronischen Handekzem erprobt (TRuE-CHE2; NCT05233410), ein weiterer JAK1-Inhibitor befindet sich in der präklinischen Studienphase (ARQ-252; NCT04378569, Rekrutierung in 08/2022 abgeschlossen) (NIH - U.S. National Library of Medicine, 2022. Condition or disease: „Chronic hand eczema“).

Neben den Untersuchungen zur Zulassung topischer JAK-Inhibitoren wurde 2020 eine Phase II-Studie zur Substanz Gusacitinib (ASN002) abgeschlossen, einem oralen Pan-JAK- sowie Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor, in welcher bei Probanden mit Applikation des Verums im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante besseres Ansprechen der Läsionen beobachtet werden konnte (Cheng et al., 2022).

#### 1.6.5.3. Phosphodiesterase 4- (PDE4-) Inhibitoren

Eine weitere zur Behandlung chronischer Handekzeme in Erprobung befindliche Substanzgruppe stellen PDE4-Inhibitoren dar. Durch Hemmung der Degradierung intrazellulären zyklischen Adenosinmonophosphats (cAMP) und die daraus resultierenden erhöhten intrazellulären cAMP-Spiegel kommt es zur Supprimierung von NF- $\kappa$ B (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells), welcher die Produktion proinflammatorischer Mediatoren wie TNF alpha, IL-2 und Interferon gamma, aber auch die Th17-produzierten Interleukine IL-17 und IL-23 hochreguliert (Wen et al., 2010; Wittmann und Helliwell, 2013). Der topische PDE4-Inhibitor Crisaborol ist in den USA zur Behandlung der AD zugelassen (Guttman-Yassky et al., 2019).

### 1.7. Komorbiditäten

Hautveränderungen an gut sichtbaren Arealen gehen häufig mit einer gesellschaftlichen Stigmatisierung einher. Die Hände im Speziellen halten eine Funktion als „Kommunikations- und Ausdrucksorgan“ inne (Coenraads et al., 2004), sodass ein relevanter Anteil an Patienten von generellen sozialen Einschränkungen im Alltag (81 %) und Befürchtungen berichtet, von anderen Personen als ansteckend erachtet zu werden (50 %, Meding und Swanbeck, 1990). Neben schmerzbedingten Funktionseinschränkungen, welche

alltägliche berufliche sowie Freizeitaktivitäten erschweren (72 %) und mitunter zur Aufgabe von Hobbies führen (16 %, Bissonnette et al., 2010), schränken somit gravierende, aus psychosozialen Belastungsfaktoren entstehende Symptome wie Stimmungsschwankungen (38,8 bis 46 %) und Schlafstörungen (33,7 bis 36 %) die Lebensqualität – insbesondere weiblicher – Betroffener ein (Bissonnette et al., 2010; Mahler, 2016; Marron et al., 2018). Die Prävalenz einer begleitenden Angststörung wurde auf ca. 20 % beziffert, die Kriterien einer manifesten depressiven Episode oder Störung wurden von 14 % der Patienten erfüllt (Böhm et al., 2012).

Es konnte dargestellt werden, dass die mittels Health-related Quality of Life (HR-QoL) gemessene krankheitsbezogene Beeinträchtigung der Lebensqualität mit dem Schweregrad der Erkrankung korreliert (Agner et al. 2008). Folglich konnten Parameter zur Beschreibung der subjektiven Einschränkung bei erfolgreicher Behandlung signifikant verbessert werden (Augustin et al., 2016). Die Lebensqualität Betroffener ist in ähnlichem Ausmaß wie bei Vorliegen einer Asthmaerkrankung oder Psoriasis vulgaris eingeschränkt (Barrett et al. 2019; Moberg et al. 2009).

#### 1.8. Sozioökonomische Folgen

Neben den direkten Kosten für die medizinische Behandlung fallen bei arbeitstätigen Patienten mit Handekzemen durch Produktivitätsausfälle sogenannte indirekte Kosten an. Die gesellschaftlichen Kosten pro Patient und Jahr werden mit etwa 8800 € (2549 bis 10.883 \$) kalkuliert, wobei der Großteil hiervon mit etwa 70 % durch indirekte Kosten verursacht wird (Armstrong et al., 2022; Politiek et al. 2016). Damit ist die monetäre gesellschaftliche Belastung vergleichbar mit einer AD-Erkrankung oder einer mittelschweren bis schweren Psoriasis. Insbesondere bei Notwendigkeit einer Umschulung oder Arbeitsplatzaufgabe können auch deutlich höhere Kosten anfallen (Diepgen et al. 2013). Die Häufigkeit eines solchen Verlaufs wird in der Literatur mit 3 bis 25 % angegeben (Apfelbacher et al., 2018; Armstrong et al. 2022). In 2 % der Fälle wird eine Rente wegen Arbeitsunfähigkeit ausgezahlt (Thyssen et al., 2010).

Die Auswertung der CARPE-Registerstudie ergab, dass 35,3 % der Patienten innerhalb der zwölf Monate vor bzw. 24,5 % am Tag des Studieneinschlusses selbst krankgeschrieben waren (Apfelbacher et al., 2018). Weitere Studien berichten von krankheitsbedingten Arbeitsausfällen bei 19,9 % bis 33,9 % der Patienten mit Handekzemen in den

vergangenen 12 Monaten, wobei diese bei 12 % über einen Zeitraum länger als 12 Wochen bestanden (Augustin et al., 2011; Diepgen et al., 2009; Lampel und Powell, 2019).

#### 1.8.1. Hautarztverfahren

In Anbetracht der Häufigkeit berufsbedingter Hautveränderungen und der aus den Begleitkosten entstehenden gesellschaftlichen Relevanz wurde für Hauterkrankungen, welche unter die Berufskrankheitennummer BK 5101 fallen, 1972 das sogenannte Hautarztverfahren etabliert (Elsner, 2021). Unter der Ziffer BK 5101 werden „schwere oder wiederholt rückfällige Hauterkrankungen“ verstanden, welche nicht unter die Ziffern BK 5102 (Hautkrebs), BK 3101 oder 3102 (infektiöse Hauterkrankungen) fallen (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2010). Zur Meldung kommende „Erkrankungen im Sinne der BK 5101 sind fast immer Handekzeme“ (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) Spitzenverband, 2022). Im Jahr 2019 erfolgte mit 24,8 % aller Berufskrankheiten-Anzeigen (19.883 Meldungen) der größte Anteil unter der Ziffer BK 5101 (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung Spitzenverband, 2022).

Um betroffene Personen frühestmöglich der Einleitung einer adäquaten Behandlung und sekundär- sowie tertiärpräventiven Maßnahmen zuzuführen mit dem Ziel, die Arbeitsfähigkeit wiederherzustellen und Folgeschäden zu verhindern, sind alle Ärzte und Zahnärzte gemäß § 41 des Vertrags Ärzte/Unfallversicherungsträger auf Basis des siebten Sozialgesetzbuches (§ 34, Absatz 3) verpflichtet, bei begründetem Verdacht auf eine beruflich bedingte Dermatose eine hautfachärztliche Vorstellung zu initiieren (Bundesministerium der Justiz, 2022; Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung Spitzenverband, 2022). Auf Grundlage des Hautarztverfahrens erstatten Dermatologen sowie Werks- und Betriebsärzte anhand eines Formtextes (F 6050 bzw. F 6060) Meldung an den zuständigen Unfallversicherungsträger, sofern berufliche Einflüsse an der Entstehung oder Aufrechterhaltung der Hauterkrankung beteiligt sind. Dieser wiederum entscheidet gemäß § 45 des gleichen Vertragswerks unverzüglich, ob und in welchem zeitlichen Rahmen Heilbehandlungen zu seinen Lasten durchzuführen sind (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung Spitzenverband, 2022; Elsner, 2021).

## 1.9. Genderhinweis

Wenngleich es dem Urheber dieser Arbeit ein wichtiges Anliegen ist, Gleichbehandlung sämtlicher Geschlechter in allen Situationen gesellschaftlichen und wissenschaftlichen Lebens zu fördern, wird zur Wahrung der besseren Lesbarkeit und Fokussierung auf die Inhalte der vorliegenden Analysen bei Personenbezeichnungen in dieser Dissertation die männliche Form verwendet. Von der Interpretation einer wertenden Absicht wird explizit Abstand genommen.

## 1.10. Zielsetzung der Arbeit

Bereits die Klassifizierung chronischer Handekzeme stellt Behandler sowie Epidemiologen in Ermangelung eines einheitlichen Systems und in Anbetracht der Heterogenität der zugrundeliegenden Mechanismen und Erkrankungsbilder vor eine komplexe Aufgabe, da nicht selten unterschiedliche ätiologische Faktoren simultan oder sequenziell ursächlich an der Genese und Aufrechterhaltung beteiligt sind (Thyssen et al., 2022). Obwohl verschiedenartige therapeutische Optionen in der Behandlung des Handekzems zur Verfügung stehen, bleibt der klinische Verlauf – insbesondere bei Chronifizierung – oftmals unbefriedigend (Diepgen et al., 2007). Die möglichst genaue Kenntnis über die individuell zugrundeliegenden pathologischen Mechanismen ist jedoch essenziell, um optimale Behandlung, Hautschutz und Allergenprävention zu gewährleisten (Molin, 2019).

### 1.10.1. Risikofaktoren in der Entstehung von Handekzemen atopischer Diathese

Als stärkster prädiktiver und bereits lange bekannter Risikofaktor für die Entwicklung eines chronischen Handekzems gilt das Bestehen einer AD (Rystedt et al., 1985). Die gegenwärtige Studienlage zu chronischen Handekzemerkrankungen beruht hauptsächlich auf den Ergebnissen großer Registerstudien. Das Vorliegen einer AD wird als Risikofaktor für das Auftreten chronischer Handekzeme repetitiv bestätigt. Unklarer ist hingegen der Einfluss weiterer Erkrankungsbilder des atopischen Formenkreises (bspw. Apfelbacher et al., 2019; Grönhagen et al., 2015; Halling-Overgaard, 2017; Heede et al., 2016; Meding et al., 2005). Belastbare Daten zu detaillierten phänotypischen Eigenschaften der Entität des Atopischen Handekzems oder gar Subgruppen sind nicht vorhanden.

Die zentralen Fragestellungen der hier präsentierten Analyse lauten folglich: Welche relevanten Umweltfaktoren oder intrinsischen Charakteristika begünstigen die Entwicklung

eines Handekzems bei von AD betroffenen Personen? Eignen sich diese als prognostisch relevante, klinisch-anamnestische Marker im Sinne einer Risikostratifizierung sowie als Indikatoren für die Einleitung (primär-)präventiver Schutzmaßnahmen?

#### 1.10.2. Subgruppen-Analysen und Phänotypisierung

Patienten, welche unter einer AD sowie chronischen, an den Händen lokalisierten Ekzemen leiden, werden im Hinblick auf die geläufige Einteilung von Handekzemen mit dem Vorliegen eines primär atopischen oder eines ätiologisch variierenden Handekzems bei atopischer Diathese einheitlich klassifiziert. Klinisch handelt es sich jedoch um eine bezüglich der Ausprägungsmerkmale, auslösender und aufrechterhaltender Faktoren und des Schweregrads überaus heterogene Kohorte.

Im Rahmen der am Studienzentrum der Bonner Universitätshautklinik durchgeführten ProRaD-Längsschnittstudie (Prospektive Längsschnittstudie zur Untersuchung der Remissionsphase bei Patienten mit atopischer Dermatitis; s.u.) wurden seit 2016 systematisch „real-world“ (Bio-)Daten mitunter zur Gruppe der Probanden mit atopischem Handekzem erhoben. Anhand der vorliegenden Studie werden die umfangreich vorliegenden epidemiologischen und klinischen Daten um die Erhebung weiterer, spezifischer anamnestischer Angaben ergänzt und im Hinblick auf die Identifikation und Phänotypisierung homogener(er) Subgruppen analysiert. Ziel dieser initialen Clusterbildung ist die Bahnung aufbauender Studien, welche die erhobenen Biomarker hinsichtlich ihrer ätiopathologischen Funktion als ursächliche proinflammatorische bzw. an der Immunantwort beteiligte Botenstoffe analysieren werden, um mittelfristig potentielle Zielstrukturen für die Entwicklung zielgerichteter topischer oder systemischer pharmakologischer Präparate für den jeweiligen Phänotyp zu identifizieren. Im Konkreten lautet somit die weitere Fragestellung: Lässt sich die Gruppe der von AD betroffenen Personen mit vorliegendem Handekzem anhand spezifischer Charakteristika in homogene Subgruppen unterteilen?

## 2. Material und Methoden

### 2.1. Material

#### 2.1.1. Datenbanken

Die im Rahmen der CK-CARE Studie (Christine Kühne – Center for Allergy Research and Education) erhobenen Probandendaten sind in einer zentral organisierten Datenbank im csv-Format (Comma-separated values) in Davos, Schweiz, gespeichert. Bei der zur Anwendung kommenden Datenbank handelt es sich mit secuTrial® um ein EDC-System (Electronic Data Capture). Nach Komplettierung der zum jeweiligen Studienbesuch in Papierform oder via Tablet ausgefüllten Erhebungsbogen werden die eCRF (elektronische Case Report Form) in digitaler Form in die Datenbank eingespeist.

Sämtliche Daten zu Probanden werden ausschließlich in pseudonymisierter bzw. anonymisierter Form gespeichert, personenbezogene Daten sind lediglich ausgewählten Personen am jeweiligen Studienzentrum zugänglich.

Sämtliche Literaturrecherchen erfolgten anhand der PubMed-Datenbank des National Institutes of Health (NIH) (NIH, 2022).

#### 2.1.2. Statistische Analyse

Die statistische Analyse des Datensatzes und Teile der Visualisierung erfolgten mittels IBM SPSS Statistics (Version 27.0, Armonk, NY: IBM Corp.) und R, Version 3.5.3, mit den Paketen openxlsx, data table, xgboost, caret, readxl, car, xlsx, con, ggplot2, gridExtra, FactoMineR und Hmisc.

Die Erstellung einzelner Grafiken und Tabellen erfolgte mittels Microsoft Excel, Version 2208 sowie Microsoft Powerpoint, Version 2208, jeweils Bestandteil des Microsoft Office Professional Plus 2019 Pakets.

### 2.2. Methoden

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine klinisch-statistische Studie mit Erhebung und anschließender Analyse der generierten Daten.

### 2.2.1. Votum der Ethikkommission

Für die zugrundeliegenden Studien liegen zustimmende Vota der entsprechenden Ethikkommissionen vor. Vor Beginn der ProRaD-Längsschnittstudie am Studienstandort Bonn erfolgte eine Genehmigung bei der zuständigen Ethikkommission der Medizinischen Fakultät des Universitätsklinikums Bonn (interne Identifikationsnummer: 232/15). Basierend auf diesem Antrag erfolgte zur Legitimation der erneuten Kontaktierung außerhalb des ursprünglich vorgesehenen Studienprotokolls am 14.05.2021 die Beantragung einer erweiternden Modifikation an ebenjene Ethikkommission, welche ebenfalls positiv beschieden wurde.

### 2.2.2. CK-CARE

2009 wurde im schweizerischen Davos unter Schirmherrschaft der Kühne-Stiftung das CK-CARE Zentrum gegründet mit dem Ziel, „Forschung, Edukation und Prävention auf dem Gebiet der Allergien zu fördern und die Umsetzung der Forschungsergebnisse in der klinischen Versorgung zugunsten der betroffenen Patienten zu verbessern“ (Kühne-Stiftung, 2022; Ring et al., 2012; Ring et al., 2014). Ein Schwerpunkt der Forschung beinhaltet die Verbesserung des Verständnisses von Mechanismen, die den Verlauf einer AD beeinflussen sowie der „Charakterisierung des breiten klinischen Spektrums“ und wird anhand der multizentrischen ProRaD-Registerstudie untersucht (Bieber et al., 2020; CK-CARE, 2022).

Seit 2016 erfolgen die Rekrutierung von AD-Patienten für die Aufnahme in die ProRaD-Studie sowie die Durchführung der Studienvisiten über das Studienzentrum der Bonner Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie. Weitere teilnehmende Zentren umfassen die Hochgebirgsklinik Davos, das Klinikum Augsburg, die Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie am Biederstein, Klinikum rechts der Isar (TU München), das Ostschweizer Kinderspital (St. Gallen) und das UniversitätsSpital Zürich.

Im Rahmen der Erstvorstellung wird den Probanden nach Erteilung des Einverständnisses zur Teilnahme an der Studie ein detaillierter Aufnahme-Basisfragebogen mit Erhebung von Daten zu Eigen-, Familien-, Berufs- und Umfeldanamnese vorgelegt. Bei der Einschluss- sowie jeder weiteren Visite wird weiterhin ein Verlaufsfragebogen erhoben mit Angaben zu Veränderungen der Medikation und möglicher Komorbiditäten über die vergangenen zwölf Monate (Fieldwork-Fragebogen). Darüber hinaus erfolgen zu jeder



Visite die Gewinnung von Haut-, Blut- und Mikrobiomproben zwecks Archivierung in einer Biobank, fotografische Dokumentationen des Hautbefunds, eine körperliche Untersuchung, die Erhebung subjektiver sowie objektiver Schweregradparameter sowie die Katalogisierung bestehender Atopiestigmata (Tab. 4).

Auf Basis dieser systematisch erhobenen „real-world“ (Bio-)Daten sollen offene Fragestellungen in Bezug auf auslösende und verstärkende Faktoren in der Genese atopischer Erkrankungen beantwortet werden. Die Einführung spezifischer, valider Biomarker in der Diagnostik wird angestrebt, setzt jedoch umfassendes Verständnis und präzise Abgrenzung unterschiedlicher Sub-Phänotypen und derer Charakteristika voraus (Bieber et al., 2020).

**Tab. 4** Atopiestigmata und atopische Minimalformen. Diese werden im Rahmen der ProRaD-Studie (Fieldwork-Fragebogen) zu jeder Studienvisite gescreent. Nach: DermaValue, 2022; Diepgen et al., 1991; Przybilla et al., 1991.

---

#### **Atopische Minimalformen**

Ohrrhagaden

Mamillenekzem

Angulus infectiosus

Mundwinkelrhagaden

Cheilitis sicca

Xerosis cutis

Pityriasis alba

#### **Atopische Stigmata**

Dennie-Morgan-Falte

Dermographismus albus

Dirty neck

Hertoghe-Zeichen

Keratosis pilaris

Ichthyosis-Hand, Palmare Hyperlinearität

Halonierte Augen

Periorbitale Verschattung

Gesichtsblässe, Gesichtserthem

Betonung der anterioren Halsfalten

### 2.2.3. Patientenkollektiv

Alle Untersuchungen wurden auf Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebunds (1983) und den entsprechenden gesetzlichen Grundlagen durchgeführt (World Medical Association, 2013). Sämtliche Probanden gaben ihre schriftliche Einverständniserklärung ab.

Die dieser Arbeit zugrundeliegende Studie wurde anhand von Probanden durchgeführt, welche am Standpunkt der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie des Universitätsklinikums der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn in die ProRaD-Studie eingeschlossen wurden.

Zum Zeitpunkt der Abfassung dieser Dissertation ist die Rekrutierung nicht abgeschlossen. Für die Auswertung wurden die erhobenen Daten von insgesamt 699 AD-Patienten berücksichtigt, welche nach schriftlichem Einverständnis zur Studienteilnahme zumindest an der Einschlussvisite (T0) teilnahmen. Sämtliche Rekrutierungen erfolgten im Zeitraum zwischen 28.11.2016 und 19.10.2021.

Ein Teil der in die folgenden Analysen eingeschlossenen Probanden war im Rahmen einer bereits publizierten Studie unter anderer Fragestellung (Assoziationen klinischer bzw. anamnestischer Faktoren mit dem Schweregrad einer AD) untersucht worden (Maintz et al., 2021).

### 2.2.4. Verifizierung der Effloreszenzen anhand einer Fotodokumentation

Im Rahmen der Studienvisiten erfolgten ausführliche Fotodokumentationen des Hautbefunds der Probanden. Ab 03/2018 wurden standardisiert fotografische Aufnahmen von Palmae, Handrücken sowie geschlossenen Fäusten durchgeführt. Zur Verifikation klinisch relevanter Hautveränderungen an Palmae, Fingern oder Handrücken erfolgte die Begutachtung der vorhandenen Fotografien. Für Probanden, deren Studieneinschlussdatum vor 03/2018 datierte, wurden ersatzweise Fotodokumentationen späterer Visiten beurteilt. Die visuelle Kontrolle der vorhandenen Fotodokumentation ergab keine Notwendigkeit, die mittels des SCORAD-Flächenwerts (Scoring Atopic Dermatitis) zu Palmae und Handrücken definierte Zugehörigkeit von Probanden zur Gruppe der Atopiker mit Handbeteiligung zu revidieren.

### 2.2.5. Subgruppenanalysen

Ziel der vorliegenden Arbeit war neben der Identifikation klinisch-epidemiologischer Variablen als Risikofaktoren für die Entstehung von Handekzemerkrankungen bei unter AD leidenden Patienten die Beschreibung und Analyse von Subgruppen anhand phänotypischer Eigenschaften.

Zunächst erfolgten somit statistische Analysen der erhobenen *Items* zwischen AD-Patienten mit versus ohne Beteiligung der Hände.

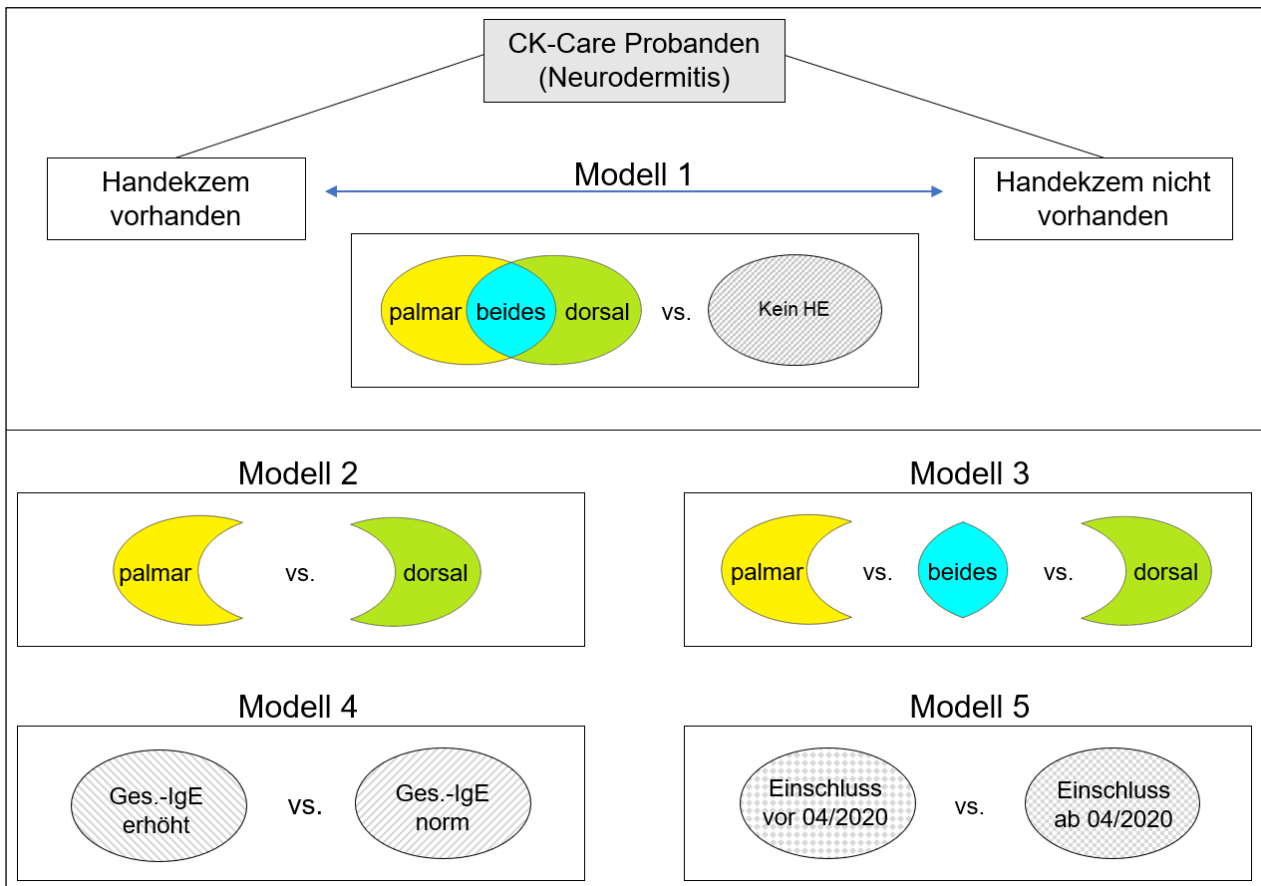
Im Weiteren wurden unterschiedliche Subgruppen anhand einzelner zur Verfügung stehender Parameter nach Lokalisation der Handekzeme, Laborparametern und Datum des Einschlusses in die ProRaD-Studie definiert und ebenfalls statistischen Analysen unterzogen (s. Abb. 2).

### 2.2.6. Follow-Up-Untersuchung anhand eines erweiterten Fragebogens

Im Rahmen dieses Projekts wurde die Gruppe der Probanden mit manifesten Handekzemen hinsichtlich weiterer, nicht im Rahmen der ProRaD-Studie abgefragter phänotypischer Merkmale analysiert. Zu diesem Zweck erfolgte nach einer umfassenden Literaturrecherche und Definition relevanter Fragestellungen die Erstellung eines detaillierten Fragebogens (Abb. 17, Anhang). Ziel dieser Erweiterung der zur Verfügung stehenden Angaben zu den einzelnen Probanden war eine weitergehende Phänotypisierung der von Handekzemen betroffenen Personen in den einzelnen definierten Subgruppen.

Als erforderliches Kriterium der zu kontaktierenden Kohorte wurde das Vorhandensein von Hautveränderungen an Palmae und / oder Handrücken einer oder beider Hände definiert. Die Selektion erfolgte anhand der Dokumentation des SCORAD zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (T0) in die ProRaD-Studie.

Vor Kontaktierung der Probanden erfolgte die Überprüfung der unterzeichneten Einverständniserklärungen der jeweiligen Individuen, welche zum Datum des Studieneinschlusses sowie bei jeder der nachfolgenden Studienvisiten erneut vorgelegt wurden. Es wurden ausschließlich Probanden kontaktiert, die eine Kontaktaufnahme zur „Gewinnung weiterer Informationen/Biomaterialien“ zu keiner Visite abgelehnt hatten.



**Abb. 2** Statistische Modelle. Die Hauptanalyse verglich die Gruppe an Probanden mit Vorhandensein eines Handekzems gegen AD-Patienten ohne Handbeteiligung (Modell 1). Weitere Untersuchungen erfolgten anhand von Subgruppen nach Lokalisation der Handekzeme (Modelle 2 und 3), Höhe des Gesamt-IgE sowie Datum des Studieneinschlusses vor vs. nach Beginn der SARS-CoV2-Pandemie. Ges.-IgE, Gesamt-Immunglobulin E; HE, Handekzem.

Ausgeschlossen von der Kontaktierung wurden Personen, welche zum Stichtag am 18.10.2021 minderjährig waren, keine oder fehlerhafte Kontaktdaten hinterlegt hatten, in einer unmittelbar von der Flutkatastrophe in Deutschland im Juli 2021 betroffenen Ortschaft gemeldet waren, verstorbene Personen sowie Probanden, in deren Fällen eine Sekundärdiagnose (Psoriasis, kutanes T-Zell-Lymphom, infektiöse Dermatose) gestellt wurde oder eine zwischenzeitliche Revision der Diagnose „AD“ erfolgt war. Probanden, welche aus der ProRaD-Studie aus unterschiedlichen Gründen ausgeschieden waren oder diese regulär beendet hatten, wurden für die erneute Kontaktierung vorgesehen, sofern diese nicht explizit in mündlicher oder schriftlicher Form abgelehnt worden war.

Den nach diesen Kriterien ausgewählten Probanden wurde das Folgeprojekt und der hieraus für den Probanden resultierende Aufwand (zeitlich, keine zusätzlichen persönlichen Vorstellungen vor Ort erforderlich bei remote ausfüllbaren Fragebögen) im direkten telefonischen Dialog skizziert und die erneute Bereitschaft zur Teilnahme evaluiert. Bei positiver Rückmeldung erfolgte der Versand des Fragebogens inklusive adressiertem und frankiertem Rücksendeumschlag an die vom Probanden angegebene Adresse oder bei explizitem Wunsch in digitaler Form (E-Mail).

#### 2.2.7. Instrumente zur Erfassung des Schweregrads von Ekzemen

Im klinischen Alltag hat sich ebenso wie in der wissenschaftlichen Grundlagenforschung die Erfassung des Schweregrads von Ekzemen anhand validierter Scoring-Systeme erprobt.

Eine objektive Beurteilung der AD durch den Untersucher (ClinRO; Clinician reported Outcome) wurde im Rahmen der ProRaD-Studie durch Erhebung des EASI (Eczema Area and Severity Index) erzielt. Anhand einer separaten Untersuchung von Kopf/Nacken, oberer Extremität, Rumpf und unterer Extremität nach den Kriterien Erythem, Exkoration, Lichenifikation und Verdickung der Haut wird unter Berücksichtigung der jeweils betroffenen Hautfläche sowie eines körperregionsabhängigen Quotienten ein Gesamtwert erhoben, welcher inter- sowie im zeitlichen Verlauf intraindividuell zur Beurteilung der Krankheitsaktivität angewandt werden kann (Hanifin et al., 2008).

Weiterhin erfolgte systematisch die Erhebung des SCORAD, welcher ebenfalls als Instrument zur Bestimmung des Schweregrads der AD fungiert. Morphologische Kriterien (Erythem, Ödem/Papeln, Nässen/Krusten, Exkoration, Lichenifikation und Xerose der nicht-befallenen Haut, 60 %) sowie die anhand der Neunerregel gemessene Fläche (20 %) ergeben einen objektiven Punktwert, welcher um zwei subjektive Parameter in Form von Juckreiz und Schlaflosigkeit ergänzt einen Gesamt-Score ergibt (European Task Force on Atopic Dermatitis, 1993; Kunz et al., 1996).

Zur detaillierteren Beurteilung der subjektiv empfundenen Einschränkung der krankheitsbezogenen Lebensqualität (HR-QoL, health-related quality of life) kommt im Rahmen der ProRaD-Studie der Dermatology Life Quality Index (DLQI) zur Anwendung. Anhand von 10 *Items*, welche auch in deutscher Sprache verfügbar sind und durch den Patienten selbst ausgefüllt werden können (PRO; Patient reported outcome), werden

krankheitsbezogene alltägliche Einschränkungen über den Zeitraum der vergangenen sieben Tage abgefragt und ebenfalls zu einem repräsentativen Gesamtwert addiert (Finlay und Khan, 1994). Für Kinder (Children's Dermatology Life Quality Index, CDLQI) und Kleinkinder (Infant's Dermatitis Quality of Life Index) existiert ein sprachlich angepasstes, mittels Grafiken unterstütztes und ebenfalls validiertes Scoring-System, welches im Rahmen der ProRaD-Studie, jedoch aufgrund des Inklusionskriteriums eines Lebensalters  $\geq 18$  Jahre nicht bei der hier untersuchten Kohorte Anwendung fand (Lewis-Jones et al., 2008; Lewis-Jones und Finlay, 1995).

Zur Erhebung des auf die Hände bezogenen Juckreiz- sowie Schmerzempfindens als *Items* des erstellten Fragebogens wurden der Juckreiz bzw. Schmerz zum Zeitpunkt der stärksten Beschwerden (Peak Pruritus) nach NRS (Numerical Rating Scale) erfragt (Haefeli und Elfering, 2006; Yosipovitch et al., 2019).

#### 2.2.8. Statistische Auswertung

Die systematische tabellarische Sammlung, Aggregation der ausgewerteten Datensätze sowie statistische Analyse qualitativer und quantitativer Daten erfolgte mittels IBM SPSS Statistics for Windows (Version 27.0.0.0, Armonk, NY:IBM Corp.).

Zur Darstellung der Verteilung der kategorialen Daten wurden absolute und relative Häufigkeiten angegeben und mittels Chi-Quadrat-Tests ( $\chi^2$ -Test) in den Gruppen verglichen. Die statistische Signifikanz wurde mittels zweiseitiger Hypothesentests auf einem Signifikanzniveau von 5 % berechnet. Deskriptive Statistik zur Beurteilung metrischer Daten erfolgte unter Verwendung des Medians sowie Interquartilbereichs. Analytische statistische Analysen erfolgten bei zu erwartender Normalverteilung und nach Testung für Varianzgleichheit in Teilen mittels T-Test für unabhängige Stichproben bzw. einfaktorierter Varianzanalyse bei mehr als zwei zu vergleichenden Gruppen. Der Großteil der Analysen erfolgte anhand nicht-parametrischer Testverfahren. Bei zwei zu vergleichenden Gruppen kam der Mann-Whitney-(U-)Test zur Anwendung, bei einer größeren Anzahl zu vergleichender Gruppen wurde anhand des Kruskal-Wallis-(H-)Tests verfahren. Für einige nominal codierte Parameter wurde zur Relevanzbeurteilung im Hinblick auf das Risiko der Entwicklung der Erkrankung eine OR mittels Quotenverhältnis kalkuliert.

Im Weiteren erfolgte für vier der fünf definierten Modelle die Berechnung und Analyse der binären bzw. multivariaten logistischen Regression. Für jede der Subgruppen wurde auf

Basis der zuvor durchgeführten Hypothesentests, anhand klinischer Interessen und basierend auf bereits bekannten Assoziationen klinischer, epidemiologischer oder familiärer Parameter mit der Entwicklung chronischer Handekzeme und Schweregrad der AD eine Variablenselektion für ein Minimal-Set (Anzahl der berücksichtigten Kovariablen limitiert auf 1 pro 10 Events in der kleineren bzw. kleinsten Gruppe der unabhängigen Variable) sowie einen erweiterten Satz (1 pro fünf Events) definiert (Peduzzi et al., 1996). Auf Basis des erweiterten Sets erfolgte die Auswahl der für die logistische Regression berücksichtigten Daten via „backward variable selection“ unter Anwendung der Akaike Information Criterion-Schätzfunktion. Die im Minimal-Set inkludierten Kovariaten wurden für das jeweilige Modell als gesetzt vorgegeben.

Fehlende Werte im Datensatz wurden mittels multiple chained equations imputiert (100 fach, 10 Wiederholungen; Buuren, 2012). Jeder auf diese Weise errechnete Datensatz wurde einem Bootstrapping (100 x) unterzogen. Variablen des erweiterten Sets, welche in über 75 % der Selektionsverfahren selektiert wurden, wurden in das endgültige Modell aufgenommen (Meinshausen und Bühlman, 2010). Die für das jeweilige Modell finale Selektion der Kovariaten erfolgte adaptiert nach Rubin's Rules (Little, 2020).

Die multivariaten logistischen Regressionen der einzelnen Modelle wurden nach den jeweils selektierten, binär codierten Kovariaten adjustiert (Maintz et al., 2021; s. auch Tabelle 11 – 15, Anhang).

### 3. Ergebnisse

#### 3.1. Probandenkollektiv

Zum Zeitpunkt des zur Anwendung kommenden Datenexports waren insgesamt 709 AD-Patienten für die ProRaD-Studie am Zentrum Bonn rekrutiert. Verwertbare Datensätze zur Einschlussvisite (T0) lagen zu 699 erkrankten Probanden in digitalisierter sowie ursprünglicher Papierform vor. 142 Probanden waren zum Zeitpunkt der Einschlussvisite minderjährig und wurden exkludiert, sodass 557 Datensätze als Grundlage für die im Folgenden dargestellten Analysen dienen. Darüber hinaus liegen äquivalente Daten zu 151 gesunden Personen vor (davon 143 Probanden > 18 Jahre; Abb. 3), welche unter den in dieser Arbeit untersuchten Fragestellungen nicht berücksichtigt wurden.

Anhand der „Ausdehnung der befallenen Körperfläche“ des SCORAD zum Zeitpunkt der Einschlussvisite, mittels dessen getrennt für rechte sowie linke Hand jeweils ein Befall der Handrücken und Palmae zu den jeweiligen Studienvisite dokumentiert wird, erfolgte die Gruppierung der Probanden nach den Kriterien „Handekzem vorhanden“ und „Handekzem nicht vorhanden“.

348 Probanden (62,48 %) wiesen eine Handbeteiligung auf, 209 Probanden (37,52 %) zeigten keine Hautveränderungen der Hände. Die Verteilung auf die Geschlechter umfasste 42,91 % männliche und 57,09 % weibliche Personen. 196 Probanden mit Handekzem wiesen palmar lokalisierte Effloreszenzen auf (56,32 %), 300 Probanden dorsal lokalisierte (86,21 %). Bei 48 Probanden (13,79 %) lagen isoliert palmare, bei 152 Personen (43,68 %) isoliert an den Handrücken lokalisierte Handekzeme vor. Bei 148 Probanden konnten Ekzemherde an beiden Lokalisationen festgestellt werden (Abb. 6).

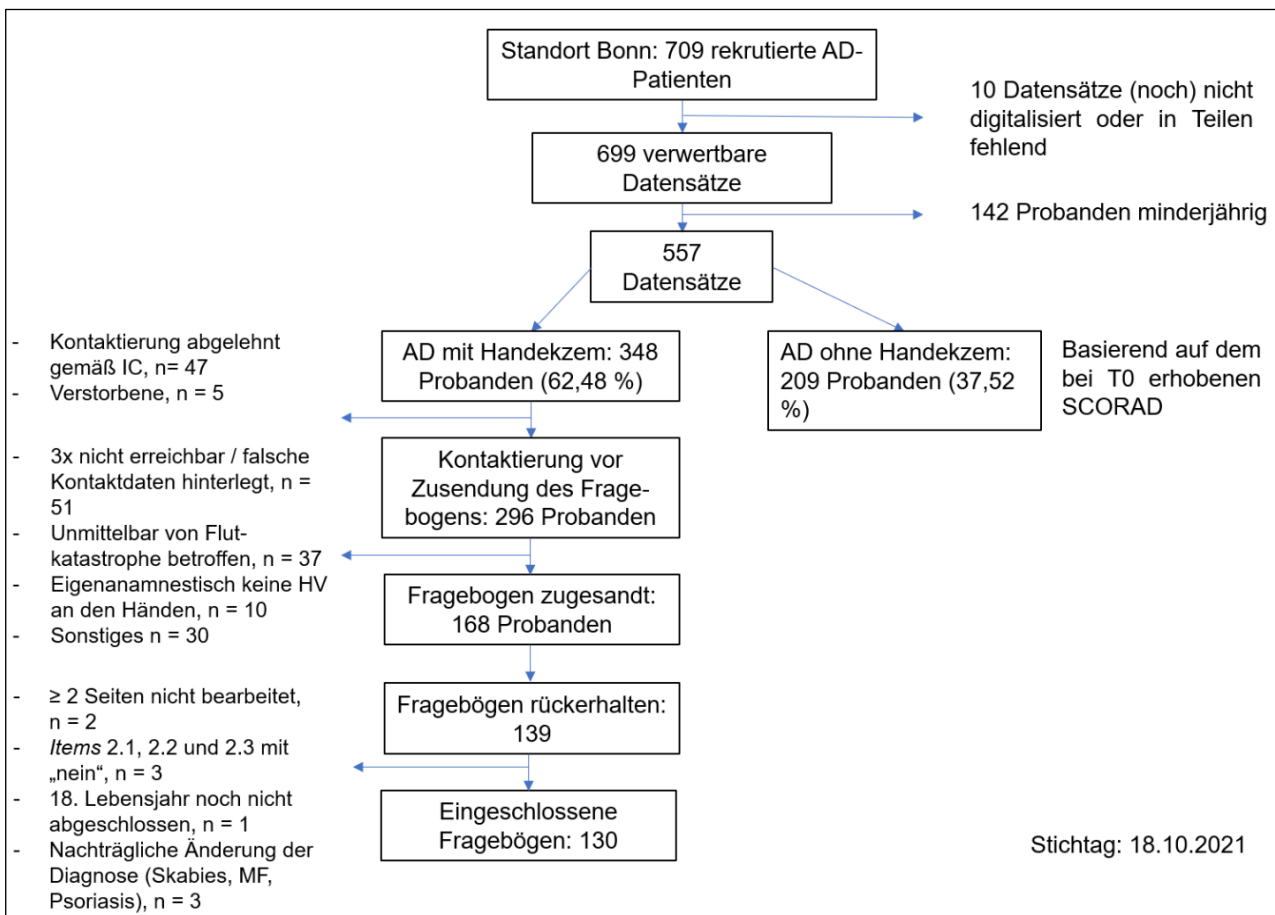
##### 3.1.1. Subgruppenspezifische Follow-Up Analyse

Als ergänzender Bestandteil dieser Arbeit erfolgte wie oben erläutert (2.2.6) eine Erhebung weiterer diagnosespezifischer anamnestischer Parameter anhand eines Fragebogens zur Ausfüllung durch die Probanden selbst.

47 der 348 Probanden mit Handbeteiligung hatten während eines oder mehrerer Zeitpunkte im Rahmen der ProRaD-Studie erneute Kontaktierungen über die ursprünglich geplanten Visiten hinaus abgelehnt. Weitere fünf Probanden waren zum Stichtag (18.10.2021) verstorben. Aufgrund des unmittelbaren zeitlichen Zusammenhangs zur



Flutkatastrophe in Westdeutschland wurde darauf verzichtet, Personen zu kontaktieren, deren Adresse in unmittelbarer Nähe von den Überschwemmungen betroffenen Ortschaften entlang der über die Ufer getretenen Flüsse lokalisiert ist ( $n = 37$ ). Die verbliebenen 259 Probanden wurden unter den angegebenen Daten – präferenziell telefonisch – kontaktiert. 51 Personen konnten mindestens dreifach telefonisch sowie via E-Mail oder aufgrund inkorrekt hinterlegter Kontaktdaten nicht erreicht werden. Weitere zehn Probanden gaben an, sich nicht an Effloreszenzen an den Händen oder Handgelenken erinnern zu können. 30 Personen wurden aufgrund sonstiger Gründe (gesundheitliche Gründe, Verzug ins Ausland, Unzufriedenheit im Hinblick auf die Behandlung an der Bonner Universitätshautklinik im Gesamten, Ablehnung der Teilnahme ohne Angabe eines Grundes, Sprachbarriere) von der Zusendung eines Fragebogens ausgeschlossen (Abb. 3).



**Abb. 3** Übersicht der zugrundeliegenden Datensätze sowie der angewandten Ein- und Ausschlusskriterien. AD, Atopische Dermatitis; HV, Hautveränderungen; IC, Informed Consent; MF, Mycosis fungoides; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis; T0, Einschlussvorteil.

### 3.1.2. Rückläufige Fragebögen

Den verbliebenen 168 Probanden wurde der erstellte Fragebogen in postalischer Form (n = 128), via Mail (n = 5), im Rahmen einer Sprechstundenvorstellung unabhängig vom Projekt (n = 2) oder im Rahmen von Studienvisiten (n = 32) zugestellt. Ein Proband konnte aufgrund einer Augenerkrankung nicht in schriftlicher Form teilnehmen und wurde im Rahmen eines dreißigminütigen Telefoninterviews befragt.

Insgesamt gingen binnen der gesetzten Frist bis Ende Oktober 2021 139 bearbeitete Fragebögen in anhand einer Patienten-ID pseudonymisierter Form ein, sodass eine Rücklaufquote von 82,7 % vorlag. Ein Fragebogen ging nach weiteren vier Monaten im Februar 2022 ein und wurde für die weiteren Analysen nicht berücksichtigt.

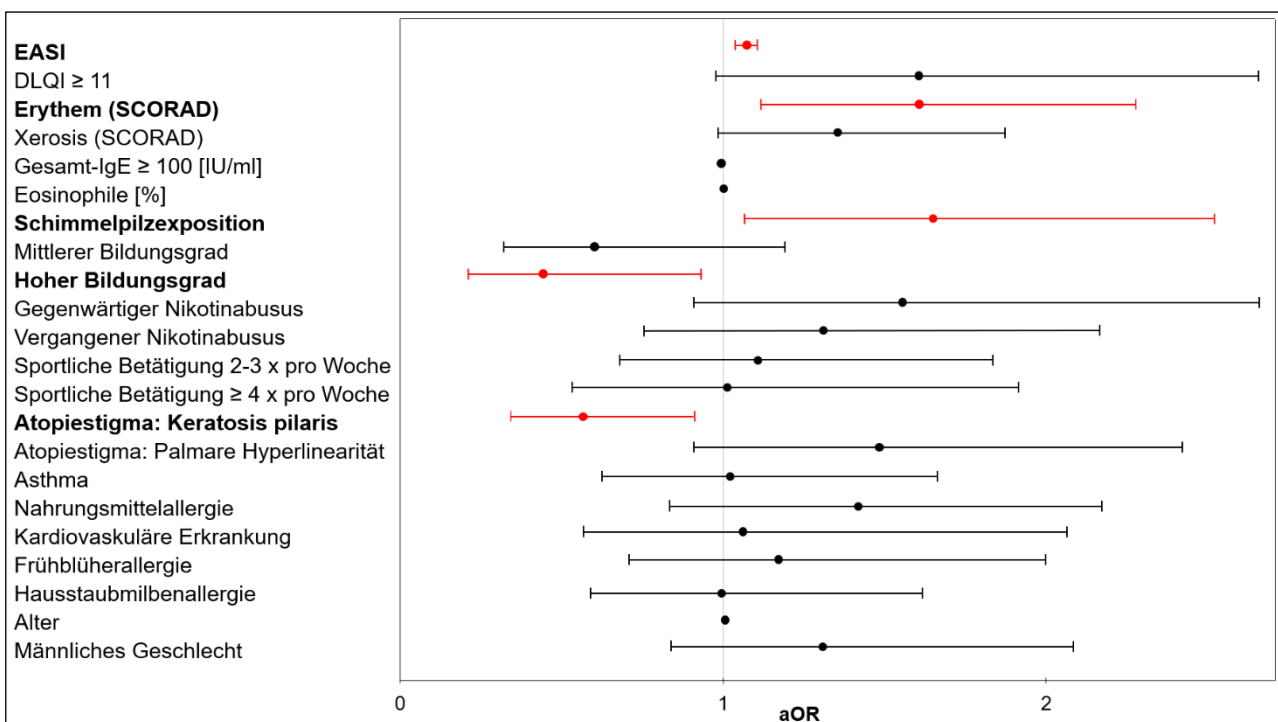
Nach Eingang der zurückgesandten, durch die Probanden ausgefüllten Fragebögen erfolgte eine Prüfung hinsichtlich des Einschlusses in die Auswertung. Ausgeschlossen wurden im Folgenden rückläufige Bögen, welche eines der folgenden Kriterien erfüllten: a. Fehlende Bearbeitung von mindestens zwei Seiten (n = 2), b. Unsicherheiten hinsichtlich der Diagnose oder durch den Patienten berichtete Änderung der Diagnose AD (n = 3, benannte Erkrankungsbilder lauteten Psoriasis, Skabies oder Mycosis fungoides), c. Antwortbögen von Probanden, welche die *Items* 2.1, 2.2 und 2.3 jeweils mit „nein“ beantworteten („Bestanden jeweils Symptome an den Handflächen (2.1) / Handrücken (2.2) / oder zwischen den Fingern (2.3)?“, n = 3), d. Der zugehörige Proband hatte zum Zeitpunkt der Erstvisite das 18. Lebensjahr nicht abgeschlossen (n = 1). Die Anzahl gültiger Fragebögen betrug 130.

### 3.2. Modell 1: Identifikation von Risikofaktoren für die Entwicklung eines Handekzems

Zur Identifikation von Risikofaktoren für die Entwicklung eines Handekzems bei Patienten mit AD bzw. zur Charakterisierung dieser Population erfolgte eine vergleichende Analyse der AD-Patienten mit vs. ohne Handekzem (Tab. 12, Anhang). Der Anteil männlicher Probanden unter den AD-Patienten, bei welchen ein Handekzem (HE) vorlag, lag bei 71,13 % (170 von 239), wohingegen dieses Merkmal bei 55,97 % (178 von 318) der Probandinnen vorhanden war. Das Auftreten von Hautveränderungen an den Händen war im vorliegenden Datensatz somit signifikant höher unter den männlichen Probanden (p = 0,001).

Es erfolgte wie unter Abschnitt 2.2.8 beschrieben die Berechnung einer binären logistischen Regression anhand der in Tabelle 5 dargestellten Variablen. Hier waren häusliche Schimmelpilzassoziation, ein erhöhter Schweregrad der AD gemessen am EASI sowie ein hoher SCORAD-Erythem-Punktwert positiv mit dem Auftreten von Handekzemen assoziiert, Keratosis pilaris und ein hoher Bildungsgrad hingegen negativ (Abb. 4, Tab. 5). Darüber hinaus zeigten sich in univariaten Analysen zahlreiche statistisch signifikante Assoziationen zur Entwicklung eines Handekzems in der Gruppe der Probanden mit manifester AD.

Sowohl ClinROs (EASI, SCORAD objektiv mit sämtlichen Untergruppen) als auch Patient-reported Outcomes (SCORAD subjektiv sowie DLQI) stellten sich bei Probanden mit vorhandenem HE signifikant höher dar (jeweils  $p \leq 0,001$ ). Eine Verschlechterung der AD innerhalb der vergangenen 12 Monate vor Einschlussvisite wurde signifikant häufiger beschrieben ( $p \leq 0,001$ ).



**Abb. 4** Adjustierte OR der selektierten Variablen zu Modell 1. Ergebnis der statistischen Analyse (multivariate logistische Regression). Höhere OR zeigen eine Assoziation mit dem Auftreten von Handekzemen. Rot gedruckt:  $p$ -Wert  $< 0,05$ . aOR, Adjustierte Odds Ratio; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; IgE, Immunglobulin E; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

Der Schweregrad und eine damit einhergehende Therapiebedürftigkeit spiegeln sich im Weiteren in einer signifikant höheren Medikamenten- bzw. Pflegemittelanwendung zwischen beiden Gruppen wider, wobei insbesondere topische und systemische Steroide sowie eine Basis-Hautpflege häufiger durch Atopiker mit begleitendem HE angewandt werden.

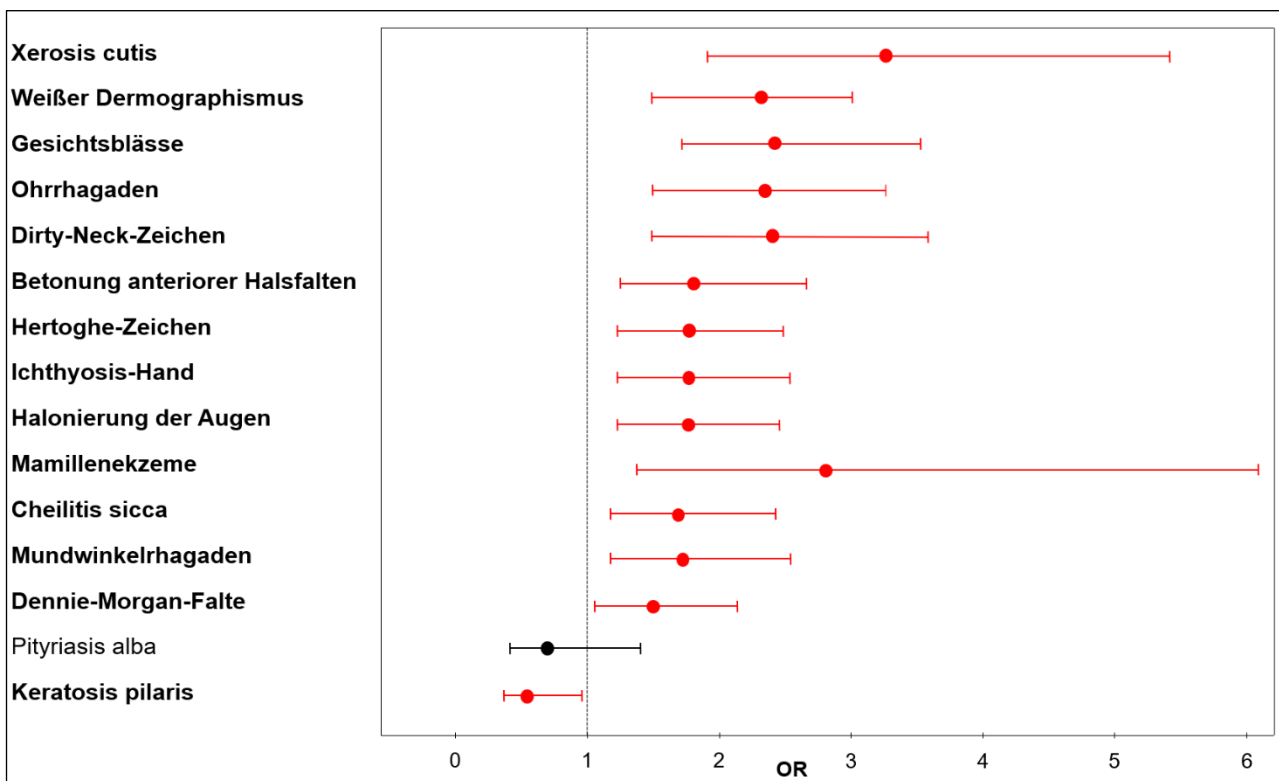
Patienten, welche neben Atopischen Ekzemherden am Körper auch unter einem HE leiden, verursachen signifikant mehr berufliche Krankheitstage, Arztkonsultationen und Krankenhausaufenthalt als Patienten ohne Handbeteiligung ( $p \leq 0,001$ ). Die Anzahl an Fehltagen beträgt bei Vorhandensein eines Handekzems 13,39 vs. 5,22 bei Fehlen eines solchen.

**Tab. 5** Adjustierte Odds Ratios, Konfidenzintervalle der OR und p-Werte zu Modell 1. CI, Konfidenzintervall; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; IgE, Immunglobulin E; OR, Odds Ratio; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis

Variable	Adjus- tierte OR	95 % CI		p-Wert
		Unterer Wert	Oberer Wert	
<b>EASI</b>	<b>1,06</b>	<b>1,03</b>	<b>1,10</b>	<b>0,001</b>
DLQI $\geq 11$	1,60	0,97	2,64	0,068
<b>Erythem (SCORAD)</b>	<b>1,60</b>	<b>1,12</b>	<b>2,28</b>	<b>0,011</b>
Xerosis (SCORAD)	1,36	0,99	1,87	0,058
Gesamt-IgE $\geq 100$ [IU/ml]	1,00	0,99	1,01	0,824
Eosinophile [%]	1,00	0,99	1,00	0,345
<b>Schimmelpilzexposition</b>	<b>1,64</b>	<b>1,07</b>	<b>2,52</b>	<b>0,024</b>
Mittlerer Bildungsgrad	0,59	0,29	1,19	0,140
<b>Hoher Bildungsgrad</b>	<b>0,46</b>	<b>0,22</b>	<b>0,95</b>	<b>0,036</b>
Gegenwärtiger Nikotinabusus	1,55	0,91	2,66	0,110
Vergangener Nikotinabusus	1,29	0,76	2,18	0,345
Sportliche Betätigung 2-3 x / Woche	1,11	0,68	1,82	0,680
Sportliche Betätigung $\geq 4$ x / Woche	1,01	0,53	1,90	0,983
<b>Atopiestigma: Keratosis pilaris</b>	<b>0,56</b>	<b>0,34</b>	<b>0,91</b>	<b>0,020</b>
Atopiestigma: Palmare Hyperlinearität	1,49	0,92	2,41	0,102
Asthma	1,02	0,63	1,65	0,941
Nahrungsmittelallergie	1,35	0,85	2,15	0,200
Kardiovaskuläre Erkrankung	1,06	0,55	2,06	0,857
Frühblüherallergie	1,19	0,71	2,00	0,499
Hausstaubmilbenallergie	0,99	0,60	1,63	0,969
Alter	1,01	0,99	1,02	0,298
Männliches Geschlecht	1,30	0,82	2,08	0,265

Morphologisch lässt sich ein Großteil der beschriebenen Atopiestigmata signifikant häufiger bei Vorhandensein eines Handekzems feststellen (Xerosis cutis, weißer Dermographismus, Gesichtsbälse, Ohrrhagaden, Dirty-Neck-Zeichen, Betonung anteriorer Halsfalten, Hertoghe-Zeichen, Ichthyosis-Hand, Halonierung der Augen, Mamillenekzeme, Cheilitis sicca und Mundwinkelrhagaden, Dennie-Morgan-Falte; p-Werte zwischen  $\leq 0,001$  und  $0,026$ ). Das Vorliegen einer Keratosis pilaris hingegen konnte signifikant häufiger in der Gruppe der Probanden ohne HE festgestellt werden ( $20,4$  vs.  $29,2$  %,  $p = 0,018$ ,  $OR = 0,62$  [ $0,418 - 0,924$ ]; Abb. 5).

Unter sozioökonomischen Gesichtspunkten kann kein Unterschied hinsichtlich der Häufigkeit des Abschlusses einer Berufsausbildung dargestellt werden ( $77$  % in der Gruppe „HE vorhanden“ vs.  $78,5$  % bei „HE nicht vorhanden“). Gleichwohl stellt sich der Bildungsgrad im Generellen, gemessen am höchsten erreichten (Hoch-)Schulabschluss, bei Probanden mit HE signifikant niedriger dar ( $p = 0,003$ ).



**Abb. 5** Odds Ratios (univariat) für die Entwicklung eines Handekzems zu den jeweiligen Atopiestigmata. Dargestellt ist das jeweilige 95 % Konfidenzintervall (Vertikaler Balken) sowie die berechnete OR (Punkt) in Form eines Balkendiagramms.  $p < 0,05$  für alle aufgeführten Atopiestigmata (rot) außer Pityriasis alba. OR, Odds Ratio.

Eine Berufstätigkeit zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses war in ca. zwei Dritteln der Probanden mit HE vorhanden, während bei Fehlen einer Handbeteiligung etwas drei Viertel berufstätig waren (65,5 vs. 72,2 %,  $p = 0,099$ ).

Im Vergleich assoziierter Erkrankungen stellten sich hinsichtlich infektiöser Komorbiditäten viraler (Eczema herpeticum, Dellwarzen, Verrucae vulgares), mykotischer (Candida-Infektion) und bakterieller Natur (Impetigo contagiosa) ebenso wie für autoimmunologisch bedingte Erkrankungen (Alopecia areata, rheumatoide Arthritis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen) keine Unterschiede dar. Gleichwohl konnte gezeigt werden, dass eine signifikante Koexistenz ekzematöser Hautveränderungen der Hände mit kardiologischen Komorbiditäten sowie (allergischem) Asthma besteht ( $p = 0,010$  bzw.  $p = 0,031$ ).

Hämatologische Unterschiede zwischen beiden Gruppen kamen wie folgt zur Darstellung: Der aus dem Serum bestimmte Gesamt-IgE-Spiegel lag bei Probanden mit Handekzem mit ca. 4.000 IU (International Units) pro Milliliter hochsignifikant höher als bei Fehlen eines HE (ca. 1.350 IU pro Milliliter,  $p < 0,001$ ). Die absolute Anzahl an Leukozyten im Gesamten ( $8,10$  vs.  $7,88 \times 10^9$  / Liter) lag in der Gruppe der AD-Patienten mit vorliegendem HE ebenfalls höher ( $p = 0,010$ ).

Typ-I-Allergien im Allgemeinen zeigten keine signifikante Assoziation zum Vorhandensein eines HE, ebenso wenig Nahrungsmittelintoleranzen (Gluten, Laktose, Fruktose). Signifikant häufiger beschrieben AD-Patienten mit HE jedoch das Vorhandensein einer Frühblüher- oder Hausstaubmilbenallergie. Nahrungsmittelallergien ( $p = 0,070$ ) sowie selbstberichtete Allergien gegen Gräser ( $p = 0,062$ ), Schimmelpilze ( $p = 0,086$ ) und Latex ( $p = 0,082$ ) zeigten eine Tendenz, ohne das Signifikanzniveau zu erreichen. Bei anamnestisch bestehender Latexsensibilisierung betrug die OR für die Entwicklung eines Handekzems 1,68 [0,931 – 3,046].

Auch eine Schimmelpilzexposition im häuslichen Umfeld wurde häufiger berichtet von Probanden mit HE, ohne dass ein signifikanter Unterschied verzeichnet werden konnte ( $p = 0,065$ ). Eine mit Viehhaltung assoziierte Exposition gegenüber (Tier-)Allergenen war häufiger in der Gruppe ohne HE vorhanden (12,4 % vs. 7,8 %,  $p = 0,068$ ).

Ein verstärktes Auftreten der Beschwerden der AD in den Wintermonaten (Oktober bis März) ließ sich eigenanamnestisch unter beiden Gruppen verzeichnen, wobei dieser Effekt weniger stark ausgeprägt war in der Gruppe der Probanden mit Handekzem.

Bezüglich des Rauchverhaltens stellte sich der Anteil an Aktiv- bzw. ehemaligen Rauchern in der Gruppe der Patienten mit HE mit 55,45 % hochsignifikant höher dar als in der Gruppe ohne HE (39,22 %), der p-Wert betrug 0,001. Die OR für Aktivrauchen betrug 1,93 [1,360 – 2,734]. Auch hinsichtlich gegenwärtigem oder ehemaligem Passivrauchen (Ja / nicht mehr / nein) zeigte sich ein Trend für eine Assoziation zur Entwicklung eines Handekzems (OR = 1,42 [0,982 – 2,049; p = 0,065].

Als weiterer Lifestyle-Faktor stellte sich die Frequenz des Duschens in der Gruppe der Probanden mit Handekzem niedriger dar. Während 69,9 % der Patienten mit AD ohne HE angaben, mindestens viermal pro Woche zu duschen, traf dies für die Gruppe mit HE nur bei 57,5 % zu; niedrigere Frequenzen wurden bevorzugt von Probanden mit HE angegeben (kein- oder einmal pro Woche, zwei- oder dreimal pro Woche; p = 0,011). Bezüglich der Wahl des Bade- bzw. Duschzusatzes gaben signifikant mehr Probanden mit HE an, anstelle einer Seife oder Duschlotion (62,9 vs. 78,9 %) auf Ölzusätze zurückzugreifen oder gänzlich auf Wasch- und Duschgele zu verzichten.

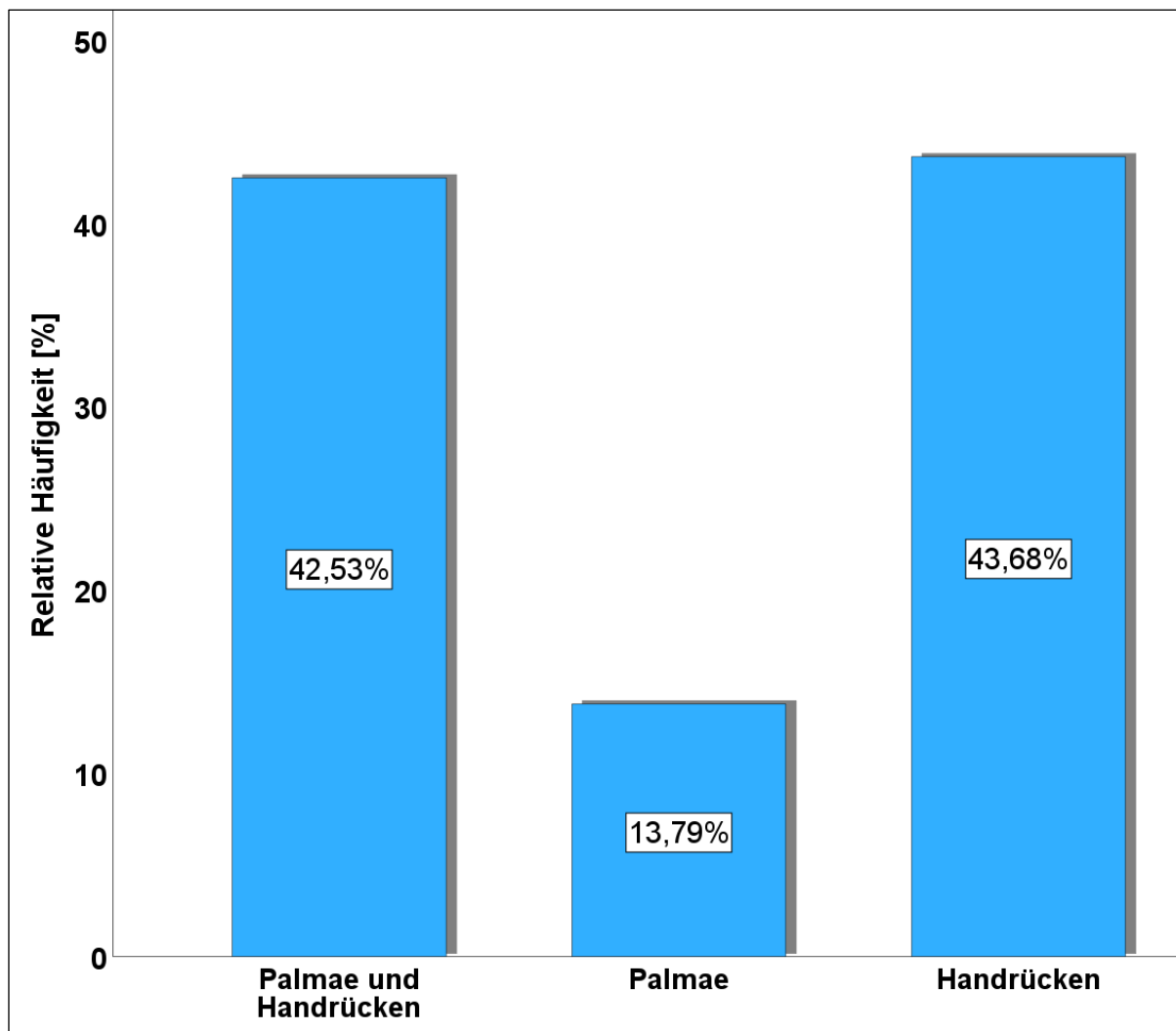
In der hier untersuchten Kohorte betrieben Patienten ohne HE häufiger Sport. Während AD-Patienten ohne HE in 43,8% der Befragten angaben, höchstens einmal pro Woche („nie“, „weniger als einmal pro Woche“, „1 x wöchentlich“) Sport zu betreiben, traf dies auf 58,3 % der Probanden mit Handekzemen zu (p = 0,002).

Darüber hinaus wurde von 29,7 % der Patienten ohne HE die Einhaltung einer bestimmten Diät angegeben, während dies nur von 21,0 % der Probanden mit Handekzem berichtet wurde (p = 0,021). Für einzelne diätetische bzw. supplementierende Maßnahmen wurde keine Signifikanz erreicht, eine vegetarische Ernährungsweise wurde mit 8,1 % häufiger bei Probanden ohne HE eingehalten (mit HE: 4,9 %, p = 0,121), eine Vitamin-D-Substitutionsbehandlung von 9,6 % der Probanden ohne HE (mit HE: 5,7 %, p = 0,091, OR = 0,58). Keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen zeigten sich hinsichtlich des Geburtsgewichts, Dauer der Schwangerschaft, des Geburtsmodus (Sectio oder Vaginalgeburt), Stillverhalten und Dauer des Stillens sowie maternalen oder väterlichen Erkrankungen.

### 3.3. Subgruppenanalysen nach Lokalisation der Handekzeme

Der Untersuchung unterschiedlicher Charakteristika der Gruppe von AD-Patienten *mit* vs. *ohne* Handekzem angeschlossen erfolgte eine detailliertere Unterscheidung hinsichtlich

der Lokalisation der Effloreszenzen im direkten Vergleich (Modell 2 und 3, Abb. 2). Zu diesem Zweck wurde das Probandenkollektiv nach dem Vorhandensein von Hautveränderungen an den Händen gefiltert (Abb. 6). Dies traf bei 348 der 557 berücksichtigten Probanden zu, wovon 148 Personen (42,5 %) Hautveränderungen an beiden Lokalisationen, 152 Personen (43,7 %) ausschließlich an den Handrücken und weitere 48 Probanden (13,8 %) ausschließlich palmar präsentierten. Es erfolgte eine vergleichende Analyse der Probanden mit isoliert palmar lokalisierten vs. isoliert an den Handrücken lokalisierten Ekzemen (Modell 2) sowie zwischen allen drei genannten Lokalisationsmöglichkeiten (Modell 3).



**Abb. 6** Verteilung der Handekzeme nach Lokalisation. 348 der insgesamt 557 in die Analysen eingeschlossenen, volljährigen Probanden wiesen eine Beteiligung der Hände an mindestens einer Lokalisation (links/rechts, palmar oder Handrücken) auf.



### 3.3.1. Modell 2: Analyse von Probanden mit isoliert palmaren vs. isoliert an den Handrücken lokalisierten Ekzemherden

Berücksichtigung für die im Folgenden dargestellten Analysen fanden 48 Probanden, bei welchen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses (T0) ausschließlich palmar lokalisierte Handekzeme vorlagen sowie 152 Probanden mit ausschließlich an den Handrücken lokalisierten Handekzemen (Tab. 13, Anhang).

Ein palmar lokalisiertes Handekzem war häufiger bei weiblichen Probanden zu verzeichnen (62,5 % vs. 48,0 % bei den männlichen Probanden,  $p = 0,080$ ).

Bei Vorliegen einiger maternalen chronisch-entzündlicher Erkrankungsbilder wurde die Bevorzugung einer palmaren Lokalisation verzeichnet, i.e. Heuschnupfen ( $p = 0,016$ ) oder rheumatoide Arthritis ( $p = 0,007$ ). Auch eine maternale Nahrungsmittelallergie sowie eine AD waren häufiger bei palmarer Ekzemlokalisierung, wenngleich keine Signifikanz erreicht wurde. Väterlicherseits bestehende Erkrankungen übten im untersuchten Probandenkollektiv keinen Einfluss auf die bevorzugte Lokalisation der Hautveränderungen aus.

Das Halten eines Haustiers zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses zeigte einen Trend zu einer palmaren Lokalisation (35,4 % der Probanden mit HE palmar hielten ein Haustier vs. 23,0 % mit dorsal lokalisiertem HE,  $p = 0,088$ ). Für einzelne Haustierarten konnte keine Signifikanz erreicht werden. Selbstberichtete Allergien lagen bei Personen mit palmar lokalisiertem Handekzem in 91,7 % vor, somit häufiger als bei entgegengesetzter Lokalisation (84,2 %,  $p = 0,194$ ). Mit Ausnahme von Allergien gegenüber Latex ( $p = 0,035$ ) sowie Nahrungsmitteln (68,8 % für HE palmar vs. 51,3 % für HE dorsal;  $p = 0,034$ ) konnten für weitere einzelne Allergensensibilisierungen keine Unterschiede zwischen beiden untersuchten Probandengruppen detektiert werden.

Eine saisonale Exazerbation der AD wurde für die Frühlingsmonate März ( $p = 0,018$ ) und April ( $p = 0,016$ ) signifikant häufiger von Patienten mit palmar lokalisiertem Handekzem beschrieben. Mit 84,4 % litten diese im Weiteren signifikant häufiger unter allergischer Rhinokonjunktivitis (64,8 % unter Patienten mit dorsal lokalisiertem HE,  $p = 0,013$ ). Auch die Einnahme von Antihistaminika wurde von dieser Gruppe mit 77,1 % häufiger angegeben (dorsales Handekzem: 61,2 %,  $p = 0,044$ ).

Eine mykotische Infektion mit Dermatophyten oder Hefen lag mit 51,2 % häufiger bei Patienten mit palmaren Hautveränderungen vor (dorsal: 33,6 %,  $p = 0,040$ ), ebenso eine Alopecia areata (15,2 % vs. 4,1 %,  $p = 0,009$ ). Während für allergisches Asthma keine

Unterschiede in der Häufigkeit festgestellt werden konnten, waren die Patienten anfälliger für das Auftreten von Pneumonien (29,2 % vs. 15,1 %,  $p = 0,057$ ). Auch weitere infektiöse Nebenerkrankungen (Verrucae vulgares, Mollusca contagiosa, bakterielle Infektionen) lagen häufiger bei Probanden mit palmar lokalisiertem Handekzem vor, Signifikanz wurde ebenfalls nicht erreicht. Häufigere Ausübung sportlicher Aktivität wurde von der Gruppe der Probanden mit palmar lokalisiertem HE beschrieben. 52,1 % übten mindestens zweimal pro Woche eine sportliche Aktivität aus (bei dorsal lokalisierten Hautveränderungen 37,5%,  $p = 0,073$ ).

In Bezug auf Atopiestigmata zeigte die Gruppe der Probanden mit palmar lokalisierten Handekzemen häufiger eine palmare Hyperlinearität ( $p = 0,032$ ). Für Keratosis pilaris ( $p = 0,111$ ), Betonung der anterioren Halsfalten ( $p = 0,085$ ), weißen Dermographismus ( $p = 0,184$ ), positives Hertoghe-Zeichen, Xerosis cutis, Dennie-Morgan-Falte, halonierten Augen, Gesichtsbülse, Pityriasis alba, Dirty-Neck-Zeichen, Mundwinkel- oder Ohr-rhagaden oder Mamillenekzem ( $p$  jeweils  $> 0,200$ ) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen beiden Gruppen.

Analog zu den Hautveränderungen an den Händen sind Patienten mit palmar lokalisiertem Handekzem häufiger von plantaren Ekzemen betroffen (45,5 % vs. 17,6 %,  $p = 0,147$ ); anders herum sind die Fußrücken häufiger betroffen bei an den Handrücken lokalisierten Ekzemen (82,4 % vs. 54,5 %,  $p = 0,173$ ).

Das Vorliegen einer palmaren Hyperhidrose wurde insgesamt selten, jedoch mit 15 % häufiger von Patienten mit palmarer Ekzemlokalisierung berichtet gegenüber 3,6 % bei dorsal lokalisiertem HE ( $p = 0,081$ ).

Ein Hautarztverfahren, d.h. eine Meldung an den zuständigen gesetzlichen Unfallversicherungsträger, erfolgte bei 23,8 % der Patienten mit palmar lokalisiertem Handekzem im Vergleich zu 3,5 % jener mit dorsal lokalisiertem ( $p = 0,005$ ).

Während hinsichtlich des Juckreizes an den Händen keine Unterschiede zwischen den untersuchten Gruppen festzustellen waren, berichteten die Probanden mit palmar lokalisierten Hautveränderungen häufiger von Schmerzhaftigkeit (95,2 % vs. 82,5 %,  $p = 0,150$ ). Der Mittelwert des gemäß NRS angegebenen Schmerzniveaus betrug 6,33 bei Patienten mit palmar lokalisiertem Handekzem vs. 4,84 bei dorsaler Lokalisation ( $p = 0,068$ ; Mann-Whitney-U).

Ein weiterer Unterschied zwischen den getesteten Gruppen ließ sich hinsichtlich der Erstmanifestation der AD feststellen: Während Probanden mit palmar lokalisierten Handekzemen erste Symptome der AD im Alter von 5,7 Jahren (Standardabweichung: 11,1) beschrieben, lag das Durchschnittsalter der Erstmanifestation bei Vorliegen dorsaler Handekzeme bei 12,6 Jahren (Standardabweichung: 20,5;  $p = 0,124$ ). Das durchschnittliche Alter bei Auftreten erster Hautveränderungen an den Händen lag bei palmarer Lokalisation mit 14,2 Jahren ebenfalls (nicht signifikant) niedriger als bei dorsaler Lokalisation (18,4 Jahre;  $p = 0,144$ ).

Hinsichtlich der Ausprägung belegen die Schweregradparameter einen ausgeprägteren Verlauf der AD bei Probanden mit Handekzemen an den Handrücken. Der EASI lag mit 16,5 Punkten mehr als doppelt so hoch als bei palmar lokalisierten Handekzemen (7,78;  $p \leq 0,001$ ).

Der mittels SCORAD erzielte Gesamt-Punktwert war bei Ekzemlokalisierung an den Handrücken signifikant höher als bei palmarer Lokalisation (Mittelwert palmar: 35,6 vs. Mittelwert dorsal: 46,4;  $p \leq 0,001$ ). Weitere signifikante Unterschiede in den einzelnen Kategorien wurden jeweils mit höherer Ausprägung bei Patienten mit dorsaler Handekzemlokalisierung erreicht für die Kriterien Erythem, Ödem, Nässen/Krusten und Exkoration (respektive p-Werte: 0,001; 0,004; 0,005 und 0,023). Auch die insgesamt betroffene Fläche stellte sich mit 32,9 % der Körperoberfläche bei dorsaler HE-Lokalisation etwa doppelt so groß dar wie bei palmaren Handekzemen (16,1 %;  $p \leq 0,001$ ).

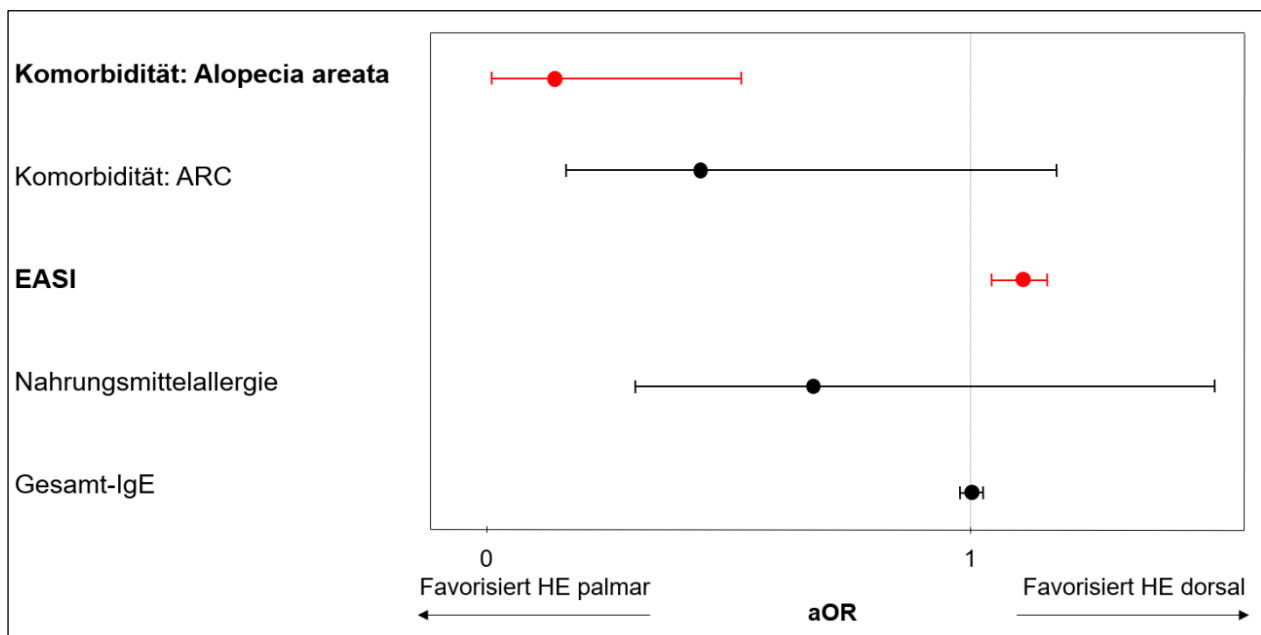
Die mittels SCORAD erhobene Summe subjektiver Schweregradparameter lag mit 7,91 Punkten (HE dorsal) signifikant höher als bei palmarer Lokalisation (5,90), der p-Wert betrug 0,043. Die p-Werte für die Divergenz hinsichtlich des Schlafverlusts und Juckreizes betrugen jeweils 0,037 bzw. 0,113. Der DLQI als Indikator rein subjektiver krankheitsbezogener Einschränkung der Lebensqualität lag mit einem Mittelwert von 11,4 Punkten ebenfalls höher (im Vergleich bei palmarer Lokalisation des HE bei 9,35), wobei hier keine Signifikanz vorlag ( $p = 0,167$ ).

Auch die Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten aufgrund der Hauterkrankung während des vergangenen Jahres lag bei Patienten mit dorsal lokalisiertem Handekzem signifikant höher als bei palmar lokalisierten Erscheinungen ( $p = 0,050$ ).

Die Analyse des Gesamt-IgE als Sensibilisierungsmaßes ergab für dorsal lokalisierte Handekzeme deutlich höhere mittlere Gesamt-IgE-Werte (Mittelwerte: 1.952 (HE palmar)

vs. 4.641 (HE dorsal);  $p = 0,089$ ). Bezüglich weiterer (Umwelt-)Faktoren wie Schimmelpilzbelastung im Haushalt, Nutztierhaltung, Rauchverhalten, Häufigkeit von Duschen, Vollbädern oder Handwaschungen, Feuchtarbeitszeiten, Ernährungsangewohnheiten und Nahrungsmittelunverträglichkeiten sowie Anwendung weiterer Pharmazeutika bestanden keine Unterschiede. Ebenso wenig kamen Unterschiede im Hinblick auf sonstige Charakteristika wie Schulabschluss, gegenwärtigen Beschäftigungsstatus, Anzahl der Handekzemschübe oder weitere Blutbildparameter zur Darstellung.

Neben der durchgeführten Serie statistischer Testungen zur Überprüfung des Signifikanzniveaus der einzelnen unabhängigen Variablen erfolgte – eingeschränkt durch die geringe Anzahl an Probanden mit isoliert palmar lokalisierten Handekzemen ( $n = 48$ ) – die Berechnung der logistischen Regression (s. Abb. 7, Tab. 6). Nach Adjustierung blieb ein mittels EASI erhobener größerer Schweregrad signifikant mit dorsal lokalisierten Handekzemen assoziiert, wohingegen Alopecia areata als Komorbidität mit Handekzemen an palmarer Lokalisation vergesellschaftet war.



**Abb. 7** Dorsales Handekzem mit höherem Schweregrad der AD assoziiert, palmares Handekzem mit Alopecia areata. Adjustierte OR der selektierten Variablen zu Modell 2. Ergebnis der statistischen Analyse (multivariate logistische Regression). Höhere OR sind assoziiert mit dorsalseits lokalisiertem HE. Rot gedruckt:  $p$ -Wert  $< 0,05$ . aOR, Adjustierte Odds Ratios; ARC, Allergische Rhinokonjunktivitis; EASI, Eczema Area and Severity Index; HE, Handekzem; IgE, Immunglobulin E.

**Tab. 6** Adjustierte Odds Ratios, Konfidenzintervalle der OR und p-Werte zu Modell 2. ARC, Allergische Rhinokonjunktivitis; CI, Konfidenzintervall; EASI, Eczema Area and Severity Index; IgE, Immunglobulin E; OR, Odd Ratio.

Variable	Adjus- tierte OR	95 % CI		p-Wert
		Unterer Wert	Oberer Wert	
<b>EASI</b>	<b>1,10</b>	<b>1,04</b>	<b>1,16</b>	<b>≤ 0,001</b>
<b>Komorbidität: Alopecia areata</b>	<b>0,14</b>	<b>0,04</b>	<b>0,54</b>	<b>0,005</b>
Komorbidität: ARC	0,44	0,16	1,18	0,105
Nahrungsmittelallergie	0,56	0,30	1,50	0,334
Gesamt-IgE	1,00	0,99	1,01	0,64

### 3.3.2. Modell 3: Analyse von Probanden mit an beiden Lokalisationen vs. isoliert palmar vs. isoliert an den Handrücken auftretenden Ekzemen

Es erfolgte eine Erweiterung der in Modell 2 durchgeführten Analysen um die Gruppe der Personen mit kombiniert an beiden Lokalisationen bestehenden Handekzemen (n = 148) (Tab. 14, Anhang). Für jede dieser drei Gruppen erfolgte im Weiteren die Berechnung eines statistischen Modells gegen die Referenzgruppe der Probanden mit AD, jedoch ohne Handekzem (Abb. 11 - 13, Tab. 7 - 9).

Die Verteilung auf die Geschlechter war in der Gruppe der Probanden mit HE an beiden Lokalisationen gleich, während Frauen weiterhin häufiger (16,9 %) als Männer (10,6 %) eine palmare Lokalisation, Männer hingegen häufiger dorsal lokalisierte Ekzemherde aufwiesen (46,5 vs. 41,0 %).

Probanden mit Handekzemen an beiden Lokalisationen gaben eine signifikant niedrigere Schul- bzw. Hochschulbildung an. Während nur 50,7 % einen Gymnasial- oder Hochschulabschluss erreichten, traf dies auf 70,8 % der Gruppe mit palmaren HE und 63,1 % der Gruppe mit dorsalen HE zu (p = 0,044).

Weiterhin signifikant stellte sich das gehäufte Auftreten von Schüben der AD in den Monaten März (p = 0,045) und April (p = 0,056) bei Probanden mit palmar lokalisiertem Handekzem dar. Für die Häufigkeit des Vorliegens einer allergischen Rhinokonjunktivitis wurde Signifikanz erreicht (p = 0,021, favorisiert HE palmar).

Eine Alopecia areata als Begleiterkrankung kam in der Gruppe der Patienten mit palmar lokalisiertem Handekzem am häufigsten vor (15,2 %, vergleichend 9,0 % bei HE palmar

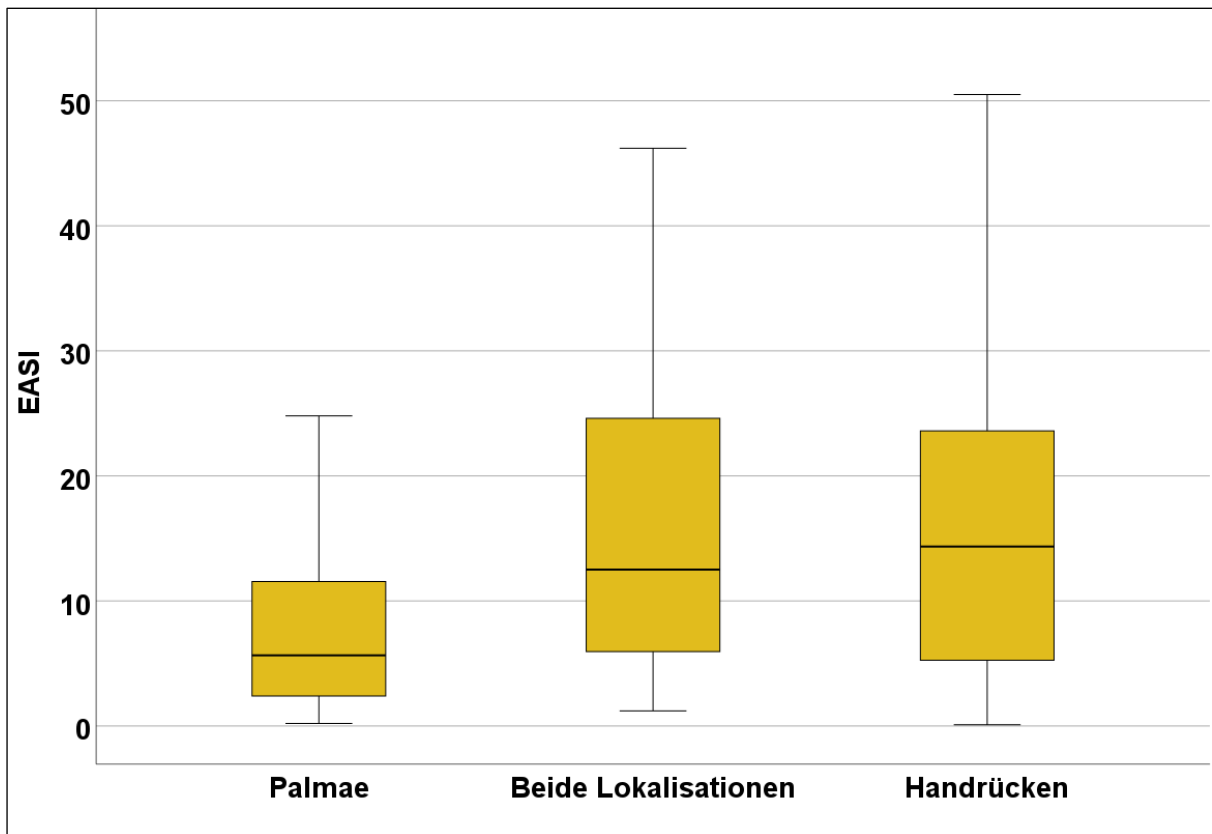
und dorsal sowie 4,1 % bei HE isoliert dorsal). Als exogener Risikofaktor für die Entwicklung von Handekzemen sowohl an Palmae als auch Handrücken konnte Nutztierhaltung während des ersten Lebensjahrs identifiziert werden ( $p = 0,013$ ).

Das Erstmanifestationsalter der AD unterschied sich nicht signifikant zwischen den drei Gruppen ( $p = 0,083$ ). Es zeigte sich jedoch ein Trend bezüglich der Erstmanifestation der AD: Der Mittelwert der Erstmanifestation der atopischen Ekzeme liegt bei Probanden mit palmar lokalisiertem Handekzem bei 5,75 [2,52 – 8,97] Jahren, bei Lokalisation an den Handrücken bei 12,62 [9,34 – 15,91] Jahren und bei Affektion beider Areale mit 16,40 [12,67 – 20,14] Jahren. Folglich stellte sich die Häufigkeit des Vorhandenseins von Handekzemen im Adoleszentenalter von 12 bis 17 Jahren ebenfalls signifikant variierend dar.

Während 71,4 % (15/21) der Probanden mit palmar lokalisiertem Handekzem in diesem Alter unter Handekzemen litt, traf dies nur auf 45,6 % (26/57) der Probanden mit dorsaler Lokalisation sowie 37,3 % (19/51) der Patienten mit HE in beiden Lokalisationen zu ( $p = 0,030$ ,  $n = 129$ ).

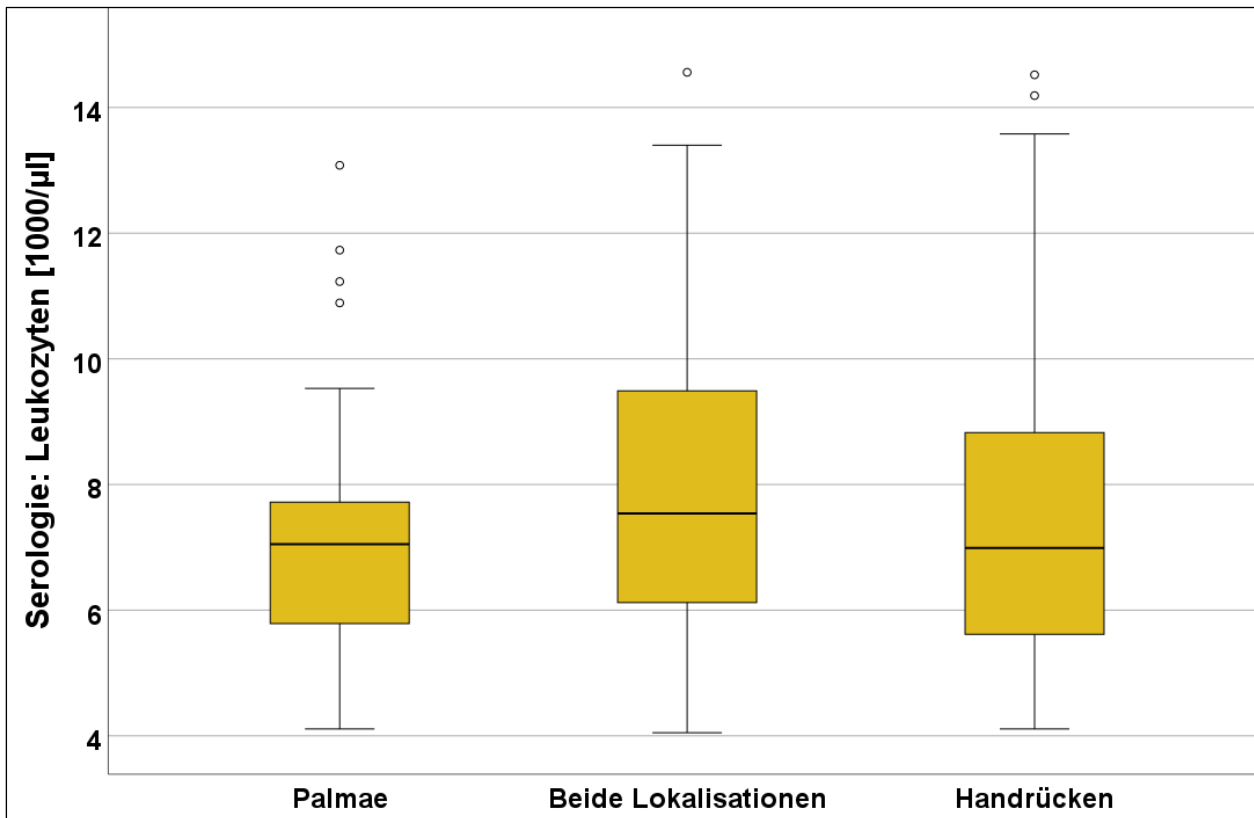
Die Häufigkeit einer Beteiligung der Fingernägel im Gesamten unterschied sich zwischen den Gruppen nicht. Für die Daumennägel zeigte sich hingegen bei dorsal bzw. palmar und dorsal lokalisiertem Handekzem eine signifikant häufigere Affektion im Vergleich zum palmar lokalisierten Handekzem ( $p = 0,05$  links sowie  $p = 0,045$  rechts).

Der Schweregrad der AD unterschied sich zwischen den drei verglichenen Gruppen. Der objektive AD-Schweregradparameter EASI stellte sich für dorsale sowie palmar und dorsale Lokalisation nahezu identisch dar, wohingegen Patienten mit isoliert palmar lokalisiertem Handekzem unter einer mildereren Verlaufsform litten (Mittelwerte: 16,55 bzw. 16,27 vs. 7,78;  $p \leq 0,001$ ; s. Abb. 8).



**Abb. 8** Ausgeprägter Schweregrad der AD bei Patienten mit dorsal sowie dorsal und palmar lokalisiertem Handekzem im Vergleich zu Patienten mit isoliert palmar lokalisiertem Handekzem. Boxplots zur Variable EASI nach Lokalisation der Handekzeme. Der Median des EASI betragen in der Gruppe mit palmar lokalisiertem HE 5,65 (Mittelwert: 7,778 [5,800 – 9,754]), an den Handrücken lokalisiertem HE 14,35 (Mittelwert: 16,548 [14,359 – 18,737]) sowie an beiden Lokalisationen 12,50 (Mittelwert: 16,268 [14,179 – 18,356]),  $p \leq 0,001$  (Kruskal-Wallis-Test). AD, Atopische Dermatitis; EASI, Eczema Area and Severity Index; HE, Handekzem

Eine ähnliche Tendenz ließ sich für den Gesamt-SCORAD darstellen (46,42 (Handrücken) bzw. 47,57 (beide Areale) vs. 35,58 (palmar),  $p \leq 0,001$ ). Auch die einzelnen objektiven Schweregradparameter des SCORAD fielen für Probanden mit palmar lokalisiertem HE jeweils niedriger als für die anderen beiden Gruppen aus. Bei Betrachtung patientenbezogener Schweregrad-Parameter (DLQI sowie die im SCORAD erhobenen *Items* „Schlafverlust“ und „Juckreiz“) stellten sich hingegen Abstufungen auch zwischen den Probandengruppen mit dorsal bzw. an beiden Lokalisationen bestehenden Handekzemen dar.

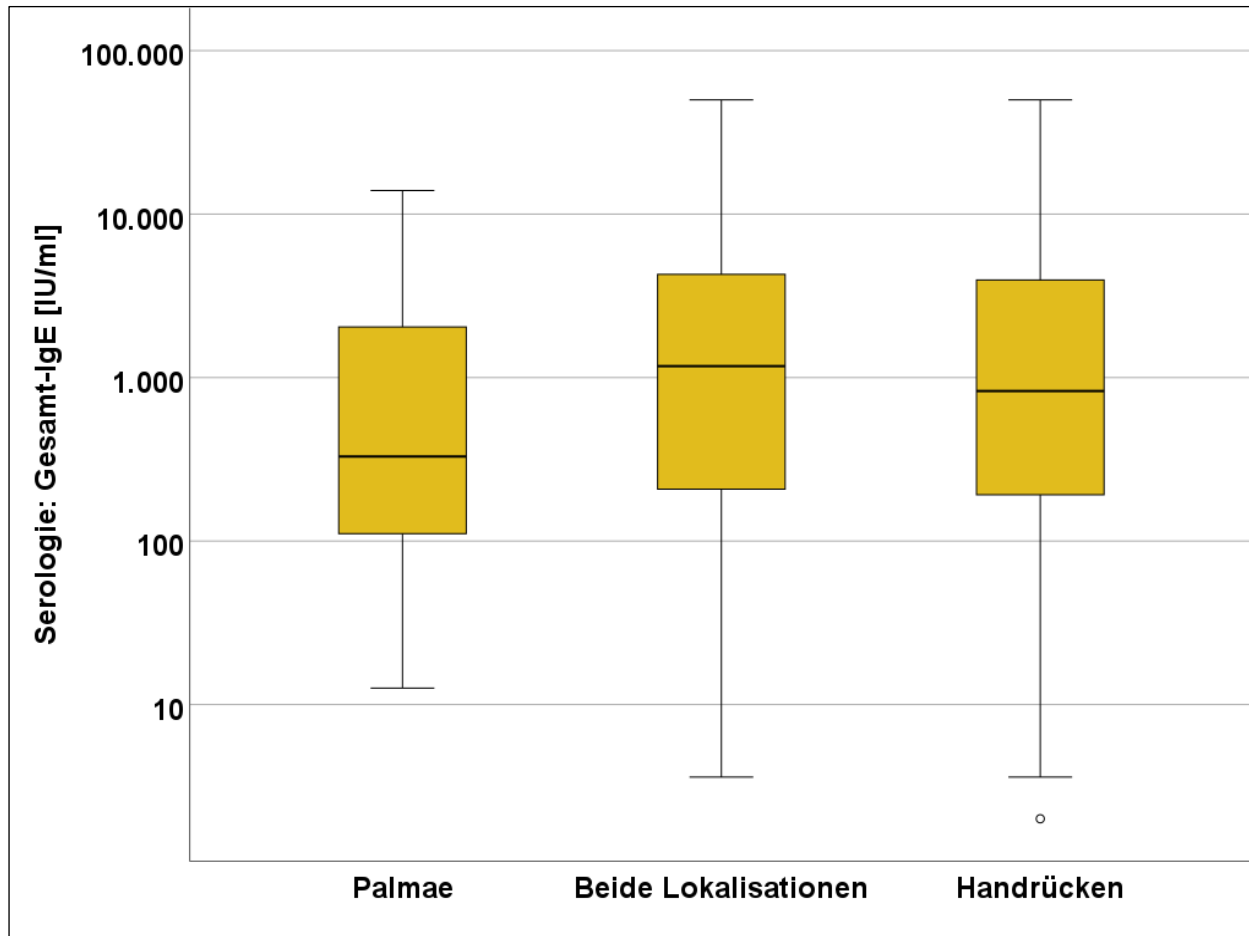


**Abb. 9** Boxplots zur Variable „Hämatologie: Leukozyten“ nach Lokalisation der Handekzeme. Einzelne Extremwerte sind nicht abgebildet. Die Mediane der Leukozytenzahl im Serum betragen in der Gruppe mit palmar lokalisiertem HE 7,05 (Mittelwert: 7,05 \*1000/µl [6,478 – 7,631]), an den Handrücken lokalisiertem HE 6,99 (Mittelwert: 7,86 [6,990 – 8,724]) sowie an beiden Lokalisationen 7,54 (Mittelwert: 8,69 [7,403 – 8,792]);  $p = 0,025$  (Kruskal-Wallis-Test). HE, Handekzem.

Der Mittelwert des DLQI betrug für die Gruppe der Probanden mit HE an Handflächen und -rücken 13,30, bei dorsal lokalisiertem Handekzem 11,40 und bei palmarer Lokalisation 9,35 ( $p = 0,002$ ). Die Schmerzhaftigkeit nach NRS an den Händen unterschied sich nicht signifikant ( $p = 0,116$ ).

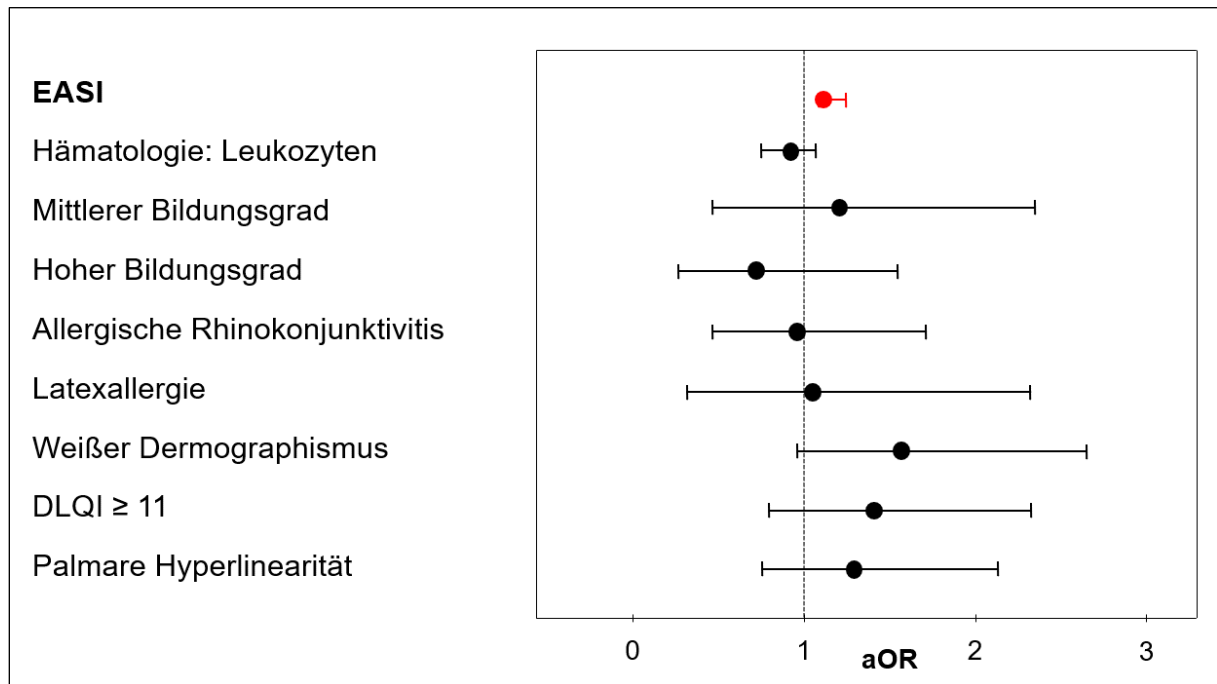
Hämatologische Auffälligkeiten blieben auf unterschiedlich hohe absolute Leukozytenkonzentrationen und Gesamt-IgE-Werte beschränkt (s. Abb. 9, 10). Der Median der Anzahl an Leukozyten im Serum betrug in der Gruppe der Probanden mit HE an beiden Lokalisationen  $7,54 \times 10^9$  / Liter [6,09 – 9,50] im Vergleich zu  $6,99 \times 10^9$  / Liter [5,60 – 8,83] in der Gruppe mit dorsalem HE und  $7,05 \times 10^9$  / Liter [5,77 – 7,77] für Probanden mit palmar lokalisiertem HE ( $p = 0,025$ ).





**Abb. 10** Boxplots zur Variable Gesamt-IgE [IU/ml] nach Lokalisation der Handekzeme. Logarithmische Skalierung. Einzelne Extremwerte sind nicht abgebildet. Die Mediane des Gesamt-IgE im Serum betragen in der Gruppe mit palmar lokalisiertem HE 329 IU/ml [1./3. Quartil: 105 - 2240], an den Handrücken lokalisiertem HE 827 [187,5 – 4010,5] sowie an beiden Lokalisationen 1177,5 [206,75 – 4297,5],  $p = 0,025$  (Kruskal-Wallis-Test). HE, Handekzem; IgE, Immunglobulin E; IU, International Units.

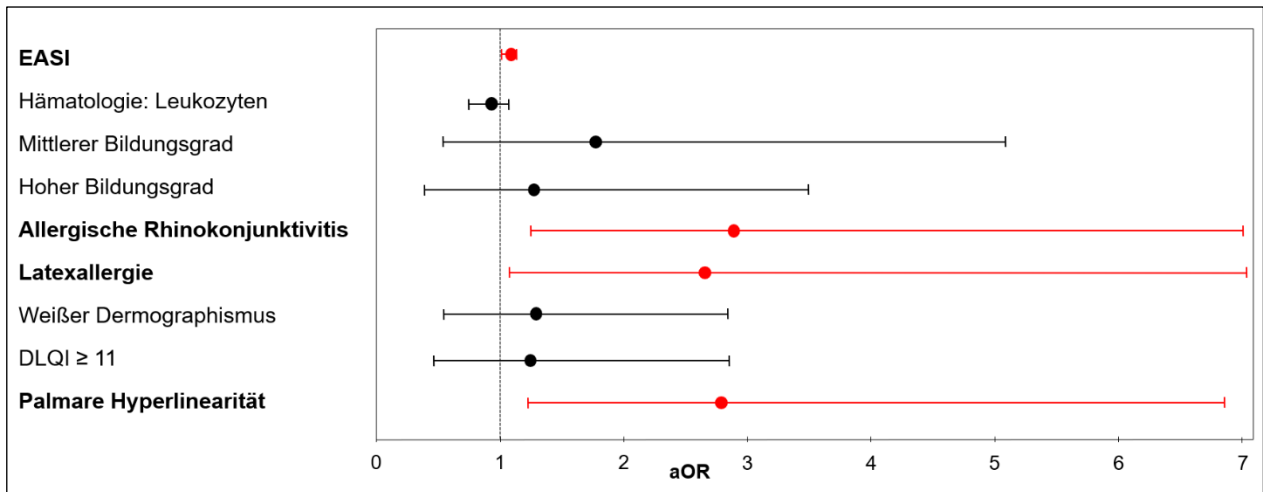
Zur Validierung der Relevanz der dargestellten Ergebnisse erfolgte eine Variablenselektion anhand der dargestellten Ergebnisse (Tab. 19, Anhang) sowie für jede der drei Lokalisationen die Berechnung der multivariaten logistischen Regression mit der Referenzgruppe „Probanden mit AD ohne Handekzem“ (Abb. 11 - 13, Tab. 7 - 9).



**Abb. 11** Schweregrad der AD Risikofaktor für das dorsal lokalisierte Handekzem. Adjustierte OR der selektierten Variablen zu Modell 3 für die Gruppe **HE Handrücken**. Referenzgruppe: Probanden mit AD ohne HE. Ergebnis der statistischen Analyse (multivariate logistische Regression). Höhere OR sind assoziiert mit dorsalseits lokalisiertem HE. Rot gedruckt:  $p < 0,05$ . AD, Atopische Dermatitis; aOR, adjustierte Odds Ratios; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; HE, Handekzem.

**Tab. 7** Adjustierte Odds Ratios, Konfidenzintervalle der OR und p-Werte zu Modell 3 (HE Handrücken). CI, Konfidenzintervall; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; OR, Odds Ratio.

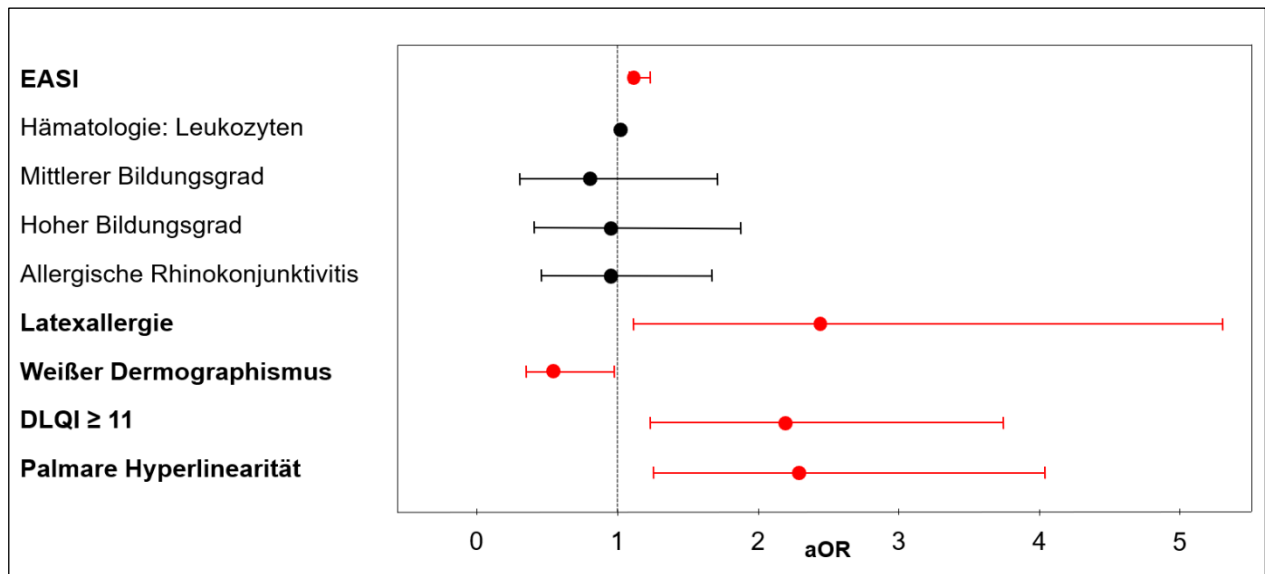
Variable	Adjustierte OR	95 % CI		p-Wert
		Unterer Wert	Oberer Wert	
<b>EASI</b>	<b>1,12</b>	<b>1,10</b>	<b>1,18</b>	<b>≤ 0,001</b>
Hämatologie: Leukozyten	0,94	0,84	1,06	0,650
Mittlerer Bildungsgrad	1,19	0,61	2,34	0,613
Hoher Bildungsgrad	0,77	0,40	1,50	0,450
Allergische Rhinokonjunktivitis	0,98	0,59	1,63	0,938
Latexallergie	1,05	0,45	2,44	0,907
Atopiestigma: Weißer Dermographismus	1,64	0,97	2,78	0,064
DLQI ≥ 11	1,41	0,81	2,45	0,220
Atopiestigma: Palmare Hyperlinearität	1,25	0,74	2,11	0,403



**Abb. 12** Schweregrad der AD, allergische Rhinokonjunktivitis, anamnestische Latexallergie sowie palmare Hyperlinearität Hauptrisikofaktoren für das palmare Handekzem. Adjustierte OR der selektierten Variablen zu Modell 3 für die Gruppe **HE palmar**. Referenzgruppe: Probanden mit AD ohne HE. Ergebnis der statistischen Analyse (multivariate logistische Regression). Höhere OR sind assoziiert mit palmarseits lokalisiertem HE. Rot gedruckt:  $p < 0,05$ . AD, Atopische Dermatitis; aOR, Adjustierte Odds Ratio; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; HE, Handekzem.

**Tab. 8** Adjustierte Odds Ratios, Konfidenzintervalle der OR und p-Werte zu Modell 3 (**HE palmar**). CI, Konfidenzintervall; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; OR, Odds Ratio.

Variable	Adjustierte OR	95 % CI		p-Wert
		Unterer Wert	Oberer Wert	
<b>EASI</b>	<b>1,05</b>	<b>1,00</b>	<b>1,11</b>	<b>0,035</b>
Hämatologie: Leukozyten	0,94	0,84	1,06	0,325
Mittlerer Bildungsgrad	1,80	0,64	5,06	0,263
Hoher Bildungsgrad	1,28	0,46	3,57	0,641
<b>Allergische Rhinokonjunktivitis</b>	<b>2,94</b>	<b>1,22</b>	<b>7,07</b>	<b>0,016</b>
<b>Latexallergie</b>	<b>2,75</b>	<b>1,07</b>	<b>7,13</b>	<b>0,037</b>
Atopiestigma: Weißer Dermographismus	1,35	0,66	2,78	0,412
DLQI ≥ 11	1,30	0,59	2,83	0,516
<b>Atopiestigma: Palmare Hyperlinearität</b>	<b>2,88</b>	<b>1,20</b>	<b>6,89</b>	<b>0,018</b>



**Abb. 13** Handekzem mit Affektion sowohl palmar als auch dorsal mit Schweregrad der AD, Beeinträchtigung der Lebensqualität, Latexallergie, palmarer Hyperlinearität assoziiert. Adjustierte OR der selektierten Variablen zu Modell 3 für die Gruppe **HE an beiden Lokalisationen** (palmar und dorsal). Referenzgruppe: Probanden mit AD ohne HE. Ergebnis der statistischen Analyse (multivariate logistische Regression). Höhere OR sind assoziiert mit beidseits lokalisiertem HE. Rot gedruckt:  $p < 0,05$ . AD, Atopische Dermatitis, aOR, adjustierte Odds Ratio; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; HE, Handekzem.

**Tab. 9** Adjustierte Odds Ratios, Konfidenzintervalle der OR und p-Werte zu Modell 3 (**HE an beiden Lokalisationen**). CI, Konfidenzintervall; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; OR, Odds Ratio.

Variable	Adjus- tierte OR	95 % CI		p-Wert
		Unterer Wert	Oberer Wert	
<b>EASI</b>	<b>1,13</b>	<b>1,10</b>	<b>1,18</b>	<b>≤ 0,001</b>
Hämatologie: Leukozyten	1,01	0,98	1,04	0,650
Mittlerer Bildungsgrad	0,83	0,40	1,71	0,614
Hoher Bildungsgrad	0,97	0,50	1,90	0,933
Allergische Rhinokonjunktivitis	0,97	0,58	1,63	0,915
<b>Latexallergie</b>	<b>2,46</b>	<b>1,12</b>	<b>5,38</b>	<b>0,025</b>
<b>Atopiestigma: Weißer Dermographismus</b>	<b>0,59</b>	<b>0,35</b>	<b>0,99</b>	<b>0,049</b>
<b>DLQI ≥ 11</b>	<b>2,16</b>	<b>1,24</b>	<b>3,77</b>	<b>0,007</b>
<b>Atopiestigma: Palmare Hyperlinearität</b>	<b>2,27</b>	<b>1,29</b>	<b>4,02</b>	<b>0,005</b>

### 3.4. Modell 4: Subgruppenanalyse der Probanden mit Handekzem nach Gesamt-IgE-Spiegel

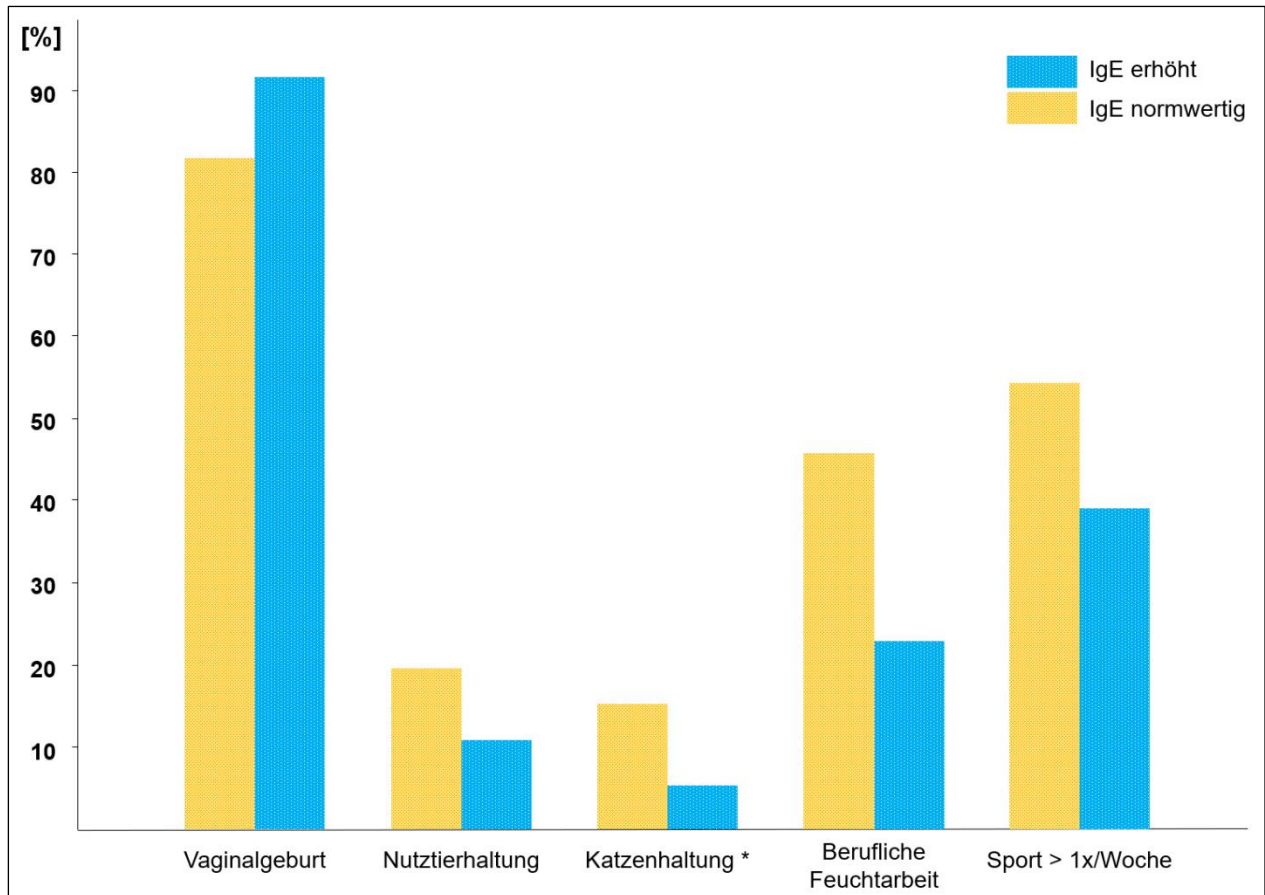
Neben dem Subgruppen-Clustering anhand der Lokalisation der Handekzemmanifestationen in den Modellen 2 und 3 erfolgte im Weiteren eine Analyse der Probanden mit Handekzem ( $n = 340$ ) nach der Gruppierungsvariable Gesamt-IgE mit Unterteilung in eine Gruppe mit erhöhtem Gesamt-IgE ( $n = 279$ ) sowie normwertigem Gesamt-IgE ( $n = 61$ ). Als Cutoff-Wert wurde der seitens des beurteilenden Labors vorgegebene Referenzwert von 100 IU / Milliliter (International Units) Serum festgelegt. Für 8 der 348 teilnehmenden Personen mit Vorliegen eines Handekzems lag kein Gesamt-IgE-Wert vor, daher erfolgte die Exklusion für die in diesem Modell durchgeführten Analysen (Tab. 15, Anhang).

Hochsignifikant unterschied sich die Höhe des Gesamt-IgE in Bezug auf die Geschlechter. Während weibliche Probanden in einem Viertel der Fälle (25,9 %) ein normwertiges Gesamt-IgE aufwiesen, traf dies nur auf 9,6 % der männlichen Teilnehmer zu ( $p \leq 0,001$ ). Auch Größe ( $p = 0,006$ ), Gewicht ( $p = 0,001$ ) und BMI ( $p = 0,029$ ) unterschieden sich signifikant zwischen beiden Gruppen mit jeweils höheren Parametern bei erhöhtem Gesamt-IgE.

Eine Vaginalgeburt als Geburtsmodus war signifikant mit einem erhöhten Gesamt-IgE unter den Probanden mit Handekzem assoziiert (247/270 (91,5 %) vs. 49/60 (81,7 %);  $p = 0,024$ ). Umweltfaktoren, welche einen normwertigen Gesamt-IgE-Spiegel begünstigten, umfassten Nutztierhaltung (12/61 (19,7 %) vs. 29/279 (10,4 %);  $p = 0,044$ ), das Halten einer Hauskatze im ersten Lebensjahr (10/61 (16,4 %) vs. 17/279 (6,1 %);  $p = 0,007$ ) sowie berufliche Feuchtarbeiten (15/32 (46,9 %) vs. 21/94 (22,3 %);  $p = 0,027$ ).

Der Anteil an aktuellen Aktivrauchern stellte sich in der Gruppe der Probanden mit erhöhtem Gesamt-IgE mit 30,8 % (86/279) höher dar als in der Gruppe der Probanden mit normwertigem IgE (18,0 % (11/61);  $p = 0,132$ ), ohne dass Signifikanz erreicht wurde.

Bei Personen mit normwertigen Gesamt-IgE lag ein höherfrequentes Sportverhalten vor: 54,1 % (33/61) verrichteten mehr als einmal pro Woche eine sportliche Aktivität, während dies in der Gruppe der Probanden mit erhöhtem IgE nur auf 39,1 % (109/279) zutraf ( $p = 0,031$ , Abb. 14).



**Abb. 14** Statistisch signifikante Ergebnisse univariater Analysen einzelner Variablen in der Gruppe der Patienten mit AD und Handekzem in Abhängigkeit vom Gesamt-IgE-Spiegel. Blau: Gesamt-IgE erhöht. Gelb: Gesamt-IgE normwertig. Cutoff: 100 IU / ml. \* Katzenhaltung während des ersten Lebensjahrs. AD, Atopische Dermatitis; IgE, Immunglobulin E; IU, International Units.

Die Gruppe der Personen mit erhöhtem Gesamt-IgE berichtete häufiger von einer durchgehend persistenten AD, wohingegen in der Gruppe mit normwertigem Gesamt-IgE häufiger ein schubförmiger Verlauf berichtet wird ( $p = 0,007$ ).

Hinsichtlich der Häufigkeit von Komorbiditäten der AD zeigten sich Trends zu häufigeren Herpesinfektionen (124/279 (48,2 %) vs. 21/61 (35,0 %);  $p = 0,064$ ), Ekzema herpeticum (37/279 (14,1 %) vs. 3/61 (5,2 %);  $p = 0,062$ ), bakteriellen Infektionen (102/279 (42,5 %) vs. 16/61 (28,6 %);  $p = 0,055$ ) sowie Tumorerkrankungen ( $p = 0,064$ ; s. Tab. 10) bei AD-Patienten mit Handekzem und erhöhtem Gesamt-IgE im Vergleich zur Gruppe mit normwertigem Gesamt-IgE.

Signifikant häufiger berichteten AD-Patienten mit HE und erhöhtem Gesamt-IgE außerdem davon, bestimmte Nahrungsmittel aufgrund ärztlich diagnostizierter Unverträglichkeiten oder Allergien zu vermeiden (29,4 % vs. 9,8 %,  $p = 0,014$ ). Ebenso bestanden in dieser Gruppe höhere Prävalenzen von Asthma ( $p \leq 0,001$ ), obstruktiver Bronchitis ( $p = 0,005$ ) sowie allergischer Rhinokonjunktivitis ( $p \leq 0,001$ ). Auch hinsichtlich der Häufigkeit von Allergien im Allgemeinen berichtete die Probandengruppe mit erhöhtem Gesamt-IgE mit 85,3 % signifikant häufiger vom Vorliegen einer solchen als die Vergleichsgruppe mit normwertigem Gesamt-IgE (70,5 %,  $p = 0,006$ ).

Eine Nahrungsmittelallergie wurde von 60,6 % der Personen mit Handekzem und erhöhtem Gesamt-IgE berichtet, dagegen lediglich von 44,3 % der Personen mit normwertigem IgE ( $p = 0,028$ ). In der Gruppe mit eleviertem Gesamt-IgE wurde eine höhere Häufigkeit von Allergien gegen Substanzen mit bet v1 (Betula verrucosa)- homologem PR10-Protein (Pathogenesis related 10-Protein, Matricardi et al., 2016) wie Soja ( $p = 0,042$ ), Erdnuss ( $p = 0,079$ ) oder Haselnuss ( $p = 0,043$ ) beschrieben.

**Tab. 10** Tumorerkrankungen bei Patienten mit erhöhtem Gesamt-IgE. Im Rahmen des Studieneinschlusses berichteten 15/279 Patienten mit erhöhtem Gesamt-IgE von einer bestehenden oder stattgehabten Tumorerkrankung. Unter Probanden mit Handekzem und normwertigem Gesamt-IgE waren keine Tumorerkrankungen manifest (0/61;  $p = 0,064$ ). Ein Proband berichtete von zwei verschiedenen Tumorerkrankungen. n = Anzahl der Benennungen. IgE, Immunglobulin E; T0, Einschlussvisite.

<b>Tumorentität</b>	<b>Art des Gewebes</b>	<b>Dignität</b>	<b>Alter bei T0 [Jahre]</b>	<b>n</b>
Kolonkarzinom	Solide	Maligne	53, 54, 57	3
Ösophaguskarzinom	Solide	Maligne	53, 71	2
Mammakarzinom	Solide	Maligne	48, 73	2
Prostataadenom	Solide	Benigne	71, 77	2
Adenokarzinom des Gaumens	Solide	Maligne	77	1
Hodenkarzinom	Solide	Maligne	49	1
Osteosarkom (Knie)	Solide	Maligne	64	1
„Hirntumor“	Solide	Benigne	62	1
Cervixkarzinom	Solide	Maligne	40	1
Akustikusneurinom	Solide	Benigne	59	1
Akute myeloische Leukämie	Hämatologisch	Maligne	63	1

Im Weiteren lagen signifikant häufiger eigenanamnestisch berichtete Sensibilisierungen gegen Aeroallergene wie Frühblüherpollen ( $p = 0,001$ ), Gräser ( $p \leq 0,001$ ), Schimmelpilze ( $p = 0,011$ ), Hausstaubmilben ( $p \leq 0,001$ ) sowie Katzen-, Hund- und Pferdehaare ( $p \leq$  bzw.  $= 0,001$ ) vor.

Diverse morphologische Atopiestigmata unterschieden sich zwischen den beiden untersuchten Gruppen ebenfalls in Bezug auf die berichtete Häufigkeit. Häufiger in der Gruppe der Probanden mit erhöhtem Gesamt-IgE beschrieben wurden palmare Hyperlinearität ( $p = 0,022$ ), weißer Dermographismus ( $p = 0,058$ ), periorbitale Verschattungen ( $p = 0,029$ ), Gesichtsblässe ( $p = 0,034$ ), Betonung der vorderen Nackenfalten ( $p = 0,039$ ), Dirty-Neck-Zeichen ( $p = 0,006$ ),

Für Xerosis cutis, Keratosis pilaris, Dennie-Morgan-Falte, Hertoghe-Zeichen, Cheilitis sicca, Pityriasis alba, Mundwinkel- und Ohrrhagaden sowie Mamillenekzeme wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Probanden mit normwertigem Gesamt-IgE berichteten etwas seltener über Hautveränderungen an den Füßen (50,0 % vs. 60,4 %). Bei Affektion der Haut an den Füßen waren bei Probanden mit normwertigem IgE die Interdigitalräume häufiger betroffen (68,8 % vs. 48,8 %;  $p = 0,147$ ), wohingegen sich bei erhöhtem IgE häufiger die Fußrücken ekzematös verändert darstellten (80,4 % vs. 56,3 %).

Wie in den Modellen 2 und 3 dargestellt war der Punktwert des SCORADs (Flächenpunkte) für Hautveränderungen an den Handrücken signifikant höher in der Gruppe der Personen mit erhöhtem Gesamt-IgE (Mittelwert: 1,208 vs. 0,989, Skala von 0 bis 2;  $p = 0,025$ ), während für den entsprechenden palmaren Wert kein Unterschied zur Darstellung kam.

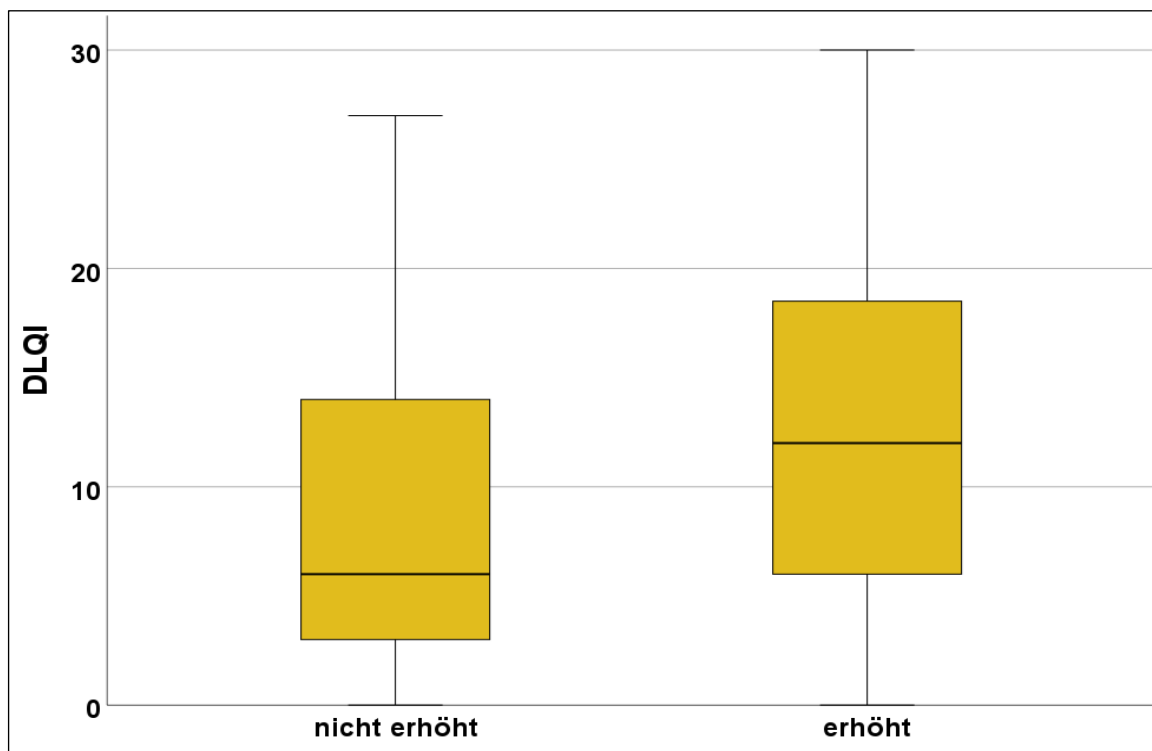
Insgesamt wies die Gruppe der Probanden mit erhöhtem Gesamt-IgE jeweils höhere EASI-Werte ( $p \leq 0,001$ ) sowie Schweregrad- und Flächenparametern des SCORADs auf, wobei lediglich für den Parameter „Ödem“ keine Signifikanz erreicht wurde ( $p = 0,090$ ). Die Einschränkung des Nachtschlafs wurde von der Gruppe der Probanden mit normwertigem Gesamt-IgE im Mittel mit 2,3 beziffert, wohingegen die Vergleichsgruppe diesen Wert mit 3,4 signifikant höher angab ( $p = 0,031$ ). Mindestens einmal tägliches juckreizbedingtes Erwachen wurde signifikant häufiger bei erhöhtem Gesamt-IgE angegeben (42,7 % vs. 24,6 %,  $p = 0,009$ ).



Bezüglich des mittels SCORAD erfassten Juckreiz‘ sowie des im zusätzlich erhobenen Fragebogen Handekzem-spezifisch erhobenen Pruritus nach NRS ergaben sich zwischen beiden Gruppen keine Unterschiede.

Im Weiteren gab die Gruppe der Personen mit erhöhtem Gesamt-IgE signifikant häufiger an, in therapeutischer Absicht auf die Anwendung systemischer Glukokortikoide (49,8 % vs. 26,2 %,  $p = 0,003$ ) sowie Antihistaminika (69,5 % vs. 54,1 %) zurückgegriffen zu haben. Eine psychotherapeutische Behandlung war von 15,1 % der Probanden mit erhöhtem Gesamt-IgE in Anspruch genommen worden, vergleichend traf dies auf 6,6 % der Gruppe mit normwertigem Gesamt-IgE zu ( $p = 0,079$ ).

Signifikant häufiger wurden von der gleichen Gruppe ärztliche Konsultationen in Anspruch genommen ( $p \leq 0,001$ ); auch die Anzahl an Hospitalisierungen in den vorausgegangenen 12 Monaten ( $p = 0,006$ ) sowie die Krankheitszeiten ( $p = 0,001$ ) stellten sich signifikant höher dar bei erhöhtem Gesamt-IgE.

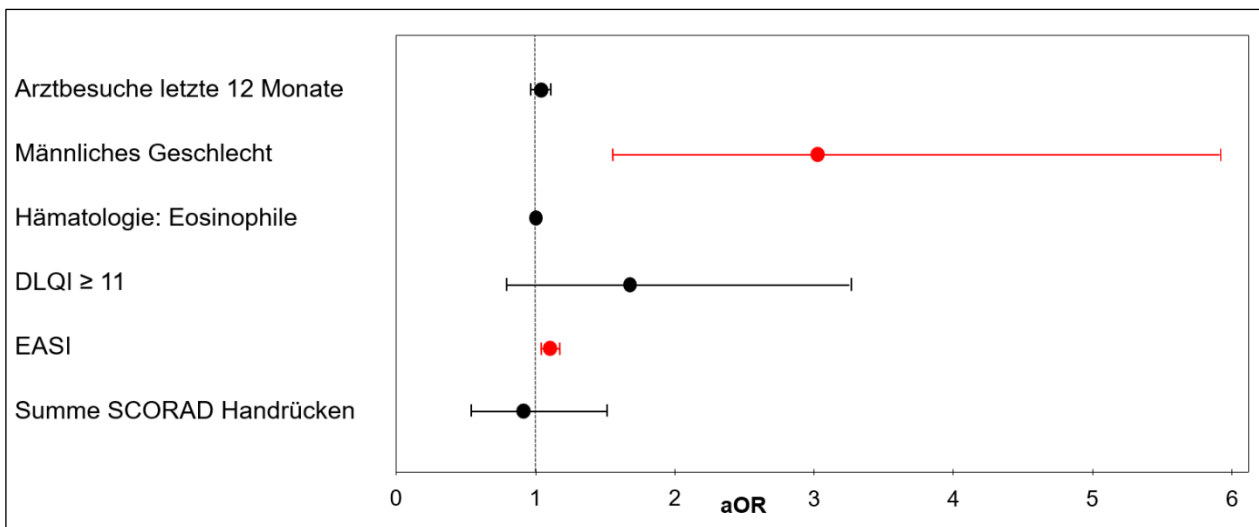


**Abb. 15** Boxplots zur Variable DLQI [Punktwert] nach Höhe des Gesamt-IgEs (erhöht vs. nicht erhöht) unter Probanden mit Handekzem. Die Mittelwerte des erhobenen DLQI-Scores betragen in der Gruppe mit normwertigem Gesamt-IgE 8,66 [6,83 – 10,49], in der Gruppe mit erhöhtem Gesamt-IgE 12,61 [11,71 – 13,51],  $p \leq 0,001$  (Kruskal-Wallis-Test). DLQI, Dermatology Life Quality Index; IgE, Immunglobulin E.

Die am DLQI-Punktwert gemessene subjektive Beeinträchtigung durch die Erkrankung lag in der Gruppe der Probanden mit erhöhtem Gesamt-IgE signifikant höher (12,61 vs. 8,66 Punkte,  $p \leq 0,001$ ; s. Abb. 15).

Bei Betrachtung der vorliegenden hämatologischen Parameter wurde eine signifikant höhere Leukozytenanzahl bei Vorliegen eines erhöhten Gesamt-IgEs beobachtet (8,39 vs. 6,75;  $p = 0,001$ ). Während die prozentualen Neutrophilen- sowie Basophilenspiegel im Differentialblutbild keine Signifikanz erreichten, lag der Anteil an eosinophilen Granulozyten mit 5,19 % in der Gruppe mit erhöhtem Gesamt-IgE signifikant höher als bei den Probanden mit normwertigem Gesamt-IgE mit 3,74 % ( $p = 0,001$ ).

Hinsichtlich des Beginns der Beschwerden der AD oder der Handekzeme ließen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe der Probanden mit erhöhtem bzw. normwertigem Gesamt-IgE feststellen, wobei sich eine Tendenz zu früherem Auftreten der Handekzeme in der Gruppe mit erhöhtem Gesamt-IgE zeigte (17,46 Jahre ( $n = 92$ ) vs. 20,91 Jahre ( $n = 33$ );  $p = 0,137$ ).



**Abb. 16** Handekzeme bei AD-Patienten mit erhöhtem vs. normwertigem Gesamt-IgE mit männlichem Geschlecht und Schweregrad der AD assoziiert.

Adjustierte OR der selektierten Variablen zu Modell 4. Ergebnis der statistischen Analyse (multivariate logistische Regression). Höhere ORs sind assoziiert mit einem erhöhten Gesamt-IgE. Rot gedruckt:  $p < 0,05$ . AD, Atopische Dermatitis; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; OR, Odds Ratio; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

**Tab. 11** Adjustierte Odds Ratios, Konfidenzintervalle der OR und p-Werte (Modell 4). AD, Atopische Dermatitis; CI, Konfidenzintervall; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; OR, Odds Ratio; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

Variable	Adjustierte OR	95 % CI		p-Wert
		Unterer Wert	Oberer Wert	
Arztbesuche letzte 12 Monate (AD)	1,069	0,992	1.151	0,079
<b>Männliches Geschlecht</b>	<b>3,025</b>	<b>1,545</b>	<b>5,923</b>	<b>0,001</b>
Hämatologie: Eosinophile	1,000	0,993	1,008	0,963
DLQI $\geq$ 11	1,670	0,855	3,262	0,134
<b>EASI</b>	<b>1,059</b>	<b>1,018</b>	<b>1,103</b>	<b>0,005</b>
Summe SCORAD Handrücken	0,959	0,608	1,513	0,858

### 3.5. Modell 5 (Exkurs): Subgruppenanalyse nach Datum des Studieneinschlusses (vor Beginn der SARS-CoV2-Pandemie vs. danach)

In Anbetracht der zum Zeitpunkt der Datenerhebung sowie -auswertung bestehenden SARS-CoV2-Pandemie (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Type 2) mit Auswirkungen auf Alltag und Berufsleben der Allgemeinbevölkerung erfolgte eine Separation der Probanden nach Studieneinschluss (T0) vor ( $n = 448$ ) bzw. nach dem 01.04.2020 ( $n = 109$ ) (Tab. 16, Anhang), welcher als Stichtag für den Beginn der Pandemie definiert wurde. Ein Unterschied in der Häufigkeit des Auftretens von Handekzemen unter Probanden, die in die ProRaD-Studie eingeschlossen wurden, konnte anhand der vorliegenden Daten nicht festgestellt werden (280/448 Probanden *vor* 01.04.2020, 68/109 Probanden *ab* 01.04.2020).

Unter den Betroffenen lässt sich seit Beginn der Pandemie ein häufigeres Sportverhalten beobachten. 25,0 % der Betroffenen gaben an, mindestens viermal pro Woche Sport zu betreiben (zuvor 14,6 %;  $p = 0,040$ ), die Häufigkeit der Personen mit niedriger Aktivitätsfrequenz (keinmal oder einmal pro Woche) sank von 60 auf 51,5 % ( $p = 0,201$ ).

Signifikant verändert stellte sich der Verlauf der AD unter den Befragten dar: Während vor Beginn der Corona-Pandemie 51,8 % von einem in den letzten 12 Monaten verschlechterten Befund der AD berichteten, gaben die seit dem 01.04.2022 eingeschlossenen Probanden in knapp drei Vierteln der Fälle (72,1 %) eine Exazerbation der Erkrankung an ( $p = 0,005$ ). Gleichermäßen gaben nach Beginn der Pandemie mehr Probanden an, noch nie topische ( $p = 0,071$ ) oder systemische Glukokortikoide ( $p = 0,008$ ), Antihistaminika ( $p$

= 0,026) oder Calcineurininhibitoren ( $p = 0,257$  gemeinsamer p-Wert für Pimecrolimus und Tacrolimus) angewandt zu haben. Zur Evaluation der Anwendung systemischer Immunsuppressiva war die Datenlage nicht ausreichend, zur Applikation von Dupilumab lagen keine Daten vor. Der Anteil an Probanden, welche sich einer psychotherapeutischen Behandlung unterzogen, sank von 14,6 (41/280) auf 7,4 % (5/68;  $p = 0,111$ ).

Ein weiterer Unterschied konnte in Bezug auf eine Betonung des Auftretens der Beschwerden im Frühjahr festgehalten werden. Die seit Beginn der Pandemie befragten Probanden berichteten zu einem Drittel (33,8 %) von einer Verschlechterung der Beschwerden in den Frühjahrsmonaten März bis Mai, zuvor war dies bei 18,9 % zutreffend ( $p = 0,008$ ).

Die beschriebene Koinzidenz zwischen AD und viralen Erkrankungen wie Herpes ( $p = 0,023$ ) oder Verrucae vulgares ( $p = 0,017$ ) ging ebenso wie Häufigkeit von (Hefe-)Pilzinfektionen ( $p = 0,006$ ) zurück, wohingegen sich für weitere - auch atopische - Nebenerkrankungen (Asthma, obstruktive Bronchitiden, Heuschnupfen, Sinusitiden, Pneumonien) keine Veränderungen zeigten.

Unterschiede in Bezug auf das Vorhandensein von Stigmata der AD konnten verzeichnet werden: Die Prävalenz einer Xerosis cutis ( $p \leq 0,001$ ), palmarer Hyperlinearität ( $p = 0,014$ ), eines weißen Dermographismus' ( $p = 0,001$ ), Pityriasis alba ( $p = 0,031$ ), Cheilitis sicca ( $p = 0,004$ ), Ohrrhagaden ( $p = 0,003$ ) sowie des Mamillenekzems ( $p = 0,004$ ) stellte sich nach Beginn der Pandemie unter den eingeschlossenen Probanden mit Handekzem signifikant niedriger dar. Das Vorliegen einer Keratosis pilaris hingegen nahm in der Häufigkeit zu (52/448 (18,6 %) vor Beginn der Pandemie vs. 19/109 (27,9 %) danach;  $p = 0,085$ ).

Ein nichtsignifikanter Trend ließ sich darstellen von niedrigfrequenter Schubaktivität der Handekzeme unter Probanden mit Einschluss vor Pandemiebeginn hin zu höherer Frequenz danach.

Bezüglich der bevorzugten Lokalisation der Hautveränderungen konnte eine nicht-signifikante Verschiebung der Häufigkeit des Auftretens von dorsal nach palmar dargestellt werden, wobei der Anteil an Probanden mit einer rein an den Palmae lokalisierten Ekzemerkrankung signifikant anstieg (vor 01.04.2020: rein palmare Handbeteiligung bei 11,8 % (33/288) der Probanden vs. 22,1 % (15/68) nach dem Stichtag;  $p = 0,033$ ). Die Anzahl an Probanden mit rein an den Handrücken lokalisierten Ekzemherden ging von 45,4 %

(127/288) auf 37,3 % (25/68) zurück, Signifikanz wurde auch in dieser Untersuchung nicht erreicht ( $p = 0,276$ ). Interdigital lokalisierte Ekzeme ließen in der Häufigkeit deutlich nach: Während vor Beginn der Pandemie 92,4 % (97/105) der von Handekzemen Betroffenen dort lokalisierte Beschwerden angaben, traf dies unter den danach eingeschlossenen Personen nur noch auf 71,4 % (15/21) zu ( $p = 0,010$ ).

In Bezug auf die erhobenen hämatologischen Parameter konnte ein Unterschied hinsichtlich des prozentualen Eosinophilenanteils im Differentialblutbild verzeichnet werden (Mittelwert bei Einschluss vor 01.04.2020: 5,24 %, nach 01.04.2020: 3,59 %,  $p$ -Wert nach Mann-Whitney-U-Test 0,006).

Unterschiede in Bezug auf Geschlecht, (Nutz-)Tierhaltung, Rauch- und Ernährungsverhalten, Allergien, Beteiligung von Fingernägeln oder Füßen, Schmerzen und Juckreiz, palmarer Hyperhidrose, Händewaschverhalten, Arbeitsausfall aufgrund der Hautveränderungen an den Händen sowie Häufigkeit der Erstattung eines Hautarztberichtes kamen unter den Befragten nicht zur Darstellung. Ebenso wenig änderte sich der objektive oder subjektive Schweregrad der Erkrankung gemessen an SCORAD, EASI und DLQI oder sonstige Blutbildparameter. Für das Modell 5 als Exkurs erfolgten keine weiteren statistischen Analysen im Sinne eines statistischen Modells.

## 4. Diskussion

### 4.1. Diskussion der Hauptergebnisse

Zur Entität des Atopischen Handekzems liegen bisher nur sehr begrenzte Daten vor. In der vorliegenden Arbeit konnten relevante Risikofaktoren für die Entstehung des Erkrankungsbilds sowie im Weiteren Ansätze für eine weitere zielführende Unterteilung insbesondere nach Lokalisation, aber auch Gesamt-IgE herausgearbeitet werden. Im Sinne eines Exkurses wurde die Fragestellung adressiert, inwiefern das Erkrankungsbild des Atopischen Handekzems durch die in den letzten Jahren omnipräsente SARS-CoV2-Pandemie beeinflusst wurde.

Im hier untersuchten Kollektiv zeigten 62,5 % aller Probanden mit AD ein Handekzem. 42,5 % zeigten eine Affektion von sowohl Handrücken als auch Palmae, 43,7 % isolierte Hautveränderungen an den Handrücken, 13,8 % nur an den Palmae. Von den Patienten mit Handekzem hatten 74,1 % ein erhöhtes bzw. 25,9 % ein normwertiges Gesamt-IgE. Als relevantester Faktoren für das Auftreten eines Handekzems bei AD-Patienten im Allgemeinen konnte der Schweregrad der AD mit morphologisch führendem Erythem identifiziert werden. Hoher Bildungsgrad sowie das Vorliegen des Atopiestigmas Keratosis pilaris waren mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Hautveränderungen an den Händen verbunden.

Das Auftreten von Handekzemen mit Affektion sowohl palmar als auch dorsal war mit dem Schweregrad der AD, Beeinträchtigung der Lebensqualität, Latexallergie und palmarer Hyperlinearität assoziiert. Hauptrisikofaktor für ein ausschließlich an den Handrücken lokalisiertes Handekzem war der Schweregrad der AD. Für das isoliert palmare Handekzem stellten sich das Vorliegen einer allergischen Rhinokonjunktivitis, eine anamnestisch geschilderte Latexallergie sowie eine palmare Hyperlinearität als Risikofaktoren dar.

Innerhalb von AD-Patienten mit Handekzem war der am EASI gemessene Schweregrad größter prädiktiver Faktor für dorsale Lokalisation des Handekzems, Alopecia areata als Begleiterkrankung hingegen für das palmare Handekzem.

Als relevanteste Faktoren für das Vorliegen eines erhöhten Gesamt-IgEs stellten sich im statistischen Modell männliches Geschlecht sowie ein höherer Schweregrad der AD dar.

#### 4.1.1. Risikofaktoren für die Entwicklung Atopischer Handekzeme

Grundsätzlich wird das Vorliegen einer AD, insbesondere im Kindesalter, als (stärkster) Risikofaktor für die Entstehung chronischer Handekzeme anerkannt (Johannison et al., 2013; Ruff et al., 2018; Rystedt, 1985). Weitere atopische Komorbiditäten wie erhöhte Gesamt-IgE-Werte, allergische Rhinokonjunktivitis, Nahrungsmittel- oder Aeroallergien sowie Asthma zeigten in der Allgemeinbevölkerung in großen Registerstudien keine eindeutig belegbare Assoziation (Heede et al., 2016; Wang et al., 2022).

Für die Gruppe der an AD erkrankten Patienten selbst hingegen besteht wenig Evidenz für auslösende Risikofaktoren.

In der untersuchten Kohorte zeigte sich unter den männlichen Probanden eine signifikant höhere Prävalenz des Auftretens atopischer Handekzemen. Nach Adjustierung wurde keine Signifikanz erreicht, die adjustierte OR beträgt 1,30 [0,82 – 2,08; s. Tab. 5]. Konträr dazu wird in der Literatur das weibliche Geschlecht als Risikofaktor für chronische Handekzeme im Allgemeinen angegeben (Lund et al., 2020; Mahler, 2015). Ursächlich hierfür werden eine gehäufte häusliche sowie berufliche Exposition gegenüber auslösenden Faktoren (bspw. Feuchtarbeit, Reinigungsmittel, Lebensmittelverarbeitung), aber auch hormonelle Einflüsse erachtet (Mollerup et al., 2014). Für das weibliche Geschlecht konnte in der hier vorliegenden Untersuchung eine gehäufte Affektion der Palmar gezeitigt (59,0 vs. 53,5 %); männliche Probanden hingegen zeigten häufiger einen Befall der Handrücken (89,4 vs. 83,1 %; Signifikanz wurde jeweils nicht erreicht). Eine mögliche Erklärung stellt ein generell (signifikant) höherer objektiver Schweregrad der AD bei den männlichen Probanden im hier analysierten Kollektiv dar (für EASI  $p \leq 0,001$ ; SCORAD gesamt:  $p = 0,019$ ; Mainz et al., 2021). Für schwerere Verläufe der AD wurde die größte Assoziation zu hoher Prävalenz von Handekzemen berichtet (Halling-Overgaard et al., 2017). Der Schweregrad unterschied sich sowohl hinsichtlich subjektiver als auch objektiver Parameter zwischen der Gruppe der AD-Patienten mit vs. ohne Handekzem. Auch die häufiger berichtete Verschlechterung der Erkrankung über die letzten 12 Monate, erhöhter Medikamentenbedarf sowie größere Anzahl erkrankungsbedingter Fehltage, ärztlicher Konsultationen und stationärer Krankenhausaufenthalte belegen eine mutmaßlich höhere Krankheitslast.

Schlüssig ist anhand des höheren Schweregrads auch die deutlich häufigere Manifestation klinischer Atopiestigmata unter der Probandengruppe mit Handekzem. Für das Vorliegen einer Keratosis pilaris wurde gleichwohl ein gegenteiliger Effekt dargestellt, wobei sich die OR für ein Handekzem bei Vorliegen einer Keratosis pilaris im adjustierten Modell ungefähr halbierte. Eine aktuelle Studie zur Keratosis pilaris und Filaggrin-Gen-Mutationen in einer Kohorte finnischer AD-Patienten zeigte zwar eine signifikante Assoziation einer Keratosis pilaris zu palmarer Hyperlinearität, jedoch nicht zum Schweregrad der AD, Gesamt-IgE-Serumspiegel oder des Handekzems (Salava et al., 2022). Das Vorliegen einer Keratosis pilaris könnte somit einen negativen prädiktiven Faktor für das Auftreten eines (atopischen) Handekzems darstellen.

Konkordant zur Datenlage beim chronischen Handekzem im Generellen konnte dargestellt werden, dass ein niedrigerer, am erreichten (Hoch-)Schulabschluss gemessener Bildungsgrad auch in der Gruppe der Patienten mit AD mit dem Auftreten von Handekzemen assoziiert ist (Thyssen et al., 2010), wobei ungeklärt verbleibt, ob der kausale Zusammenhang in erkrankungsbedingten Beeinträchtigungen während der Schulausbildung besteht oder aufgrund des niedrigeren sozioökonomischen Status berufliche Tätigkeiten mit vermehrter körperlicher und somit auch manueller Belastung zum Lebensunterhalt ausgeübt werden (müssen). Evidenz für erstere Theorie liefert die Beobachtung, dass der niedrigste Bildungsstand unter der Gruppe der Probanden mit Handekzemen an sowohl Palmae als auch Handrücken beobachtet wurde, also bei größerer betroffener Fläche und Schweregrad (vgl. Modell 3: Analyse von Probanden mit an beiden Lokalisationen vs. isoliert palmar vs. isoliert an den Handrücken auftretenden Ekzemen). Gesichert gilt eine Assoziation zwischen beruflicher Tätigkeit als ungelernter Angestellter mit einer schlechteren Prognose hinsichtlich des Erkrankungsverlaufs (Hald et al., 2009).

Im adjustierten Modell zeigte sich nach multivariater Regression ein signifikanter protektiver Effekt im Hinblick auf die Entwicklung von Handekzemen bei hohem erreichten (Hoch-)Schulabschluss (adjustierte OR: 0,46 [0,22 – 0,95]; s. Tab. 5, Abb. 4).

Signifikant häufiger litten Probanden mit Vorliegen einer AD und Handekzemen (unabhängig von der Lokalisation) unter kardiovaskulären Komorbiditäten ( $p = 0,031$ ). Evidenz hierfür findet sich in der Literatur nicht; mögliche Ursachen könnten in einem niedrigeren sozioökonomischen Status bestehen oder durch die mit höherem Schweregrad der AD



einhergehende gesteigerte Inflammation (Di Chiara et al., 2017; Rosengren et al., 2019; Silverberg, 2019).

Eine Erhöhung des Gesamt-IgE im Serum stellte einen weiteren prädiktiven Parameter für das Auftreten atopischer Handekzeme dar. In der hier vorliegenden Kohorte zeigten 70,1 % der AD-Patienten mit erhöhtem Gesamt-IgE eine Beteiligung der Hände, wohingegen bei normwertigem IgE-Spiegel nur bei 43,9 % der Probanden eine solche vorlag. Dieser Effekt scheint wiederum spezifisch auf die Gruppe der AD-Patienten zuzutreffen; eine generelle Assoziation zwischen Handekzemen und erhöhtem spezifischem oder Gesamt-IgE konnte in einer prospektiven populationsbasierten Studie nicht nachgewiesen werden (Grönhagen et al., 2015). Auch Allergien gegen Hausstaubmilben und Frühblüher, weiterhin (nicht signifikant) Nahrungsmittel, Schimmelpilze, Gräser und Latex (s.u.) waren mit dem Auftreten von Handekzemen assoziiert. Bereits 2013 konnte von einer Arbeitsgruppe eine Triggerung (vornehmlich palmar lokalisierter) dyshidrosiformer Handekzeme durch inhalative Hausstaubmilbenprovokation nachgewiesen werden (Schuttelaar et al., 2015). Weiteren Hinweis für die Triggerung von Handekzemen durch Exposition gegenüber inhalativen Allergenen liefert die häufiger beschriebene und auch in der hier untersuchten Kohorte vermehrt von Probanden mit Handekzem eigenberichtete Schimmelpilzbelastung im häuslichen Umfeld.

Hinsichtlich der Fragestellung, ob Tabakrauchen mit einer erhöhten Prävalenz chronischer Handekzeme assoziiert ist, besteht eine inkonsistente Studienlage (Anveden Berglind et al., 2011; Lay et al., 2016; Loman und Schuttelaar, 2022; Lukász et al., 2015; Sørensen et al., 2016; Thyssen et al., 2010, van der Heiden et al., 2018). Die hier vorliegende Analyse zeigt einen hochsignifikanten Zusammenhang in der Prävalenz von Hautveränderungen an den Händen bei bestehender AD und Aktivrauchen (gegenwärtig oder ehemals vs. Nieraucher). Auch für gegenwärtige oder ehemalige Passivrauchexposition konnte ein nicht-signifikanter Effekt gezeigt werden ( $p = 0,065$ ). Zu einem ähnlichen Ergebnis kam eine kürzlich publizierte chinesische Studie, welche einen relevanten Einfluss einer Passivrauchexposition sowohl auf die Entwicklung einer AD als auch von Handekzemen anhand einer großen Studentenkohorte belegte (Jing et al., 2020). Nach Adjustierung im statistischen Modell konnte keine Signifikanz mehr erreicht werden ( $p = 0,110$ ). Wie in vorherigen Studien bereits für chronische Handekzeme unabhängig von der zugrundeliegenden Genese beschrieben zeigten die hier vorliegenden Daten seltenere

sportliche Aktivitäten bei Probanden mit vorliegendem atopischen Handekzem, sodass regelmäßige körperliche Betätigung (beispielsweise mindestens zweifach wöchentlich) auch im Hinblick auf die Entwicklung atopischer Handekzeme als protektiv erachtet werden kann (Olesen et al., 2019). Wie in der Folgeanalyse (Modell 2: Analyse von Probanden mit isoliert palmaren vs. isoliert an den Handrücken lokalisierten Ekzemherden) dargestellt, scheint dieser Effekt stärker ausgeprägt zu sein in Bezug auf dorsal lokalisierte Handekzeme.

In der untersuchten Kohorte beschrieben mehr Probanden ohne Vorliegen von Handekzemen eine Vitamin-D-Supplementation (9,6 vs. 5,7 %). Ein Effekt auf chronische Handekzeme wurde bislang nicht untersucht, die vorliegenden Daten könnten jedoch einen protektiven Effekt für das Atopische Handekzem implizieren. Wenngleich bezüglich eines zugrundeliegenden Mechanismus keine Kenntnis besteht, konnte für AD eine Reduktion der Krankheitsaktivität durch Vitamin-D-Zufuhr dargestellt werden (Kim et al., 2016). Möglicherweise könnte somit eine prophylaktische oder therapeutische Anwendung von Vitamin D auch beim atopischen Handekzem von Nutzen sein. In der hier durchgeführten Studie wurde die OR mit 0,58 [0,302 – 1,098] berechnet.

Nach Adjustierung der Daten mittels multivariater logistischer Regression erreichten männliches Geschlecht (adjusted OR 1,30 [0,82 – 2,08]), erhöhtes Gesamt-IgE (OR 1,0 [0,99 – 1,01]), regelmäßige (2-3 x pro Woche; OR 1,11 [0,68 – 1,82]) bzw. hochfrequente ( $\geq 4$  x pro Woche; OR 1,01 [0,53 – 1,90]) im Vergleich zu niedriger (0-1 x pro Woche) Frequenz körperlicher Betätigung sowie gegenwärtiger (OR 1,55 [0,91 – 2,66]) oder vergangener (OR 1,29 [0,76 – 2,18]) Nikotinabusus keine Signifikanz. Im Gegensatz dazu stellten sich die Assoziationen zum Schweregrad der AD, häuslicher Schimmelpilzexposition und dem SCORAD-Punktwert für Erythem signifikant dar. Das Vorliegen einer Keratosis pilaris sowie ein hoher Bildungsgrad mit (Fach-)Hochschulabschluss waren signifikant negativ assoziiert (Abb. 4, Tab. 5).

Bei der Interpretation der Daten muss – insbesondere im Hinblick auf die hier dargestellte Korrelation zwischen Schweregrad der AD und Manifestation von Ekzemen an den Händen – berücksichtigt werden, dass die Parameter männliches Geschlecht, erhöhtes Gesamt-IgE, niedrige Frequenz sportlicher Betätigung, gegenwärtiger oder vergangener Nikotinabusus und diverse Atopiestigmata im Rahmen der vorab erfolgten unabhängigen

Studie zu Risikofaktoren für schwere Ausprägung einer AD bereits signifikante Assoziation zeigten (Maintz et al., 2021).

#### 4.1.2. Phänotypisierung nach betroffener Lokalisation

Eine Literatursuche zur Identifikation von Studien mit Ziel einer vergleichenden Analyse atopischer Handekzeme unterschiedlicher Lokalisation ergab keine beachtenswerten Veröffentlichungen zu dieser Fragestellung (Stand 11/2022).

Da unabhängig von der zugrundeliegenden Morphologie Hautveränderungen an jedem Areal der Hände auftreten können, ist eine sichere klinische Zuordnung anhand der Lokalisation von Ekzemherden nicht möglich (Agner et al., 2015). Bei den im Rahmen einer AD auftretenden Ekzemherden werden bevorzugt Hand- und Fingerrücken, Handgelenke, Fingerzwischenräume und -spitzen benannt (Diepgen et al., 2009; Simpson et al., 2006). Die bevorzugten Lokalisationen allergischer Kontaktekzeme werden an Palmae und Fingerspitzen (jeweils am Ort der Allergenexposition) angegeben, irritative Kontaktdermatitiden hingegen werden gehäuft an den Finger- und Handrücken sowie Interdigitalräumen beschrieben (Thyssen et al., 2022).

Die Unterteilung der untersuchten Probanden in Gruppen von AD-Patienten mit rein palmar und dorsal lokalisierten Effloreszenzen zeigte häufiger einen Befall der Palmae durch das weibliche Geschlecht, während männliche Probanden vermehrt Hautveränderungen an den Handrücken aufwiesen. Isoliert dorsal lokalisierte Handekzeme wurden deutlich häufiger festgehalten als rein an den Handflächen lokalisierte. Einhergehend mit den Beobachtungen an den Händen berichteten Patienten mit palmar lokalisierten Handekzemen häufiger von Befall der Plantae, die Fußrücken hingegen waren häufiger bei dorsal lokalisierten Handekzemen betroffen.

Während das Vorhandensein einer Latexallergie als Risikofaktor für das Auftreten (atopischer) Handekzeme im Gesamten keine Signifikanz erreichte ( $p = 0,082$ ), berichteten die hier untersuchten Patienten mit palmaren Handekzemen passend zur vorbeschriebenen Bevorzugung dieses Areals bei kontaktallergischer Genese häufiger von einer Latexallergie (s. auch Abb. 12, adjustierte OR 2,75 [1,07 – 7,13]). Die häufigere Angabe einer solchen Sensibilisierung lässt sich – insbesondere bei Kontakten im beruflichen Kontext – mit dem vielmals beschriebenen Konzept einer Proteinkontaktdermatitis auf Naturlatex

als Sonderform des Handekzems vereinbaren (Barbaud et al., 2015; Taylor und Praditsuwana, 1996) und dürfte Evidenz für einen kausalen Zusammenhang auch als Risikofaktor in der Genese atopischer Handekzeme beisteuern. Analog hierzu konnte eine solche Bevorzugung palmarer Areale auch für Nahrungsmittelallergien festgehalten werden. Darüber hinaus ließ sich anhand der Angaben zu Meldungen an den zuständigen gesetzlichen Unfallversicherungsträger (sog. Hautarztverfahren) darstellen, dass bei palmarer Lokalisation von Handekzemen signifikant häufiger eine berufliche Komponente vermutet wurde oder tatsächlich ursächlich vorlag.

Ein sowohl nach subjektiven (DLQI) als auch objektiven (SCORAD, EASI) Schweregradparametern signifikant ausgeprägter bzw. beeinträchtigender Verlauf der AD konnte für Handekzeme mit dorsaler Lokalisation oder in vergleichbarem Ausmaß bei Affektion beider Areale (dorsal und palmar) festgehalten werden. Dies ist in Anbetracht der deutlich stärker bezifferten Schmerzsymptomatik bei palmarer Handekzemlokalisierung bemerkenswert und Indiz dafür, dass die krankheitsbezogene Einschränkung der Lebensqualität von Betroffenen keinesfalls allein anhand des Schmerzempfindens bewertet wird. Hinsichtlich subjektiver Beeinträchtigung, gemessen an PROs (DLQI sowie über den SCORAD erhobene Parameter „Schlafverlust“ und „Juckreiz“), konnte nochmals eine stärkere Ausprägung bei Probanden mit sowohl an Handflächen als auch -rücken lokalisierten Ekzemherden festgestellt werden.

Ähnlich stellte sich die insgesamt betroffene Fläche (SCORAD Flächenwert) weitaus größer bei dorsal oder dorsal und palmar lokalisierten Handekzemen im Vergleich zu Probanden mit isolierten palmaren Handekzemen dar. Naheliegender ist, dass es sich bei Ekzemen an den Handrücken bei Patienten mit bekannter AD um eine lokalisierte Manifestation einer (schwerer) ausgeprägten Form der Erkrankung handelt (Gorris und Kinaciyan, 2021; Halling-Overgaard et al., 2017).

Atopische Komorbiditäten wie allergische Rhinokonjunktivitis oder Allergien (nicht signifikant) lagen ebenso häufiger bei palmarer Handekzemlokalisierung vor wie eine damit möglicherweise einhergehende saisonale Exazerbation der AD in den Monaten März und April. Trotz der höheren Prävalenz von Allergien bei Probanden mit palmar lokalisiertem Handekzem stellte sich das Gesamt-IgE unter der Gruppe mit dorsal lokalisierten Hautveränderungen deutlich höher dar. Nach Berechnung der multivariaten logistischen

Regression wurde eine signifikante Assoziation des palmar lokalisierten Handekzems mit allergischer Rhinokonjunktivitis erreicht (Tab. 11).

Auch infektiöse Komorbiditäten wie *Verrucae vulgares*, *Mollusca contagiosa*, Hefepilzinfektionen, Pneumonien und bakterielle Infektionen der Haut sowie (auto-) immune Erkrankungsbilder bei den Patienten selbst sowie maternal (rheumatoide Arthritis, Nahrungsmittelallergie und Heuschnupfen der Mutter, Alopecia areata) wurden signifikant häufiger von Patienten mit isoliert palmaren Handekzemen angegeben.

Bei Betroffenen mit Alopecia areata konnte in läsionaler (Kopf-)Haut eine Hochregulation unter anderem von Januskinasen, aber auch Th2-Zell-exprimierten Mediatoren wie Interleukin 13 nachgewiesen werden (Fuentes-Duculan et al., 2016), worin eine Erklärung für das therapeutische Ansprechen der Alopecia areata auch auf die bei AD zugelassenen JAK-Inhibitoren (zugelassen) sowie den Anti-IL4/IL13-Antikörper Dupilumab bestehen könnte (van der Schaft et al., 2017).

Eine Assoziation zwischen chronischen Handekzemen mit Alopecia areata wurde bislang nicht beschrieben; eine Häufung der Koexistenz mit AD sowie atopischen Erkrankungen hingegen ist bekannt (Sterkens et al., 2021). Für die AD konnte eine Assoziation zum mittels EASI erhobenen Schweregrad (mittelschwere bzw. schwere AD) dargestellt werden (Alniemi und McGevna, 2019; Egeberg et al., 2021; Kageyama et al., 2021; Maintz et al., 2021). Die Ergebnisse der vorliegenden Studie deuten auf eine starke Assoziation des palmar lokalisierten Subtyps des atopischen Handekzems mit Alopecia areata hin.

Auffällig stellten sich große Unterschiede in Bezug auf das Erstmanifestationsalter der AD je nach Lokalisation der Ekzemherde an den Händen dar. Während die Erstmanifestation der AD unter den Probanden mit isoliert palmaren Handekzemen im Durchschnittsalter von 5,75 lag, betrug das Alter bei Ekzemen an den Handrücken 12,6 und bei an beiden Lokalisationen vorliegenden Ekzemen 16,4 Jahre. Ein milderer, aber ähnlich polarisierter Effekt zeigte sich für die Effloreszenzen an den Händen selbst. Eine mögliche Ursache könnte in einer früheren kontaktallergischen Sensibilisierung und folglich Entwicklung eines bevorzugt palmar lokalisierten Handekzems bei Patienten mit bereits früh manifester AD aufgrund einer Beeinträchtigung der epidermalen Barrierefunktion und vereinfachter Penetration von Allergenen bestehen.

Bekannt ist im Weiteren eine Häufung von Filaggrin-Mutationen als zusätzlicher Treiber von Einschränkungen der epidermalen Integrität bei Patienten mit „Early-Onset“ AD

(Smieszek et al., 2020). Eine Korrelation für die hier untersuchten Individuen konnte in Ermangelung des Vorliegens entsprechender Sequenzierungsdaten nicht erfolgen (s. Limitationen der Studie). Weiteres Indiz für eine höhere Anzahl Filaggrin-Mutationen unter den Probanden mit palmar lokalisierten Handekzemen könnte jedoch die Assoziation zu erhöhter Prävalenz einer Keratosis pilaris in dieser Gruppe darstellen, da eine solche ebenfalls mit FLG-Mutationen assoziiert zu sein scheint (Pennycook und McCreedy, 2022).

Nach Durchführung einer multivariaten logistischen Regression konnte für jeden der drei Subtypen nach Lokalisation separat eine signifikante Assoziation zu einem höheren objektiven Schweregrad der AD im Vergleich zu Patienten mit AD ohne Beteiligung der Hände dargestellt werden (Abb. 11 – 13).

#### 4.1.3. Phänotypisierung nach Höhe des Gesamt-IgE-Spiegels

Viele der im Rahmen der durchgeführten Analysen (Modell 4) festgestellten signifikanten Unterschiede zwischen Probanden mit AD und Handekzemen mit normwertigem vs. erhöhtem Gesamt-IgE stellen Einflussfaktoren (Geburtsmodus, Umweltfaktoren auch im früheren Lebensalter, Sportverhalten, Geschlecht) dar, welche im Hinblick auf die Entwicklung einer AD vorbeschrieben sind und als valide zu erachten sind (Kerkhof et al., 1996; Son et al., 2020; Wegienka et al., 2015). Auffällig war eine ungleiche Verteilung von Probanden, welche eine berufliche Feuchtarbeit angaben, zwischen den untersuchten Gruppen. Probanden mit erhöhtem Gesamt-IgE kamen signifikant seltener einer Tätigkeit mit Feuchtarbeit der Hände nach (22,3 vs. 46,9 %,  $p = 0,027$ ), wobei hier mutmaßlich kein im Hinblick auf eine IgE-Erhöhung protektiver Effekt durch derartige Tätigkeiten, sondern vielmehr vermeidendes Verhalten von Personen mit stärker ausgeprägter AD bei der Berufswahl erklärend sein dürfte.

Neben der erhöhten Prävalenz allergischer Komorbiditäten (Asthma, obstruktive Bronchitiden, allergische Rhinokonjunktivitis, Allergien im Allgemeinen, Nahrungsmittel- sowie Aeroallergen-Sensibilisierungen), welche als Folge einer erhöhten Produktion spezifischer IgE-Antikörper bei hochregulierter Th2-Aktivität erklärbar sind (Platts-Mills, 2001) zeigte sich in der Gruppe der Probanden mit Handekzemen und erhöhtem Gesamt-IgE teils signifikant häufiger das Vorhandensein infektiöser Komorbiditäten der Haut (Herpesinfektionen und Ekzema herpeticatum, bakterielle Infektionen) sowie von

Tumorerkrankungen ( $p = 0,064$ ; Tab. 10). Das Vorhandensein einer Tumorerkrankung in der medizinischen Anamnese wurde ausschließlich von Probanden mit erhöhtem Gesamt-IgE berichtet; unter den sechzehn Nennungen konnten 12 maligne Entitäten identifiziert werden. Bei 15 der Tumorerkrankungen handelte es sich um solide Tumore. Eine Metaanalyse verschiedener Beobachtungsstudien zeigte unter AD-Patienten zwar eine erhöhte Prävalenz von Nieren- sowie von Keratinozyten ausgehenden Tumoren der Haut, das allgemeine Risiko der Entwicklung maligner Neoplasien kam jedoch nicht erhöht zur Darstellung (Wang et al., 2020).

Mit exzessiv erhöhtem Gesamt-IgE assoziiert ist die seltene, heterogene Gruppe erblicher Hyper-IgE-Syndrome, welche sich klinisch mit AD-typischen Hautveränderungen und rezidivierenden Infektionen bei Immundefizienz präsentieren. Beschriebene maligne Nebenerkrankungen sind insbesondere hämatologischer Natur (bspw. Lymphome), auch weitere onkologische Erkrankungen sind beschrieben (Devilliers et al., 2018; Minegishi, 2021).

Die statistisch signifikante Erhöhung des prozentualen Anteils eosinophiler Granulozyten im Differentialblutbild erklärt sich mutmaßlich über die simultane Aktivierung eosinophiler Granulozyten, die Stimulation der Differenzierung naiver B-Zellen zu IgE-produzierenden Plasmazellen durch Lymphozyten im Rahmen hochregulierter Th2-Immunantwort sowie erhöhte Sezernierung von Interleukin 5 durch Mastzellen und Th2-Zellen (Liu et al., 2011), wobei dieser Effekt nach Berechnung der logistischen Regression im hiesigen Modell keine Signifikanz erreichte (Tab. 11).

Im Hinblick auf die morphologischen Charakteristika des Atopischen Handekzems ist eine Häufung atopischer Stigmata bei Probanden mit erhöhtem Gesamt-IgE als Zeichen einer ausgeprägteren Atopieneigung nicht verwunderlich.

Eine Erhöhung des Gesamt-IgEs ging mit einem signifikant höheren Flächenscore (SCORAD) der Handrücken einher. Eine gleichartige Tendenz ließ sich bezüglich des Vorhandenseins von Hautveränderungen an den Fußrücken beobachten und lässt sich mit dem in den Modellen 2 und 3 beobachteten Effekt der schwereren Ausprägung der AD in Einklang bringen. Konkordant mit der Erhöhung des Gesamt-IgEs stellten sich auch in diesem Modell sämtliche Schweregradparameter der AD erhöht dar, wobei dieser Effekt mutmaßlich unabhängig vom Vorliegen eines Handekzems zu interpretieren ist (Tab. 11, Abb. 16).

#### 4.1.4. Veränderung des Erkrankungsbilds der AD durch die SARS-CoV2-Pandemie

Um Auswirkungen der SARS-CoV2-Pandemie auf die klinische Manifestation atopischer Handekzeme zu untersuchen, erfolgte eine Subgruppenbildung nach Datum des Einschlusses der Probanden in die ProRaD-Studie (T0).

Unterschiede in der Häufigkeit der Prävalenz ekzematöser Hautveränderungen der Hände unter AD-Patienten konnten nicht beobachtet werden.

Bezüglich der bevorzugten Lokalisation der Ekzemherde konnte in der hiesigen Studie eine Verschiebung der Effloreszenzen aus dem Bereich der Handrücken nach palmar beobachtet werden; sowohl rein dorsal als auch interdigital lokalisierte Ekzemherde nahmen in ihrer Häufigkeit ab. Anzunehmen ist eine Reduktion des Einflusses arbeitsplatzbezogener Faktoren in einer Vielzahl der Fälle durch vorübergehende Schließungen von Betrieben, Kurzarbeit oder Arbeitsplatzverlust. Demgegenüber machte das SARS-CoV2-Virus die Umsetzung neuer Hygienemaßnahmen im alltäglichen Leben erforderlich (Hernández et al., 2021). Bedingt durch häufigeres Händewaschen einerseits sowie regelmäßige Handdesinfektionen wurde ein Anstieg der Prävalenz von Kontaktdermatitiden nach Beginn der Pandemie verzeichnet (Loh und Yew, 2022; Tan und Oh, 2020). Von besonderer Relevanz scheinen irritative Noxen sowie beispielsweise im Gesundheitssektor Feuchtarbeit zu sein, vor allem im Rahmen vermehrter Handschuhtragezeiten. Mögliche Auslöser allergischer Kontaktekzeme mit palmarer Lokalisation sind Naturlatex, Thiurame/Diphenylguanidin, Isothiazolinon, Glutaraldehyde, Chlorhexidin sowie Ethylenoxid, wobei der Einfluss beruflicher Kontaktallergene auch nach Beginn der SARS-CoV2-Pandemie in einer Studie an Auszubildenden der Krankenpflege nur als gering eingeschätzt wurde (Šakić et al., 2022).

Die in der vorliegenden Studie beobachtete Zunahme palmarer Effloreszenzen bei Patienten mit AD seit Beginn der SARS-CoV2-Pandemie könnte möglicherweise auf eine höhere Vulnerabilität der palmaren Leistenhaut gegenüber Irritanzen zurückzuführen sein. Weiterhin könnte dies bei bekannter Bevorzugung palmarer Lokalisationen bei Vorliegen allergischen Kontaktekzeme als Indiz für eine unterschätzte Prävalenz kontaktallergischer Sensibilisierungen als zusätzlicher, möglicherweise sequenzieller ätiologischer Risikofaktor bei atopischen Handekzemen zu interpretieren sein.

Analog zur Prävalenz palmar lokalisierter Handekzeme stieg die klinische Häufigkeit einer Keratosis pilaris an, sodass weitere Evidenz für eine entsprechende Assoziation oder



einen eigenen, abzugrenzenden Phänotyp besteht (vergleiche Modell 2). Andere AD-Stigmata, welche in den durchgeführten Analysen stärkere Assoziation mit dorsal lokalisierten Handekzemen bzw. schwerer ausgeprägter AD zeigten, nahmen seit Beginn der SARS-CoV2-Pandemie in ihrer Häufigkeit folglich signifikant ab.

Weiterhin wurde festgestellt, dass ärztliche Interventionen (Psychotherapie und medikamentöse Behandlungen) seit Beginn der Pandemie deutlich seltener in Anspruch genommen bzw. verordnet wurden. Eine vermeintliche Ursache hierfür liegt in der schlechteren Verfügbarkeit ärztlicher Behandlung sowie – insbesondere zu Anfangszeiten der Pandemie – bestehenden Ausgangsbeschränkungen und Angst der Patienten vor Ansteckung in Arztpraxen (Sieniawska et al., 2022). Passend zur eingeschränkten Zugänglichkeit zu (haut-)fachärztlicher Versorgung und der somit bedingten Verzerrung des Schweregrads der AD hin zu schwereren Verlaufsformen berichteten seit Pandemiebeginn signifikant mehr Probanden mit Handekzem von einer Verschlechterung der AD in den 12 Monaten vor Studieneinschluss.

Mit der obligaten pandemiebedingten gesellschaftlichen Isolationsnotwendigkeit und reduzierten Ansteckungsgelegenheiten gut zu erklären sind deutlich rückläufige Prävalenzen infektiöser Komorbiditäten wie *Verrucae vulgares*, Hefepilz- und Herpesinfektionen. Intrinsiche Erkrankungen wie allergische Rhinokonjunktivitis, Asthma, Sinusitiden sowie Allergien hingegen präsentierten keine Veränderungen in Bezug auf die beobachtete Häufigkeit.

#### 4.2. Qualität der Daten

Die im Rahmen der ProRaD-Studie durchgeführte Erhebung der Datensätze zu den einzelnen Probanden, körperliche Untersuchungen, Fotodokumentation und Entnahme von Biomaterialien erfolgten ebenso wie die anschließende Einpflegung in die digitale Datenbank durch repetitiv geschultes ärztliches (dermatologisches) und pflegerisches Personal in zeitaufwändigem Setting. Zur Vermeidung von Eingabefehlern lag eine entsprechende *Standard Operating Procedure* vor und es erfolgten Qualitätsprüfungen in regelmäßigem Abstand. Im Bedarfsfall erfolgte ein assistiertes Ausfüllen der CRFs mit den Teilnehmern. Somit kann vom Vorliegen größtmöglicher Datenqualität ausgegangen werden kann. Das

untersuchte Patientenkollektiv stellt hinsichtlich Schweregrads der AD sowie des Alters und phänotypischer Charakteristika eine repräsentative Kohorte dar.

Der handekzemspezifische Fragebogen, welcher im Rahmen dieser Substudie erarbeitet und an 168 Probanden postalisch oder digital ausgehändigt wurde, wurde von 139 Probanden bearbeitet, sodass eine Rücklaufquote von 82,7 % erreicht wurde. Dieser überdurchschnittlich hohe Wert ist einer vorherigen persönlichen (zumeist telefonischen) Kontaktierung der Probanden zu verdanken, im Rahmen derer eine Erläuterung der zusätzlichen Befragung, deren Relevanz und des zeitlichen Aufwands für den Probanden erfolgen konnte.

#### 4.3. Limitationen der Studie

Mit der insgesamt betrachteten Anzahl von 557 Probanden bzw. 348 Probanden mit erfülltem Kriterium (Vorliegen eines Handekzems) kann grundsätzlich von einer guten statistischen Power ausgegangen werden.

Durch das gewählte Studiendesign sind die im Folgenden aufgeführten methodischen sowie organisatorischen Limitationen festzuhalten:

- Eine methodische Schwäche der durchgeführten Studie ist die Aggregation von Daten zu den jeweiligen Probanden zu unterschiedlichen Zeitpunkten: Während ein Teil der Probanden zum Zeitpunkt der Zusendung des ergänzenden Fragebogens bereits die regulären Studienvisiten nach fünf Jahren abgeschlossen hatte, beantwortete eine andere Probandengruppe diese Fragen bereits bei Studieneinschluss, d.h. im Rahmen der T0-Visite bzw. während der Studienteilnahme. Insbesondere im Hinblick auf die in Modell 5 (Tab. 16, Anhang) durchgeführte Analyse in Bezug auf Unterscheidungen der Merkmale von Handekzemen vor vs. nach Beginn der SARS-CoV2-Pandemie muss von einem relevanten Recall Bias ausgegangen werden.
- Die eingeschlossenen Probanden wurden anhand der im Rahmen des Studieneinschlusses erfolgten klinischen Untersuchung in eine Gruppe mit sowie eine Gruppe ohne Handekzem eingeteilt. Eine Validierung des Vorliegens von Ekzemen an den Händen oder Handgelenken erfolgte anhand der vorhandenen Fotodokumentation. Bei Vorliegen einer klinisch gesicherten AD in Zusammenschau mit Ekzemherden

an den Händen wurde somit treffend die Diagnose „Atopische Handekzem“ gestellt. Darüber hinaus konnten jedoch anhand der bereits vorhandenen Daten (beispielsweise zu beruflicher Tätigkeit und Tierhaltung) sowie aufgrund des „retrospektiven“ Add-On Designs mittels der zugesandten Fragebögen nur hinweisend Rückschlüsse auf weitere ätiopathogenetische Faktoren irritativer oder kontaktallergischer Natur gezogen werden. Die durchgeführten Analysen, beschriebenen Risikofaktoren und Phänotypisierungen können somit nur im Hinblick auf das atopische Handekzem als ausreichend valide erachtet werden. Wenngleich eine Relevanz auch für andere Subtypen des (chronischen) Handekzems zu vermuten ist, bedarf es zur Translation auf andere Subtypen Studien zu Patienten mit dem jeweiligen Erkrankungsbild.

- Die Zuteilung zu einer der beiden Gruppen (AD mit oder ohne Handekzem) erfolgte anhand des Befunds am Tag des Studieneinschlusses. Somit sind zwar sämtliche Probanden in der Gruppe „Handekzem vorhanden“ korrekt eingeordnet; der Gruppe der AD-Patienten ohne Handekzem sind jedoch womöglich einzelne Personen zugeteilt, welche vor oder nach Studieneinschluss ebenfalls Effloreszenzen im Bereich der Hände präsentierten, zum Zeitpunkt T0 jedoch einen blanden Hautbefund im Bereich der Hände aufwiesen und somit als Confounder in den statistischen Analysen auftreten könnten.
- Subjektive (PROs) sowie objektive (ClinROs) Schweregradparameter wurden mittels in der Bewertung der AD gängiger Scoringssysteme wie EASI, SCORAD und DLQI erzielt. Bezogen auf das hier primär investigierte Erkrankungsbild (Atopisches Handekzem) genügen diese Marker für eine jeweils orientierende Schweregraderhebung. Besser geeignet für die Beurteilung wären hand(-ekzem-)spezifische Marker. Mit dem Hand Eczema Severity Index (ClinRo) als Pendant zum EASI sowie dem Quality-of-Life-Hand-Eczema-Questionnaire (PRO) äquivalent zum DLQI stehen zwei validierte Messinstrumente zur Verfügung (Ofenloch et al., 2014; Oosterhaven und Schuttelaar, 2020), welche für zukünftige Studien zur standardmäßig erhoben werden sollten.
- Als wichtiger genetischer Risikofaktor in der Ätiopathogenese der AD sowie des Atopischen Handekzems ist das Vorliegen einer Mutation des Filaggrin-Gens bekannt (Giwerzman et al., 2008). Eine Sequenzierung dieses Gens erfolgte im

Rahmen der ProRaD-Studie nicht, sodass eine Analyse bzw. Subgruppenbildung nach Vorhandensein einer solchen Mutation analog zu den hier erfolgten Modellen 2-5 nicht durchgeführt werden konnte.

- Bei der Auswertung des Modells 1 (Probanden mit AD mit vs. ohne Handekzem) zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen schwererem Verlauf der AD, gemessen an SCORAD, EASI und DLQI, und dem Vorhandensein von Hautveränderungen an den Händen. Weitere intrinsische sowie extrinsische Faktoren, welche als Risikofaktoren für das Auftreten atopischer Handekzeme herausgearbeitet wurden, könnten folglich im Allgemeinen einen schwereren Verlauf der AD bewirken und dementsprechend nicht als Handekzem-spezifischer, sondern nur indirekter Risikomarker fungieren. Um diesen Schweregrad-Effekt zu minimieren, erfolgte für die einzelnen Modelle jeweils eine Adjustierung unter anderem nach Schweregrad der AD. Aufgrund der teilweise niedrigen Größe der Subgruppen musste für die gewählte statistische Analyse eine Variablenselektion (s. Tabellen 17 bis 20) für die Berücksichtigung im Modell erfolgen, sodass nur ein Teil der zahlreichen Parameter adjustiert wurde.
- Sämtliche Patienten wurden an einem spezialisierten Zentrum behandelt. Da die im Rahmen der ProRaD-Studie eingeschlossenen Probanden mutmaßlich eine besonders schwere Erkrankungsform der AD präsentierten, könnte auch im Hinblick auf die untersuchten Daten ein Selektionsbias vorliegen. Weiterhin könnte ein solcher im Hinblick auf Angaben zu bereits erfolgten diagnostischen oder therapeutischen Maßnahmen zu verzerrten Ergebnissen führen, da im Vergleich zur abseits spezialisierter Kliniken erfolgenden Versorgung intensivere und ggf. kostspieligere Therapiemodalitäten zur Anwendung kamen.

#### 4.4. Ausblick

Von grundlegender Bedeutung wird zukünftig die Entwicklung einer einheitlichen Klassifikation der heterogenen Erkrankungsbilder erforderlich sein, welche gegenwärtig unter der Bezeichnung „Chronisches Handekzem“ zusammengefasst werden (Thyssen et al., 2022).

Im Hinblick auf einzuleitende therapeutische Maßnahmen wäre eine ätiopathologische Klassifikation (atopisches, irritatives, kontaktallergisches HE oder ggf. weitere Subtypen) zu bevorzugen. Da die individuell zugrundeliegenden Mechanismen jedoch häufig nicht eindeutig bekannt sind oder die Genese multifaktoriell sein kann, wird derzeit im Allgemeinen eine morphologische Klassifikation in hyperkeratotisch-rhagadiforme, dyshidrosiforme bzw. Mischformen des Handekzems mit palmarer, dorsaler oder beidseitiger Lokalisation angewandt. Studien wie diese werden mit dem Ziel, bekannte Untergruppen tiefergehend zu analysieren, dazu beitragen, eine differenzierte Klassifikation zu ermöglichen mit Etablierung möglichst homogener Subgruppen im Hinblick auf phänotypische und ätiopathologische Merkmale.

Die erzielten Ergebnisse werden einen hilfreichen Beitrag leisten, eine Gruppe besonders vulnerabler Individuen mit hohem Risiko der Entwicklung von Handekzemen unter den AD-Patienten zu identifizieren und primärpräventiven (informativen sowie praktischen) Maßnahmen zuführen zu können.

Einen weiteren Ansatz stellt eine Typisierung des (atopischen) Handekzems nach molekularen, genotypischen Merkmalen dar. Im Rahmen der ProRaD-Studie wurde für alle Probanden, welche dieser Maßnahme zustimmten, eine umfassende Bio-Datenbank mit Blut-, Gewebe- und Mikrobiomproben angelegt. In Folgestudien werden die erhobenen Biomarker (beispielsweise an der Immunantwort sowie Inflammation beteiligte Botenstoffe) nun hinsichtlich ihrer ätiopathologischen Bedeutung für die Entwicklung der AD selbst sowie atopischer Handekzeme aufbauend auf der hier initiierten Phänotypisierung und der Subgruppenbildung analysiert.

Langfristig wird eine Translation der Erkenntnisse klinischer Grundlagenforschung in die pharmakologische Entwicklung zielgerichteter Therapeutika zur Innovation der Patientenversorgung im Sinne individualisierter Medizin führen.

Darüber hinaus kann zusätzliche Evidenz für die Erweiterung der Zulassung bereits zur Anwendung kommender Wirkstoffe – beispielsweise systemischer JAK-Inhibitoren oder

des anti-IL4/13-Antikörpers Dupilumab – gewonnen und das zur Verfügung stehende Spektrum an Therapeutika in der Behandlung von Handekzemen – möglicherweise ebenfalls subgruppenspezifisch – erweitert werden. In der Praxis besteht bei häufig therapieresistenten, sozioökonomisch und individuell im Hinblick auf funktionsbedingte und psychische Einschränkungen hoch relevanten Erkrankungsverläufen ein dringender Bedarf für die Zulassung effektiver, schnell wirksamer und sicherer Behandlungsoptionen.

Zur Validierung der Ergebnisse dieser Arbeit sowie Schaffung zusätzlicher Evidenz sollten weitere, unabhängige Beobachtungs- und ggf. Biomarkerstudien an größeren Patientenkollektiven mit atopischem Handekzem erfolgen.

Die im Rahmen der hier durchgeführten Analysen aufgestellte Theorie einer ursächlichen Assoziation der palmaren Handekzemlokalisierung mit Mutationen des Filaggrin-Gens oder weiteren, mit einem epidermalen Barrieredefekt einhergehenden genetischen Aberrationen sollte anhand einer Folgestudie mit entsprechender Fragestellung adressiert werden. Weiterhin sollte das palmare Handekzem hinsichtlich differenter ätiologischer Mechanismen zu Handekzemen anderer Lokalisationen aufgearbeitet werden, um therapeutische Konsequenzen und somit unmittelbaren Nutzen für die betroffene Patientengruppe herleiten zu können.

Um eine möglichst präzise Phäno- sowie Genotypisierung von Patienten mit sämtlichen Formen chronischer Handekzeme zu erreichen, ist äquivalent zur ProRaD-Studie für AD-Patienten die Durchführung einer prospektiv ausgelegten, an einem großen Patientenkollektiv sowie gesunden Kontrollprobanden durchgeführten Datenerhebung in einem Längsschnitt-Design mit Gewinnung entsprechender Biomaterialien und detaillierter Dokumentation von Morphologie, Lokalisation und möglichen Veränderungen der Hauteffloreszenzen zu den jeweiligen Studienvisiten erforderlich und wünschenswert.

## 5. Zusammenfassung

Handekzeme stellen eine häufige entzündliche, nicht-infektiöse Dermatose der Hände, Handgelenke und Nägel dar (Diepgen et al., 2009, Silverberg et al. 2021). Eine mit dieser ätiopathogenetisch multifaktoriellen, klinisch heterogenen Gruppe assoziierte Erkrankung stellt die AD dar (Agnier und Elsner, 2020; Heede et al., 2016).

Der Anteil genetischer Faktoren am (chronischen) Handekzem wird auf ca. 40 % geschätzt (Lerbaek et al., 2007), wobei Mutationen des Filaggrin-Gens bei AD sowie chronischen Handekzemen als ursächlicher Faktor anerkannt werden (Molin, 2019; Thyssen et al., 2013). Weiterer relevanter Einfluss in der Entwicklung von Handekzemen ist verschiedenen in- sowie extrinsischen Umweltfaktoren zuzuschreiben.

Belastbare Daten zu detaillierten phänotypischen Eigenschaften der Entität des Atopischen Handekzems oder Kenntnis über Parameter, welche bei vorliegender AD das Auftreten von Ekzemherden an den Händen begünstigen könnten, sind allenfalls sporadisch vorhanden. Hauptziel der vorliegenden Arbeit war die Identifikation derartiger Charakteristika oder laborchemischer Marker, welche einen prädiktiven Wert als Risikofaktoren für die Entwicklung von Handekzemen innehaben.

Als Grundlage für weitere Forschungsprojekte zur Etablierung valider Biomarker für die Diagnostik sowie Identifikation therapeutischer Zielstrukturen für die topische oder systemische Therapie dieses Erkrankungsbilds war zweites Ziel dieser Arbeit die Verbesserung des Verständnisses unterschiedlicher Phänotypen des Atopischen Handekzems.

Folgende Ergebnisse wurden im Rahmen der vorliegenden Arbeit als essentielle Erkenntnisse erzielt:

- Intrinsische, familiäre sowie extrinsische Risikofaktoren für das Auftreten eines atopischen Handekzems konnten identifiziert werden.
- Konträr zur Großzahl der Atopiestigmata ist Keratosis pilaris negativ mit dem Auftreten von Handekzemen unter AD-Patienten korreliert.
- Tabakrauchen korreliert mit erhöhter Prävalenz atopischer Handekzeme.
- Dorsal lokalisierte Handekzeme sind in größerem Ausmaß mit dem Schweregrad und der Ausdehnung der AD assoziiert.
- Palmar lokalisierte atopische Handekzeme waren mit früherer Erstmanifestation, jedoch niedrigerem Schweregrad der AD assoziiert als bei dorsaler Lokalisation.

Wenngleich sich das Gesamt-IgE niedriger darstellte, ist das palmar lokalisierte Handekzem häufiger mit atopischen Nebenerkrankungen und Allergien einhergehend.


- Weitere Assoziationen des palmaren Handekzems bestehen mit (familiären) autoimmunologischen Erkrankungen, insbesondere Alopecia areata.
- Bedingt durch die (zeitweisen) Einschränkungen zwischenmenschlicher Interaktion sowie die Veränderung von Lebens- und Arbeitsgewohnheiten und damit verbundenen Umwelteinflüssen hat sich die klinische Manifestation des atopischen Handekzems als Subtyp des chronischen Handekzems im Rahmen der SARS-CoV2-Pandemie verändert. In Diagnostik und womöglich auch Therapie wird es unerlässlich sein, neue Erfordernisse zu erkennen, zu verstehen und klinische Algorithmen entsprechend zu adaptieren.

Darüber hinaus implizieren die erzielten Ergebnisse im Hinblick auf zukünftige Klassifikationssysteme des chronischen Handekzems die Notwendigkeit einer weiteren, differenzierten Unterteilung des Subtyps des Atopischen Handekzems, um der (diagnostischen) Komplexität gerecht zu werden und den Weg für die Entwicklung und Zulassung innovativer, therapeutischer Ansätze zu ebnen.



## 6. Anhang

**Abb. 17** Ergänzender Fragebogen zum Versand an Probanden der CK-Care-Studie mit Handekzemen.

Datum	<input type="text"/>	
Fragebogen Handekzem	ProRaD	Patient ID <input type="text"/>

### Auszufüllen bei Vorliegen einer Handbeteiligung im SCORAD bei Aufnahme in die Beobachtungsstudie oder Erstauftreten im Rahmen der Studienvisiten

Liebe/r Studienteilnehmer/in,

Im Rahmen Ihrer Studienteilnahme an der ProRaD-Studie des CK-CARE-Projekts der Kühne-Stiftung am Standort Bonn wurde durch die untersuchenden StudienärztInnen festgestellt, dass bei Ihnen zum Zeitpunkt einer Untersuchung Hautveränderungen an den **Händen** bestanden.

Genau wie Sie leiden auch viele Patienten mit einer Neurodermitis neben den Ekzemen an Rumpf, Gesicht und Armen und Beinen an derartigen Beschwerden an den Händen. Diese Form der Neurodermitis möchten wir mit einer **Erweiterung der Studie** (ProRaD), an welcher Sie teilnehmen bzw. teilgenommen haben, genauer untersuchen.

Um noch präziseres Wissen über die **Entstehung, denkbare Auslöser und den Verlauf der Handekzeme** zu erhalten, wurde der vorliegende Fragebogen entwickelt.

#### Hinweise zur Beantwortung der Fragen:

- Bitte füllen Sie den Fragebogen möglichst vollständig aus. Sollten Sie einzelne Fragen nicht beantworten können oder wollen, besteht jeweils Möglichkeit, dies mittels Auswahl des Felds „Keine Angabe“ kenntlich zu machen.
- Bitte beantworten Sie die Fragen der Reihe nach. Sollten Korrekturen erforderlich sein, korrigieren Sie bitte möglichst eindeutig und sichtbar.
- Nutzen Sie zur Beantwortung der (wenigen) Freitext-Fragen bitte Druckbuchstaben zur besseren Lesbarkeit. Wenn Sie keine Antwort geben möchten oder nicht sicher sind, können Sie das Feld freilassen bzw. durchstreichen.
- Zur Beantwortung der Ja-/Nein-Fragen kreuzen Sie bitte das entsprechende Kästchen (Ja / Nein / Unklar) an.

**Wichtig: Bitte beachten Sie, dass alle in diesem Fragebogen abgefragten Angaben sich jeweils nur auf die Hautveränderungen an den Händen beziehen, nicht auf Ihre zugrundeliegende Neurodermitis im Gesamten!**

**Vielen Dank für Ihre Bemühungen und Ihre wertvolle Hilfe beim Ausfüllen des Fragebogens!**

Fragebogen Handekzem	ProRaD	
-------------------------	--------	---

### 1. AUFTRETEN DER HAUTERSCHEINUNGEN AN DEN HÄNDEN:

- 1.1 In welchem Lebensalter (Jahre) haben Sie erstmalig Veränderungen an der Haut der Hände/Handrücken bemerkt?   Jahre
- 1.2 Bestehen oder bestanden die Hautveränderungen an den Händen über mindestens drei Monate?  
 Ja  Nein  Unklar
- 1.3 Kommt es zum schubweisen Auftreten der Veränderungen an den Händen?  Ja  Nein  Unklar
- 1.3.1 Wenn ja: Wie viele Schübe, also deutliche Verschlechterungen an der Haut an den Händen, treten pro Jahr bei Ihnen auf?
- 1 bis 2 Schübe
  - 3 bis 4 Schübe
  - 5 oder mehr Schübe
- 1.4 Bitte geben Sie alle Lebensabschnitte, in denen Veränderungen an den Händen bestanden, samt möglicher Auslöser an. Unter „Mögliche Auslöser“ ist eine Mehrfachnennung möglich, s.u.

	Handekzem vorhanden?		Lebensalter (ggf. mehrere)		Frequenz des Handekzems		Mögliche Auslöser → Siehe * unten
	ja	nein	Von	bis	gelegentlich	Andauernd	Bitte Ziffer(n) eintragen
Säuglinge							
Kleinkind							
Kindergarten 2-6 Jahre							
Grundschule 7-11 Jahre							
Jugendlicher 12-17 Jahre							
Erwachsener 18-40 Jahre							
41-60 Jahre							
> 60 Jahre							

\* Bitte Ziffer (ggf. mehrere) eintragen:      **0** = unbekannt                      **1** = Schub der Neurodermitis  
**2** = Schweiß/Schwitzen                      **3** = Feuchtarbeit >2 h/Tag      **4** = Kontaktstoffe  
**5** = Nahrungsmittel                              **6** = Pflege hilfsbedürftiger Menschen  
**7** = Freizeitaktivitäten: Gartenarbeit, Arbeit mit Handschuhen, Flüssigkeitskontakt (z.B. Schwimmen)

- 1.5 Wann treten die Handekzemschübe vornehmlich auf? Bitte zutreffendes ankreuzen. (Mehrfachnennung möglich.)

Keine bevorzugte Jahreszeit	<input type="checkbox"/>
Januar	<input type="checkbox"/>
Februar	<input type="checkbox"/>
März	<input type="checkbox"/>
April	<input type="checkbox"/>
Mai	<input type="checkbox"/>
Juni	<input type="checkbox"/>
Juli	<input type="checkbox"/>
August	<input type="checkbox"/>
September	<input type="checkbox"/>
Oktober	<input type="checkbox"/>
November	<input type="checkbox"/>
Dezember	<input type="checkbox"/>

- 1.6 Wann sind Ihnen erstmals Symptome an der Haut der Hände/Handrücken aufgefallen?

- **vor** Auftreten der Neurodermitis
- **nach** Auftreten der Neurodermitis
- Zeitgleiches Auftreten von Neurodermitis und Ekzemen an den Händen
- Unklar

- 1.7 Familienanamnese: Leiden blutsverwandte Familienmitglieder (Eltern, Großeltern, Geschwister oder Kinder) unter einer Hauterkrankung der Hände oder Füße (oder haben gelitten)?

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

## 2. SYMPTOME

- 2.1 Bestanden jemals Symptome an den Handflächen?

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

- 2.2 Bestanden jemals Symptome an den Handrücken?

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

- 2.3 Bestanden jemals Symptome an oder zwischen den Fingern?

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

- 2.3 Wenn mehrere Bereiche betroffen waren: Wo sind **als erstes** Beschwerden aufgetreten?

- an den Handflächen
- an den Handrücken
- an den Fingern
- unklar

2.4 Bestanden jemals **Hautveränderungen an den Füßen**? (*wenn nein: weiter zu 3.1*)

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

2.4.1 Falls ja: Wann sind Ihnen diese aufgefallen?

- **vor** Auftreten der Neurodermitis
- **nach** Auftreten der Neurodermitis
- Zeitgleiches Auftreten von Neurodermitis und Ekzemen an den Füßen
- Unklar

2.4.2 Zeitlicher Zusammenhang der Hautveränderungen an den **Händen** und **Füßen**:

Wann traten die Hautveränderungen an den **Füßen** auf?

- **vor** Auftreten der Handekzeme?
- **nach** Auftreten der Handekzeme?
- **Zeitgleiches** Auftreten von Ekzemen an Händen und Füßen
- Unklar

2.4.3 Bestanden jemals Symptome an den Fußsohlen („unter den Füßen“)? 

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

2.4.4 Bestanden jemals Symptome an den Fußrücken („auf den Füßen“)? 

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

2.4.5 Bestanden jemals Symptome an oder zwischen den Zehen? 

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

2.4.6 Wenn mehrere Bereiche betroffen waren: Wo sind **als erstes** Beschwerden aufgetreten?

- an den Fußsohlen
- an den Fußrücken
- an den Zehen
- unklar

### 3. FINGERNÄGEL:

3.1 Waren jemals **Fingernägel** (auch einzelne) betroffen (Risse, Rillen, „Tüpfel“, Spaltbildung, Verdickung des Nagels oder Farbveränderungen)? (*wenn nein: weiter zu 4.1*)

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

3.1.2 Wenn ja: Welcher **Nagel** / Welche **Nägel** sind oder waren betroffen? (Mehrfachantwort möglich)

	<input type="checkbox"/>	Daumen	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	Zeigefinger	<input type="checkbox"/>	
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	Mittelfinger	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	<input type="checkbox"/>	Ringfinger	<input type="checkbox"/>	
	<input type="checkbox"/>	Kleiner Finger	<input type="checkbox"/>	

3.1.3 Wann traten die Veränderungen an den **Fingernägeln** auf?

- **vor** Auftreten der Handekzeme

- **nach** Auftreten der Handekzeme

- **Zeitgleiches** Auftreten von Nagelveränderungen und Handekzemen

- Unklar

#### 4. JUCKREIZ AN DEN HÄNDEN:

4.1 Besteht oder bestand **Juckreiz** an den Händen?

4.1.2 Wenn ja: Wie stark war/ist der Juckreiz zum Zeitpunkt der größten Beschwerden?

(Skala 0 – 10; 0 = kein Juckreiz, 10 = stärkster vorstellbarer Juckreiz)

Bitte ankreuzen:

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

#### 5. SCHMERZEN AN DEN HÄNDEN:

5.1 Bestehen oder bestanden **Schmerzen** im Bereich der Hände, beispielsweise durch Bildung von Einrissen?

5.1.2 Wenn ja: Wie stark würden Sie die Schmerzen zum Zeitpunkt der größten Beschwerden beschreiben?

(Skala 0 – 10; 0 = kein Schmerz, 10 = stärkster vorstellbarer Schmerz)

Bitte ankreuzen:

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

#### 6. SCHLAFEN:

6.1 Sind Sie schon einmal aufgrund der Symptome an den Händen (Schmerzen, Juckreiz) nachts aufgewacht?  Ja  Nein  Unklar

#### 7. SCHWITZEN:

7.1 Leiden Sie unter starkem Schwitzen an den Händen?

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Unklar
-----------------------------	-------------------------------	---------------------------------

#### 8. ALLERGOLOGIE:

8.1 Wurde bei Ihnen jemals eine Testung auf Kontaktallergien, also ein *Pflastertest am Rücken mit Ablesung nach zwei und drei Tagen* („Epikutantestung“) vorgenommen?

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Unklar
-----------------------------	-------------------------------	---------------------------------

8.1.1 Wenn ja: Gab es einen auffälligen Befund?

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Unklar
-----------------------------	-------------------------------	---------------------------------

8.1.2 Wurde Ihnen ein Allergiepass ausgehändigt?

<input type="checkbox"/> Ja	<input type="checkbox"/> Nein	<input type="checkbox"/> Unklar
-----------------------------	-------------------------------	---------------------------------

8.1.3 Welche Allergien sind in Ihrem Allergiepass aufgeführt? Von welchen Allergien wissen Sie? (Freitext)

---

8.2 Tragen Sie regelmäßig Schmuck an den Handgelenken oder Händen (Ringe, Armbänder, Ketten)?

Ja    Nein    Unklar

8.2.1 Wenn ja: Aus welchen Materialien bestehen die Schmuckstücke? (Mehrfachantwort möglich)

Gold

Silber

Platin

Modeschmuck

Unklar

### 9. ERREGER:

9.1 Wurde bei Ihnen jemals eine Testung auf Pilzkrankungen an den Händen durchgeführt?

Ja    Nein    Unklar

9.1.2 Wenn ja: Konnte ein Pilz nachgewiesen werden?

Ja    Nein    Unklar

9.2 Haben Sie jemals eine ärztliche rezeptierte Behandlung gegen Pilze an den Händen durchgeführt?

Ja    Nein    Unklar

### 10. RAUCHEN:

10.0 Haben Sie jemals geraucht?  Ja     Nein     Unklar (wenn „nein“, weiter mit 11.1)

10.1 In welchem Alter (Jahre) haben Sie mit dem Rauchen begonnen?   Jahre

10.2 Rauchen Sie gegenwärtig?  Ja     Nein     Unklar

10.2.1 Wenn **ja**: Wie viele Zigaretten rauchen Sie gegenwärtig pro Tag?

1 – 3 Zigaretten

4 – 9 Zigaretten

10 – 20 Zigaretten

21 – 40 Zigaretten

> 40 Zigaretten

10.2.2 Wenn **nein**: In welchem Alter haben Sie das Rauchen aufgegeben?   Jahre

10.3 Über welchen Zeitraum (Jahre) haben Sie insgesamt geraucht?   Jahre

10.4 Wie viele Zigaretten haben Sie durchschnittlich pro Tag geraucht?

1 – 3 Zigaretten

4 – 9 Zigaretten

10 – 20 Zigaretten

21 – 40 Zigaretten

> 40 Zigaretten

10.5 Wie viele Zigaretten haben Sie maximal pro Tag geraucht?

10.7 Welche Art von Tabak / welches Tabakerzeugnis rauchen Sie (Mehrfachantwort möglich)?

- Zigaretten
- Drehtabak
- Zigarren
- Pfeife
- Wasserpfeife
- E-Zigarette
- Tabakerhitzer (z.B. IQOS)
- Kautabak und SNUS

10.8 Sind Sie in der Vergangenheit von herkömmlichen Zigaretten, Drehtabak oder Zigarren auf eine E-Zigarette, ein Tabaksystem mit Erhitzer (z.B. IQOS) oder Vergleichbares umgestiegen?

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

10.8.1 Wenn ja: Wie haben sich die Hautveränderungen an den Händen dadurch verändert?

- Verbesserung** an den Händen
- Keine Veränderung** an den Händen
- Verschlechterung** an den Händen
- Unklar

## 11. HÄNDEWASCHUNGEN:

11.1 Wie häufig waschen Sie Ihre Hände durchschnittlich pro Tag (inklusive Duschen)?

- Keinmal
- 1x
- 2 - 3x
- 4 - 5x
- 6 - 9x
- 10x und mehr

11.2 Wie häufig nutzen Sie am Tag eine Seife zum Waschen der Hände?

- Keinmal
- 1x
- 2 - 3x
- 4 - 5x
- 6 - 9x
- 10x und mehr

11.3 Welche Seife nutzen Sie zum Waschen? (Freitext)

---

11.4 Cremen Sie Ihre Hände nach dem Waschen ein?

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

## 12. FREIZEIT:

12.1 Tragen Sie in Ihrer Freizeit **Handschuhe** (z.B. Gartenarbeit, Torwart)?

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

12.2 Kommen Sie einem Hobby nach, bei welchem es zu einer vermehrten Belastung der Haut an den Händen kommt (z.B. Holzhacken, Töpfern etc.)

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

12.3 Haben Sie in Ihrer Freizeit **über mehr als 2 Stunden** Kontakt der Haut der Hände zu Wasser/Flüssigkeiten (z.B. häufiges Schwimmen)?

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

## 13. BERUFLICHE EXPOSITION:

13.1 Fallen beruflich **Feuchtarbeiten** an den Händen an?

(das heißt: Arbeiten in feuchter/nasser Umgebung oder Tragen von flüssigkeitsdichten Handschuhen)

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

13.1.1 Wenn ja: Wie viele Stunden pro Schicht?

< 2 Stunden	<input type="checkbox"/>
2 – 4 Stunden	<input type="checkbox"/>
> 4 Stunden	<input type="checkbox"/>

13.2 Besteht direkter Kontakt der Hände zu Wasser über mehr als 2h / Tag?

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

13.3 Wie häufig waschen Sie Ihre Hände in einer Arbeitsschicht?

Keinmal	<input type="checkbox"/>
1x	<input type="checkbox"/>
2 - 3x	<input type="checkbox"/>
4 - 5x	<input type="checkbox"/>
6 - 9x	<input type="checkbox"/>
10x	<input type="checkbox"/>

13.4 Haben Sie beruflich Kontakt der Hände zu Desinfektionsmittel?

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------



13.5 Tragen Sie auf der Arbeit Handschuhe?

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

13.5.1 Wenn ja: Über wie viele Stunden?

< 2 Stunden	<input type="checkbox"/>
2 – 4 Stunden	<input type="checkbox"/>
> 4 Stunden	<input type="checkbox"/>

13.5.2 Wenn ja: Handelt es sich um feuchtigkeitsabdichtende Handschuhe?

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

13.6 Haben Sie Kontakt der Hände zu möglicherweise hautreizenden Stoffen oder Materialien (zum Beispiel Klebstoffe, ätzende Reinigungsmittel, Schmieröle oder Ähnliches)?

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

13.6.1 Wenn Sie mit „ja“ geantwortet haben: Um welchen Kontaktstoff handelt es sich konkret? (Freitext)

---

13.7 Bessert sich Ihr Hautbefund an den Händen in der arbeitsfreien Zeit?

- An Wochenenden
- Im Urlaub (d.h. mehrere arbeitsfreie Tage am Stück)
- Keine Besserung
- Unklar

13.9 Nutzen Sie **auf der Arbeit** eine Handcreme / -pflege? Wenn ja, welche? (Freitext)

---

13.10 Wurde bei Ihnen jemals durch einen Hautarzt eine **Anzeige bei der Berufsgenossenschaft** wegen der Haut der Hände gestellt, weil der Verdacht auf das Vorliegen einer Berufskrankheit bestand (sogenannter „Hautarztbericht“)?

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

13.11. Waren Sie jemals aufgrund von Veränderungen an den Händen krankgeschrieben?

Ja	Nein	Unklar
----	------	--------

13.12 Wenn ja: Wie viele Tage pro Monat fallen Sie durchschnittlich aus, wenn die Haut an den Händen betroffen ist bzw. ein **Schub der Handekzeme** auftritt?

0 – 1 Tage	<input type="checkbox"/>
2 – 5 Tage	<input type="checkbox"/>
Mehr als eine Woche	<input type="checkbox"/>

**14. BEHANDLUNG DER HÄNDE:**

Die folgenden Fragen beziehen sich nur auf die Behandlung an den **Händen**, nicht am restlichen Körper.

14.1 Nutzen Sie im Alltag eine **Handcreme** zur Pflege?  Ja  Nein  Unklar

14.1.1 Wenn ja: Welche **Pflegecremes für die Hände** wenden Sie im Alltag an? (Freitext)

---

14.2 Haben Sie jemals Cremes oder Salben mit Harnstoff (Stichwort „Urea“) an den Händen benutzt?

Ja  Nein  Unklar

14.3 Haben Sie jemals Cremes oder Salben mit Salicylsäure an den Händen benutzt?

Ja  Nein  Unklar

14.4 Haben Sie jemals Cremes oder Salben mit Teer an den Händen benutzt?

Ja  Nein  Unklar

14.5 Welche der folgenden **Wirkstoffe** haben Sie bereits an den Händen genutzt?

- **Cortison**haltige Cremes oder Salben

- **Calcineurininhibitoren** (Präparate: Elidel / Protopic)

14.6 Haben Sie jemals eine Behandlung der **Hände** unter Luftabschluss angewandt

(Das bedeutet: zunächst Auftragen einer Creme oder Salbe, darüber das Tragen eines Folien-Handschuhs oder Frischhaltefolie, sodass keine Luft an die Haut gelangt)?

Ja  Nein  Unklar

14.7 Haben Sie genutzt / Nutzen Sie ein Gerät zur sogenannten **Iontophorese**?

Ja  Nein  Unklar

---

15 Dürfen wir Sie bei Rückfragen kontaktieren?

Ja  Nein

16 Hätten Sie Interesse an einer allergologischen Testung (sog. Epikutantestung) auf Kontaktallergien?

Ja  Nein

**Sollte bei Ihnen eine Allergie-Testung oder eine Testung auf das Vorhandensein von Pilzen erfolgt sein hilft es uns sehr, wenn Sie uns die Ergebnisse (Befunde und/oder Allergiepass in Kopie) zur Verfügung stellen.**

**Vielen Dank für die Ausdauer und Ihre wertvolle Hilfe bei diesem Forschungsprojekt!**

**Tab. 12** Ergebnisse Modell 1. Analyse nach Vorhandensein eines Handekzems. Darstellung deskriptiver sowie analytischer statistischer Parameter zu relevanten Merkmalen. Bei metrischen Variablen ist ein Mittelwert angegeben. Eine OR wurde für kategoriale Variablen berechnet. Die p-Werte für kategoriale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test erhoben, für metrische Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test. [%] = relative Häufigkeit von HE vorhanden/nicht vorhanden in Prozent; AD, Atopische Dermatitis; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; IgE, Immunglobulin E; IU, International Unit; M, Mittelwert; OR, Odds Ratio; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

Variable	n (gesamt)	Handekzem vorhanden			Handekzem nicht vorhanden			p-Wert	OR
		Absolute Häufigkeit	[%]	M	Absolute Häufigkeit	[%]	M		
Männliches Geschlecht	557	170	48,9		69	33,0		<b>≤ 0,001</b>	1,94
<u>Verlauf der AD im vergangenen Jahr</u>	557							<b>≤ 0,001</b>	
Stärker ausgeprägt		194	55,7		66	31,7			
Unverändert stark ausgeprägt		80	23,0		41	19,7			
Weniger stark ausgeprägt		74	21,3		101	48,6			
<u>Medikamente</u>								<b>0,011</b>	
Systemische Glukokortikoide	538	159	45,7		69	33,0		<b>≤ 0,001</b>	
Topische Glukokortikoide	550	335	96,3		172	82,3		<b>0,003</b>	
Basis-Hautpflege	556	282	81,0		146	70,2			
<u>Komorbiditäten</u>	557								
Kardiologie Erkrankungen		67	19,3		23	11,0		<b>0,010</b>	1,93
Asthma		171	49,1		83	39,7		<b>0,031</b>	1,47
<u>Allergien</u>									
Frühblüher	454	216	75,3		110	65,9		<b>0,032</b>	1,58
Hausstaubmilben	454	208	72,5		99	59,3		<b>0,004</b>	1,81
Nahrungsmittel	557	199	57,2		103	49,3		0,070	1,37
Gräser	454	219	76,3		114	68,3		0,062	1,49
Schimmelpilze	454	96	33,4		43	25,7		0,086	1,45
Latex	454	46	16,0		17	10,2		0,082	1,68
Schimmelpilzexposition im häuslichen Umfeld	554	176	50,9		89	42,8		0,065	1,38
<u>Höchster (Hoch-)Schulabschluss</u>	557							<b>0,003</b>	
(Noch) Keine Abschluss		11	3,2		2	1,0			
Primärschule/Hauptschule		54	15,5		15	7,2			
Realschule/Mittlere Reife		78	22,4		39	18,7			
Abitur/Fachabitur		93	26,7		62	29,7			
Hochschule/Universität		112	32,2		91	43,5			

Variable	n (gesamt)	Handekzem vorhanden			Handekzem nicht vorhanden			p-Wert	OR
		Absolute Häufigkeit	[%]	M	Absolute Häufigkeit	[%]	M		
Berufstätigkeit bei Studieneinschluss	557	228	65,5		151	72,2		0,099	(0,730)
Häufigkeit Ausübung Sport > 1x pro Woche	557	145	41,7		117	56,3		<b>0,001</b>	0,56
Einhaltung einer Diät	557	73	21,0		62	29,7		<b>0,021</b>	0,62
Vitamin-D-Substitution	557	20	5,7		20	9,6		0,091	0,58
<u>Duschen</u>								<b>0,011</b>	
0-1 x pro Woche	557	28	8,0		9	4,3			
2-3 x pro Woche		120	34,5		54	25,8			
Mindestens 4x pro Woche		200	57,5		146	69,9			
<u>Atopiestigmata</u>	557								
Xerosis cutis		322	92,5		166	79,4		<b>≤ 0,001</b>	3,21
Weißer Dermographismus		234	67,2		103	49,3		<b>≤ 0,001</b>	2,11
Gesichtsblässe		214	61,5		82	39,2		<b>≤ 0,001</b>	2,47
Ohrrhagaden		132	37,9		46	22,0		<b>≤ 0,001</b>	2,17
Dirty-Neck-Zeichen		104	29,9		32	15,3		<b>≤ 0,001</b>	2,36
Betonung anteriorer Halsfalten		173	49,7		73	34,9		<b>0,001</b>	1,84
Hertoghe-Zeichen		181	52,0		80	38,3		<b>0,002</b>	1,75
Ichthyosis-Hand		265	76,1		135	64,6		<b>0,003</b>	1,75
Halonierung der Augen		248	71,3		123	58,9		<b>0,003</b>	1,73
Mamillenekzeme		40	11,5		9	4,3		<b>0,004</b>	2,89
Cheilits sicca		177	50,9		81	38,8		<b>0,006</b>	1,64
Mundwinkelrhagaden		118	33,9		48	23,0		<b>0,006</b>	1,72
Dennie-Morgan-Falte		187	53,7		92	44,0		<b>0,026</b>	1,48
Pityriasis alba		42	12,1		31	14,8		0,349	0,79
Keratosis pilaris		71	20,4		61	29,2		<b>0,018</b>	0,62
<u>Aktivrauchen</u>								<b>0,001</b>	
Ja	557	102	29,3		38	18,2			
Nicht mehr		91	26,1		44	21,1			
Nie		155	44,5		127	60,8			
<u>Passivrauchen</u>								0,085	
Ja	557	184	52,9		91	43,5			
Nicht mehr		67	19,3		44	21,1			
Nie		97	27,9		74	35,4			
Aktivrauchen (jemals)	557	193	55,5		82	39,2		<b>≤ 0,001</b>	1,93
Passivrauchen (jemals)	557	251	72,1		135	64,6		0,062	1,42

Variable		n (gesamt)	Handekzem vorhanden			Handekzem nicht vorhanden			p-Wert	OR
			Absolute Häufigkeit	[%]	M	Absolute Häufigkeit	[%]	M		
<u>Badezusatz</u>	Seife/Duschlotion	557	219	62,9		165	78,9	<b>0,002</b>		
	Ölzusatz		47	13,5		12	5,7			
	Vollbad		14	4,0		5	2,4			
	Andere		35	10,1		13	6,2			
	Kein Zusatz		33	9,5		14	6,7			
Krankheitsbezogene Fehltagte aufgrund der AD		465			13,39			5,22	<b>≤ 0,001</b>	
Anzahl Arztbesuche im vergangenen Jahr		557			5,13			2,59	<b>≤ 0,001</b>	
Krankenhausaufenthalt aufgrund der AD		557			0,67			0,23	<b>≤ 0,001</b>	
EASI		557			15,22			4,81	<b>≤ 0,001</b>	
DLQI		557			11,93			5,82	<b>≤ 0,001</b>	
<u>SCORAD subjektiv</u>		557								
	Juckreiz				4,61			2,99	<b>≤ 0,001</b>	
	Schlafstörung			3,24			1,57	<b>≤ 0,001</b>		
<u>SCORAD</u>		557								
	Gesamt				45,41			17,49	<b>≤ 0,001</b>	
	Erythem				1,95			1,21	<b>≤ 0,001</b>	
	Oedem				1,56			1,00	<b>≤ 0,001</b>	
	Nässen/Krusten				1,01			0,44	<b>≤ 0,001</b>	
	Exkoration				1,27			0,64	<b>≤ 0,001</b>	
	Lichenifikation				1,48			0,98	<b>≤ 0,001</b>	
	Xerose			1,66			1,02	<b>≤ 0,001</b>		
<u>Haematologie</u>										
	Gesamt-IgE [IU/ml]	537			3999			1344	<b>≤ 0,001</b>	
	Leukozyten [10 <sup>9</sup> /Liter]	534			8,097			7,88	<b>0,010</b>	

**Tab. 13** Ergebnisse Modell 2. Analyse von Probanden mit isoliert palmaren (n = 48) vs. isoliert an den Handrücken lokalisierten (n = 152) Ekzemherden. Darstellung deskriptiver sowie analytischer statistischer Parameter. Für metrische Variablen ist ein Mittelwert angegeben. P-Werte für kategoriale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test erhoben, metrische Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test. \*  $\geq 25$  % der Spalten mit erwarteter Häufigkeit < 5. [%], relative Häufigkeit von HE palmar / dorsal in Prozent; AD, Atopische Dermatitis; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; IgE, Immunglobulin E; IU, International Units; M, Mittelwert; NRS, Numeric Rating Scale; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

Variable	n (gesamt)	Handekzem palmar			Handekzem dorsal			p-Wert
		Absolute Häufigkeit	[%]	M	Absolute Häufigkeit	[%]	M	
Weibliches Geschlecht	200	30	62,5		73	48,0		0,080
<u>Maternale Erkrankung</u>								
Allergische Rhinokonjunktivitis	188	24	52,2		44	31,0		<b>0,009</b>
Rheumatoide Arthritis	188	9	19,6		8	5,6		<b>0,004</b>
Atopisches Ekzem	193	14	31,1		40	27,0		0,593
Nahrungsmittelallergien	185	13	29,5		33	23,4		0,411
Halten eines Haustiers (bei Studieneinschluss)	200	17	35,4		35	23,0		0,088
<u>Allergien</u>								
Total	200	44	91,7		128	84,2		0,194
Latex	172	10	22,7		13	10,2		<b>0,035</b>
Nahrungsmittel	200	33	68,8		78	51,3		<b>0,034</b>
<u>Saisonale Exazerbation der AD</u>	200							
Total („Eine Zeit ist bevorzugt“)		18	37,5		53	34,9		0,740
Monat März		15	31,3		24	15,8		<b>0,018</b>
Monat April		13	27,1		19	12,5		<b>0,016</b>
Allergische Rhinokonjunktivitis	190	38	84,4		94	64,8		<b>0,013</b>
Einnahme von Antihistaminika	200	11	22,9		59	38,8		<b>0,044</b>
<u>Nebenerkrankungen</u>								
Alopecia areata	192	7	15,2		6	4,1		<b>0,009</b>
Mykose	171	22	51,2		43	33,6		<b>0,040</b>
Pneumonien	200	14	29,2		23	15,1		<b>0,029</b>
Verrucae vulgares	187	27	57,4		66	47,1		0,222
Mollusca contagiosa	171	7	16,7		15	11,6		0,397
Bakterielle Infektionen	175	20	48,8		53	39,6		0,294
Häufigkeit Ausübung Sport > 1x pro Woche	200	23	47,9		95	62,5		0,073
Palmare Hyperhidrose	75	3	15,0		2	3,6		0,081 *
Vorhandensein plantarer Ekzeme	79	5	45,5		6	17,6		0,147

Variable	n (gesamt)	Handekzem palmar			Handekzem dorsal			p-Wert
		Absolute Häufigkeit	[%]	M	Absolute Häufigkeit	[%]	M	
Vorhandensein von Ekzemen an den Fußrücken	45	6	54,5		28	82,4		0,173
<u>Atopiestigmata</u>	200							
Xerosis cutis		42	87,5		139	91,4		0,416
Weißer Dermographismus		32	66,7		116	76,3		0,184
Gesichtsblässe		26	54,2		95	62,5		0,303
Ohrrhagaden		15	31,3		62	40,8		0,263
Dirty-Neck-Zeichen		15	31,3		38	25,0		0,392
Betonung anteriorer Halsfalten		20	41,7		85	55,9		0,085
Hertoghe-Zeichen		21	43,8		81	53,3		0,249
Ichthyosis-Hand		41	85,4		106	69,7		<b>0,032</b>
Halonierung der Augen		33	68,8		110	72,4		0,628
Mamillenekzeme		4	8,3		22	14,5		0,270
Cheilitis sicca		25	52,1		80	52,6		0,947
Mundwinkelrhagaden		15	31,3		55	36,2		0,532
Dennie-Morgan-Falte		28	58,3		80	52,6		0,490
Pityriasis alba		8	16,7		23	15,1		0,798
Keratosis pilaris		14	29,2		28	18,4		0,111
Einleitung eines Hautarztverfahrens	78	5	23,8		2	3,5		<b>0,005</b>
Juckreiz an den Händen (dichotom)	78	20	95,2		54	94,7		0,806
Schmerzen an den Händen (dichotom)	78	20	95,2		47	82,5		0,150
Juckreizniveau (NRS, 0 – 10)	77			7,45			7,44	0,986
Schmerzniveau (NRS, 0 – 10)	78			6,33			4,84	0,068
Erstmanifestation der AD	200			5,7			12,62	0,124
Erstmanifestation von Handekzemen	76			14,2			18,4	0,144
<u>SCORAD</u>	200							
Gesamt				35,6			46,4	<b>≤ 0,001</b>
Erythem				1,63			1,99	<b>0,001</b>
Oedem				1,33			1,67	<b>0,004</b>
Nässen/Krusten				0,69			1,04	<b>0,005</b>
Exkoration				1,02			1,32	<b>0,023</b>
Lichenifikation				1,33			1,47	0,212
Xerose				1,56			1,63	0,909
SCORAD betroffene Fläche	200			16,09 %			32,98 %	<b>≤ 0,001</b>

Variable	n (gesamt)	Handekzem palmar			Handekzem dorsal			p-Wert
		Absolute Häufigkeit	[%]	M	Absolute Häufigkeit	[%]	M	
<u>SCORAD subjektiv</u>	200							
Juckreiz				3,7			4,6	0,113
Schlafstörung				2,2			3,4	<b>0,037</b>
EASI	200			7,78			16,55	<b>≤ 0,001</b>
DLQI	200			9,35			11,40	0,167
Krankheitsbezogene Fehltage aufgrund der AD	159			5,84			7,75	0,463
Anzahl Arztbesuche im vergangenen Jahr	200			4,06			4,72	0,432
Krankenhausaufenthalt aufgrund der AD	200			0,31			0,69	<b>0,050</b>
<u>Hämatologie</u>								
Gesamt-IgE [IU/ml]	196			1952			4641	0,089
Leukozyten [10 <sup>9</sup> /Liter]	194			7,05			7,86	0,392



**Tab. 14** Ergebnisse Modell 3. Analyse von Probanden mit isoliert palmar (n = 48) vs. isoliert an den Handrücken lokalisierten (n = 152) vs. an beiden Arealen lokalisierten Ekzemherden (n = 148). Darstellung deskriptiver sowie analytischer statistischer Parameter. Für metrische Variablen ist ein Mittelwert angegeben. P-Werte für kategoriale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test erhoben, für metrische Variablen mittels Kruskal-Wallis-Test. \* Die angegebenen relativen Häufigkeiten beziehen sich auf den Anteil der weiblichen Probanden mit Hautveränderungen in der jeweiligen Lokalisation. [%], relative Häufigkeit von HE palmar / dorsal / beide Lokalisationen in Prozent; AD, Atopische Dermatitis; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; HE, Handekzem; IU, International Units; M, Mittelwert; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

Variable	n (gesamt)	Handekzem palmar und dorsal			Handekzem palmar			Handekzem dorsal			p-Wert
		Absolute Häufigkeit	[%]	M	Absolute Häufigkeit	[%]	M	Absolute Häufigkeit	[%]	M	
Weibliches Geschlecht	348	75	42,1*		30	16,9*		73	42,1*		0,214
<u>Höchster (Hoch-)Schulabschluss</u>	348										<b>0,044</b>
(Noch) Keine Abschluss		5	3,4		1	2,1		5	3,3		
Primärschule/Hauptschule		33	22,3		6	12,5		15	9,9		
Realschule/Mittlere Reife		35	23,6		7	14,6		36	23,7		
Abitur/Fachabitur		28	18,9		16	33,3		49	32,2		
Hochschule/Universität		47	31,8		18	37,5		47	30,9		
<u>Saisonale Exazerbation der AD</u>	348										
Total („Eine Zeit ist bevorzugt“)		52	35,1		18	37,5		53	34,9		0,944
Monat März		25	16,9		15	31,3		24	15,8		<b>0,045</b>
Monat April		24	16,2		13	27,1		19	12,5		0,056
Allergische Rhinokonjunktivitis	334	90	62,5		38	84,4		94	64,8		<b>0,021</b>
Nagelbeteiligung (Fingernägel)	126	24	50,0		10	47,6		28	49,1		0,983
<u>Nagelbeteiligung (einzelne Finger)</u>											
Daumen rechts	61	19	79,2		3	33,3		17	60,7		<b>0,045</b>
Zeigefinger rechts	61	14	58,3		3	33,3		19	67,9		0,186
Mittelfinger rechts	61	16	66,7		4	44,4		16	57,1		0,494
Ringfinger rechts	61	15	62,5		6	66,7		19	67,9		0,919
Kleiner Finger rechts	61	12	50,0		7	77,8		18	64,3		0,301
Daumen links	60	17	70,8		2	25,0		19	67,9		0,053
Zeigefinger links	60	13	54,2		2	25,0		18	64,3		0,143
Mittelfinger links	60	17	70,8		3	37,5		16	57,1		0,228
Ringfinger links	60	14	58,3		5	62,5		20	71,4		0,607
Kleiner Finger links	60	13	54,2		3	37,5		15	53,6		0,689

Variable	n (gesamt)	Handekzem palmar und dorsal			Handekzem palmar			Handekzem dorsal			p-Wert
		Absolute Häufigkeit	[%]	M	Absolute Häufigkeit	[%]	M	Absolute Häufigkeit	[%]	M	
Nutztierhaltung (während des ersten Lebensjahrs)	348	10	6,8		0	0		2	1,3		<b>0,013</b>
Vorhandensein eines HE im Adoleszentenalter	129	19	37,3		15	71,4		26	45,6		<b>0,030</b>
Komorbidität: Alopecia areata	336	13	9,0		7	15,2		6	4,1		<b>0,036</b>
Erstmanifestation der AD	225			16,40			5,75			12,62	0,083
Erstmanifestation von Handekzemen	126			19,72			14,24			18,42	0,253
EASI	348			16,27			7,78			16,55	<b>≤ 0,001</b>
<u>SCORAD</u>	348										
Gesamt				47,57			35,58			46,42	<b>≤ 0,001</b>
Erythem				2,01			1,63			1,99	<b>0,001</b>
Oedem				1,52			1,33			1,67	<b>0,013</b>
Nässen/Krusten				1,09			0,69			1,04	<b>0,006</b>
Exkoration				1,32			1,02			1,30	<b>0,049</b>
Lichenifikation				1,54			1,33			1,47	0,171
Xerose				1,72			1,56			1,63	0,609
SCORAD betroffene Fläche	348			35,1 %			16,1 %			32,9 %	<b>≤ 0,001</b>
<u>SCORAD subjektiv</u>	348										
Juckreiz				4,95			3,73			4,55	<b>0,040</b>
Schlafstörung				3,45			2,17			3,36	0,056
DLQI	348			13,3			9,35			11,4	<b>0,002</b>
<u>Hämatologie</u>											
Gesamt-IgE [IU/ml]	340			4005			1952			4641	0,074
Leukozyten [10 <sup>9</sup> /Liter]	337			8,69			7,05			7,86	<b>0,025</b>

**Tab. 15** Ergebnisse Modell 4. Analyse von Probanden mit Handekzem und erhöhtem Gesamt-IgE-Spiegel (n = 279) vs. normwertigem Gesamt-IgE-Spiegel (n = 61). Darstellung deskriptiver sowie analytischer statistischer Parameter. Für metrische Variablen ist ein Mittelwert angegeben. P-Werte für kategoriale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test erhoben, für metrische Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test. [%], relative Häufigkeit von Probanden mit IgE normwertig / erhöht in Prozent; AD, Atopische Dermatitis; BMI, Body Mass Index; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; HE, Handekzem; IgE, Immunglobulin E; M, Mittelwert; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

Variable	n (gesamt)	Gesamt-IgE normwertig			Gesamt-IgE erhöht			p-Wert
		Absolute Häufigkeit	[%]	M	Absolute Häufigkeit	[%]	M	
Weibliches Geschlecht	174	45	25,9		129	74,1		<b>≤ 0,001</b>
Männliches Geschlecht	166	16	9,6		150	90,4		
Größe	340			170,2			173,7	<b>0,006</b>
Gewicht	338			69,81			77,69	<b>0,001</b>
BMI	338			23,9			25,6	<b>0,029</b>
Geburtsmodus: Vaginalgeburt	330	49	81,7		247	91,5		<b>0,024</b>
Nutztierhaltung (gegenwärtig)	340	4	6,6		4	1,4		<b>0,017</b>
Halten einer Hauskatze (1. Lebensjahr)	340	10	16,4		17	6,1		<b>0,007</b>
Berufliche Feuchtarbeit	126	15	46,9		21	22,3		<b>0,027</b>
<u>Aktivrauchen</u>	340							0,132
Ja		11	18,0		86	30,8		
Nicht mehr		18	29,5		72	25,8		
Nie		32	52,5		121	43,4		
Häufigkeit Ausübung Sport > 1x pro Woche	340	33	54,1		109	39,1		<b>0,031</b>
Verlauf der AD: persistierend	340	20	32,8		152	54,5		<b>0,002</b>
<u>Nebenerkrankungen</u>	340							
Herpesinfektionen		21	35,0		124	48,2		0,064
Ekzema herpeticatum		3	5,2		37	14,1		0,062
Bakterielle Infektionen		16	28,6		102	42,5		0,055
Tumorerkrankungen		0	0		15	5,4		0,064
Asthma		13	21,3		153	54,8		<b>≤ 0,001</b>
Obstruktive Bronchitis		13	21,3		113	40,5		<b>0,005</b>
Allergische Rhinokonjunktivitis		27	44,3		221	79,2		<b>≤ 0,001</b>

Variable	n (gesamt)	Gesamt-IgE normwertig			Gesamt-IgE erhöht			p-Wert
		Absolute Häufigkeit	[%]	M	Absolute Häufigkeit	[%]	M	
<u>Medikamente</u>								
Systemische Glukokortikoide	329	16	26,2		139	49,8		<b>0,003</b>
Topische Glukokortikoide	338	57	93,4		270	96,8		0,220
Antihistaminika	340	33	54,1		194	69,5		<b>0,020</b>
Psychotherapeutische Behandlung	340	4	6,6		42	15,1		0,079
<u>Allergien</u>								
Gesamt	340	43	70,5		238	85,3		<b>0,006</b>
Nahrungsmittel	340	27	44,3		169	60,6		<b>0,020</b>
Soja	281	1	2,3		31	13,0		<b>0,042</b>
Erdnuss	281	8	18,6		76	31,9		0,079
Haselnuss	281	15	34,9		123	51,7		<b>0,043</b>
Gräser	281	20	46,5		194	81,5		<b>≤ 0,001</b>
Frühblüher	281	24	55,8		187	78,6		<b>0,001</b>
Schimmelpilze	281	7	16,3		86	36,1		<b>0,011</b>
Hausstaubmilbe	281	17	39,5		187	78,6		<b>≤ 0,001</b>
Katzenhaare	281	10	23,3		144	60,5		<b>≤ 0,001</b>
Hundehaare	281	5	11,6		90	37,8		<b>0,001</b>
Pferdehaare	281	5	11,6		90	37,8		<b>0,001</b>
Latex	281	8	18,5		37	15,5		0,615
<u>Atopiestigmata</u>	340							
Xerosis cutis		54	88,5		261	93,5		0,173
Weißer Dermographismus		35	57,4		195	69,9		0,058
Gesichtsblässe		30	49,2		178	63,8		<b>0,034</b>
Ohrrhagaden		17	27,9		113	40,5		0,066
Dirty-Neck-Zeichen		9	14,8		91	32,6		<b>0,006</b>
Betonung anteriorer Halsfalten		23	37,7		146	52,3		<b>0,039</b>
Hertoghe-Zeichen		29	47,5		145	52,0		0,531
Ichthyosis-Hand		40	65,6		221	79,2		<b>0,022</b>
Halonierung der Augen		36	59,0		204	73,1		<b>0,029</b>
Mamillenekzeme		3	4,9		37	13,3		0,067
Cheilits sicca		32	52,5		142	50,9		0,825
Mundwinkelrhagaden		26	42,6		91	32,6		0,136
Dennie-Morgan-Falte		27	44,3		153	54,8		0,134
Pityriasis alba		10	16,4		31	11,1		0,251
Keratosis pilaris		10	16,4		61	21,9		0,341
Vorliegen von Ekzemherden an den Füßen	128	16	50,0		58	60,4		0,301

Variable	n (gesamt)	Gesamt-IgE normwertig			Gesamt-IgE erhöht			p-Wert
		Absolute Häufigkeit	[%]	M	Absolute Häufigkeit	[%]	M	
Affektion der Zehenzwischenräume	72	9	56,3		45	80,4		<b>0,050</b>
Ekzemherde an den Fußrücken	70	11	68,8		26	48,1		0,147
Nächtliches Erwachen mindestens einmal pro Tag	340	15	24,6		119	42,7		<b>0,009</b>
Meiden von Nahrungsmitteln (ärztlich diagnostizierte Unverträglichkeit/Allergie)	340	6	9,8		82	29,4		<b>0,014</b>
Erstmanifestation der Handekzeme (Alter)	125			20,9			17,5	0,137
SCORAD Flächenwert Palmae (0 – 2)	340			0,628			0,762	0,306
SCORAD Flächenwert Handrücken (0 – 2)	340			0,989			1,208	<b>0,025</b>
<u>SCORAD subjektiv</u>	340							
Juckreiz				4,3			4,6	0,440
Schlafstörung				2,3			3,4	<b>0,031</b>
<u>SCORAD</u>	340							
Gesamt				34,9			47,5	<b>≤ 0,001</b>
Erythem				1,7			2,0	<b>0,001</b>
Oedem				1,44			1,58	0,090
Nässen/Krusten				0,79			1,06	<b>0,005</b>
Exkoration				0,92			1,35	<b>≤ 0,001</b>
Lichenifikation				1,07			1,56	<b>≤ 0,001</b>
Xerose				1,28			1,73	<b>≤ 0,001</b>
SCORAD betroffene Fläche [%]	340			15,29			34,63	<b>≤ 0,001</b>
EASI	340			7,89			16,65	<b>≤ 0,001</b>
DLQI	340			8,66			12,61	<b>≤ 0,001</b>
Juckreizniveau (NRS, 0 – 10)	127			7,5			7,46	0,567
Krankheitsbezogene Fehltage aufgrund der AD	276			10,79			14,14	<b>0,001</b>
Anzahl Arztbesuche im vergangenen Jahr	340			3,21			5,50	<b>≤ 0,001</b>
Krankenhausaufenthalt aufgrund der AD	340			0,69			0,66	<b>0,006</b>
<u>Haematologie</u>	337							
Leukozyten [10 <sup>9</sup> /Liter]				6,75			8,40	<b>0,001</b>
Eosinophile Granulozyten [%]				3,74			5,19	<b>0,001</b>

**Tab. 16** Ergebnisse Modell 5. Subgruppenanalyse der Probanden mit Handekzem nach Datum des Studieneinschlusses vor (n = 280) vs. nach (n = 68) Beginn der Corona-Pandemie sowie der Lockdown-Maßnahmen in Deutschland. Der gewählte Stichtag ist der 01.04.2020. Darstellung deskriptiver sowie analytischer statistischer Parameter zu relevanten Merkmalen. Bei metrischen Variablen ist ein Mittelwert angegeben. Die p-Werte für kategoriale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test erhoben, für metrische Variablen mittels Mann-Whitney-U-Test. \* Angabe in Prozent bezieht sich auf die gesamte untersuchte Population (d.h. Probanden mit und ohne HE, n = 557); \*\* 37,5 % der Zellen mit erwarteter Häufigkeit < 5. [%], relative Häufigkeit von Probanden mit erster Studienvs. nach dem 01.04.2020; AD, Atopische Dermatitis; DLQI, Dermatology Life Quality Index; HE, Handekzem; IgE, Immunglobulin E; IU, International Units; M, Mittelwert; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

Variable	n (gesamt)	Erste Studienvs. vor 01.04.2020			Erste Studienvs. nach 01.04.2020			p-Wert
		Absolute Häufigkeit	[%]	M	Absolute Häufigkeit	[%]	M	
Häufigkeit des Vorhandenseins eines HE*	557	280	62,5		68	62,4		0,982
<u>Häufigkeit Ausübung Sport</u>	348							
≥ 4x pro Woche		41	14,6		17	25,0		<b>0,040</b>
≤ 1x pro Woche		168	60		35	51,5		0,201
<u>Verlauf der AD im vergangenen Jahr</u>	348							<b>0,005</b>
Stärker ausgeprägt		145	51,8		49	72,1		
Unverändert stark ausgeprägt		73	26,1		7	10,3		
Weniger stark ausgeprägt		62	22,1		12	17,6		
<u>Medikamente</u>								
Systemische Glukokortikoide	336	139	49,6		20	29,4		<b>0,008</b>
Topische Glukokortikoide	346	272	97,1		63	92,6		0,071
Antihistaminika	348	196	70,0		38	55,9		<b>0,026</b>
Topische Calcineurininhibitoren	327	163	61,7		34	54,0		0,257
<u>Saisonale Exazerbation der AD</u>	348							
Total („Eine Zeit ist bevorzugt“)		97	34,6		26	38,2		0,578
Frühjahr (Monate März bis Mai)		53	18,9		23	33,8		<b>0,008</b>
Monat März		43	15,4		21	30,9		<b>0,003</b>
Monat April		38	13,6		18	26,5		<b>0,009</b>

Variable	n (gesamt)	Erste Studienvisite vor 01.04.2020			Erste Studienvisite nach 01.04.2020			p-Wert
		Absolute Häufigkeit	[%]	M	Absolute Häufigkeit	[%]	M	
<u>Nebenerkrankungen</u>								
Herpesinfektion	325	127	48,7		21	32,8		<b>0,023</b>
Ekzema herpeticum	328	34	13,1		7	10,3		0,537
Mollusca contagiosa	297	25	<b>10,8</b>		12	<b>18,5</b>		0,097
Verrucae vulgares	332	142	53,6		25	37,3		<b>0,017</b>
Mykose	299	100	42,0		14	23,0		<b>0,006</b>
Allergische Rhinokonjunktivitis	334	181	67,5		41	62,1		0,404
Psychotherapeutische Behandlung	348	41	14,6		5	7,4		0,111
<u>Atopiestigmata</u>	348							
Xerosis cutis		267	95,4		55	80,9		<b>≤ 0,001</b>
Weißer Dermographismus		200	71,4		34	50,0		<b>0,001</b>
Gesichtsblässe		169	60,4		45	66,2		0,376
Ohrrhagaden		117	41,8		15	22,1		<b>0,003</b>
Dirty-Neck-Zeichen		85	30,4		19	27,9		0,696
Betonung anteriorer Halsfalten		143	51,1		30	44,1		0,304
Hertoghe-Zeichen		144	51,4		37	54,4		0,659
Ichthyosis-Hand		221	78,9		44	64,7		<b>0,014</b>
Halonierung der Augen		200	71,4		48	70,6		0,891
Mamillenekzeme		39	13,1		1	1,5		<b>0,004</b>
Cheilits sicca		153	54,6		24	35,3		<b>0,004</b>
Mundwinkelrhagaden		110	39,3		8	11,8		<b>≤ 0,001</b>
Dennie-Morgan-Falte		145	51,8		42	61,8		0,139
Pityriasis alba		39	13,9		3	4,4		<b>0,031</b>
Keratosis pilaris		52	18,6		19	27,9		0,085
<u>Schubaktivität der Handekzeme</u>	101							0,164 **
Keine Schübe		1	1,2		0	0		
1-2 Schübe pro Jahr		19	23,2		2	10,5		
3-4 Schübe pro Jahr		25	30,5		3	15,8		
5 oder mehr Schübe pro Jahr		37	45,1		14	73,7		
Ekzeme im Bereich der Palmae	348	153	54,6		43	63,2		0,200
Ekzeme ausschließlich an den Palmae	348	33	11,8		15	22,1		<b>0,033</b>
Ekzeme im Bereich der Handrücken	348	247	88,2		53	77,9		<b>0,028</b>
Ekzeme ausschließlich an den Handrücken	347	127	45,4		25	37,3		0,233
Ekzemherde interdigital (Hände)	125	97	92,4		15	71,4		<b>0,010</b>

Variable	n (gesamt)	Erste Studienvisite vor 01.04.2020			Erste Studienvisite nach 01.04.2020			p-Wert
		Absolute Häufigkeit	[%]	M	Absolute Häufigkeit	[%]	M	
<u>Haematologie</u>								
Leukozyten [10 <sup>9</sup> /Liter]	337			8,10			8,10	0,151
Eosinophile Granulozyten [%]	337			5,24			3,59	<b>0,006</b>
Monozyten [%]	337			8,11			8,48	0,229
Gesamt-IgE [IU/ml]	340			3868			4589	0,750
<u>SCORAD</u>	348							
Gesamt				45,9			43,5	0,346
Juckreiz				4,7			4,1	0,074
Schlafstörung				3,3			3,0	0,600
<u>DLQI</u>	348			11,76			12,59	0,564



**Tab. 17** Minimales und erweitertes Kovariatenet („Kandidatenset“) zu Modell 1. Die Variablen des Minimalsets wurden per definitionem berücksichtigt, die Variablen des erweiterten Sets mittels maschineller Variablenselektion (multiple chained equations, Bootstrapping) für die Modellbetrachtung (multivariate logistische Regression) ausgewählt. Sämtliche Variablen sind binär codiert. Outcomevariable: Handekzem vorhanden (n = 348). Referenz: Handekzem nicht vorhanden (n = 209). AD, Atopische Dermatitis; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Score; IgE, Immunglobulin E; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

Kovariate	Set	Auswahl
EASI	minimal	Ja
DLQI	minimal	Ja
SCORAD: Erythem	extended	Ja
Xerosis cutis	extended	Ja
Gesamt-IgE	minimal	Ja
Eosinophile Granulozyten	minimal	Ja
Schimmelpilzexposition im häuslichen Umfeld	extended	Ja
Bildungsgrad: mittelgradig (Realschule/Gymnasium)	minimal	Ja
Bildungsgrad: hochgradig (Fachhochschule, Hochschule)	minimal	Ja
Aktivrauchen	minimal	Ja
Ex-Nikotinabusus	minimal	Ja
Häufigkeit Sport: 2-3 x pro Woche	minimal	Ja
Häufigkeit Sport: $\geq 4$ x pro Woche	minimal	Ja
Keratosis pilaris	minimal	Ja
Palmare Hyperlinearität	minimal	Ja
Komorbidität: Allergisches Asthma	minimal	Ja
Allergien: Nahrungsmittelallergie	minimal	Ja
Komorbidität: Kardiologische Erkrankung	minimal	Ja
Allergien: Frühblüher	minimal	Ja
Allergien: Hausstaubmilben	minimal	Ja
Alter	minimal	Ja
Männliches Geschlecht	minimal	Ja
Pityriasis alba	extended	Nein
Dennis Morgan-Falte	extended	Nein
Weißer Dermographismus	extended	Nein
Hertoghe-Zeichen	extended	Nein
Halonierung der Augen	extended	Nein
Gesichtsblässe	extended	Nein
Betonung anteriorer Halsfalten	extended	Nein
Dirty-Neck-Zeichen	extended	Nein
Cheilitis sicca	extended	Nein
Ohrhagaden	extended	Nein

<b>Kovariate</b>	<b>Set</b>	<b>Auswahl</b>
Mundwinkelrhagaden	extended	Nein
Mamillenekzeme	extended	Nein
Heuschnupfen	extended	Nein
Krankheitsbezogene Fehltage aufgrund der AD	extended	Nein
SCORAD: Schlafstörung	extended	Nein
SCORAD: Ödem	extended	Nein
SCORAD: Lichenifikation	extended	Nein

**Tab. 18** Minimales und erweitertes Kovariatenet („Kandidatenset“) zu Modell 2. Die Variablen des Minimalsets wurden per definitionem berücksichtigt, die Variablen des erweiterten Sets mittels maschineller Variablenselektion (multiple chained equations, Bootstrapping) für die Modellbetrachtung (multivariate logistische Regression) ausgewählt. Sämtliche Variablen sind binär codiert. Outcomevariable: Handekzem vorhanden palmar (n = 48). Referenz: Handekzem vorhanden dorsal (n = 152). EASI, Eczema Area and Severity Score; IgE, Immunglobulin E.

Kovariate	Set	Auswahl
EASI	minimal	Ja
Komorbidität: Alopecia areata	minimal	Ja
Komorbidität: Allergische Rhinokonjunktivitis	minimal	Ja
Allergien: Nahrungsmittelallergie	minimal	Ja
Gesamt-IgE	minimal	Ja
Männliches Geschlecht	extended	Nein
Komorbidität: Mykose	extended	Nein
Allergien: Latex	extended	Nein
Maternale Erkrankung: Allergische Rhinokonjunktivitis	extended	Nein
Maternale Erkrankung: Rheumatoide Arthritis	extended	Nein

**Tab. 19** Minimales und erweitertes Kovariatenet („Kandidatenset“) zu Modell 3. Die Variablen des Minimalsets wurden per definitionem berücksichtigt, die Variablen des erweiterten Sets mittels maschineller Variablenselektion (multiple chained equations, Bootstrapping) für die Modellbetrachtung (multivariate logistische Regression) ausgewählt. Sämtliche Variablen sind binär codiert. Die einzelnen Merkmalsausprägungen der Outcomevariable wurden separat vs. die Referenz berechnet. Outcomevariable: HE vorhanden + Lokalisation des Handekzems (HE palmar: n = 48; HE dorsal: n = 152; HE an beiden Lokalisationen: n = 148). Referenz: Kein Handekzem vorhanden (n = 209). DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; HE, Handekzem.

Kovariate	Set	Auswahl
EASI	minimal	Ja
Hämatologie: Leukozyten	minimal	Ja
Bildungsgrad: mittelgradig (Realschule/Gymnasium)	minimal	Ja
Bildungsgrad: hochgradig (Fachhochschule, Hochschule)	minimal	Ja
Komorbidität: Allergische Rhinokonjunktivitis	minimal	Ja
Allergien: Latex	extended	Ja
Weißer Dermographismus	extended	Ja
DLQI	extended	Ja
Palmare Hyperlinearität	extended	Ja
Männliches Geschlecht	extended	Nein

**Tab. 20** Minimales und erweitertes Kovariatenet („Kandidatenset“) zu Modell 4. Die Variablen des Minimalsets wurden per definitionem berücksichtigt, die Variablen des erweiterten Sets mittels maschineller Variablenselektion (multiple chained equations, Bootstrapping) für die Modellbetrachtung (multivariate logistische Regression) ausgewählt. Sämtliche Variablen sind binär codiert. Outcomevariable: HE mit erhöhtem IgE (n = 279). Referenz: Handekzem mit normwertigem IgE (n = 61). AD, Atopische Dermatitis; DLQI, Dermatology Life Quality Index; EASI, Eczema Area and Severity Index; HE, Handekzem; SCORAD, Scoring Atopic Dermatitis.

Kovariate	Set	Auswahl
EASI	minimal	Ja
DLQI	minimal	Ja
Hämatologie: Eosinophile	minimal	Ja
SCORAD: Flächenwert Handrücken	minimal	Ja
Männliches Geschlecht	minimal	Ja
Anzahl Arztbesuche im vergangenen Jahr	minimal	Ja
Häufigkeit Sport: 2-3 x pro Woche	extended	Nein
Häufigkeit Sport: $\geq 4$ x pro Woche	extended	Nein
Nächtliches Erwachen mindestens einmal pro Tag	extended	Nein
Geburtsmodus: Vaginalgeburt	extended	Nein
Krankheitsbezogene Fehltage aufgrund der AD	extended	Nein
Alter	extended	Nein

## 7. **Abbildungsverzeichnis**

Abb. 1:	Stufenschema der Therapie des (chronischen) Handekzems.....	28
Abb. 2:	Statistische Modelle.....	44
Abb. 3:	Übersicht der zugrundeliegenden Datensätze sowie der angewandten Ein- und Ausschlusskriterien.....	49
Abb. 4:	Adjustierte Odds Ratios der selektierten Variablen zu Modell 1.....	51
Abb. 5:	Odds Ratios für die Entwicklung eines Handekzems zu den jeweiligen Atopestigmata.....	53
Abb. 6:	Verteilung der Handekzeme nach Lokalisation.....	56
Abb. 7:	Adjustierte Odds Ratios der selektierten Variablen zu Modell 2.....	60
Abb. 8:	Boxplots zur Variable EASI nach Lokalisation der Handekzeme.....	63
Abb. 9:	Boxplots zur Variable „Hämatologie: Leukozyten“ nach Lokalisation der Handekzeme.....	64
Abb. 10:	Boxplots zur Variable Gesamt-IgE [IU/ml] nach Lokalisation der Handekzeme.....	65
Abb. 11:	Adjustierte Odds Ratios der selektierten Variablen zu Modell 3 für die Gruppe HE Handrücken.....	66
Abb. 12:	Adjustierte Odds Ratios der selektierten Variablen zu Modell 3 für die Gruppe HE palmar.....	67
Abb. 13:	Adjustierte Odds Ratios der selektierten Variablen zu Modell 3 für die Gruppe HE an beiden Lokalisationen.....	68
Abb. 14:	Statistisch signifikante Ergebnisse univariater Analysen einzelner Variablen in Abhängigkeit vom Ges.-IgE-Spiegel der Patienten mit Handekzem.....	70
Abb. 15:	Boxplots zur Variable DLQI [Punktwert] nach Höhe des Gesamt-IgEs (erhöht vs. nicht erhöht) unter Probanden mit Handekzem.....	73
Abb. 16:	Adjustierte Odds Ratios der selektierten Variablen zu Modell 4.....	74
Abb. 17:	Ergänzender Fragebogen zum Versand an Probanden der CK-Care-Studie mit Handekzemen.....	97

## 8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Charakteristika von Handekzemen atopischer, allergischer und irritativer Genese.....	16
Tab. 2:	Differentialdiagnosen des Handekzems.....	19
Tab. 3:	Risikofaktoren zur Entstehung und Persistenz des (chronischen) Handekzems.....	21
Tab. 4:	Atopiestigmata und atopische Minimalformen.....	41
Tab. 5:	Adjustierte Odds Ratios, Konfidenzintervalle und p-Werte zu Modell 1.....	52
Tab. 6:	Adjustierte Odds Ratios, Konfidenzintervalle und p-Werte zu Modell 2.....	61
Tab. 7:	Adjustierte Odds Ratios, Konfidenzintervalle und p-Werte zu Modell 3 (HE Handrücken).....	66
Tab. 8:	Adjustierte Odds Ratios, Konfidenzintervalle und p-Werte zu Modell 3 (HE palmar).....	67
Tab. 9:	Adjustierte Odds Ratios, Konfidenzintervalle der OR und p-Werte zu Modell 3 (HE an beiden Lokalisationen).....	68
Tab. 10:	Tumorerkrankungen bei Patienten mit erhöhtem Gesamt-IgE.....	71
Tab. 11:	Adjustierte Odds Ratios, Konfidenzintervalle der OR und p-Werte zu Modell 4.....	75
Tab. 12:	Ergebnisse Modell 1.....	107
Tab. 13:	Ergebnisse Modell 2.....	110
Tab. 14:	Ergebnisse Modell 3.....	113
Tab. 15:	Ergebnisse Modell 4.....	115
Tab. 16:	Ergebnisse Modell 5.....	118
Tab. 17:	Minimales und erweitertes Kovariatenet (Kandidatenset) zu Modell 1...	121
Tab. 18:	Minimales und erweitertes Kovariatenet (Kandidatenset) zu Modell 2...	123
Tab. 19:	Minimales und erweitertes Kovariatenet (Kandidatenset) zu Modell 3...	123
Tab. 20:	Minimales und erweitertes Kovariatenet (Kandidatenset) zu Modell 4...	124

## 9. Literaturverzeichnis

Agarwal US, Besarwal RK. Topical clobetasol propionate 0.05% cream alone and in combination with azathioprine in patients with chronic hand eczema: an observer blinded randomized comparative trial. *Indian J Dermatol Venereol Leprol*. Februar 2013;79(1):101–103

Agner T, Aalto-Korte K, Andersen K e., Foti C, Giménez-Arnau A, Goncalo M, Goossens A, Le Coz C, Diepgen TL. Classification of hand eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(12):2417–2422

Agner T, Aalto-Korte K, Andersen K e., Foti C, Giménez-Arnau A, Goncalo M, Goossens A, Le Coz C, Diepgen TL. Factors associated with combined hand and foot eczema. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(5):828–832

Agner T, Elsner P. Hand eczema: epidemiology, prognosis and prevention. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(S1):4–12

Agner T, Andersen KE, Brandao FM, Bruynzeel DP, Bruze M, Frosch P, Goncalo M, Goossens A, Le Coz C, Rustemeyer T, White IR, Diepgen TL. Hand eczema severity and quality of life: a cross-sectional, multicentre study of hand eczema patients. *Contact Dermatitis* 2008;59(1):43–47

Al-Dhubaibi MS, Settin AA. The effectiveness of alitretinoin for the treatment of chronic hand eczema: A meta-analysis. *Int J Health Sci (Qassim)* 2018;12(2):70–79

Alfonso J h., Bauer A, Bensefa-Colas L, Boman A, Bubas M, Constandt L, Crepy MN, Goncalo M, Macan J, Mahle V, Mijakoski D, Ramada Rodilla JM, Rustemeyer T, Spring P, John SM, Uter W, Wilkinson M, Giménez-Arnau AM. Minimum standards on prevention, diagnosis and treatment of occupational and work-related skin diseases in Europe – position paper of the COST Action StanDerm (TD 1206). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017;31(S4):31–43

Alinaghi F, Bennike NH, Egeberg A, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence of contact allergy in the general population: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis* 2019;80(2):77–85

Alniemi DT, McGevna L. Dupilumab treatment for atopic dermatitis leading to unexpected treatment for alopecia universalis. *JAAD Case Rep* 2019;5(2):111-112

Antonov D, Schliemann S, Elsner P. Hand Dermatitis: A Review of Clinical Features, Prevention and Treatment. *Am J Clin Dermatol* 2015;16(4):257–270

Anveden Berglind I, Alderling M, Meding B. Life-style factors and hand eczema. *British Journal of Dermatology* 2011;165(3):568–575

Apfelbacher CJ, Ofenloch RF, Weisshaar E, Molin S, Bauer A, Mahler V, Heinrich A, Kiedrowski R, Schmitt J, Elsner P, Diepgen TL. Chronic hand eczema in Germany: 5-year follow-up data from the CARPE registry. *Contact Dermatitis* 2019;80(1):45–53

Apfelbacher CJ, Akst W, Molin S, Schmitt J, Bauer A, Weisshaar E, Mahler V, Treichel S, Ruzicka T, Luger T, Elsner P, Diepgen TL. CARPE: a registry project of the German Dermatological Society (DDG) for the characterization and care of chronic hand eczema. *J Dtsch Dermatol Ges* 2011;9(9):682–688

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF), 2010: Hautarztverfahren. [https://www.awmf.org/fileadmin/user\\_upload/Die\\_AWMF\\_Service/Gesamtarchiv/QS-Empfehlung/Empfehlung\\_Hautarztverfahren\\_2010-12.pdf](https://www.awmf.org/fileadmin/user_upload/Die_AWMF_Service/Gesamtarchiv/QS-Empfehlung/Empfehlung_Hautarztverfahren_2010-12.pdf) (Zugriffsdatum: 07.08.2022)

Armstrong A, Hahn-Pedersen J, Bartlett C, Glanville J, Thyssen JP. Economic Burden of Chronic Hand Eczema: A Review. *Am J Clin Dermatol* 2022;23(3):287–300



Augustin M, Kuessner D, Purwins S, Hieke K, Posthumus J, Diepgen TL. Cost-of-illness of patients with chronic hand eczema in routine care: results from a multicentre study in Germany. *Br J Dermatol* 2011;165(4):845–851

Augustin M, Thaçi D, Kamps A. Impact on quality of life of alitretinoin in severe chronic hand eczema: FUGETTA real-world study. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14(12):1261–1270

Barbaud A. Mechanism and diagnosis of protein contact dermatitis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2020;20(2):117–121

Barbaud A, Poreaux C, Penven E, Waton J. Occupational protein contact dermatitis. *Eur J Dermatol* 2015;25(6):527–534

Barrett A, Hahn-Pedersen J, Kragh N, Evans E, Gnanasakthy A. Patient-Reported Outcome Measures in Atopic Dermatitis and Chronic Hand Eczema in Adults. *Patient* 2019;12(5):445–459

Bauer A, Lange N, Matteredne U, Meurer M, Braeutigam M, Diepgen TL. Efficacy of pimecrolimus 1 % cream in the long term management of atopic hand dermatitis. A double-blind RCT. *J Dtsch Dermatol Ges* 2012;10(6):426–432

Belsito DV, Fowler JF, Marks JG, Pariser DM, Hanifin J, Duarte IAG, Pires MC, Cruz PD, Langlely RGB, Patel P, Bush C, Thurston M, Graeber M, Cherill R. Pimecrolimus Cream 1%: A Potential New Treatment for Chronic Hand Dermatitis. *Cutis* 2004;73(1):31–38

Berthold E, Weisshaar E. Therapie des Handekzems. *Hautarzt* 2019;70(10):790–796

Bieber T. Atopic dermatitis: an expanding therapeutic pipeline for a complex disease. *Nat Rev Drug Discov* 2022;21(1):21–40

Bieber T, Traidl-Hoffmann C, Schäppi G, Lauener R, Akdis C, Schmid-Grendlmeier P. Unraveling the complexity of atopic dermatitis: The CK-CARE approach toward precision medicine. *Allergy* 2020;75(11):2936–2938

Bissonnette R, Diepgen TL, Elsner P, English J, Graham-Brown R, Homey B, Luger T, Lynde C, Maares J, Maibach HI. Redefining treatment options in chronic hand eczema (CHE). *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24(3):1–20

Blair HA, Scott LJ. Alitretinoin: A Review in Severe Chronic Hand Eczema. *Drugs* 2016;76(13):1271–1279

Boehm D, Schmid-Ott G, Finkeldey F, John SM, Dwinger C, Werfel T, Diepgen TL, Breuer K. Anxiety, depression and impaired health-related quality of life in patients with occupational hand eczema. *Contact Dermat* 2012;67(4):184–192

Boonstra MB, Christoffers WA, Coenraads PJ, Schuttelaar MLA. Patch test results of hand eczema patients: relation to clinical types. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(5):940–947

Brans R, Skudlik C. Prävention des Handekzems. *Hautarzt* 2019;70(10):797–803

Brass D, Fouweather T, Stocken DD, Macdonald C, Wilkinson J, Lloyd J, Farr PM, Reynolds NJ, Hampton PJ. An observer-blinded randomized controlled pilot trial comparing localized immersion psoralen–ultraviolet A with localized narrowband ultraviolet B for the treatment of palmar hand eczema. *Br J Dermatol* 2018;179(1):63–71

Bryld LE, Hindsberger C, Kyvik KO, Agner T, Menné T. Risk factors influencing the development of hand eczema in a population-based twin sample. *Br J Dermatol* 2003;149(6):1214–1220

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 2008: TRGS 401 Gefährdung durch Hautkontakt – Ermittlung, Beurteilung, Maßnahmen. Technische Regeln für Gefahrstoffe.

<https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/TRGS-401.html> (Zugriffsdatum: 06.08.2022)

Bundesministerium der Justiz, 2022: Siebtes Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Unfallversicherung - (Artikel 1 des Gesetzes vom 7. August 1996, BGBl. I S.1254) § 34 Durchführung der Heilbehandlung. [http://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_7/\\_\\_\\_34.html](http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_7/___34.html) (Zugriffsdatum: 07.08.2022)

Buuren S, Hrsg. Flexible Imputation of Missing Data. New York: Chapman and Hall/CRC, 2012

Cabanillas B, Novak N. Atopic dermatitis and filaggrin. *Curr Opin Immunol* 2016;42:1–8.

Carlsen BC, Johansen JD, Menné T, Meldgaard M, Szecsi PB, Stender S, Thyssen JP. Filaggrin null mutations and association with contact allergy and allergic contact dermatitis: results from a tertiary dermatology clinic. *Contact Dermatitis* 2010;63(2):89–95

Carøe TK, Ebbenhøj NE, Bonde JPE, Flachs EM, Agner T. Hand eczema and wet work: dose–response relationship and effect of leaving the profession. *Contact Dermatitis* 2018;78(5):341–347

Carøe TK, Ebbenhøj N, Agner T. A survey of exposures related to recognized occupational contact dermatitis in Denmark in 2010. *Contact Dermatitis* 2014;70(1):56–62

Cazzaniga S, Apfelbacher C, Diepgen T, Ofenloch RF, Weisshaar E, Molin S, Bauer A, Mahler V, Elsner P, Schmitt J, Ballmer-Weber BK, Spring P, Naldi L, Borradori L, Simon D. Patterns of chronic hand eczema: a semantic map analysis of the CARPE registry data. *Br J Dermatol* 2018;178(1):229–237

Cazzaniga S, Ballmer-Weber BK, Gräni N, Spring P, Bircher A, Anliker M, Sonntag A, Piletta P, Huber C, Borradori L, Diepgen TL, Apfelbacher C, Simon D. Medical,

psychological and socio-economic implications of chronic hand eczema: a cross-sectional study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2016;30(4):628–637

Cazzaniga S, Ballmer-Weber BK, Gräni N, Spring P, Bircher A, Anliker M, Sonntag A, Piletta P, Huber C, Diepgen TL, Apfelbacher C, Naldi L, Borradori L, Simon D. Chronic hand eczema: A prospective analysis of the Swiss CARPE registry focusing on factors associated with clinical and quality of life improvement. *Contact Dermatitis* 2018;79(3):136–148

Cheng J, Facheris P, Ungar B, Guttman-Yassky E. Current emerging and investigational drugs for the treatment of chronic hand eczema. *Expert Opin Investig Drugs* 2022;31(8):843-853

Christoffers WA, Coenraads P, Svensson Å, Diepgen TL, Dickinson-Blok JL, Xia J, Williams HC. Interventions for hand eczema. *Cochrane Database Syst Rev* 2019;2019(4):CD004055

Chung BY, Choi YW, Kim HO, Park CW. Nail Dystrophy in Patients with Atopic Dermatitis and Its Association with Disease Severity. *Ann Dermatol* 2019;31(2):121–126

CK-CARE, 2022: CK-CARE – ein Programm der Kühne-Stiftung. <https://ck-care.ch/kuehne-stiftung/> (Zugriffsdatum: 05.10.2022)

Coenraads PJ, Bouma J, Diepgen TL. Lebensqualität bei Patienten mit berufsbedingten Handekzemen. *Hautarzt* 2004;55(1):28–30

Coenraads PJ. Hand Eczema. *N Engl J Med* 2012;367(19):1829–1837

David Boothe W, Tarbox JA, Tarbox MB. Atopic Dermatitis: Pathophysiology. In: Fortson EA, Feldman SR, Strowd LC, Hrsg. *Management of Atopic Dermatitis: Methods and Challenges*. Cham: Springer International Publishing, 2017: S. 21–37

Davis DMR, Drucker AM, Alikhan A, Bercovitch L, Cohen DE, Darr JM, Eichenfield LF, Frazer-Green L, Paller AS, Silverberg JI, Singh AM, Sidbury R. American Academy of Dermatology Guidelines: Awareness of comorbidities associated with atopic dermatitis in adults. *J Am Acad Dermatol* 2022;86(6):1335-1336e.18

De Groot R, Brekelmans P, Herremans J, Meulenbelt J. The changes in hazard classification and product notification procedures of the new European CLP and Cosmetics Regulations. *Clin Toxicol (Phila)* 2010;48(1):28–33

Deckers IAG, McLean S, Linssen S, Mommers M, van Schayck CP, Sheikh A. Investigating International Time Trends in the Incidence and Prevalence of Atopic Eczema 1990–2010: A Systematic Review of Epidemiological Studies. *PLoS ONE* 2012;7(7):e39803

DeJongh CM, John SM, Bruynzeel DP, Calkoen F, VanDijk FJH, Khrenova L, Rustemeyer T, Verberkt MM, Kezic S. Cytokine gene polymorphisms and susceptibility to chronic irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2008;58(5):269–277

Del Rosso JQ, Cash K. Topical Corticosteroid Application and the Structural and Functional Integrity of the Epidermal Barrier. *J Clin Aesthet Dermatol* 2013;6(11):20–27

DermaValue, 2022: Erlanger Atopie Score. Erlanger Atopiekriterien zur Erkennung eines erhöhten Ekzem Risikos. <https://www.dermavalue.com/de/Erlanger-Atopie-Score.html> (Zugriffsdatum: 16.10.2022)

Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung Spitzenverband, 2022: DGUV-Statistiken für die Praxis 2019. <https://publikationen.dguv.de/widgets/pdf/download/article/3903> (Zugriffsdatum: 07.08.2022)

Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung Spitzenverband, 2022: BK 5101. [https://www.dguv.de/bk-info/icd-10-kapitel/kapitel\\_12/bk5101/index.jsp](https://www.dguv.de/bk-info/icd-10-kapitel/kapitel_12/bk5101/index.jsp) (Zugriffsdatum: 07.08.2022)

Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung Spitzenverband, 2022: Vertrag gem. § 34 Abs. 3 SGB VII zwischen der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung e.V. (DGUV), Berlin, der Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau als landwirtschaftliche Berufsgenossenschaft (SVLFG), Kassel, einerseits und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, K.d.ö.R., (KBV) Berlin, andererseits über die Durchführung der Heilbehandlung, die Vergütung der Ärzte sowie die Art und Weise der Abrechnung der ärztlichen Leistungen (Vertrag Ärzte/Unfallversicherungsträger) Stand: 1. Juli 2021. [https://www.dguv.de/medien/inhalt/reha\\_leistung/verguetung/2021-01-07-aerztevertrag.pdf](https://www.dguv.de/medien/inhalt/reha_leistung/verguetung/2021-01-07-aerztevertrag.pdf) (Zugriffsdatum: 07.08.2022)

Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung Spitzenverband, 2022: Anzeigen auf Verdacht einer Berufskrankheit. <https://www.dguv.de/de/zahlen-fakten/bk-geschehen/bk-verdachtsanzeigen/index.jsp> (Zugriffsdatum: 07.11.2022)

Devilliers H, Turcu A, Vernier N, Muller G, Bielefeld P, Bonniaud P, Besancenot JF. HyperIgE en médecine interne. *Rev Med Interne* 2018;39(5):332–338

Dhillon S. Delgocitinib: First Approval. *Drugs* 2020;80(6):609–615

Di Chiara T, Scaglione A, Corrao S, Argano C, Pinto A, Scaglione R. Education and hypertension: impact on global cardiovascular risk. *Acta Cardiol* 2017;72(5):507–513

Dickel H, Kuss O, Blesius CR, Schmidt A, Diepgen TL. Occupational skin diseases in Northern Bavaria between 1990 and 1999: a population-based study. *Br J Dermatol* 2001;145(3):453–462

Diepgen, TL, Fartasch M, Hornstein OP. Kriterien zur Beurteilung der atopischen Hautdiathese. *Dermatosen* 1991;39:79-83

Diepgen TL, Andersen KE, Brandao FM, Bruze M, Bruynzeel DP, Frosch P, Gonçalo M, Goossens A, Le Coz CJ, Rustemeyer T, White IR, Agner T. Hand eczema classification:

a cross-sectional, multicentre study of the aetiology and morphology of hand eczema. *Br J Dermatol* 2009;160(2):353–358

Diepgen TL, Elsner P, Fartasch M, John SM, Köllner A, Schliemann S, Skudlik C, Worm M. Management von Handekzemen. ICD-10-Ziffer: L20., L23., L24., L25., L30. *Derm Beruf Umwelt* 2009;57(04):46–64

Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, Fartasch M, Gimenez-Arnau A, Nixon R, Sasseville D, Agner T. Guidelines for diagnosis, prevention and treatment of hand eczema. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13(1):e1–22

Diepgen TL, Pfarr E, Zimmermann T. Efficacy and Tolerability of Alitretinoin for Chronic Hand Eczema Under Daily Practice Conditions: Results of the TOCCATA Open Study Comprising 680 Patients. *Acta Derm Venereol* 2012;92(3):251-255

Diepgen TL, Agner T, Aberer W, Berth-Jones J, Cambazard F, Elsner P, McFadden J, Coenraads PJ. Management of chronic hand eczema. *Contact Dermatitis* 2007;57(4):203–210

Diepgen TL, Andersen KE, Chosidow O, Coenraads PJ, Elsner P, English J, Fartasch M, Gimenez-Arna A, Nixon R, Sasseville D, Agner T. Leitlinie für die Diagnose, Prävention und Behandlung des Handekzems–Kurzversion. *J Dtsch Dermatol Ges* 2015;13(1):77-85

Diepgen TL, Elsner P, Schliemann S, Fartasch M, Köllner A, Skudlik C, John SM, Worm M. Management von Handekzemen Leitlinie ICD-10-Ziffer: L20. L23. L24. L25. L30. *J Dtsch Dermatol Ges* 2009;7(s3):S1–16

Diepgen TL, Scheidt R, Weisshaar E, John SM, Hieke K. Cost of illness from occupational hand eczema in Germany. *Contact Dermatitis* 2013;69(2):99–106

Dirschka T, Reich K, Bissonnette R, Maares J, Brown T, Diepgen TL. An open-label study assessing the safety and efficacy of alitretinoin in patients with severe chronic hand eczema unresponsive to topical corticosteroids. *Clin Exp Dermatol* 2011;36(2):149–154

Egebert A, Anderson S, Edson-Heredia E, Burge R. Comorbidities of alopecia areata: a population-based cohort study. *Clin Exp Dermatol* 2021;46(4):651-656

Elsner P, Agner T. Hand eczema: treatment. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(S1):13–21

Elsner P. Das Hautarztverfahren nach Aufhebung des Unterlassungszwangs im Berufskrankheitenrecht. *Hautarzt* 2021;72(6):509–515

European Medicines Agency, 2022: Dupixent. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/dupixent> (Zugriffsdatum: 26.07.2022)

Esser PR, Martin SF. Pathomechanisms of Contact Sensitization. *Curr Allergy Asthma Rep* 2017;17(12):83

European Medicines Agency, 2022: Dupixent. Dupilumab: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-dupixent-ii-63\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop/chmp-post-authorisation-summary-positive-opinion-dupixent-ii-63_en.pdf) (Zugriffsdatum: 06.09.2023)

European Task Force on Atopic Dermatitis, Schallreuter KU, Levenig CH, Berger J, Umbert J, Winkelmann RK, Wegener L, Correia O, Chosidow O, Saiag PH, Bastuji-Garin S, Revuz J, Roujeau JC, Situ R, Inman DR, Fligiel SEG, Varani J, Schopf RE, Dobmeyer J, Dobmeyer T, Morsches B, Holubar K, Piérard GE, Bongard O, Bounameaux H, Corcuff P, Lévêque JL, Brasch J, Christophers E, Nahass GT, Sisto M, Wagner SA, Peter RU, Adam O, Ruzicka T, McGrath J, Burrows NP, Jones R, Eady RAJ, Veraldi S, Rizzitelli G, Lunghi G, Cardone R, Trüeb RM, Burg G, Wantke F, Fleischl G, Götz M, Jarisch R, Tadani G, Ermacora E, Cambiaghi S, Brusasco A, Cavalli R. Severity Scoring of Atopic Dermatitis: The SCORAD Index. *Dermatology* 1993;186(1):23–31



Fartasch M, Diepgen TL, Drexler H, Elsner P, John SM, Schliemann S. S1-AWMF-Leitlinie (Langversion). Berufliche Hautmittel: Hautschutz, Hautpflege und Hautreinigung. ICD 10: L23, L24. *Derm Beruf Umwelt* 2015;63(04):47–74

Fartasch M, Taeger D, Broding HC, Schöneweis S, Gellert B, Pohrt U, Brüning T. Evidence of increased skin irritation after wet work: impact of water exposure and occlusion. *Contact Dermatitis* 2012;67(4):217–228

Finlay AY, Khan GK. Dermatology Life Quality Index (DLQI) – a simple practical measure for routine clinical use. *Clin Exp Dermatol* 1994;19(3):210–216

Friis UF, Menné T, Flyvholm MA, Bonde JPE, Johansen JD. Occupational allergic contact dermatitis diagnosed by a systematic stepwise exposure assessment of allergens in the work environment. *Contact Dermatitis* 2013;69(3):153–163

Fuentes-Duculan J, Gulati N, Bonifacio KM, Kunjra via N, Zheng X, Suárez-Fariñas M, Shemer A, Guttman-Yassky E, Krueger JG. Biomarkers of alopecia areata disease activity and response to corticosteroid treatment. *Exp Dermatol* 2016;25(4):282–286

Gall RA, Peters JD, Brinker AJ. Two Cases of Recalcitrant Dyshidrotic Eczema Treated With Dupilumab. *J Drugs Dermatol* 2021;20(5):558–559

Garmhausen D, Hagemann T, Bieber T, Dimitriou I, Fimmers R, Diepgen T, Novak N. Characterization of different courses of atopic dermatitis in adolescent and adult patients. *Allergy* 2013;68(4):498–506

Garnock-Jones KP, Perry CM. Alitretinoin. *Drugs* 2009;69(12):1625–1634

Geier J, Krautheim A, Uter W, Lessmann H, Schnuch A. Occupational contact allergy in the building trade in Germany: influence of preventive measures and changing exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 2011;84(4):403–411

Giwerzman C, Lerbaek A, Bisgaard H, Menné T. Classification of atopic hand eczema and the filaggrin mutations. *Contact Dermatitis* 2008;59(5):257–260

Granlund H, Erkkö P, Eriksson E, Reitamo S. Comparison of cyclosporine and topical betamethasone-17,21-dipropionate in the treatment of severe chronic hand eczema. *Acta Derm Venereol* 1996;76(5):371–376

Grönhagen C, Lidén C, Wahlgren CF, Ballardini N, Bergström A, Kull I, Meding B. Hand eczema and atopic dermatitis in adolescents: a prospective cohort study from the BAMSE project. *Br J Dermatol* 2015;173(5):1175–1182

Guttman-Yassky E, Bissonnette R, Ungar B, Suárez-Fariñas M, Ardeleanu M, Esaki H, Suprun M, Estrada Y, Xu H, Peng X, Silverberg J, Menter A, Krueger JG, Zhang R, Chaundhry U, Swanson B, Graham NMH, Pirozzi G, Yancopoulos GD, Hamilton JD. Dupilumab progressively improves systemic and cutaneous abnormalities in patients with atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2019;143(1):155–172

Guttman-Yassky E, Hanifin JM, Boguniewicz M, Wollenberg A, Bissonnette R, Purohit V, Kilty I, Tallman AM, Zielinski MA. The role of phosphodiesterase 4 in the pathophysiology of atopic dermatitis and the perspective for its inhibition. *Exp Dermatol* 2019;28(1):3–10

Haefeli M, Elfering A. Pain assessment. *Eur Spine J* 2006;15(Suppl 1):S17–24

Hald M, Agner T, Blands J, Veien NK, Laurberg G, Avnstorp C, Menné T, Kaaber K, Kristensen B, Kristensen O, Andersen KE, Paulsen E, Thormann J, Sommerlund M, Nielsen NH, Johansen JD. Clinical severity and prognosis of hand eczema. *Br J Dermatol* 2009;160(6):1229–1236

Hald M, Agner T, Blands J, Ravn H, Johansen JD. Allergens associated with severe symptoms of hand eczema and a poor prognosis. *Contact Dermatitis* 2009;61(2):101–108

Halling AS, Zachariae C, Thyssen JP. Severe treatment-resistant acute and recurrent vesicular chronic hand eczema successfully treated with dupilumab. *Contact Dermatitis* 2020;83(1):37–38

Halling-Overgaard AS, Zachariae C, Thyssen JP. Management of Atopic Hand Dermatitis. *Dermatol Clin* 2017;35(3):365–372

Hamnerius N, Svedman C, Bergendorff O, Björk J, Bruze M, Pontén A. Wet work exposure and hand eczema among healthcare workers: a cross-sectional study. *Br J Dermatol* 2018;178(2):452–461

Hanifin JM, Thurston M, Omoto M, Cherill R, Tofte SJ, Graeber M. The eczema area and severity index (EASI): assessment of reliability in atopic dermatitis. *Exp Dermatol* 2001;10(1):11–18

Heede NG, Thyssen JP, Thuesen BH, Linneberg A, Johansen JD. Predictive factors of self-reported hand eczema in adult Danes: a population-based cohort study with 5-year follow-up. *Br J Dermatol* 2016;175(2):287–95

Herloch V, Elsner P. Die (neue) Berufskrankheit Nr. 5101: „Schwere oder wiederholt rückfällige Hauterkrankungen“. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021;19(5):720–742

Hernández N, Sanclemente G, Tamayo L, López Á, Seidel A, Hernandez N, Sanclemente G, Chaparro D, López Á, Corte A, Seidel Á, Ortiz CI, Arenas C, Meléndez E, Amador J, Tamayo L, Colmenares L, Guzmán MC, Torres MC, Tavera M, Torres M, Vargas M, Novoa M, Rivera M, Vélez N, Mora O, Medina O, Cárdenas P. Atopic dermatitis in the COVID-19 era: Results from a web-based survey. *World Allergy Organ J* 2021;14(8):100571

Hiller J, Vogel KE, Mahler V. Leitlinienkonforme Diagnostik und Therapie von beruflich bedingten Handekzemen. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 2014;49(11):834–843

ICD-10-GM, 2022: Systematisches Verzeichnis Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision - German

Modification - Herausgegeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) unter Beteiligung der Arbeitsgruppe ICD des Kuratoriums für Fragen der Klassifikation im Gesundheitswesen (KKG). <https://www.icd-code.de/suche/icd/code/L30.-.html?sp=Shan-dekzem> (Zugriffsdatum: 24.07.2022)

Jamiolkowski D, Steveling-Klein E, Thomas ZRM, Bircher A, Hofmeier KS, Hartmann K. Structured diagnostic assessment of hand eczema in cleaning workers. *J Dtsch Dermatol Ges* 2021;19(5):672–676

Jing D, Li J, Tao J, Wang X, Shan S, Kang X, Wu B, Zhang Y, Xiao Y, Chen X, Shan M. Associations of second-hand smoke exposure with hand eczema and atopic dermatitis among college students in China. *Sci Rep* 2020;10:17400

Johannisson A, Pontén A, Svensson Å. Prevalence, incidence and predictive factors for hand eczema in young adults – a follow-up study. *BMC Dermatol* 2013;13(1):14

Johansen JD, Hald M, Andersen BL, Laurberg G, Danielsen A, Avnstorp C, Kristensen B, Kristensen O, Kaaber K, Thormann J, Menné T, Veien N. Classification of hand eczema: clinical and aetiological types. Based on the guideline of the Danish Contact Dermatitis Group. *Contact Dermatitis* 2011;65(1):13–21

Kage P, Simon JC, Treudler R. Atopic dermatitis and psychosocial comorbidities. *J Dtsch Dermatol Ges* 2020;18(2):93–102

Kageyama R, Ito T, Hanai S, Morishita N, Nakazawa S, Fujiyama T, Honda T, Tokura Y. Immunological properties of Atopic Dermatitis-associated Alopecia Areata. *Int J Mol Sci* 2021;22(5):2618

Kao JS, Fluhr JW, Man MQ, Fowler AJ, Hachem JP, Crumrine D, Ahn SK, Brown BE, Elias PM, Feingold KR. Short-Term Glucocorticoid Treatment Compromises Both

Permeability Barrier Homeostasis and Stratum Corneum Integrity: Inhibition of Epidermal Lipid Synthesis Accounts for Functional Abnormalities. *J Invest Dermatol* 2003;120(3):456–464

Kerkhof M, Droste JHJ, de Monchy JGR, Schouten JP, Rijcken B. Distribution of total serum IgE and specific IgE to common aeroallergens by sex and age, and their relationship to each other in a random sample of the Dutch general population aged 20–70 years\*. *Allergy* 1996;51(11):770–776

Kim HJ, Bang CH, Kim HO, Lee DH, Ko JY, Park EJ, Son SW, Ro YS. 2020 Korean Consensus Guidelines for Diagnosis and Treatment of Chronic Hand Eczema. *Ann Dermatol* 2021;33(4):351–360

Kim MJ, Kim SN, Lee YW, Choe YB, Ahn KJ. Vitamin D Status and Efficacy of Vitamin D Supplementation in Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 2016;8(12):789

Kinaciyan T, Gorris A. Das chronische Handekzem. *hautnah dermatologie* 2021;37(2):42–50

Kircik LH, Tropmann C. Treatment of mild-to-moderate chronic hand dermatitis with clobetasol propionate 0.05% EF foam: results from an open-label study. *J Drugs Dermatol* 2011;10(12):1398–1402

Kohlpharma GmbH, 2017: Fachinformation Toctino® 10 mg Weichkapseln, Toctino® 30 mg Weichkapseln. [https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media\\_all/80153.pdf](https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/prod-cerebro-ifap/media_all/80153.pdf) (Zugriffsdatum 30.07.2022)

Kraft JN, Lynde CW. Moisturizers: What They Are and a Practical Approach to Product Selection *Skin Therapy Lett* 2005;10(5):1-8

Kühne-Stiftung, 2022: CK-CARE. <https://www.kuehne-stiftung.org/de/foerderschwerpunkt/medizin/ck-care> (Zugriffsdatum: 16.10.2022)

Lai YC, Yew YW. Smoking and Hand Dermatitis in the United States Adult Population. *Ann Dermatol* 2016;28(2):164–171

Lakshmi C, Srinivas CR. Hand eczema: an update. *Indian J Dermatol Venereol Leprol* 2012;78(5):569–582

Lampel HP, Powell HB. Occupational and Hand Dermatitis: a Practical Approach. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2019;56(1):60–71

Lan CCE, Tu HP, Wu CS, Ko YC, Yu HS, Lu YW, Li WC, Chen YC, Chen GS. Distinct SPINK5 and IL-31 polymorphisms are associated with atopic eczema and non-atopic hand dermatitis in Taiwanese nursing population. *Exp Dermatol* 2011;20(12):975–979

Landeck L, Visser M, Kezic S, John SM. Impact of tumour necrosis factor- $\alpha$  polymorphisms on irritant contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2012;66(4):221–227

Lee GR, Maarouf M, Hendricks AK, Lee DE, Shi VY. Current and emerging therapies for hand eczema. *Dermatol Ther* 2019;32(3):e12840.

Lerbaek A, Bisgaard H, Agner T, Ohm Kyvik K, Palmer CNA., Menné T. Filaggrin null alleles are not associated with hand eczema or contact allergy. *Br J Dermatol* 2007;157(6):1199–1204

Lerbaek A, Kyvik KO, Mortensen J, Bryld LE, Menné T, Agner T. Heritability of Hand Eczema Is Not Explained by Comorbidity with Atopic Dermatitis. *J Invest Dermatol* 2007;127(7):1632–1640

Leung DY, Bieber T. Atopic dermatitis. *Lancet* 2003;361(9352):151–160

Lewis-Jones MS, Finlay AY, Dykes PJ. The Infants' Dermatitis Quality of Life Index. *Br J Dermatol* 2001;144(1):104–110

Lind M, Albin M, Brisman J, Diab KK, Lillienberg L, Mikoczy Z, Nielsen J, Rylander L, Torén K, Meding B. Incidence of hand eczema in female Swedish hairdressers. *Occup Environ Med* 2007;64(3):191–195

Lindberg M, Bingefors K, Isacson D. Quality of Life, Use of Topical Medications and Socio-economic Data in Hand Eczema: A Swedish Nationwide Survey. *Acta Derm Venereol* 2011;91(4):452–458

Little RJA, Rubin DB. *Statistical Analysis with Missing Data*, 3rd Edition. New York: John Wiley & Sons Inc, 2019

Liu FT, Goodarzi H, Chen HY. IgE, Mast Cells, and Eosinophils in Atopic Dermatitis. *Clinic Rev Allerg Immunol* 2011;41(3):298–310

Loh EDW, Yew YW. Hand hygiene and hand eczema: A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis* 2022;87(4):303–314

Loman L, Diercks GFH, Schuttelaar MLA. Three cases of non-atopic hyperkeratotic hand eczema treated with dupilumab. *Contact Dermatitis* 2021;84(2):124–127

Loman L, Schuttelaar MLA. Hand eczema and lifestyle factors in the Dutch general population: Evidence for smoking, chronic stress, and obesity. *Contact Dermatitis* 2022;86(2):80–88

Luchsinger I, Vogler T, Schwieger-Briel A, Knöpfel N, Wälchli R, Weibel L, Theiler M. Safe and effective use of alitretinoin in children with recalcitrant hand eczema and other dermatoses – a retrospective analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2020;34(5):1037–1042

Luger T, Loske KD, Elsner P, Kapp A, Kerscher M, Korting HC, Krutmann J, Niedner R, Röcken M, Ruzicka T, Schwarz T. Topische Dermatotherapie mit Glukokortikoiden – Therapeutischer Index. *J Dtsch Dermatol Ges* 2004;2(7):629–634

Lukács J, Schliemann S, Elsner P. Association between smoking and hand dermatitis – a systematic review and meta-analysis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015;29(7):1280–1284

Lund T, Flachs EM, Sørensen JA, Ebbenhøj NE, Bonde JP, Agner T. A job-exposure matrix addressing hand exposure to wet work. *Int Arch Occup Environ Health* 2019;92(7):959–66

Lund T, Petersen SB, Flachs EM, Ebbenhøj NE, Bonde JP, Agner T. Risk of work-related hand eczema in relation to wet work exposure. *Scand J Work Environ Health* 2020;46(4):437–445

Lund TT, Ebbenhøj NE, Agner T. Hand eczema and wet work. *Ugeskr Laeger* 2020;182(52):V05200393

Mahler V, Dickel H. Wichtigste Kontaktallergene beim Handekzem. *Hautarzt* 2019;70(10):778–789

Mahler V. Handekzeme – Differenzialdiagnosen, Diagnostik und Therapien. *J Dtsch Dermatol Ges* 2016;14(1):7–26

Maintz L, Welchowski T, Herrmann N, Brauer J, Kläschen AS, Fimmers R, Schmid M, Bieber T, CK-CARE Study Group, Schmid-Grendelmeier P, Traidl-Hoffmann C, Akdis C, Lauener R, Brügggen MC, Rhyner C, Bersuch E, Renner E, Reiger M, Dreher A, Hammel G, Luschkova D, Lang C. Machine Learning–Based Deep Phenotyping of Atopic Dermatitis. Severity-Associated Factors in Adolescent and Adult Patients. *JAMA Dermatol* 2021;157(12):1414–1424



Marron SE, Tomas-Aragones L, Navarro-Lopez J, Gieler U, Kupfer J, Dalgard FJ, Lien L, Finlay AY, Poot F, Linder D, Szepietowski JC, Misery L, Jemec GBE, Romanov D, Sampogna F, Szabo C, Altunay IK, Spillekom-van Kuolil, S, Balieva F, Ali FM, Alvorsen JA, Marijuan PC. The psychosocial burden of hand eczema: Data from a European dermatological multicentre study. *Contact Dermatitis* 2018;78(6):406–412

Matricardi PM, Kleine-Tebbe J, Hoffmann HJ, Valenta R, Hilger C, Hofmaier S, AAlberse RC, Agache I, Asero R, Ballmer-Weber B, Barber D, Beyer K, Biedermann T, Bilò MB, Blank S, Bohle B, Bosshard PP, Breiteneder H, Brough HA, Caraballo L, Caubet JC, Cramer R, Davies JM, Douladiris N, Ebisawa M, Elgenmann PA, Fernandez-Rivas M, Ferreira F, Gadermaier G, Glatz M, Hamilton RG, Hawranek T, Hellings P, Hoffmann-Sommergruber K, Jakob T, Jappe U, Jutel M, Kamath SD, Knol EF, Korosec P, Kuehn A, Lack G, Lopata AL, Mäkelä M, Morisset M, Niederberger V, Nowak-Wegrzyn AH, Papadopoulos NG, Pastorello EA, Pauli G, Platts-Mills T, Posa D, Poulsen LK, Raulf M, Sastre J, Scala E, Schmidt JM, Schmid-Grendelmeier P, van Hage M, van Ree R, Vieths S, Weber R, Wickman M, Muraro A, Ollert M. EAACI Molecular Allergology User's Guide. *Pediatr Allergy Immunol* 2016;27(S23):1–250

Meding B, Järholm B. Hand Eczema in Swedish Adults – Changes in Prevalence between 1983 and 1996. *J Invest Dermatol* 2002;118(4):719–723

Meding B, Järholm B. Incidence of Hand Eczema - A Population-Based Retrospective Study. *J Invest Dermatol* 2004;122(4):873–877

Meding B, Swanbeck G. Consequences of having hand eczema. *Contact Dermatitis* 1990;23(1):6–14

Meding B, Wrangsjö K, Järholm B. Fifteen-Year Follow-Up of Hand Eczema: Predictive Factors. *J Invest Dermatol* 2005;124(5):893–897

Meinshausen N, Bühlmann P. Stability Selection. *J R Statist Soc* 2010;72(4):417-473

Menné T, Johansen JD, Sommerlund M, Veien NK. Hand eczema guidelines based on the Danish guidelines for the diagnosis and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis* 2011;65(1):3–12

Minegishi Y. Hyper-IgE syndrome, 2021 update. *Allergol Int* 2021;70(4):407–414

Moberg C, Alderling M, Meding B. Hand eczema and quality of life: a population-based study. *Br J Dermatol* 2009;161(2):397–403

Mohan GC, Silverberg JI. Association of Vitiligo and Alopecia Areata With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2015;151(5):522–528

Molin S, Vollmer S, Weiss E, Weisenseel P, Ruzicka T, Prinz J. Deletion of the Late Cornified Envelope Genes LCE3B and LCE3C May Promote Chronic Hand Eczema With Allergic Contact Dermatitis. *J Investig Allergol Clin Immunol* 2011;21(6):472-479

Molin S, Diepgen TL, Ruzicka T, Prinz JC. Diagnosing chronic hand eczema by an algorithm: a tool for classification in clinical practice. *Clin Exp Dermatol* 2011;36(6):595–601

Molin S, Vollmer S, Weiss E h., Ruzicka T, Prinz J c. Filaggrin mutations may confer susceptibility to chronic hand eczema characterized by combined allergic and irritant contact dermatitis. *Br J Dermatol* 2009;161(4):801–807

Molin S. Pathogenese des Handekzems. *Hautarzt* 2019;70(10):755–759

Mollerup A, Veien NK, Johansen JD. An analysis of gender differences in patients with hand eczema – everyday exposures, severity, and consequences. *Contact Dermatitis* 2014;71(1):21–30

Mortz CG, Lauritsen JM, Bindslev-Jensen C, Andersen KE. Prevalence of atopic dermatitis, asthma, allergic rhinitis, and hand and contact dermatitis in adolescents. *The Odense*

Adolescence Cohort Study on Atopic Diseases and Dermatitis. *Br J Dermatol* 2001;144(3):523–532

Nichol K, Copes R, Spielmann S, Kersey K, Eriksson J, Holness DL. Workplace screening for hand dermatitis: a pilot study. *Occup Med* 2016;66(1):46–49

NIH - U.S. National Library of Medicine, 2022: ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Hand+Eczema&term=dupilumab&cntry=&state=&city=&dist=> (Zugriffsdatum: 27.07.2022)

NIH, 2022: PubMed. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/> (Zugriffsdatum 10.10.2022).

O’Shea JJ, Plenge R. JAK and STAT Signaling Molecules in Immunoregulation and Immune-Mediated Disease. *Immunity* 2012;36(4):542-550

Ofenloch R, Diepgen T, Weisshaar E, Elsner P, Apfelbacher C. Assessing Health-related Quality of Life in Hand Eczema Patients: How to Overcome Psychometric Faults when Using the Dermatology Life Quality Index. *Acta Derm Venerol* 2014;94(6):658–662

Ofenloch R, Weisshaar E, Dumke AK, Molin S, Diepgen TL, Apfelbacher C. The Quality of Life in Hand Eczema Questionnaire (QOLHEQ): Validation of the German version of a new disease-specific measure of quality of life for patients with hand eczema. *Br J Dermatol* 2014;171(2):304–312

Ofenloch R, Apfelbacher C, Weisshaar E. Handekzemregister: Hintergründe, Nutzen und Ausblick: Registerdaten in der Forschung zum Handekzem. *Hautarzt* 2018;69(10):809–814

Olesen CM, Agner T, Ebbelhøj NE, Carøe TK. Factors influencing prognosis for occupational hand eczema: new trends. *Br J Dermatol* 2019;181(6):1280–1286

Oosterhaven JAF, Schuttelaar MIA. Responsiveness and interpretability of the Hand Eczema Severity Index. *Br J Dermatol* 2020;182(4):932–939

Oosterhaven JAF, Voorberg AN, Romeijn GLE, de Bruin-Weller MS, Schuttelaar MLA. Effect of dupilumab on hand eczema in patients with atopic dermatitis: An observational study. *J Dermatol* 2019;46(8):680–685

Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford T, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;49(12):1373-1379

Pennycook KB, McCready TA. Keratosis Pilaris. In: Pennycook KG, McCready TA , Hrsg. *StatPearls*. Treasure Island, Tampa: StatPearls Publishing, 2022: n.n. Abgerufen: 08.11.2022: [https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546708/#\\_NBK546708\\_pubdet\\_](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546708/#_NBK546708_pubdet_)

Platts-Mills T AE. The Role of Immunoglobulin E in Allergy and Asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164(supplement 1):1–5

Politiek K, Loman L, Pas HH, Diercks GFH, Lemmink HH, Jan SZ, van den Akker PC, Bolling MC, Schuttelaar MLA. Hyperkeratotic hand eczema: Eczema or not? *Contact Dermatitis* 2020;83(3):196–205

Politiek K, Oosterhaven JAF, Vermeulen KM, Schuttelaar MLA. Systematic review of cost-of-illness studies in hand eczema. *Contact Dermatitis* 2016;75(2):67–76

Przybilla B, Ring J, Enders F, Winkelmann H. Stigmata of atopic constitution in patients with atopic eczema or atopic respiratory disease. *Acta Derm Venereol* 1991;71(5):407–410

Quaade AS, Simonsen AB, Halling AS, Thyssen JP, Johansen JD. Prevalence, incidence, and severity of hand eczema in the general population – A systematic review and meta-analysis. *Contact Dermatitis* 2021;84(6):361-374

Ramsing DW, Agner T. Effect of glove occlusion on human skin. *Contact Dermatitis* 1996;34(1):1–5

Reich A, Wilke A, Gediga G, Baurecht H, Rodríguez E, Jakasa I, Geier J, Mempel M, Buhl T, Weidinger S, Kezic S, John SM, Schön MP, Brans R. Health education decreases incidence of hand eczema in metal work apprentices: Results of a controlled intervention study. *Contact Dermatitis* 2020;82(6):350–360

Ring J, Akdis C, Behrendt H, Lauener RP, Schäppi G, Akdis M, Ammann W, de Beaumont O, Bieber T, Bienenstock J, Blase K, Bochner B, Bousquet J, Cramer R, Custovic A, Czerkinsky C, Darsow U, Denburg J, Drazen J, de Villiers EM, Fire A, Galli S, Haahtela T, zur Hausen H, Hildemann S, Holgate S, Holt P, Jakob T, Jung A, Kemeny M, Koren H, Leung D, Lockey R, Marone G, Mempel M, Menné B, Menz G, Mueller U, von Mutius E, Ollert M, O'Mahony L, Pawanker R, Renz H, Platts-Mills T, Roduit C, Schmidt-Weber C, Traidl-Hoffmann C, Wahn U, Rietschel E. Davos Declaration: Allergy as a global problem. *Allergy* 2012;67(2):141–143

Ring J, Akdis C, Lauener R, Schäppi G, Traidl-Hoffmann C, Akdis M, Ammann W, Behrendt H, Bieber T, Biedermann T, Bienenstock J, Blase K, Braun-Fahrländer C, Brockow K, Buters J, Cramer R, Darsow U, Denburg JA, Eyerich K, Frei R, Galli SJ, Gutermuth J, Holt P, Koren H, Leung D, Müller U, Muraro A, Ollert M, O'Mahony L, Pawankar R, Platts-Mills T, Rhyner C, Rosenwasser LJ, Schmidt-Grendelmeier P, Schmidt-Weber CB, Schmutz W, Simon D, Simon HU, Sofiev M, van Hage M, van Ree R. Global Allergy Forum and Second Davos Declaration 2013 Allergy: Barriers to cure – challenges and actions to be taken. *Allergy*. 2014;69(8):978–982

Rosengren A, Smyth A, Rangarajan S, Ramasundarahettige C, Bangdiwala SI, AlHabib KF, Avezum A, Bengtsson Boström K, Chifamba J, Gulec S Gupta R, Igumbor EU, Iqbal R, Ismail N, Joseph P, Kaur M, Khatib R, Kruger IM, Lamelas P, Lanus F, Lear SA, Li W, Wang C, Quiang D, Wang Y, Lopez-Jaramillo P, Mohammadifard N, Mohan V, Mony PK, Poirier P, Srilatha S, Szuba A, Teo K, Wielgosz A, Yeates KE, Yusoff K, Yusuf R, Yusufali

AH, Attaei MW, McKee M, Yusuf S. Socioeconomic status and risk of cardiovascular disease in 20 low-income, middle-income, and high-income countries: the Prospective Urban Rural Epidemiologic (PURE) study. *Lancet Glob Health* 2019;7(6):e748–760

Ruff SMD, Engebretsen KA, Zachariae C, Johansen JD, Silverberg JI, Egeberg A, Thyssen JP. The association between atopic dermatitis and hand eczema: a systematic review and meta-analysis. *Br J Dermatol* 2018;178(4):879–888

Ruzicka T, Lynde CW, Jemec GBE, Diepgen T, Berth-Jones J, Coenraads PJ, Kaszuba A, Bissonnette R, Varjonen E, Holló P, Cambazard F, Lahfa M, Elsner P, Nyberg F, Svensson A, Brown TC, Harsch M, Maares J. Efficacy and safety of oral alitretinoin (9-cis retinoic acid) in patients with severe chronic hand eczema refractory to topical corticosteroids: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Br J Dermatol* 2008;158(4):808–817

Rystedt I. Factors influencing the occurrence of hand eczema in adults with a history of atopic dermatitis in childhood. *Contact Dermatitis* 1985;12(4):185–191

Rzany B, Bechara FG, Feise K, Heckmann M, Rapprich S, Wörle B. Aktualisierung der S1-Leitlinie zur Definition und Therapie der primären Hyperhidrose: Leitlinie. *J Dtsch Dermatol Ges* 2018;16(7):945–953

Šakić F, Babić Ž, Franić Z, Macan J. Characteristics of hand eczema in final-year apprentice nurses during the COVID-19 pandemic. *Contact Dermatitis* 2022;86(2):98–106

Salava A, Salo V, Remitz A. Keratosis pilaris and filaggrin loss-of-function mutations in patients with atopic dermatitis – Results of a Finnish cross-sectional study. *J Dermatol* 2022;49(9):928–932

Schindler M, Drozdenko G, Kühl AA, Worm M. Immunomodulation in Patients with Chronic Hand Eczema Treated with Oral Alitretinoin. *Int Arch Allergy Immunol* 2014;165(1):18–26

Schliemann S, Kelterer D, Bauer A, John SM, Skudlik C, Schindera I, Wehrmann W, Elsner P. Tacrolimus ointment in the treatment of occupationally induced chronic hand dermatitis. *Contact Dermatitis* 2008;58(5):299–306

Schmitt J, Schwarz K, Baurecht H, Hotze M, Fölster-Holst R, Rodríguez E, Lee YAE, Franke A, Degenhardt F, Lieb W, Gieger C, Kabesch M, Nöthen MM, Irvine AD, McLean WHI, Deckert S, Stephan V, Schwarz P, Aringer M, Novak N, Weidinger S. Atopic dermatitis is associated with an increased risk for rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease, and a decreased risk for type 1 diabetes. *J Allergy Clin Immunol* 2016;137(1):130–136

Schnuch A, Geier J, Lessmann H, Arnold R, Uter W. Surveillance of contact allergies: methods and results of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK). *Allergy* 2012;67(7):847–857

Schultheis K, Messerschmidt A, Ochsendorf F. Topische Therapie von entzündlichen Dermatosen, Juckreiz und Schmerz sowie Hyperhidrose. *Hautarzt* 2014;65(3):197–206

Schuttelaar MLA, Coenraads PJ, Huizinga J, De Monchy JG, Vermeulen KM. Increase in vesicular hand eczema after house dust mite inhalation provocation: a double-blind, placebo-controlled, cross-over study. *Contact Dermatitis* 2013;68(2):76–85

Schwensen JF, Friis UF, Menné T, Johansen JD. One thousand cases of severe occupational contact dermatitis. *Contact Dermatitis* 2013;68(5):259–268

Sieniawska J, Lesiak A, Ciążyński K, Narbutt J, Ciążyńska M. Impact of the COVID-19 Pandemic on Atopic Dermatitis Patients. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(3):1734

Silverberg JI. Comorbidities and the impact of atopic dermatitis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2019;123(2):144–151

Silverberg JI, Guttman-Yassky E, Agner T, Bissonnette R, Cohen DE, Simpson E, Wol-  
lenberg A, Thyssen JP. Chronic Hand Eczema Guidelines From an Expert Panel of the  
International Eczema Council. *Dermatitis* 2021;32(5):319–326

Simpson EL, Thompson MM, Hanifin JM. Prevalence and morphology of hand eczema in  
patients with atopic dermatitis. *Dermatitis* 2006;17(3):123–127

Skoet R, Olsen J, Mathiesen B, Iversen L, Johansen JD, Agner T. A survey of occupatio-  
nal hand eczema in Denmark. *Contact Dermatitis* 2004;51(4):159–166

Smieszek SP, Welsh S, Xiao C, Wang J, Polymeropoulos C, Birznieks G, Polymeropoulos  
MH. Correlation of age-of-onset of Atopic Dermatitis with Filaggrin loss-of-function variant  
status. *Sci Rep* 2020;10:2721

Son WK, Yoon W, Kim S, Byeon JH, Lee JS, Kim D, Jaehoon L, Chae Y, Yoon SJ, Yoo  
Y. Can moderate-intensity aerobic exercise ameliorate atopic dermatitis? *Exp Dermatol*  
2020;29(8):699–702

Sørensen JA, Fisker MH, Agner T, Clemmensen KKB, Ebbenhøj NE. Associations between  
lifestyle factors and hand eczema severity: are tobacco smoking, obesity and stress sig-  
nificantly linked to eczema severity? *Contact Dermatitis* 2017;76(3):138–145

Ständer S. Atopic Dermatitis. Ropper AH, Herausgeber. *N Engl J Med*  
2021;384(12):1136–1143

Stege H. Ultravioletttherapie des chronischen Handekzems. *Hautarzt* 2008;59(9):696–  
702

Sterkens A, Lambert J, Bervoets A. Alopecia areata: a review on diagnosis, immunological  
etiopathogenesis and treatment options. *Clin Exp Med* 2021;21(2):215–230



Tan SW, Oh CC. Contact Dermatitis from Hand Hygiene Practices in the COVID-19 Pandemic. *Ann Acad Med Singap* 2020;49(9):674–676

Tanimoto A, Ogawa Y, Oki C, Kimoto Y, Nozawa K, Amano W, Noji S, Shiozaki M, Matsuo A, Shinozaki Y, Matsushita M. Pharmacological properties of JTE-052: a novel potent JAK inhibitor that suppresses various inflammatory responses in vitro and in vivo. *Inflamm Res* 2015;64(1):41–51

Taylor JS, Praditsuwan P. Latex allergy. Review of 44 cases including outcome and frequent association with allergic hand eczema. *Arch Dermatol* 1996;132(3):265–271

Thaçi D, Augustin M, Westermayer B, Kamps A, Hennig M. Effectiveness of alitretinoin in severe chronic hand eczema: PASSION, a real-world observational study. *J Dermatol Treat* 2016;27(6):577–583

Thyssen JP, Carlsen BC, Menné T, Linneberg A, Nielsen NH., Meldgaard M, Szecsi PB, Stender S, Johansen JD. Filaggrin null mutations increase the risk and persistence of hand eczema in subjects with atopic dermatitis: results from a general population study. *Br J Dermatol* 2010;163(1):115–120

Thyssen JP, Linneberg A, Menné T, Nielsen NH, Johansen JD. The effect of tobacco smoking and alcohol consumption on the prevalence of self-reported hand eczema: a cross-sectional population-based study. *Br J Dermatol* 2010;162(3):619–626

Thyssen JP, Johansen JD, Linneberg A, Menné T. The epidemiology of hand eczema in the general population – prevalence and main findings\*. *Contact Dermatitis* 2010;62(2):75–87

Thyssen JP, Linneberg A, Ross-Hansen K, Carlsen BC, Meldgaard M, Szecsi PB, Stender S, Menné T, Johansen JD. Filaggrin mutations are strongly associated with contact sensitization in individuals with dermatitis. *Contact Dermatitis* 2013;68(5):273–276

Thyssen JP, Kezic S. Causes of epidermal filaggrin reduction and their role in the pathogenesis of atopic dermatitis. *J Allergy Clin Immunol* 2014;134(4):792-799

Thyssen JP, Schuttelaar MLA, Alfonso JH, Andersen KE, Angelova-Fischer I, Arents BWM, Bauer A, Brans R, Cannavo A, Christoffers WA, Crépy MN, Elsner P, Fartasch M, Filon FL, Giménez-Arnau AM, Gonçalo M, Guzmán-Perera MG, Hamann CR, Hoetzen-ecker W, Johansen JD, John SM, Kunkeler ACM, Hadzavdic SL, Molin S, Nixon R, Oosterhaven JAF, Rustemeyer T, Serra-Baldrich E, Shah M, Simon D, Skudlik C, Spiewak R, Valiukevičienė S, Voorberg AN, Weisshaar E, Agner T. Guidelines for diagnosis, prevention, and treatment of hand eczema. *Contact Dermatitis* 2022;86(5):357–378

Timmerman JG, Heederik D, Spee T, van Rooy FG, Krop EJM., Koppelman GH, Rustemeyer T, Smit LAM. Contact dermatitis in the construction industry: the role of filaggrin loss-of-function mutations. *Br J Dermatol* 2016;174(2):348–355

van den Bogaard EH, Bergboer JGM, Vonk-Bergers M, van Vlijmen-Willems IMJJ, Hato SV, van der Valk PGM, Schröder JM, Joosten I, Zeeuwen PLJM, Schalkwijk J. Coal tar induces AHR-dependent skin barrier repair in atopic dermatitis. *J Clin Invest* 2013;123(2):917–927

van der Heiden J, Agner T, Rustemeyer T, Clemmensen KKB. Hyperkeratotic hand eczema compared to other subgroups of hand eczema – a retrospective study with a follow-up questionnaire. *Contact Dermatitis* 2018;78(3):216–222

van der Schaft J, Thijs JL, de Bruin-Weller MS, Balak DMW. Dupilumab after the 2017 approval for the treatment of atopic dermatitis: what's new and what's next? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2019;19(4):341–349

Veien NK, Ølholm Larsen P, Thestrup-Pedersen K, Schou G. Long-term, intermittent treatment of chronic hand eczema with mometasone furoate. *Br J Dermatol* 1999;140(5):882–886

Vindenes HK, Svanes C, Lygre SHL, Hollund BE, Langhammer A, Bertelsen RJ. Prevalence of, and work-related risk factors for, hand eczema in a Norwegian general population (The HUNT Study) Hand Eczema in the Hund Study. *Contact Dermatitis* 2017;77(4):214–223

Visser MJ, Verberk MM, Campbell LE, McLean WHI, Calkoen F, Bakker JG, van Dijk FJH, Bos JD, Kezic S. Filaggrin loss-of-function mutations and atopic dermatitis as risk factors for hand eczema in apprentice nurses: part II of a prospective cohort study. *Contact Dermatitis* 2014;70(3):139–150

Voorberg AN, Kamphuis E, Christoffers WA, Romeijn GLE, Oosterhaven JAF, Schuttelaar MLA. Efficacy and safety of oral alitretinoin versus oral azathioprine in patients with severe chronic hand eczema: Results from a prematurely discontinued randomized controlled trial. *Contact Dermatitis* 2022;87(4):366-368

Voorberg AN, Romeijn GLE, de Bruin-Weller MS, Schuttelaar MLA. The long-term effect of dupilumab on chronic hand eczema in patients with moderate to severe atopic dermatitis—52 week results from the Dutch BioDay Registry. *Contact Dermatitis* 2022;87(2):185–191

Waldman RA, DeWane ME, Sloan B, Grant-Kels JM, Lu J. Dupilumab for the treatment of dyshidrotic eczema in 15 consecutive patients. *J Am Acad Dermatol* 2020;82(5):1251–1252

Wang J, Tischer C, Standl M, Weidinger S, von Berg A, Herberth G, Yew YW, Heinrich J, Schmitt J, Apfelbacher C. Lifetime prevalence and determinants of hand eczema in an adolescent population in Germany: 15-year follow-up of the LISA cohort study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;36(4):547–556

Wang L, Bierbrier R, Drucker AM, Chan AW. Noncutaneous and Cutaneous Cancer Risk in Patients With Atopic Dermatitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Dermatol* 2020;156(2):158–171

Wegienka G, Zoratti E, Johnson CC. The Role of the Early-Life Environment in the Development of Allergic Disease. *Immunol Allergy Clin North Am* 2015;35(1):1–17

Weidinger S, Beck LA, Bieber T, Kabashima K, Irvine AD. Atopic dermatitis. *Nat Rev Dis Primers* 2018;4(1):1–20

Weidinger S, Novak N. Atopic dermatitis. *Lancet* 2016;387(10023):1109–1122

Weidinger S, Rodriguez E, Ring J. Filaggrin und Hautbarriere. *Allergo J* 2009;18(8):600–609

Weins AB, Biedermann T, Eyerich K, Moeckel S, Schnopp C. Successful treatment of recalcitrant dyshidrotic eczema with dupilumab in a child. *J Dtsch Dermatol Ges* 2019;17(11):1165–1167

Wen AY, Sakamoto KM, Miller LS. The Role of the Transcription Factor CREB in Immune Function. *J Immunol* 2010;185(11):6413–6419

Wittmann M, Helliwell PS. Phosphodiesterase 4 Inhibition in the Treatment of Psoriasis, Psoriatic Arthritis and Other Chronic Inflammatory Diseases. *Dermatol Ther* 2013;3(1):1–15.

Wohlrab J. Basics of topical therapy. *Hautarzt* 2014;65(3):169–174

Wollina U. Pompholyx: A Review of Clinical Features, Differential Diagnosis, and Management. *Am J Clin Dermatol* 2010;11(5):305–314

Worm M, Bauer A, Elsner P, Mahler V, Molin S, Nielsen TSS. Efficacy and safety of topical delgocitinib in patients with chronic hand eczema: data from a randomized, double-blind, vehicle-controlled phase IIa study. *Br J Dermatol* 2020;182(5):1103–1110

Worm M, Thyssen JP, Schliemann S, Bauer A, Shi VY, Ehst B, Tillmann S, Korn S, Resen K, Agner T. The pan-JAK inhibitor delgocitinib in a cream formulation demonstrates dose response in chronic hand eczema in a 16-week randomized phase IIb trial. *Br J Dermatol* 2022;187(1):42–51

Wu LC, Hwang CY, Chung PI, Hua TC, Chen YD, Chu SY, Lee DD, Chang YT, Wang WJ, Liu HN, Chen CC. Autoimmune disease comorbidities in patients with atopic dermatitis: a nationwide case-control study in Taiwan. *Pediatr Allergy Immunol* 2014;25(6):586–592

Yoon NY, Jung M young, Kim DH, Lee HJ, Choi EH. Topical glucocorticoid or pimecrolimus treatment suppresses thymic stromal lymphopoietin-related allergic inflammatory mechanism in an oxazolone-induced atopic dermatitis murine model. *Arch Dermatol Res* 2015;307(7):569–581

Yosipovitch G, Reaney M, Mastey V, Eckert L, Abbé A, Nelson L, Clark M, Williams N, Chen Z, Adreleanu M, Akinlade B, Graham NMH, Pirozzi G, Staudinger H, Plaum S, Radin A, Gadkari A. Peak Pruritus Numerical Rating Scale: psychometric validation and responder definition for assessing itch in moderate-to-severe atopic dermatitis. *Br J Dermatol* 2019;181(4):761–769

Zhu GA, Honari G, Ko JM, Chiou AS, Chen JK. Dupilumab for occupational irritant hand dermatitis in a nonatopic individual: A case report. *JAAD Case Rep* 2020;6(4):296–298

Zirwas MJ. Dupilumab for hand eczema. *J Am Acad Dermatol* 2018;79(1):167–169

World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects. *JAMA* 2013;310(20):2191–2194

## 10. Danksagung

Mein großer Dank gilt meinem nicht nur in Bezug auf diese Dissertation, sondern auch im Rahmen meiner klinisch-dermatologischen Ausbildung stets zu kritischem Hinterfragen von Sachverhalten und Krankheitsbildern animierendem Mentor, Prof. Dr. Thomas Bieber. Für die Bereitstellung der Thematik, die vertrauensvolle Ermöglichung des Zugriffs auf den wahrhaften Schatz der dank der ProRaD-Studie zur Verfügung stehenden Patientendaten, diverse Meetings in persönlicher oder digitaler Form und die mir somit eingeräumte Gelegenheit, eine berufsbegleitende Promotion zu verwirklichen, bin ich zutiefst dankbar.

Zu nicht weniger Dank verpflichtet bin ich Dr. Laura Maintz, meiner Betreuerin, die zu jeder Zeit und bei immerwährend guter Laune ein offenes Ohr für meine Fragestellungen und Problematiken, aber auch Zweifel hatte und, mehr noch, zielführende Lösungsvorschläge und Anregungen stets Gewehr bei Fuß liefern konnte. Über dein so tiefes Verständnis dieser illustren Gruppe der AD-Patienten mit all ihren Facetten und die unermüdlichen Bestrebungen, den wachsenden Berg an Daten zu bändigen und aufzuschlüsseln begeistere ich mich immer wieder aufs Neue.

Des Weiteren möchte ich Juliette Brauer danken, die mir insbesondere in den Anfängen dieser Arbeit nicht nur das Studienzentrum zeigte und ohne Vorbehalt Zugang zu Räumlichkeiten, Materialien und den Akten gewährte, sondern bei der Rekrutierung für die durchgeführte Follow-Up Studie den Kontakt zu vielen Probanden vor Ort ermöglichte und Werbung betrieb. Selbstverständlich gilt mein Dank auch all den anderen fleißigen Mitwirkenden im Studienzentrum auf Seite der Study Nurses und Studienärzte, für die unermüdlichen und zahllosen Gespräche mit Probanden und Angehörigen, die Untersuchungen, Fotodokumentationen, Erhebung von Daten, Organisieren von Terminen und all die weiteren Tätigkeiten im Rahmen der ProRaD-Studie.

Zu besonderem Dank verpflichtet fühle ich mich weiterhin meiner geschätzten Kollegin Dr. Svenja Müller für die Lektüre und kritische Anmerkungen zu dem von mir erstellten Fragebogen sowie Dr. Cornelia Paul und Regina Havenith, die mich ebenfalls im Rahmen der Probandenrekrutierung unterstützten.

Von unschätzbarem Wert sind die Hilfestellungen von Dr. Thomas Welchowski, dem in seiner Tätigkeit als Statistiker die Aufgabe zuteil kam, die durchgeführte Datenauswertung zu betreuen. Für die investierte Zeit und mehr noch seine aufmunternden und

unterstützenden Worte trotz naturgemäß bei der Betreuung medizinischer Doktoranden eingeschränkten Verständnisses auf der Gegenseite bin ich ebenso dankbar. Selbstverständlich gilt mein Dank ebenso Prof. Dr. Matthias Schmid, der mit großem Interesse an der Begleitung und Führung meiner statistischen Bemühungen beteiligt war und wertvolle Ressourcen des IMBIE zur Verfügung stellte.

Als Initiator und finanzieller Förderer der Studie fungiert das Christine Kühne Center for Allergy Research and Education, ohne dessen immerwährende Bemühungen, wissenschaftlichen Fortschritt auf dem Feld der Allergologie voranzutreiben, die zugrundeliegende ProRaD-Studie mit ihrem wertvollen Reservoir an Informationen über die AD gar nicht existieren würde. Der hinter der immensen finanziellen Förderung der Wissenschaft stehenden Familie Kühne und der 1976 von ihr ins Leben gerufenen philanthropischen Kühne-Stiftung kann ich somit nicht genug danken.

Von größter Wichtigkeit gilt es, all den betroffenen Patienten und ihren Familien zu danken, die mit ihrer selbstlosen, unentgeltlichen und meist langjährigen Mitarbeit mithelfen, hoffentlich in naher Zukunft nicht nur ein tiefergehendes Verständnis, sondern auch effektivere und gut verträgliche Therapien für alle AD-Patienten zu ermöglichen. Jeder einzelne stellt mit seiner Zeit, abgegebenen Proben und dem in Forschung und Datenschutz gesteckten Vertrauen einen unerlässlichen, wichtigen Beitrag für diese Forschungsarbeit dar.

Mein größter Dank gilt meiner Mutter, die es verstanden hat, mir trotz großer Bürde eine unbeschwerte Kindheit, Jugend und Studienzeit zu ermöglichen. Durch besonnene, im Zweifel auch strenge, aber stets liebevolle Erziehung hast du es mir möglich gemacht, meine Begeisterung für die Medizin in Studium und nun auch Praxis ausleben zu können. Auch meiner restlichen Familie möchte ich für die Unterstützung und das Verständnis danken, dass gemeinsame Zeit ein immer höheres Gut werden musste.

Zuletzt möchte ich auch Nina für das gleichermaßen entgegengebrachte Verständnis danken, die sich daran gewöhnen musste, mich mitunter auch zu unchristlichen Uhrzeiten mit diesem Projekt zu teilen.