

J. Dissemond, M. Lehnen und A. Körber

Kontaktallergien der Patienten mit Ulcus cruris

Contact Allergy in Patients with Chronic Leg Ulcers

ZUSAMMENFASSUNG

Es ist bereits seit mehreren Jahrzehnten bekannt, dass Patienten mit einem Ulcus cruris häufig auch allergische Kontaktexzeme entwickeln. Die ursächlichen Allergene sind meist Bestandteile von Lokaltheraeutika der Wundtherapie und Hautpflegemitteln. Jedoch ist die klinische Diagnostik und Klärung bei zahlreichen klinischen Differentialdiagnosen oft schwierig. Daher ist die Durchführung einer Epikutantestung für die Diagnostik entscheidend. Die Epikutantestung sollte neben den sogenannten Standardreihen auch die häufigsten therapeutisch eingesetzten Externa und Wundaufgaben umfassen. Bei Patienten mit einem Ulcus cruris konnte in verschiedenen klinischen Untersuchungen bei 40–82,5 % der Patienten mindestens eine Kontaktsensibilisierung gefunden werden. Im internationalen Vergleich zeigt sich, dass Kontaktsensibilisierungen bedingt durch unterschiedliche landestypische Therapieverfahren regional in unterschiedlicher Ausprägung auftreten können. Die am häufigsten gefundenen Kontaktallergene sind Perubalsam, Wollwachsalkohole, Kolophonium, PVP-Jod, Duftstoffe und Amerchol L 101. Jedoch finden sich auch weiterhin zahlreiche potentielle Allergene in modernen Verbandstoffen. Von besonderer klinischer Relevanz sind Kolophonium in einzelnen Hydrokolloidverbänden und Propylenglycol als Bestandteil von Hydrogelen. Nach Identifizierung der relevanten Allergene sind diese strikt zu meiden. Dies ist jedoch nur dann möglich wenn die Hersteller die verwendeten Inhaltsstoffe auch konsequent auf ihren Produkten deklarieren.

SCHLÜSSELWÖRTER

Epikutantestung, Kontaktdermatitis, chronische Wunde, Ulcus cruris

PD Dr. med Joachim Dissemond
Dr. Michaela Lehnen
Andreas Körber

Klinik für Dermatologie, Venerologie
und Allergologie
Universitätsklinikum Essen
Hufelandstr. 55, 45122 Essen
E-Mail:
joachimdissemond@hotmail.com

SUMMARY

For several decades it is well-known that patients with chronic leg ulcers frequently acquire allergic contact eczemas. Causal relevant allergens are mostly components of wound dressings or skin care products. Because of numerous clinical differential diagnoses clarifying is often difficult. Therefore the patch testing is essential and should include beside the so-called standards the most frequent therapeutically used products. In different clinical investigations a contact sensibilisation could be found in 40–82.5 % of patients with chronic leg ulcers. In international comparisons it seems that contact sensibilisations are different due to diverse national typical therapy procedures. The most frequently found contact allergens are Balsam of Peru, wool wax alcohol, rosin, PVP iodine, fragrances, and Amerchol L 101. However there exist numerous of potential allergens in modern dressing materials. Rosins in some hydrocolloid dressings and Propylenglycol in hydrogel dressings are most clinical relevant. After identification of relevant allergens these should be strictly avoided. This could be done only if the manufactures declare all used ingredients.

KEYWORDS

Patch test, contact dermatitis, chronic wound, leg ulcer

Einleitung

In Deutschland leiden circa 2 Millionen Menschen unter einer chronischen Wunde, die sich bei mehr als 50 % der Betroffenen klinisch als Ulcus cruris manifestiert. Mindestens 80 % aller Patienten mit einem Ulcus cruris leiden an einer chronischen venösen Insuffizienz (CVI), die meist die wesentliche Ursache in der Genese darstellt [13]. Eine CVI kann jedoch auch bei 10–35 % der gesamten erwachsenen Bevölkerung in Deutschland gefunden werden [16]. Man geht davon aus, dass ca. 1–2 % der Patienten mit einer CVI im Laufe ihres Lebens ein Ulcus cruris venosum bzw. ein Ulcus cruris mixtum entwickeln. Es ist seit meh-

rerer Jahrzehnten bekannt, dass verglichen mit der Gesamtbevölkerung Patienten mit einem Ulcus cruris wesentlich häufiger unter allergischen Kontaktexzemen leiden [8].

Allergisches Kontaktekzem

In der Pathophysiologie des allergischen Kontaktekzems differenziert man eine Induktion der Sensibilisierung und eine kontaktallergische Reaktion bei Allergen-Reexposition. Bei der Sensibilisierung wird das Antigen nach Hautpenetration von Langerhanszellen gebunden. Diese migrieren zu den regionären Lymphknoten, wo sie das Antigen nativen T-Zellen präsentieren, die anschließend zu Effektor- und Memory-Zellen reifen und bis zur Bindung an das spezifische Antigen im Blutkreislauf zirkulieren. Bei Allergen-Reexposition bindet das Allergen an Antigen-präsentierende Zellen der Haut. Durch die Freisetzung von Zytokinen und Chemokinen erfolgt eine Attraktion und Aktivierung von T-Lymphozyten. Durch das Zusammentreffen der T-Lymphozyten mit ihrem spezifischen Antigen wird dann eine inflammatorische Reaktion initiiert, die sich in Form eines allergischen Kontaktekzems etwa 24–72 Stunden nach Allergenexposition manifestieren kann (Ab. 1), [3].

CVI und Kontaktsensibilisierungen

In der Literatur wurde mehrfach eine erhöhte Rate von Kontaktsensibilisierungen bei Patienten mit CVI beschrieben

Tabelle 1

Aktuelle klinische Studien zu Kontaktsensibilisierungen bei Patienten mit einem Ulcus cruris.

KS [%]*	Diagnose	Patienten	Land	Autor
82,5	Ulcus cruris	359	Frankreich	Reichert et al. 1999
78,8	Ulcus cruris	36	Deutschland	Gallenkemper et al. 1998
76,0	Ulcus cruris	50	Frankreich	Le Coz et al. 1998
75,0	Ulcus cruris	106	Frankreich	Machet et al. 2004
68,0	Ulcus cruris	200	Schottland	Tavadia et al. 2003
65,0	Ulcus cruris	100	Kroatien	Marasovic and Vuksic 1999
63,0	Ulcus cruris	54	USA	Saap et al. 2004
40,0	Ulcus cruris	25	Griechenland	Katsarou-Katsari et al. 1998

*KS = Kontaktsensibilisierung

und mit der Normalbevölkerung verglichen [4]. Dies könnte auf die vermehrte Applikation von therapeutisch verwendeten Externa und Verbandmaterialien zurückzuführen sein. Darüber hinaus herrschen in einem Hautareal im Bereich einer CVI spezifische immunologische Bedingungen, die die Entstehung einer Kontaktallergie fördern können [19]. So kann es durch die Dilatation der Venen der unteren Extremität zu einer lokalen kutanen Hyperämie mit erhöhtem trans-epidermalen Wasserverlust und konsekutiv zur Entstehung eines asteatotischen Ekzems kommen. Diese Störung der epidermalen Schutzbarriere führt zu einer tieferen Penetration von Antigenen in die Haut und bedingt anschließend die erleichterte Bindung an immunkompetente Zellen [4]. Ein weiterer lokaler Faktor, der die Entstehung einer Kontaktallergie von Patienten mit einer CVI begünstigen könnte, ist der erhöhte Faltungsinde- x der Unterschenkelhaut wodurch sich die dermoepidermale Oberfläche deutlich vergrößert darstellt [1]. Zudem ist im Bereich der Epidermis die Dichte der Lan- gerhanszellen im Rahmen einer vorlie- genden Hypodermis erhöht. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass sich in der Haut bei Patienten mit CVI eine ver- mehrte Anzahl HLA-DR positiver Zellen befindet. Das Antigen HLA-DR wird auf antigenpräsentierenden Zellen exprimiert und weist auf deren Aktivierung hin [1, 3]. Schließlich erleichtert eine Endothel- schädigung der Kapillaren bei CVI die

Adhärenz und Extravasation der korpu- skulären Blutbestandteile. Eine Erhöhung der Leukozytenkonzentration im Stase- Gebiet bei CVI führt zu deren Extravasa- tion und Aktivierung. Durch Mikro- thrombosen, Mikroinfarzierung und Mikronekrosen kommt es darüber hinaus zu einer fibrotischen Umwandlung der Dermis und reaktiv zu einer Beein- trächtigung des Lymphabstroms. Somit kann es zu einer verlängerten Kontak- zeit der eingedrungenen Allergene mit den antigenpräsentierenden Zellen kom- men [24]. Eine dadurch bedingte Freiset- zung von chemotaktisch aktiven Sub- stanzen, reaktiven Sauerstoffspezies und proteolytischen Enzymen kann eine regionäre Inflammation verstärken und ebenfalls die Wahrscheinlichkeit des Auf- tretens einer Kontaktsensibilisierung för- dern [4]. Somit existieren bei Patienten mit einer CVI zahlreiche Faktoren, die die Entstehung einer Kontaktsensibilisierung auch gegen ansonsten eher schwach potente Allergene begünstigen können.

Ulcus cruris und allergische Kontaktekzeme

Die Diagnostik und Therapie von Patien- ten mit einem Ulcus cruris stellt sowohl in der ambulanten als auch in der statio- nären Versorgung zunehmend ein finan- zielles und ein logistisches Problem dar. Bei Patienten mit einem Ulcus cruris

konnte in verschiedenen klinischen Untersuchungen bei 40–82,5 % der Patienten mindestens eine Kontaktsensi- bilisierung gefunden werden (Tab. 1) [8]. Im Vergleich dazu wird die Sensibilie- rungsrate in der Allgemeinbevölkerung auf 10–20 % geschätzt [3]. Bei vielen Patienten mit einem Ulcus cruris werden jedoch auch mehrere Kontaktsensibili- sierungen objektiviert. So konnte gezeigt werden, dass in Abhängigkeit von den getesteten Allergenen bei Patienten mit einem Ulcus cruris durchschnittlich 2,21 positive Testreaktionen in einem Epiku- tantest gefunden werden können [12].

Es ist seit mehreren Jahrzehnten bekannt, dass bei Patienten mit einem Ulcus cruris gehäuft allergische Kontakt- ekzeme beobachtet werden können. Jedoch ist die klinische Diagnostik und Klärung bei zahlreichen klinischen Diffe- rentialdiagnosen oft schwierig (Tab. 2). Die Entwicklung einer Kontaktallergie hängt von verschiedenen Faktoren ab. Zum einen ist die endogene genetische



Abbildung 1
Allergisches Kontaktekzem. Unschärf begrenztes Ekzem, das frühestens 24 Stunden nach Allergenex- position auftritt. Das Ekzem findet sich auch in Arealen, die nicht mit dem Allergen in Kontakt gekommen sind („Streuphänomen“).

Tabelle 2
Differentialdiagnosen eines allergischen Kontaktekzems.

Differentialdiagnosen
• Astheatotisches Ekzem
• Atopische Dermatitis
• Stauungsdermatitis
• „Tape-Stripping“
• Tinea corporis
• Toxisches Kontaktekzem

Prädisposition der Patienten eine Sensibilisierung zu entwickeln von Bedeutung, zum anderen können auch regionäre Faktoren wie eine Schädigung der Hautbarriere förderlich sein. Exogene Faktoren wie eine verlängerte Einwirkzeit des potentiellen Allergens, eine fettige Galle oder die Anwendung einer Okklusion scheinen ebenfalls die Gefahr der Entstehung einer Sensibilisierung zu fördern [17]. Auch die allergene Potenz der applizierten Substanzen und die Konzentration des Allergens sind von Bedeutung. Interessanterweise entwickeln jedoch Patienten mit einem Ulcus cruris gehäuft Kontaktsensibilisierungen gegen ansonsten eher schwach potente allergene Substanzen, was erneut auf die Bedeutung einer gestörten Hautbarriere hindeutet [1, 10]. Die multikausal verursachte Ausbildung eines allergischen Kontaktekzems stellt für die betroffenen Patienten eine nicht nur mit Juckreiz einhergehende akute oder sogar chronische Entzündung der Epidermis dar, sondern kann auch mit einer verzögerten Wundheilung [21, 23] einhergehen oder diese sogar verursachen [5].

Allergene

Die häufigsten Kontaktallergene bei Patienten mit einem Ulcus cruris sind Bestandteile von Lokaltherapeutika der Wundtherapie und Hautpflegeprodukten (Tab. 3). Im internationalen Vergleich der publizierten Daten zeigt sich, dass Kontaktsensibilisierungen bedingt durch unterschiedliche landestypische Therapieverfahren regional in unterschiedlicher Ausprägung auftreten können.

Die weltweit in verschiedenen klinischen Studien am häufigsten nachgewiesene Kontaktsensibilisierung bei Patienten mit einem Ulcus cruris ist gegen Perubalsam. Perubalsam ist ein Naturprodukt und besteht aus einer Vielzahl chemisch unterschiedlicher Substanzen. Es ist ein weit verbreiteter Inhaltsstoff von Externa, kann aber auch im Tabak, in Ölfarben oder als Aromastoff in Lebensmitteln enthalten sein.

Wollwachsalkohole bezeichnen die Alkoholkomponente von Wollfett (*Adeps lanae*) nach Spaltung der Wachse. Sie stellen eine häufig verwendete Grundlage für extern angewendete Arzneimittel und Kosmetika dar. In der Therapie chronischer Wunden findet man häufig Fettgazen oder Hautschutzsalben, die Wollwachsalkohole enthalten können. Weiterhin können Textilien, Lederwaren, Druckfarben oder Möbelpolitur Wollwachsalkohol enthalten.

Amerchol L 101, auch bekannt als Paraffinum liquidum oder Lanolin Alkohol, ist ein Emulgator, der zur Herstellung von dünnflüssigen Externa zur Anwendung kommt. Darüber hinaus findet er sich auch als Grundlage in Fetten und Schneideölemulsionen.

Der sogenannte Duftstoff-Mix stellt ein Gemisch aus Zimtalkohol, Zimtaldehyd, Amyl-Zimtaldehyd, Eugenol, Isoeugenol, Hydroxycitronellal, Geraniol und Eichenmoos dar. Duftstoffe werden sehr vielen Gebrauchsmitteln insbesondere aber Kosmetika und Hautpflegeprodukten zugesetzt. Einsatz finden Duftstoffe auch in Reinigungsmitteln, Lebensmitteln oder technischen Flüssigkeiten.

Propylenglycol gehört zu den mehrwertigen Alkanolen und ist als Lösungsmittel in einer Vielzahl von Arzneimitteln, Kosmetika und technischen Produkten enthalten. Propylenglycol ist ein Bestandteil nahezu aller Tabakprodukte. Als Lebensmittelzusatzstoff trägt es die Bezeichnung E 1520.

Kolophonium ist ein komplex zusammengesetztes Naturprodukt, so dass die tatsächlich allergene Komponente noch nicht zweifelsfrei identifiziert werden konnte. Kolophonium findet sich überwiegend in Produkten aus Papier und

Tabelle 3
Die häufigsten nachgewiesenen Kontaktsensibilisierungen bei Patienten mit einem Ulcus cruris.

Allergen	Kontaktsensibilisierungen	
	Minimum	Maximum
Perubalsam	21,4 % (17)	40,0 % (7)
Wollwachsalkohol	11,4 % (8)	35,3 % (17)
Duftstoffe	8,3 % (3)	30,5 % (23)
Amerchol L-101	7,4 % (22)	19,4 % (3)
Kolophonium	3,7 % (22)	13,9 % (3)
Propylenglycol	2,5 % (17)	13,5 % (22)

Pappe aber auch in Kosmetikprodukten, Klebstoffen oder Farben. Es ist ein natürlich oder industriell hergestelltes Gemisch von Harzen verschiedener Nadelhölzer. Kolophonium wird durch Lebendharzung von Koniferen oder durch Extraktion aus Baum und Wurzelteilen gewonnen. Eine Sensibilisierung gegen Kolophonium kann durch Kontakt zu ubiquitär verbreiteten Materialien wie beispielsweise Papier, Klebstoff, Pflaster oder Harzen erworben werden. Der als Inhaltsstoff in den Hydrokolloidverbänden gefundene Pentaerythritolester von hydrogeniertem Harz ist ein Kolophoniumderivat und kann die Sensibilisierung gegen Kolophonium vermitteln [6].

Allergene in Wundtherapeutika

In der internationalen Literatur finden sich zunehmend Hinweise auf Kontaktsensibilisierungen von Patienten mit einem Ulcus cruris gegen Allergene, die auch in modernen Verbandstoffen enthalten sind (Tab. 4) [2, 10, 11, 20, 23]. In zwei von uns durchgeführten klinischen Untersuchungen bei Patienten mit chronischen Wunden konnten gegen mehrere Wundtherapeutika Kontaktsensibilisierungen objektiviert werden. So wurden positive Testergebnisse bei 20 % der untersuchten Patienten gegen PVP-Jod, bei 13,3 % gegen einen Hydrokolloidverband und bei 6,7 % gegen ein Präparat mit proteolytischen Enzymen objektiviert [9]. Bei der Durchsicht der internationalen Literatur fanden wir noch zahlreiche weitere Publikationen, die Kontaktsensibilisierungen auf moderne Verbandstoffe bei Patienten mit einem Ulcus cruris

beschreiben. Auffällig waren bei den modernen Wundtherapeutika insbesondere die gehäuft beschriebenen positiven Testreaktionen auf Kolophonium, das in mehreren Hydrokolloidverbänden enthalten ist und die positiven Testergebnisse auf Propylenglycol als Bestandteil von Hydrogelen und Hydrogelverbänden [6, 7]. In den angloamerikanischen Ländern spielen zudem immer noch die topisch eingesetzten Antibiotika eine Rolle, so dass insbesondere für Neomycin zahlreiche Kontaktsensibilisierungen gefunden werden können. Auch wenn es sich bei den meisten dieser Publikationen um Einzelfallberichte handelt, gilt es doch zu bedenken, dass der überwiegende Teil der Patienten mit einem Ulcus cruris trotz entsprechender anamnestischer Angaben keine Epikutantestung, die auch die eingesetzten Verbandstoffe beinhaltet, erhält.

Fazit

Wenngleich das heterogene Patienten-klientel mit einem Ulcus cruris in verschiedenen klinischen Untersuchungen nicht immer exakt verglichen werden kann, so zeigt sich jedoch im Vergleich der Literatur der letzten Jahrzehnte eine weiterhin steigende Sensibilisierungsrate. So konnte beispielsweise innerhalb einer Klinik eine Zunahme der Kontaktsensibilisierungen der Patienten von 64 % in den Jahren 1975–1990 bis auf 72,5 % in den Jahren 1991–2003 dokumentiert werden. Zudem korreliert in mehreren Studien die Anzahl der Kontaktsensibilisierungen der Patienten mit einem Ulcus cruris signifikant mit der Dauer der Wundheilungsstörung [10]. Es ist verwunderlich, dass die Sensibilisierungsraten bei Patienten mit einem Ulcus cruris weiterhin zunehmen, obwohl seit Jahren der Einsatz hypoallergener Materialien in der Wundtherapie propagiert wird. Nach aktuellen Schätzungen werden jedoch in Deutschland lediglich 10–20% der Patienten mit einem Ulcus cruris tatsächlich mit einer modernen feuchten Wundtherapie behandelt. Dies kann einerseits an einer mangelnden Fortbildung aber vermutlich eher an den kurzfristig betrachteten

Tabelle 4

Allergene in Wundtherapeutika, die in Publikationen beschrieben wurden.

Allergen	Wundtherapeutika	Art
Kolophonium	Varihesive® (Duoderm®, Granuflex®)	Hydrokolloid
Pentaerythriolester	Pentalyn®	Hydrokolloid
Polyisobutylenederivat	Vistanex®	Hydrokolloid
Propylenglycol	Intrasite® Gel	Hydrogel
	Sterigel®	Hydrogel
	Hydrosorb® plus	Hydrogelverband
	Cuticerin®	Fettgaze
Arlacel 83	Adaptic®	Fettgaze
Cetylstearylalkohol	Hioxyl® Crème	Antiseptikum
Benzoylperoxid	Brevexyl®, ...	Antiseptikum
PVP-Jod	Betaisodona®, ...	Antiseptikum
Neomycin	Myacyn®, ...	Antibiotikum
Fusidinsäure	Fucidine®, ...	Antibiotikum
Lidocain	Emla®	Analgetikum
Panthenol	Bepanthen®, ...	„Heilsalbe“

hohen Kosten einer modernen Wundtherapie liegen. Darüber hinaus sind die Expertenmeinungen beispielsweise bei der Verwendung von PVP-Jod durchaus unterschiedlich und auch moderne Verbandstoff beinhalten leider immer noch eine Reihe von potenten Allergenen. Aus der zunehmend großen Anzahl der betroffenen Patienten resultiert die Notwendigkeit einer suffizienten Diagnostik und die konsequente Meidung der entsprechend identifizierten Allergene. Der wichtigste Schritt in der Behandlung eines allergischen Kontaktekzems besteht in der Identifikation und Meidung des ursächlich verantwortlichen Allergens. Daraus ergibt sich die zentrale Bedeutung und der Nutzen von Epikutantestungen bei Patienten mit einem Ulcus cruris. In der Praxis ist jedoch häufig aufgrund des hohen Alters der Patienten mit einem Ulcus cruris, Komorbidität, mangelnder Compliance oder nicht ausreichender kausaler Therapiemöglichkeiten eine optimale Wundversorgung nicht immer möglich, so dass mit der verlängerten Bestanddauer des Ulcus cruris auch das Risiko der Entwicklung von Kontaktsensibilisierungen steigt. Daher sollten alle Patienten mit einem Ulcus cruris und klinischem Verdacht auf ein allergisches Kontaktekzem epikutan getestet werden. Die Epikutan-

testung sollte neben den Standardreihen auch die häufigsten therapeutisch eingesetzten Externa und Wundaufgaben umfassen. Ist darüber hinaus die Therapie des Wundrandes erforderlich, ist auf die Verwendung von Externa mit wenigen Inhaltsstoffen in Trägersubstanzen wie beispielsweise Vaseline zu achten. Externa, die potentielle Allergene beinhalten sollten strikt gemieden werden. Insbesondere für moderne Wundtherapeutika ist der Einsatz von hypoallergenen Bestandteilen, die zudem auf den Präparaten deklariert werden sollten zu fördern.

Literatur

1. Bahmer FA: Bedeutung lokaler Faktoren für die Entstehung kontaktallergischer Reaktionen bei Patienten mit chronisch-venöser Insuffizienz. *Z Hautkr* 1987; 62: 1662–1664.
2. Downs A, Sharp L, Sansom J: Pentaerythritol-esterified gum rosin as a sensitizer in Granuflex® hydrocolloid dressing. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 162.
3. Gallenkemper G, Rabe E, Bauer R: Contact sensitization in chronic venous insufficiency: modern wound dressings. *Contact Dermatitis* 1998; 38: 274–278.
4. Gallenkemper G, Schultz-Ehrenburg U: Kontaktallergisierung bei chronischer venöser Insuffizienz. *Phlebologie* 1999; 28: 27–39.
5. Klode D, Grabbe S, Dissemond J: Allergisches Kontaktekzem als seltene Ursache eines Ulcus cruris. *Phlebologie* 2005; 2: 109–111.

6. **Körber A, Kohaus S, Geisheimer C, Grabbe S, Dissemond J:** Allergisches Kontaktekzem durch einen Hydrokolloidverband bei Sensibilisierung auf Kolophonium. *Hautarzt*, in press.
7. **Le Coz CJ, Scrivener Y, Santinelli F, Heid E:** Sensibilisation de contact au cours des ulcères de jambe. *Ann Dermatol Venereol* 1998; 125: 694–699.
8. **Lehnen M, Kohaus S, Körber A, Hillen U, Grabbe S, Dissemond J:** Kontaktsensibilisierungen von Patienten mit chronischen Wunden: Resultate einer Untersuchung im Zeitraum von 1999 bis 2004. *Hautarzt*, in press.
9. **Lehnen M, Kohaus S, Körber A, Hillen U, Grabbe S, Dissemond J:** Kontaktsensibilisierungen bei Patienten mit *Ulcus cruris*: Resultate einer prospektive Studie mit 51 Patienten. *ZfW Sonderheft* 2005; 2: 172.
10. **Machet L, Couhe C, Perrinaud A, Hoarau C, Lorette G, Vaillant L:** A high prevalence of sensitization still persists in leg ulcer patients: a retrospective series of 106 patients tested between 2001 and 2002 and a meta-analysis of 1975–2003 data. *Br J Dermatol* 2004; 150: 929–935.
11. **Mallon E, Powell SM:** Allergic contact dermatitis from Granuflex hydrocolloid dressing. *Contact Dermatitis* 1994; 30: 110–111.
12. **Marasovic D, Vuksic I:** Allergic contact dermatitis in patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 107–109.
13. **Mekkes JR, Loots MAM, van der Wal AC, Bos JD:** Causes, investigation and treatment of leg ulceration. *Br J Dermatol* 2003; 148: 388–401.
14. **Marasovic D, Vuksic I:** Allergic contact dermatitis in patients with leg ulcers. *Contact Dermatitis* 1999; 41: 107–109.
15. **Katsarou-Katsari A, Armenaka M, Katsenis K, Papageorgiou M, Katsambas A, Barelzides A:** Contact allergens in patients with leg ulcers. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 1998; 11: 9–12.
16. **Pannier-Fischer F, Rabe E:** Epidemiology of chronic venous diseases. *Hautarzt* 2003; 54: 1037–1044.
17. **Reichert-Penetrat S, Barbaud A, Weber M, Schmutz JL:** Ulcères de jambes: étude allergologique de 359 cas. *Ann Dermatol Venereol* 1999; 126: 131–135.
18. **Renner R, Wollina U:** Contact sensitization in patients with leg ulcers and/or leg eczema: Comparison between centers. *Int J Low Extrem Wounds* 2002; 1: 251–255.
19. **Saap L, Fahim S, Arsenault E, Pratt M, Pierscianowski T, Falanga V, Pedvis-Leftick A:** Contact sensitivity in patients with leg ulcerations: a North American study. *Arch Dermatol* 2004 140: 1241–1246.
20. **Scharffetter-Kochanek K, Schüller J, Meewes C, Hinrichs R, Eich D, Eming S, Wenk J, Wlaschek M:** Das chronisch venöse *Ulcus cruris*. Pathogenese und Bedeutung des aggressiven Mikromilieus. *JDDG* 2003; 1: 58–68.
21. **Schliz M, Rauterberg A, Weiß J:** Allergic contact dermatitis from hydrocolloid dressings. *Contact Dermatitis* 1996; 34: 146–147.
22. **Singhal N, Kar S, Srinivas CR, Rao SG:** Effect of allergic contact dermatitis on wound healing. *Contact Dermatitis* 1995; 32: 82–84.
23. **Tavadia S, Bianchi J, Dawe RS, Mcevoy M, Wiggins E, Hamill E, Urcelay M, Strong AMM, Douglas WS:** Allergic contact dermatitis in venous leg ulcer patients. *Contact Dermatitis* 2003; 48: 261–265.
24. **Thomas PRS, Nash GB, Dormandy JA:** White cell accumulation in dependent legs of patients with venous hypertension: A possible mechanism for trophic changes in the skin. *BMJ* 1988; 296: 1693–1695.