

Allergiediagnostik mit dem Epikutantest droht das Aus

Stellungnahme

Gemeinsame Stellungnahme zur Novellierung des Arzneimittelgesetzes der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft (DDG), der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinische Immunologie (DGAKI), der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG), des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK), der Arbeitsgemeinschaft für Berufs- und Umweltdermatologie (ABD), des Berufsverbandes Deutscher Dermatologen (BVDD), des Ärzteverbandes Deutscher Allergologen (ÄDA), der Deutschen Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin (DGAUM) und der Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie und Umweltmedizin (GPA).

Axel Schnuch (IVDK, DKG), Vera Mahler (IVDK, DKG), Peter Elsner (DDG), Sven Malte John (ABD), Michael Reusch (BVDD), Hans Merk (ÄDA), Hagen Ott (GPA), Albrecht Bufe (GPA), Bernhard Przybilla (DGAKI), Jörg Kleine-Tebbe (DGAKI), Thomas Werfel (DDG, DGAKI), Dennis Nowak (DGAUM).

Wenn sich die Absichten des Bundesministers für Gesundheit durchsetzen, wird es nach der Novellierung des Arzneimittelgesetzes in Deutschland keine Epikutantestzubereitungen mehr geben. Damit käme diese seit 100 Jahren erfolgreich eingesetzte Diagnostik komplett zum Erliegen.

Der Grund: Epikutanteste sollen in Zukunft nach der „Arzneimittel- und Wirkstoffverordnung“ (AMWHV), auch „Good Manufacturing Practice (GMP, übersetzt „Gute Herstellungspraxis“), hergestellt werden.

Hintergrund der geplanten Neuregelung ist die Tatsache, dass potenziel-

le Kontaktallergene – Güter des täglichen Bedarfs (z. B. eine Bodylotion) sowie Berufsstoffe (z. B. Kleber oder Lacke) – gemäß § 4 (5) AMG „Arzneimittel“ sind und damit in den Gültigkeitsbereich des AMG fallen. Mit einer Vielzahl von Bestimmungen des AMG, nicht nur die zur „Guten Herstellungspraxis“, sondern auch zu klinischen Studien [1], wird die Herstellung von Testallergenen der Klasse der Kontaktallergene unmöglich gemacht.

„Gute Herstellungspraxis“ auf Epikutanteste anwenden?

Bei den „Wirkstoffen“ des Epikutantests handelt es sich um potenziell allergene, niedermolekulare Stoffe, die z. B. in Kosmetika, Gummi- und Lederartikeln, Textilien, Kunst- oder Klebstoffen enthalten sind.

Diese Produkte, die sämtlich unter Nicht-GMP-Bedingungen hergestellt werden, können Kontaktallergien hervorrufen. Diese Expositionen müssen möglichst unverfälscht beim Epikutantest nachgestellt werden, um eine Allergie zu diagnostizieren. Also: Die Bodylotion, die ein Kontaktekzem hervorgerufen hat, muss genau so auch getestet werden. Deren Inhaltsstoffe *müssen* (oder sollten weitgehend) so getestet werden, wie sie in Produkten vorkommen: z. B. die Vulkanisationsbeschleuniger, die im Gummistiefel enthalten sind. Es wäre aus diagnostischen Gründen kontraproduktiv, diese Gummistoffe unter GMP-Bedingungen herzustellen und in den Epikutantest

einzubringen, da damit nicht die reale Exposition, die zur Erkrankung geführt hat, nachgestellt wird.

Ein solches Vorgehen wäre auch aus Produktsicherheitsgründen nicht angebracht, denn der Epikutantest wird weder injiziert noch oral aufgenommen, noch gelangen nennenswerte Mengen der Stoffe durch Permeation in den Organismus.

Und schließlich stehen die Inhaltsstoffe in GMP-Qualität nirgendwo zur Verfügung. Es gibt sie einfach nicht. Verlangte man entgegen jeder rationalen Erwägung GMP-Qualität, dann bedeutete dies das Ende der Epikutantestung in Deutschland.

Die bisher bestehende Ausnahmeregelung der AMWHV für Epikutanteste sollte bestehen bleiben. Der Verweis auf entsprechende EU-Richtlinien (2001/83/EG und 2011/62/EU), die in diesem Bereich die gleiche Ignoranz an den Tag legen wie die geplante Gesetzgebung, ist nicht überzeugend. Ist die Bundesrepublik Deutschland denn gezwungen, nicht nur unsinnige, sondern auch die Gesundheit gefährdende Richtlinien in nationales Recht umzusetzen?

Dieser Beitrag wurde in der Zeitschrift *Allergo Journal* 1/2012 erstpubliziert [Allergo J 2012; 21(1)].

Warum eigentlich müssen Studien mit Epikutantesten die „Clinical Trials Directive“ (CTD; [1]) beachten?

Nach dem AMG § 4 (5) AMG sowie nach der EU-Richtlinie 2001/83/EC [“article 1 (4b)“] sind „Allergene“ Arzneimittel. Weder das AMG noch die EU-Richtlinien unterscheiden aber zwischen diagnostisch und therapeutisch eingesetzten Typ-I-Allergenen (z. B. Bienengift) und Kontaktallergenen (z. B. Nickel, Gummiinhaltsstoffe). Das bedeutet, dass für Studien mit (neuen) Kontaktallergenen, z. B. einem Duftstoff, auch alle Vorgaben erfüllt werden müssen, die für andere Arzneimittel (z. B. ein Hochdruckmittel, Antibiotikum oder Krebstherapeutikum) gelten: präklinisch toxikologische Untersuchungen (etwa zur Embryotoxizität, zur Kanzerogenität), Abschluss einer Versicherung, die laut AMG § 40 (3) „für jeden Fall des Todes oder der dauernden Erwerbsunfähigkeit“ mindestens 500.000 EUR zur Verfügung stellt, die Beachtung ausufernder bürokratischer Hürden (z. B. überdimensionierte Prüfpläne, Nachweis der Qualifikation aller Studienteilnehmer als „klinischer Prüfer“).

Die Unsinnigkeit kann leicht gezeigt werden:

Die Applikation eines Allergens im Epikutantest (1-mal etwa 0,2 mg, für 48 h auf einem Hautareal von 8 mm Ø verbleibend) stellt toxikologisch kein größeres Risiko dar, als die tägliche, mengenmäßig viel größere Applikation z. B. einer Bodylotion. Trotzdem ist ein toxikologisches Gutachten erforderlich, so als ob durch die Anwendung der Bodylotion in einem Epikutantest plötzlich ein anderes Risiko vorläge als bei der üblichen Anwendung als Kosmetikum. Dies ist nicht der Fall. Es ist also ausschließlich die Anwendungsart (und nicht der „Wirkstoff“), die ein Kosmetikum oder eine Farbe zum Arzneimittel mutieren lässt.

Ein mit dem Epikutantest verbundenes Risiko schwerer Nebenwirkungen ist praktisch auszuschließen. Jedoch würde bei einem Grundpreis von 2500 EUR für die ersten 10 Patienten und 30 EUR für jeden weiteren Patienten eine klinische Studie unter Einschluss von 2000 Patienten

(die erforderliche Größe) 62.500 EUR an Versicherung kosten.

Diese vom AMG geschaffene Situation hat dazu geführt, dass seit Jahren keine Studien mit neuen, allergenverdächtigen Substanzen durchgeführt wurden. Somit wurden auch keine Anträge auf Zulassung neuer Epikutantestallergene gestellt.

Die Konsequenz ist:

- Dem Patienten, der auf ein Kosmetikum reagiert, kann „sein Allergen“ nicht mehr mitgeteilt werden. Mit „Versuch und Irrtum“ muss er für ihn verträgliche Produkte herausfinden. Was nützt eine Deklaration der Inhaltsstoffe, wenn diese nicht allergologisch überprüft werden können?
- Wenn mit einem Allergen keine epidemiologischen Studien mehr durchgeführt werden können, dann können Überwachungssysteme wie der IVDK nicht vor der Zunahme von Allergien warnen, aber auch keine Entwarnung bei einem Verdacht geben. Die zuständigen Behörden des Verbraucherschutzes (BVL, BfR) wie des Arbeitsschutzes (AGS) tapen im Dunkeln.

Es sollte deshalb geprüft werden, welche Argumente überhaupt noch dafür sprechen, den Inhaltsstoff einer Feuchtigkeitscreme oder eines Gummistiefels als „Arzneimittel“ zu betrachten – sie werden weder inhaliiert, noch injiziert, noch oral verabreicht.

Die geplante Novellierung des AMG sollte zum Anlass genommen werden, die Einstufung und Zulassung von Epikutantesten neu zu bewerten.

Korrespondenzautor

Prof. Dr. A. Schnuch
Informationsverbund Dermatologischer
Kliniken, Univ.-Hautklinik
Von Siebold Str. 3
37075 Göttingen
aschnuch@med.uni-goettingen.de

Interessenkonflikt. Keine Angaben.

Literatur

- Schnuch A, Uter W, White IR (2011) The EU clinical trials directive jeopardises consumer and occupational safety (Editorial). *Contact Dermatitis* 65:251–253

Aktuelle Ergänzung zur Stellungnahme:

Gegenüber dem ursprünglichen Referentenentwurf hat der Regierungsentwurf vom Februar dieses Jahres eine ergänzende Erläuterung aufgenommen:

„Die Gewinnung oder Herstellung von Ausgangsstoffen, die zur Wirkstoffherstellung eingesetzt werden, sind nicht von den Anforderungen der Guten Herstellungspraxis nach dem EG-GMP Leitfadens erfasst. Dies gilt auch für die Herstellung und den Vertrieb von Stoffen, die originär nicht zur Herstellung von Arzneimitteln bestimmt sind, zum Beispiel Haarfärbemittel oder Gummichemikalien. Sie fallen daher auch nicht unter den Anwendungsbereich der Verordnung“.

Damit wurde einer wesentlichen Forderung der Dermatologen und Allergologen entsprochen. Das in der Stellungnahme angesprochene Problem der klinischen Prüfungen mit Epikutantesten bleibt jedoch unverändert bestehen.

(AS 5.3.2012)

Hier steht eine Anzeige.

