

Neue Kontaktallergene für die Epikutantestung

Ein Auslaufmodell?

Zur diagnostischen Aufklärung bei Verdacht auf ein allergisches Kontaktekzem ist die Epikutantestung der Goldstandard. Blicken wir aus klinischer Sicht auf die letzte Dekade zurück, so war die regelmäßige Vorstellung neuer Kontaktallergene ein fester Bestandteil der Weiterbildung und Qualitätssicherung in der Ekzemiagnostik [1]. Die Diskussion, welche Testblöcke zur diagnostischen Abklärung erforderlich sind, wurde eher mit dem Ziel geführt, eine oft zu umfangreiche und ungezielte Diagnostik einzudämmen. Speziell im Bereich der Berufsdermatologie wurden daher Empfehlungen zum sinnvollen und ökonomischen Einsatz der Methode gegeben [10]. Von der breiten Öffentlichkeit weitestgehend unbemerkt, erleben wir aktuell jedoch dramatische Veränderungen, die das gewohnte Gefüge der Spättypdiagnostik in der Dermatologie erheblich erschüttern können. Denn tatsächlich hat die Zahl wirklich neuer Allergene, die auch zur Testung verfügbar wurden, in den letzten Jahren deutlich abgenommen und wird im Jahr 2009 gegen null gehen. Die Ursachen hierfür und die Diskussion der Frage, wie wir auch in Zukunft die Aktualität der Testallergene und die erforderliche diagnostische Breite sichern können, ist Schwerpunkt dieses Beitrags.

Klinische Bedeutung von Testblöcken

Durch die Zusammenfassung der wichtigsten Kontaktallergene in definierten

Blöcken wurde seit jeher versucht, den Untersuchern eine zeitraubende individuelle Zusammenstellung der Einzelallergene zu ersparen und gleichzeitig eine nachvollziehbare Standardisierung zu erreichen. Auch eine Reihe von methodischen Gründen spricht für die Verwendung solcher Blöcke.

Die Qualität der Methode steht und fällt mit der kontinuierlichen Überprüfung und Anpassung der Testreihen an die reale Exposition der Patienten

Der Einsatz von expositions- und berufsspezifischen Blöcken kann jedoch eine lückenlose Abdeckung der infrage kommenden Allergene nicht garantieren. Ohne fundierte Kenntnisse zum Allergenvorkommen und Berücksichtigung der individuellen Besonderheiten des Einzelfalls wird eine aussagekräftige Diagnostik allein durch mechanisches Testen von Blöcken nicht gelingen. Die zusätzliche Testung von Einzelallergenen und Eigen-substanzen kann verbleibende Lücken füllen. Doch selbst bei überdurchschnittlichem Kenntnisstand und Engagement des Untersuchers steht und fällt die Qualität der Methode mit der kontinuierlichen Überprüfung und Anpassung der Testreihen an die reale Exposition der Patienten. Selbst Experten können nicht fortlaufend die Zusammenstellung der Blöcke in der täglichen Routine hinterfragen, Qualitätsmängel korrigieren und durch individuell hergestellte Allergene Lücken auffüllen.

Die aktuelle Bedeutung der etablierten Allergene kann durch Analysen zur Verbreitung auf dem Markt [2] und epidemiologische Untersuchungen [13] gesichert werden. Hinweise auf neue Kontaktallergene finden sich in der wissenschaftlichen Literatur in Form von Fallberichten und kleinen experimentellen Testserien. Für den wissenschaftlich aktiven Untersucher bieten diese Daten bereits wertvolle Hilfen für die Aufklärung von Einzelfällen. In der klinischen Praxis ist die Testung jedoch nur mit kommerziell angebotenen Testsubstanzen möglich. Die flächendeckende Diagnostik in dermatologischen Praxen und Kliniken ist elementar von diesem kommerziellen Angebot abhängig. Und genau dieser Transfer von wissenschaftlichen Daten zu neuen Allergenen im allgemein verfügbaren Angebot ist zukünftig gefährdet.

Wie erfolgt die Aktualisierung?

In unserem Land ist dies die Aufgabe der Deutsche Kontaktallergie-Gruppe, die seit zwei Jahrzehnten vorhandene Allergene bewertet, neue Substanzen auf ihre Relevanz überprüft, Konzentrationen festlegt und epidemiologische Daten sammelt. In den letzten Jahren wurden durch systematische epidemiologische Untersuchungen in enger Zusammenarbeit mit dem Informationsverbund Dermatologischer Kliniken (IVDK) wichtige Bereiche auf potenzielle neue Allergene überprüft und die Ergebnisse für kommerzielle Testpräparationen verfügbar gemacht. Herauszuheben sind die Arbeiten zu den deklarationspflichtigen Duftstoffen [9], neuen All-

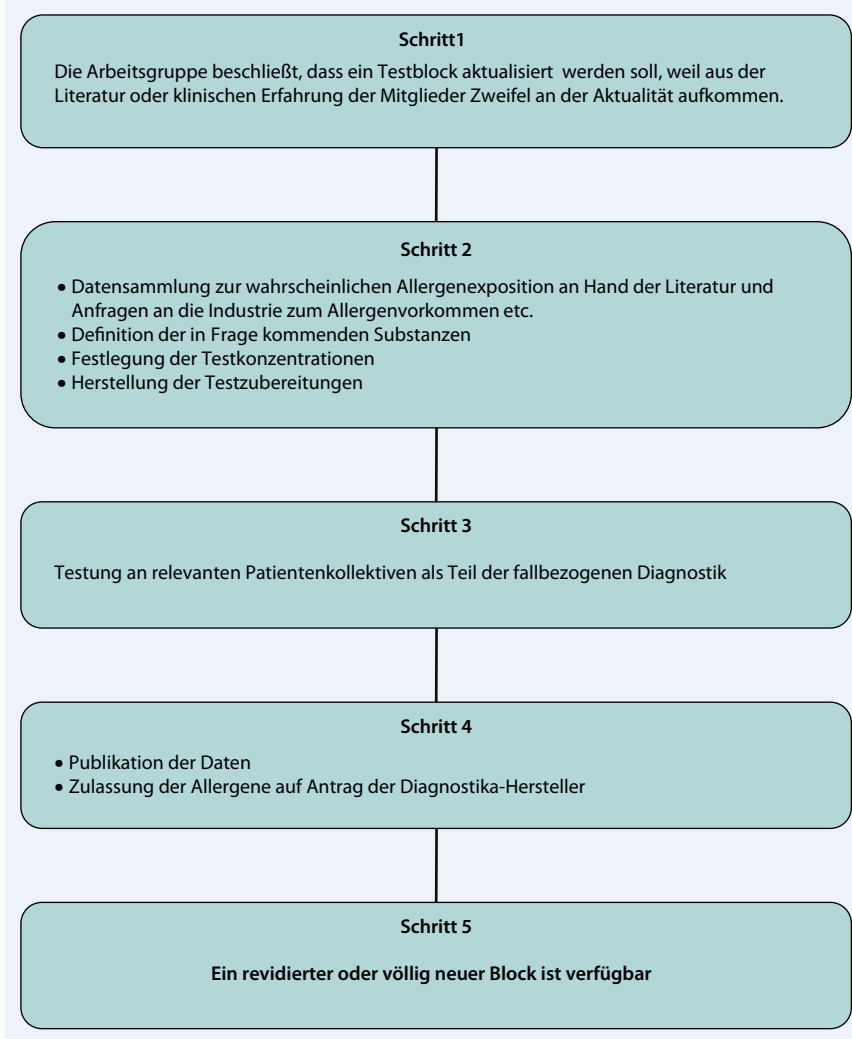


Abb. 1 ▲ Schematischer Ablauf der bisher üblichen Aktualisierung eines Testblocks

ergehen in Kühlschmierstoffen [4] und Epoxidharzsystemen [5]. Auch die Einführung einer Irritationskontrolle mit Natriumlaurylsulfat war ein wichtiger Beitrag zur Qualitätssicherung [7].

Der typische Ablauf dieses Prozesses wird in der **Abb. 1** dargestellt. Die wesentlichen Daten wurden bisher durch Auswertung klinischer Testungen gewonnen, in die neue Allergene oder Modifikationen zu Testkonzentrationen integriert wurden. Die gewonnenen Daten wurden dann von den Allergenherstellern übernommen und auf dieser Basis auch eine Zulassung als Arzneimittel erreicht. Diese vom Gesetzgeber geforderte Zulassung eines Testallergens als Arzneimittel ist jedoch für die Weiterentwicklung der Epikutantestung zu einem gewaltigen Problem geworden.

Epikutantestallergene sind Arzneimittel

Nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) sind Substanzen, die am Menschen als Testallergene angewendet werden, Arzneimittel, für die theoretisch die gleichen Grundsätze wie für Therapeutika gelten (http://bundesrecht.juris.de/bundesrecht/amg_1976/gesamt.pdf). Zur Testung dürfen daher nur zugelassene Allergene verwendet werden, andernfalls gerät der/die Untersucher/in in eine rechtliche Grauzone. Ausnahmen sind nur für individuell hergestellte Allergene, z. B. Eigensubstanzen der Patienten vorgesehen. Die Hersteller der Allergene müssen sich dem Arzneimittelgesetz jedoch uneingeschränkt stellen. Bis September 2008 konnte im Rahmen einer Übergangsfrist eine nachträgliche Zulassung der teilweise

seit vielen Jahren verwendeten Allergene erfolgen. Nach dieser Übergangsfrist fordert die derzeit gültige Fassung des Arzneimittelgesetzes Zulassungsstudien und die Beachtung aller Formalitäten analog zu echten Medikamenten. Nach diesen Kriterien wäre eine Zulassung der Allergene aus den oben genannten Beispielen nicht mehr möglich gewesen, da die zugrunde liegenden Studien (Schritt 3 der **Abb. 1**) die Vorgaben des AMG nicht erfüllen. Im Ergebnis führt dies zu einer vollständigen Blockade der Weiterentwicklung der Epikutantestung, wenn es nicht gelingt, den erheblichen Aufwand dieser Zulassungsstudien zu bewältigen.

Problematik einer AMG-konformen Zulassungsstudie für Kontaktallergene

Zulassungsstudien nach den Kriterien des AMG erzeugen hohe Kosten, die für Pharmaka als Teil der Entwicklungskosten über den Preis finanziert werden. Eine solche Finanzierung kann es für Epikutantestsubstanzen nicht geben, da höhere Preise für neue Allergene am Markt nicht durchgesetzt werden können. Eine kostendeckende Unterstützung von Zulassungsstudien durch die Diagnostikahersteller findet daher nicht statt. Öffentliche Fördermittel werden für diesen Zweck nicht ausgeschrieben und auch universitäre Eigenmittel stehen nur in sehr begrenztem Umfang zur Verfügung. Der administrative Aufwand der Studiendurchführung ist ebenfalls nicht zu unterschätzen. Während Pharmastudien die benötigte Arbeitsleistung einkaufen können, wird der Mehraufwand für AMG-Studien zu Kontaktallergenen auf den Schultern der DKG-Mitglieder lasten und einen erheblichen Teil der verfügbaren Zeit für wissenschaftliches Arbeiten verbrauchen.

Es besteht also Handlungsbedarf, da die dermatologische Ekzemplagnostik sonst stagniert und sich eine immer größere Kluft zwischen wissenschaftlichen Erkenntnissen und deren praktischer Nutzbarmachung im klinischen Alltag auftut.

Lösungsstrategien

Die inhaltliche Begründung für den Status einer Epikutantestsubstanz als vollwertiges Arzneimittel kann sicherlich unter vielen Aspekten kritisch hinterfragt werden. Die Forderung, durch eine Gesetzesänderung die Verhältnismäßigkeit zwischen dem Aufwand für die Zulassung und den tatsächlichen Risiken dieser Studien herzustellen, ist berechtigt. Da Änderungen rechtlicher Grundlagen aber langwierig sind, lässt sich das Problem auf dieser Ebene sicherlich mittelfristig nicht lösen.

Realistischer ist hingegen eine maximale Reduktion der Anforderungen an solche Studien auf der Ebene der Ausführung. Gelingt es, einen Kompromiss zu finden, der die minimalen Risiken von Studien mit Epikutantestsubstanzen abbildet, ohne die Kernpunkte des AMG zu missachten, so würden möglicherweise Rahmenbedingungen geschaffen, die es erlauben, die wichtigsten Fragestellungen auch zu bearbeiten.

Gelingt dies nicht, so werden sicherlich auch zukünftig in begrenztem Maße Daten zu neuen Allergenen aus der anamnesebezogenen individuellen Diagnostik abgeleitet. Auch ein Ausbau der Testung patienteneigener Substanzen wird sich hieraus ergeben. Alle diese potenziellen neuen Erkenntnisse finden jedoch keinen Eingang mehr in die flächendeckende Patientenversorgung, sondern können nur von speziellen Zentren genutzt werden, die den Material- und Zeitaufwand für individuelle Testzubereitungen in größerem Maßstab leisten können.

Neue Kontaktallergene

Unabhängig von diesen Problemen läuft der wissenschaftliche Erkenntnisgewinn weiter.

Betrachtet man die aktuelle Literatur, so finden sich durchaus Beispiele für Allergene, die als kommerziell verfügbare Testsubstanz diagnostische Lücken füllen würden (■ **Tab. 1**). Aus den Erfahrungen zur klinischen Bedeutung bestimmter Stoffgruppen und der Dynamik ihrer Verbreitung in Kontaktstoffen des Alltags und der Arbeitswelt lassen sich Bereiche identifizieren, die eine kon-

Hautarzt 2008 DOI 10.1007/s00105-008-1645-5
© Springer Medizin Verlag 2008

D. Becker

Neue Kontaktallergene für die Epikutantestung. Ein Auslaufmodell?

Zusammenfassung

Um eine aussagekräftige Diagnostik des allergischen Kontaktekzems zu sichern, müssen die Epikutantestblöcke an die tatsächliche Exposition stetig angepasst werden. Diese Aufgabe wird von der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe geleistet. Die Bedingungen für epidemiologische Studien mit Kontaktallergenen haben sich nach der Novellierung des Arzneimittelgesetzes jedoch erheblich verschärft, da diese therapeutischen Arzneimitteln gleichgestellt sind. Der Transfer wissenschaftlicher Erkenntnisse über neue Allergene in die Praxis und ihre Zulassung als Allergene für die klinische Diagnostik werden hierdurch im Endergebnis unterbunden. Es werden Beispiele für neue Allergene genannt, die in die Diagnostik integriert werden

müssen, und Strategien erörtert, wie die Hürden des Arzneimittelgesetzes überwunden werden können. Der Beitrag geht auch auf die Auswirkungen der Liquidation des Epikutantests im aktuell gültigen Einheitlichen Bewertungsmaßstab ein. Durch die Abkoppelung des Entgelts vom Umfang der Testung wird eine zunehmende Reduktion der diagnostischen Tiefe beobachtet. Dieser Trend kann in Zukunft erhebliche Auswirkungen auf die Qualitätssicherung der Epikutantestung in der Dermatologie haben.

Schlüsselwörter

Kontaktallergene · Epikutantestung · Arzneimittelgesetz · Deutsche Kontaktallergie-Gruppe · Einheitlicher Bewertungsmaßstab

New contact allergens for patch testing. A phase-out-model?

Abstract

To insure the quality in diagnosis of allergic contact dermatitis, patch test series need to be continuously actualized. This work is done by the German Contact Dermatitis Research Group. The regulations for epidemiologic studies in patch testing have been sharpened by the recent revision of the German Drug Registration and Administration Act which defines patch test allergens to be equivalent to medications. As a result of this, the transfer of scientific data on new contact sensitizers into practice and their registration as medicines for use in patch testing are blocked. Examples for potentially relevant new sensitizers, which should be made available for routine patch testing and strategies to handle the requirements of the Drug Registration

and Administration Act are discussed. In addition, the consequences of the present regulation of payment for patch testing by the German Uniform Value Scale are presented. The disconnection of the total fee for the diagnosis of allergic contact dermatitis from the number of patch tests leads to a reduced depth of diagnostic approach. In future, this may become a serious threat for the quality of patch testing in dermatology.

Keywords

Contact allergens · Patch testing · Drug Registration and Administration Act · German Contact Dermatitis Research Group · German Uniform Value Scale

Tab. 1 Beispiele für potenziell bedeutsame neue Allergene

Allergen	Exposition	Bedeutung
Polyfunktionales Aziridin	Zwei-Komponenten-Harze (Polyurethane oder Acrylate) Farben, Druckfarben, Primer, Lacke	Starkes Allergen, wahrscheinlich unterdiagnostiziert [6]
Poly(adipic acid-co-1,2-propylene glycol); di-(n-octyl) tin-bis(2-ethylhexylmaleate)	Vinylhandschuhe	Mögliche Ursache einer Kontaktallergie gegen Vinylmaterialien [12]
Natriumtetrachloropalladat	Palladium und seine Legierungen	Besser geeignet zum Nachweis einer Palladiumallergie [8]

tinuierliche Überwachung erfordern. Besonders herauszuheben sind hierbei die Duftstoffallergene. Durch die Deklarationspflicht für die 26 wichtigsten Allergene ist zu befürchten, dass die Hersteller auf andere Substanzen ausweichen, die bisher nicht zur Testung zur Verfügung stehen. Auch die Haarfarbenallergene, deren Sensibilisierungsspektrum schon seit Jahren nicht mehr systematisch überprüft wurde, obwohl sich die Hinweise auf eine Reihe neuer potenzieller Allergene häufen [11], erfordern eine Studie. Ähnlich dynamisch präsentiert sich auch das Expositionsspektrum der Acrylate und Methacrylate sowie Epoxidharzsysteme. Kontaktallergien gegen Kunststoffmonomere können durch Arbeitstofftestungen nur mit Einschränkungen abgeklärt werden, da aufgrund der Produkteigenschaften Sicherheitsaspekte beachtet werden müssen [3] und daher vorzugsweise auf geprüfte Einzelallergene zurückgegriffen wird. Wenn jedoch die verfügbaren und zugelassenen Substanzen das Allergenspektrum über Kreuzreaktionen nicht abdecken, können offensichtlich vorliegende Kontaktallergien nicht mehr eindeutig nachgewiesen werden.

Drohende Verarmung der Diagnostik durch den aktuellen EBM

Eine weitere Gefahr für die Qualität der flächendeckenden Ekzemediagnostik ist leider hausgemacht. Der aktuell gültige Einheitliche Bewertungsmaßstab (EBM) hat den Umfang der Epikutantestung aus wirtschaftlicher Sicht in den Hintergrund treten lassen. Nicht mehr die Zahl der Testungen bestimmt die Höhe der Liquidation, sondern die Durchführung einer Testung an sich, unabhängig von der Zahl der

getesteten Substanzen (<http://www.kbv.de/ebm2008/EBMGesamt.htm>). Die Mitglieder der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe sehen mit Sorge, dass einige Praxen ihr Testspektrum tatsächlich erheblich reduziert haben. Fragestellungen, die vor wenigen Jahren noch selbstverständlich in der Praxis bearbeitet wurden, werden nun verstärkt an Zentren verwiesen. Dies birgt die große Gefahr diagnostischer Lücken, die v. a. bei Berufsekzemen weitreichende Folgen haben können. Bisher gibt es keine systematische Untersuchung oder Umfrage in dermatologischen Praxen und Kliniken, die harte Daten zu diesem Trend liefern könnte. Nicht abschätzbar ist auch das Risiko, dass bestimmte Allergene und sogar ganze Blöcke mangels Nachfrage von den Diagnostikherstellern vom Markt genommen werden. Dies wäre eine nicht umkehrbare Verarmung der Diagnostik. Damit wäre nicht nur die Fortentwicklung der Epikutantestung durch die Anforderungen des AMG gefährdet, die Dermatologie würde sogar im Bestand der etablierten Testallergene Einbußen erleben.

Fazit für die Praxis

Dieser Beitrag soll keinen unangemessenen Pessimismus verbreiten. Er soll vielmehr Probleme und Gefahren zu einem Zeitpunkt aufzeigen, der den Entscheidungsträgern und v. a. allen betroffenen Dermatologinnen und Dermatologen noch Handlungsspielraum lässt. Abwarten im Vertrauen auf sich selbst regulierende Prozesse wird uns in jedem Fall nicht vor den bereits absehbaren Konsequenzen schützen können.

Korrespondenzadresse

PD Dr. D. Becker

Hautklinik der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz

Langenbeckstraße 1, 55101 Mainz

becker@hautklinik.klinik.uni-mainz.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Aberer W, Schuster CH, Kränke B (2004) Neue Kontaktallergene: eine kurze Literaturübersicht. *Allergologie* 27:333–340
2. Buckley DA (2007) Fragrance ingredient labelling in products on sale in the U.K. *Br J Dermatol* 157:295–300
3. de Groot AC (2008) Patch testing. *acdegroot publishing, Wapserveen*, pp 1–455
4. Geier J, Lessmann H, Dickel H et al (2004) Patch test results with the metalworking fluid series of the German Contact Dermatitis Research Group (DKG). *Contact Dermatitis* 51:118–130
5. Geier J, Lessmann H, Hillen U et al (2004) An attempt to improve diagnostics of contact allergy due to epoxy resin systems. First results of the multicentre study EPOX 2002. *Contact Dermatitis* 51:263–272
6. Ingram JR, Hughes TM, Stone NM (2008) Occupational allergic contact dermatitis to polyfunctional aziridine crosslinker in a „tufter“. *Contact Dermatitis* 58:172–173
7. Löffler H, Becker D, Brasch J et al (2005) Simultaneous sodium lauryl sulphate testing improves the diagnostic validity of allergic patch tests. Results from a prospective multicentre study of the German Contact Dermatitis Research Group (Deutsche Kontaktallergie-Gruppe, DKG). *Br J Dermatol* 152:709–719
8. Muris J, Kleverlaan CJ, Feilzer AJ, Rustemeyer T (2008) Sodium tetrachloropalladate (Na₂[PdCl₄]) as an improved test salt for palladium allergy patch testing. *Contact Dermatitis* 58:42–46
9. Schnuch A, Uter W, Geier J et al (2007) Sensitization to 26 fragrances to be labelled according to current European regulation. Results of the IVDK and review of the literature. *Contact Dermatitis* 57:1–10
10. Schwanitz HJ, John SM, Brandenburg S (2003) Empfehlungen für die Diagnostik von Berufskrankheiten nach BK 5101 In: Korting HC, Callies R, Reusch M (Hrsg) *Dermatologische Qualitätssicherung. Leitlinien und Empfehlungen*, 3. Aufl. Zuckschwerdt, München Wien, S 317–341
11. Søsted H, Basketter DA, Estrada E et al (2004) Ranking of hair dye substances according to predicted sensitization potency: quantitative structure-activity relationships. *Contact Dermatitis* 51:241–254
12. Ueno M, Adachi A, Horikawa T et al (2007) Allergic contact dermatitis caused by poly(adipic acid-co-1,2-propylene glycol) and di-(n-octyl) tin-bis(2-ethylhexylmaleate) in vinyl chloride gloves. *Contact Dermatitis* 57:349–351
13. Uter W, Johansen JD, Orton DI et al (2005) Clinical update on contact allergy. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 5:429–436