

Symposium der GD-Fachgruppe Sicherheitsbewertung und Verkehrsfähigkeit:  
Hautsensibilisierung und -irritation – Regulatorische Anforderungen und  
Teststrategien

## Klinische Ansätze zur Prüfung auf Hautirritation und -sensibilisierung bei Arzneimitteln

*Prof. Dr. med. Bernhardt Sachs  
Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Berlin*

Bei kutan applizierten Dermatika sind klinische Studien zur Prüfung auf Hautirritation und -sensibilisierung am Menschen vor der Zulassung des Arzneimittels deshalb von Bedeutung, da Unsicherheiten bei der Extrapolierung von Tierdaten auf den Menschen bestehen (Belum 2012) und das Auftreten unerwünschter Arzneimittelwirkungen, wiez.B. Kontaktekzemen, soweit wie möglich vermieden werden soll.

Genaue epidemiologische Daten über die Häufigkeit des irritativen Kontaktekzems zu erhalten, ist schwierig, da in Studien oft nicht zwischen allergischer und irritativer Kontaktdermatitis unterschieden wird (Löffler 2000). Die Häufigkeit des allergischen Kontaktekzems (unabhängig von dem Auslöser) wird in der Literatur orientierend mit der Häufigkeit des Diabetes mellitus verglichen (Brasch 2014). Der pathophysiologische Unterschied zwischen dem irritativen und dem allergischen Kontaktekzem besteht darin, dass einer Irritation keine spezifische Immunreaktion zugrunde liegt, während eine allergische Reaktion eine spezifische immunologische Reaktion darstellt. Diese Unterscheidung ist insofern von Bedeutung, da sich bestimmte Testverfahren an diesen Prinzipien orientieren.

In der Literatur sind eine Vielzahl unterschiedlicher Testverfahren zur Prüfung auf Hautirritation und -sensibilisierung am Menschen beschrieben, von denen viele auch im Zusammenhang mit der Testung von Kosmetika genannt werden. Die Testverfahren lassen sich prinzipiell in Bezug auf die Intention differenzieren, also z. B. dem Nachweis der Verträglichkeit (fehlende Irritation) versus dem Nachweis der fehlenden Sensibilisierung. Die Testungen zum Nachweis der Verträglichkeit lassen sich wiederum in Bezug auf ihr Testdesign in offene (z.B. der Repeated Open Application Test) und okklusive Testungen (z. B. okklusiver Patch-Test) unterscheiden. Weiterhin kann nach der Applikationshäufigkeit bzw. -dauer differenziert werden (z.B. single versus cumulative application). In regulatorischen Guidance-Dokumenten zur Arzneimittelzulassung finden sich Hinweise in Bezug auf das Design anzuwendender Testverfahren, so dass darauf basierend im Weiteren auf zwei Testverfahren fokussiert wird, den Cumulative Irritant Patch Test und den Human Repeated Insult Patch Test.

Das Grundprinzip des Cumulative Irritant Patch Test besteht in einer okklusiven Aufbringung der Testkammern mit dem Testarzneimittel auf dem Rücken von gesunden Probanden, gefolgt von einer Ablesung anhand eines Scores und Neuansbringung der Testkammern am Folgetag. Dieses Prinzip wird über drei Wochen fortgeführt, wobei an den Wochenenden keine Ablesung erfolgt. In



der Literatur sind verschiedene Variationen dieses Testprinzips beschrieben.

Die Intention des Human Repeated Insult Patch Test ist nicht die Auslösung einer Sensibilisierung, sondern der Nachweis einer fehlenden Auslösung einer Sensibilisierung. Das Grundprinzip entspricht dem Cumulative Irritant Patch Test, nur dass nach den drei Applikationswochen eine 2-wöchige Ruhephase folgt, auf die dann eine 2-tägige Challenge-Phase folgt. Der Human Repeated Insult Patch Test wird in der Literatur allerdings als ethisch schwierig beschrieben, da bleibende Sensibilisierungen dokumentiert wurden. Auch wird seine wissenschaftliche Aussagekraft als beschränkt dargestellt, da der Nachweis der Auslösung einer Sensibilisierung mit der Anzahl der eingeschlossenen Probanden oft statistisch nicht sicher oder nur eingeschränkt erbracht werden kann und möglicherweise „empfindliche“ Patienten nicht unter den Probanden sind. Daher wird in der Literatur ein sehr restriktiver Einsatz dieses Testes gefordert.

### Literatur

Belum VR et al. Identification of skin irritants and allergens by in vivo and in vitro methods. In: T. Rustemeyer, P. Elsner, S.M. John & H.I. Maibach (eds); *Kanerva's Occupational Dermatology*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2012.

Brasch J et al. Leitlinie Kontaktekzem. *Allergo J Int* 2014;23:126.

Löffler H et al. Die irritative Kontaktdermatitis. *Hautarzt* 2000;51:203-18.

