

# Zugelassene Fertigallergenlösungen zur Intrakutantestung werden in Deutschland bald nicht mehr verfügbar sein

Die allergologischen Lehrbücher müssen neu geschrieben werden

L. Klimek<sup>1</sup>, T. Werfel<sup>2</sup>, C. Vogelberg<sup>3</sup> und K. Jung<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Zentrum für Rhinologie und Allergologie, Wiesbaden; <sup>2</sup>Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA), <sup>3</sup>Abteilung Immundermatologie und experimentelle Allergologie, Klinik für Dermatologie, Allergologie und Venerologie, Hannover;

Deutsche Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie (DGAKI),

<sup>3</sup>Klinik und Poliklinik für Kinder- und Jugendmedizin, Universitäts AllergieCentrum (UAC) Dresden; <sup>4</sup>Gesellschaft für Pädiatrische Allergologie (GPA),

<sup>4</sup>Gemeinschaftspraxis für Dermatologie, Immunologie, Allergologie, Erfurt; <sup>4</sup>Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA)

## Schlüsselwörter

Intrakutantestung – allergische Rhinitis – diagnostische Testallergene – Allergenprodukte – Zulassungsverfahren

## Key words

intracutaneous testing – allergic rhinitis – diagnostic test allergens – allergen products – marketing authorization

**Zugelassene Fertigallergenlösungen zur Intrakutantestung werden in Deutschland bald nicht mehr verfügbar sein. Die allergologischen Lehrbücher müssen neu geschrieben werden**

**Hintergrund:** Der Intrakutantest ist neben dem Prick-Test das wichtigste Hauttestverfahren zum Nachweis von Typ-1-Allergien. Mit der Umsetzung von europäischen Richtlinien in nationales Recht sind Testlösungen für die Allergiediagnostik auch in Deutschland (wie in anderen europäischen Ländern) Arzneimittel im Sinne des Arzneimittelgesetzes (AMG) und bedürfen daher einer Zulassung als Voraussetzung für den Vertrieb in Deutschland. Der hohe Aufwand für den Erwerb und Erhalt dieser Zulassungen, welcher nicht durch eine entsprechende Kostenerstattung widerspiegelt wird, hat dazu geführt, dass seit mehr als 20 Jahren in Deutschland keine Allergenlösung zur Intrakutantestung als Fertigarzneimittel mehr neu zugelassen wurde. Vielmehr haben die meisten Hersteller ihre bereits erteilten Zulassungen für Intrakutantestlösungen von sich aus zurückgezogen. Kürzlich hat nun auch der letzte verbliebene Hersteller von Fertigarzneimitteln zur Intrakutantestung angekündigt, dass er diese zukünftig nicht mehr herstellen und vertreiben wird und seine Zulassungen zurückgegeben. **Methode:** Recherche der aktuellen europäischen und deutschen Gesetzgebung. Selektive Literaturrecherche in Medline, Einbeziehung nationaler und internationaler Leitlinien und Cochrane-Metaanalysen, Zulassungsangaben auf der Homepage des Paul-Ehrlich-Instituts (www.

pei.de) und im Bundesanzeiger. **Ergebnisse:** Mit Datum 31.01.2015 bestanden laut Angaben auf www.pei.de noch Zulassungen für Fertigarzneimittel zur Intrakutantestung für 6 Gräser-/Getreide-/Kräuterpollen, 7 Baumpollen, 10 Nahrungsmittelallergene, 12 Schimmelpilze und Hefen und 2 Pilzmischungen, 5 Hausstaub- und Vorratsmilben und 5 Tierepithelien/Tierhaare von nur noch einer Firma. Die Zulassungen waren erteilt worden zwischen dem 16.03.1987 und dem 17.01.1992. Neuere Zulassungen existieren nicht. Nach Informationen des Paul-Ehrlich-Instituts hat der Zulassungsinhaber im September 2014 diese Zulassungen zurückgegeben. Die Bekanntgabe im Bundesanzeiger, somit das Erlöschen der Zulassung und die nachfolgende Aktualisierung auf der PEI-Homepage, dürfte in Kürze erfolgen. **Schlussfolgerungen:** Die europäische Gesetzgebung und die hiermit verbundenen Kostensteigerungen in der Herstellung und Zulassungserhalt haben schon heute bei vielen Anbietern zur Rückgabe ihrer Zulassungen für diagnostische Testallergene geführt. Im September 2014 gab nun auch der letzte verbliebene Hersteller von zugelassenen Intrakutantestallergenen seine Zulassung zurück. Die betroffenen Arzneimittel dürfen dann noch 2 Jahre, beginnend mit dem auf die Bekanntmachung des Erlöschens folgenden 1. Januar oder 1. Juli in den Verkehr gebracht werden (§ 31 (4) AMG). Danach wird es keine zugelassenen Intrakutantests mehr geben (sofern keine neuen Produkte zugelassen werden sollten). Sollten die angekündigten Einschränkungen des Allergen-Port-

In Abstimmung mit den Autoren zeitgleiche Publikation im Allergo Journal

folios umgesetzt werden, sind durch Wegfall des ICT erhebliche Probleme in der Versorgung allergiekranker Patienten in Deutschland vorhersehbar. Zudem dürfte es beispiellos in der modernen Medizin sein, dass ein seit Jahrzehnten etabliertes diagnostisches Verfahren zu verschwinden droht, nur weil auf einen Schlag sämtliche hierzu erforderlichen Diagnostiksubstanzen vom Markt verschwinden. Der Erhalt von Intrakutantallergenen für die Routinediagnostik ist an einen ausreichenden Absatz von Testallergenen zu einem angemessenen Preis gebunden. Für Pricktestallergene ist die Situation weniger dramatisch, jedoch wird auch hier das angebotene Portfolio zunehmend eingeschränkt. Einen Ausweg aus dieser Problematik sehen die Autoren nur in der Aufnahme von Diagnostikallergenen (Testlösungen für Prick-, Intrakutan- und Provokationstestungen sowie Epikutantestmaterialien) in die regionalen Sprechstundenbedarfsvereinbarungen.

**Authorized diagnostic test allergens for intracutaneous testing are no longer available in Germany. Allergological textbooks need to be rewritten**

**Background:** In patients with allergic rhinitis (AR), skin tests like prick and intracutaneous tests (ICT) are the standard procedures to evaluate the clinical response of the patient to allergens. Current guidelines and textbook authors recommend the intracutaneous test due to its higher sensitivity, for testing of weak sensitizers and for the elucidation of late or delayed reactions. Legislation within the European Union (EU) defines allergens used for diagnostic tests like ICT to be medicinal products according to Directive 2001/83 EC. In consequence, allergens used for diagnostic purposes need registration and marketing authorization by national authorities. The high expenditures for acquisition and maintenance of these authorizations lead to the fact, that for more than 20 years in Germany no new finished products for ICT have been authorized. Rather, most manufacturers have withdrawn their current authorizations for ICT by itself. Recently now, the last remaining manufacturer of prefabricated authorized ICT-allergen solutions has announced, that he will no longer manufacture and sell these in the future. **Methods:** Recherche of the European and German legislation and drug laws. Selective literature scan in Medline, inclusion of national and international guidelines and Cochrane metaanalyses, information on authorizations at the homepage of the Paul Ehrlich Institute ([www.pei.de](http://www.pei.de)) and in the Bundesanzeiger. **Results:** Dating January 31, 2015, authoriza-

tions for prefabricated allergens for intracutaneous testing existed for 6 grasses/cereals/weed pollen extracts, 7 tree pollen extracts, 10 food allergens, 12 moulds and yeasts allergen extracts and 2 mixed mould extracts, 5 allergen extracts of house dust and storage mites and 5 allergen extracts from animal dander and epithelia from only one company according to information passed on [www.pei.de](http://www.pei.de). The approvals were issued between March 16, 1987 and January 17, 1992. Recent approvals did not exist. **Conclusions:** After a transition period, regulations of EU Directives are to be implemented in national law by all member states. It can be expected, that most countries will enforce their rules within the next years. This development has a tremendous impact on the availability of diagnostic allergens for ICT.

## Einleitung

Die häufigsten IgE-vermittelten allergischen Erkrankungen vom Typ 1 (Soforttyp-Allergien) sind die allergische Rhinokonjunktivitis, das allergische Asthma bronchiale, Nahrungsmittelallergien, Insektengiftallergien und anaphylaktische Reaktionen. Ursächlich sind oft Allergien gegen Pollen, Milben, Tierepithelien, Nahrungsmittel, Naturlatex, Insektengifte und Arzneistoffe. Die Diagnostik basiert auf Anamnese, klinischer Untersuchung, Hauttests, Nachweis spezifischer IgE-Antikörper im Serum und Provokationstests [1].

Vor allem für Allergien gegen ubiquitäre Aeroallergene konnte in den letzten Jahrzehnten eine zahlenmäßige Zunahme in den meisten industrialisierten Ländern gut dokumentiert werden [2, 3, 4, 5, 6]. Die Allergikerkarriere beginnt häufig in der Kindheit mit atopischer Dermatitis und Nahrungsmittelallergie, später folgen allergisches Asthma und allergische Rhinokonjunktivitis [7].

Die allergische Rhinokonjunktivitis (AR) ist hierbei die am weitesten verbreitete allergische Erkrankung [7, 8]. Weltweit liegt die Prävalenz für selbst berichtete Rhinitis-Symptome bei Jugendlichen im Bereich von 3,2 – 66% mit einem Median bei ca. 25% [5, 6, 8].

Bei 13 – 24% der Erwachsenen in Deutschland wurde bereits einmal die Diagnose „Heuschnupfen“ (pollenbedingte saisonale oder intermittierende AR) gestellt und 16 – 36% der deutschen Erwachsenen zeigen

eine Sensibilisierung gegen Inhalationsallergene [9].

Unterschieden wird zwischen intermittierender (< 4 Wochen/Jahr) und persistierender (> 4 Wochen/Jahr) Symptomatik einer allergischen Rhinokonjunktivitis [5]. Eine moderate bis schwere Ausprägung der Symptomatik wird diagnostiziert, wenn Naselaufen, behinderte Nasenatmung und Augensymptome unbehandelte Patienten in ihren täglichen Aktivitäten und/oder im Nachtschlaf beeinträchtigen.

Die Allergiebehandlung zielt auf Symptombehandlung und Verhinderung der Krankheitsprogression. Letzteres Ziel kann derzeit einzig mit der allergenspezifischen Immuntherapie (AIT, SIT) als einer an den immunologischen Ursachen der allergischen Erkrankungen orientierten Behandlung erreicht werden, die somit Symptome und Medikamentenverbrauch reduzieren, krankheitsmodifizierend wirken und der natürlicherweise oft gegebenen Krankheitsprogression und Ausweitung des Allergenspektrums entgegenwirken kann [10, 11, 12, 13].

Allergien werden jedoch leider häufig zu spät und nicht ausreichend therapiert und verursachen hierdurch in großem Umfang vermeidbare Folgeerkrankungen mit hohen Sekundärkosten [14, 15, 16]. Diese werden je nach Kalkulationsgrundlage auf 36,7 – 385,1 Mrd. Euro/Jahr in Europa geschätzt [15]. Fortgeschrittene Erkrankungen sind mit höheren Behandlungskosten verbunden [17].

In einer vom Ärzteverband Deutscher Allergologen (AeDA) in Auftrag gegebenen Versorgungsstudie unter Leitung von Prof. Dr. Jürgen Wasem vom Lehrstuhl für Medizinmanagement der Universität Duisburg-Essen hat ein Autorenteam über 40 Millionen Versichertendatensätze der gesetzlichen Krankenversicherung im Hinblick auf das Auftreten allergologischer Erkrankungen und auf die Verordnung spezifischer Immuntherapien systematisch ausgewertet [18]. Lediglich 7% der Patienten mit einer allergischen Rhinitis und nur 5% der Patienten mit einem allergischen Asthma bronchiale erhielten eine spezifische Immuntherapie [18]. Die Zahl der Arztpraxen, die überhaupt allergologische Leistungen erbringen, ist innerhalb von 4 Jahren bei allergischer Rhinitis um 31% und bei allergischem Asthma

um 27% gesunken. Am stärksten zogen sich nach diesen Daten Fachärzte für Allgemeinmedizin aus der Allergologie zurück (minus 50%), gefolgt von Internisten (minus 43%).

Die allergologischen Verbände AeDA, GPA und DGAKI interpretieren diese Resultate als dramatische Unterversorgung von Allergikern in Deutschland. Vor diesem Hintergrund sind die nachfolgend dargestellten Entwicklungen in der Allergologie auf der Grundlage der europäischen Gesetzgebung als besorgniserregend anzusehen. Hierdurch droht nun ein neues, verheerendes Problem für die allergologische Diagnostik und somit für die Versorgung der Patienten.

### **Allergologische In-vivo-Diagnostik: Intrakutantest in Not**

Der Intrakutantest ist neben dem Prick-Test das wichtigste Hauttestverfahren zum Nachweis von Typ-1-Allergien. Der bedingt durch gesetzliche Auflagen (siehe unten) erheblich gestiegene Aufwand für den Erhalt der Zulassungen für diagnostische Hauttest-Allergene hat in den vergangenen Jahren zum Verlust von ca. der Hälfte aller zugelassenen Testallergene geführt. Europaweit bestehen Befürchtungen, dass die In-vivo-Allergiediagnostik aufgrund der geänderten gesetzlichen Bestimmung verloren gehen könnte [19].

Die für Intrakutantestungen zugelassenen Extrakte sind hiervon in besonderem Maße betroffen.

In diesen Tagen kündigte nun die letzte verbliebene Firma, die noch zugelassene Fertigarzneimittel zur Intrakutantestung anbietet (gemäß [www.pei.de](http://www.pei.de)), an, diese in Kürze nicht mehr herzustellen und auszuliefern.

Somit droht der Intrakutantestung in der Routinediagnostik des klinischen Allergologen das Aus. Seit Jahrzehnten bestehender Konsens über die Bedeutung dieses Tests für die Diagnostik allergologischer Patienten wäre somit wertlos. Die allergologischen Lehrbücher müssten in diesem Falle neu geschrieben werden.

### **Hauttestungen**

Hauttests bilden nach der Anamnese die Grundlage der allergologischen Diagnostik

und sind schnell und relativ kostengünstig durchzuführen. In der Regel sind sie ausreichend aussagekräftig und mit einer geringen Komplikationsrate behaftet [20, 21]. Nach eingehender allergologischer Anamnese und klinischer Untersuchung ergibt sich eine Verdachtsdiagnose, die die Grundlage der Hauttestung ist [1].

Bei der Hauttestung handelt es sich um eine diagnostische Allergenexposition, somit um einen dermalen Provokationstest. Reaktionen mit den klinischen Symptomen einer Soforttyp-Allergie können allergische oder nicht allergische (z.B. toxische oder pseudoallergische) Mechanismen zugrunde liegen. Vorwiegend werden allergische Reaktionen vom Soforttyp durch einen über Immunglobulin E (IgE) vermittelten Mechanismus ausgelöst [1].

Das Prinzip der Hauttests bei IgE-vermittelter Soforttyp-Allergie besteht darin, das Allergen an die in der Dermis vor allem perivaskulär gelagerten Mastzellen heranzubringen [1]. Die von diesen freigesetzten Mediatoren lösen innerhalb von Minuten eine Testreaktion aus. Sie entspricht klinisch der durch eine Histamin-Injektion ausgelösten Lewis-Trias [1]:

- örtliche Rötung durch Vasodilatation,
- dermales Ödem durch Steigerung der Kapillarpermeabilität,
- Umgebungserythem durch Axonreflex.

Klinisch sichtbar sind Rötung (Erythem) und Quaddel (Urtika) mit einem Maximum nach Histamin-Injektion innerhalb von ca. 15 Minuten [22], allergeninduzierte Reaktionen haben ihr Maximum nach 15 – 20 Minuten. Einige Stunden später können verzögerte Soforttyp-Reaktionen auftreten, die als Quaddel oder als Erythem imponieren. Weiter sind Spättyp-Reaktionen möglich, die sich innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen nach dem Test zum Beispiel als gerötete Papel oder Ekzem zeigen [1]. Hauttestungen werden normalerweise an der Volarseite der Unterarme oder am Rücken durchgeführt. Dabei ist zu beachten, dass der Durchmesser der Hauttestreaktionen am Rücken größer ausfällt als am Unterarm [23, 24]. Weiter sind die Reaktionen am Rücken im oberen Drittel kleiner als im unteren Drittel [25]. Der Testort wird mit einem Stift so markiert, dass die einzelnen Reaktionen bei Ablesung

der jeweiligen Testzubereitung eindeutig zuzuordnen sind. Der Abstand zwischen den einzelnen Testorten sollte ausreichend groß sein [26, 27, 28].

Kommerzielle Allergen-Testextrakte für Hauttestungen werden von verschiedenen Herstellern angeboten. Zusammensetzung und Standardisierung der Testlösungen sind entscheidend für die Sensitivität, Spezifität und Reproduzierbarkeit der Testergebnisse [1]. Die Zulassung von diagnostischen Testallergenen ermöglicht es, kontrollierte und qualitativ und quantitativ standardisierte Extrakte zu verwenden [26, 29].

### Prick-Test

Der Prick-Test wird in der Praxis am häufigsten eingesetzt, da er relativ einfach und schnell durchzuführen ist. Sensitivität und Spezifität sind ausreichend und die Komplikationsrate ist gering [30, 31, 32]. Aufgrund der guten Reproduzierbarkeit der Testergebnisse, des geringen Risikos systemischer Reaktionen und einer günstigen Korrelation mit der klinischen Reagibilität ist der Prick-Test als Hauttestmethode der ersten Wahl anzusehen [26, 29, 33].

### Intrakutantest (Intradermaltest)

Die Testlösung wird in eine Tuberkulinspritze aufgezogen, mit einer 21er Kanüle werden 0,02 – 0,05 ml davon streng intrakutan injiziert [1]. Mit dem injizierten Volumen soll an der Hautoberfläche eine im Durchmesser etwa 3 mm große Quaddel gesetzt werden. Die Testlösung muss steril und zur intrakutanen Anwendung geeignet und zugelassen sein [1]. Intrakutantests weisen eine höhere Sensitivität als Prick-Tests auf, jedoch sind andere Konzentrationen der Allergentestlösungen zu verwenden [34, 35, 36, 37]. Eine Indikation zur Durchführung eines Intrakutantests kann daher auch bei negativem Prick-Test bestehen [1]. Er wird bei schwach reagierenden Allergenen auch als initiales Hauttestverfahren empfohlen [29, 33, 34, 35, 36, 37]. Zudem werden Intrakutantests zum Nachweis von verzögerten Reaktionen oder Spättypreaktionen sowohl bei negativer als auch bei positiver Sofortreaktion eingesetzt [1].



Neben der Anwendung in der Diagnostik individueller Patienten werden Intrakutantests auch zur biologischen Standardisierung von Allergen-Therapieextrakten eingesetzt.

Derzeit bestehen hierzu zwei grundsätzlich verschiedene Ansätze [38]: Bei der biologischen Standardisierung werden Hauttestverfahren verwendet, die entweder dem US-amerikanischen Ansatz [39] mit Verwendung von Intrakutantests an 15 hochsensitiven Patienten folgen, oder die den skandinavischen Ansatz, basierend auf dem dänischen Allergen-Standardisierungs-Programm von 1976, verwenden [40]. Bei letzterem werden Prick-Tests an 20 mäßig bis hoch sensibilisierten Patienten durchgeführt. In Europa wird es gängigerweise zur Quantifizierung der biologischen Aktivität von Allergenextrakten am Stammextrakt mit dem Prick-Test durchgeführt. Die biologische Aktivität wird in verschiedenen biologischen Einheiten ausgedrückt.

Üblicherweise charakterisieren die Allergenhersteller ihre Therapie- und Diagnostik-Allergenextrakte nach dem sogenannten „In-House Reference Preparation“ (IHRP)-Prinzip. Demnach wird jede Charge eines Allergenprodukts mit einem internen Referenz-Standard verglichen. Die biologische Aktivität der IHRPs wird nach einem der oben genannten Prinzipien bestimmt und es werden firmenspezifische biologische Einheiten definiert. Dies ermöglicht die Vergleichbarkeit einzelner Chargen eines Herstellers miteinander, jedoch nicht den Vergleich der biologischen Aktivität der Produkte verschiedener Hersteller [41]. IgE-Inhibitionstests werden oftmals als *In-vitro*-Standardisierungsmethoden verwendet und nach EP-Monograph über Allergenprodukte als Kontrolle für die Konsistenz zwischen verschiedenen Chargen eingesetzt („batch-to-batch consistency“) [38]. Beim IgE-Inhibitionstest wird gemessen, inwieweit die Zugabe von löslichem Allergen die Bindung zwischen spez. IgE aus dem Patientenserum und dem an die Festphase gebundenen Allergen hemmen kann [38]. Gemäß der Monographie Allergenzubereitungen ist eine validierte Bestimmung der Wirksamkeit (gesamtallergene Aktivität, Bestimmung einzelner Allergene oder andere begründete Prüfungen) bei Allergenzubereitungen zur **therapeutischen Anwendung** zwingend

notwendig. Bei Testallergenpräparaten ist dies nicht in jedem Fall erforderlich.

### **Ablesung und Dokumentation der Testreaktionen**

Die Ablesung der Sofortreaktion erfolgt nach 15 – 20 Minuten [27, 42], auf der Haut verbliebenes Testmaterial wird beim Prick-Test vorher mit einem Tupfer abgetupft [43].

Erfasst werden bei der Ablesung Erythem und Quaddel; letztere kann durch leichtes Spannen der Haut besser sichtbar gemacht werden. Es gibt verschiedene Methoden, die Testreaktion zu dokumentieren. Als positive Testreaktion gilt beim Prick-Test ein mittlerer Quaddeldurchmesser von  $\geq 3$  mm oder eine Quaddelfläche von  $\geq 9$  mm<sup>2</sup> [44], beim Intrakutantest ein Quaddeldurchmesser von  $\geq 5$  mm [44, 45]. Dieser wird ermittelt durch die Summe aus dem größten Durchmesser und dem größten hierzu senkrechten Durchmesser (in Millimetern) geteilt durch zwei. Für wissenschaftliche Zwecke sind planimetrische Verfahren angezeigt.

Üblicherweise erfolgt nur eine Ablesung nach 15 – 20 Minuten (Sofortablesung). Zur Erfassung von verzögerten Reaktionen oder Spätreaktionen werden bei entsprechender Fragestellung weitere Ablesungen nach etwa 6 – 8, 24 und 48 Stunden, gegebenenfalls auch noch später, vorgenommen. Im Übrigen sollte der Patient angewiesen werden, verzögerte Reaktionen bei Wiedervorstellung zu berichten. Falls erforderlich, wird der Test dann mit geeigneten Ableszeitpunkten wiederholt. Die Dokumentation von verzögerten Reaktionen erfolgt durch Angabe des größten sowie des größten hierzu senkrechten Durchmessers von Erythem und Induration (in Millimetern) sowie der morphologischen Beschreibung (z.B. Papeln, Bläschen oder Schuppung).

### **Methodik**

Für die vorliegende Publikation wurden aktuelle Analysen aus den deutschen und internationalen Leitlinien, der Cochrane-Datenbank, den Positionspapieren der EAACI und der WHO, die europäische und deutsche Gesetzgebung, Ergebnisse selektiver Medline-Recherchen und die Zulassungsangaben

auf der Homepage des Paul-Ehrlich-Instituts ([www.pei.de](http://www.pei.de)) und im Bundesanzeiger herangezogen. Als Suchkriterien wurden verwendet: „intracutaneous test; intradermal test; allergen skin tests; allergic rhinitis; diagnostic test allergens; allergen products; Marketing Authorization; EU Directive 89/342/EEC, EU Directive 2001/83/EC; Guideline on Allergen-Products; Monograph on Allergen Products: Producta Allergenica“.

### Europäische Gesetzgebung für Allergie-Diagnostika

Mit der Umsetzung von europäischem Recht, gemäß der europäischen Richtlinien (u.a. EU Directive 89/342/EEC, EU Directive 2001/83/EC Article 1) [46, 47] sind Testlösungen für die Allergiediagnostik Arzneimittel. Daher sind sie mit Umsetzung dieser Gesetzgebung in nationales Recht auch gemäß AMG Arzneimittel und bedürfen daher einer Zulassung als Voraussetzung für den Vertrieb in Deutschland. Für jedes einzelne Allergen und jede einzelne Darreichungsform einer Testlösung müssen für die Zulassung Dossiers erstellt werden, in denen die Qualität und Wirksamkeit sowie Verträglichkeit der Präparate dokumentiert wird.

Im Mai 2009 ist die „Guideline on Allergen-Products: Production and Quality Issues (EMEACHMP/BWP/30483/2007)“ erschienen, die die Standardisierung und Charakterisierung von Allergenprodukten neu definiert hat [48]. Weiterhin ist im Jahr 2010 im europäischen Arzneibuch das Kapitel „Monograph on Allergen Products (01/2010: 1063 Producta Allergenica“ veröffentlicht und für alle europäischen Hersteller von Allergenprodukten als Basis für die regulatorische Dokumentation verbindlich gemacht worden [49].

### Diagnostika sind Arzneimittel (§ 4 Abs. 5 AMG) [50]

§ 2 *Arzneimittelbegriff* [50]: Arzneimittel sind Stoffe oder Zubereitungen aus Stoffen,

1. die zur Anwendung im oder am menschlichen oder tierischen Körper bestimmt sind und als Mittel mit Eigenschaften zur Heilung oder Linderung oder zur Verhütung menschlicher oder tierischer Krank-

heiten oder krankhafter Beschwerden bestimmt sind oder

2. die im oder am menschlichen oder tierischen Körper angewendet oder einem Menschen oder einem Tier verabreicht werden können, um entweder a) die physiologischen Funktionen durch eine pharmakologische, immunologische oder metabolische Wirkung wiederherzustellen, zu korrigieren oder zu beeinflussen oder b) eine medizinische Diagnose zu erstellen.

§ 4 Abs. 5 AMG [50]: Allergene sind Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1, die Antigene oder Haptene enthalten und dazu bestimmt sind, bei Mensch oder Tier zur Erkennung von spezifischen Abwehr- oder Schutzstoffen angewendet zu werden (Testallergene) oder Stoffe enthalten, die zur antigenspezifischen Verminderung einer spezifischen immunologischen Überempfindlichkeit angewendet werden (Therapieallergene)

### Diagnostika/Arzneimittel haben eine Zulassungspflicht (§ 21 AMG) [50]:

§ 21 *Zulassungspflicht* [50]: Fertigarzneimittel, die Arzneimittel im Sinne des § 2 Abs. 1 oder Abs. 2 Nr. 1 sind, dürfen im Geltungsbereich dieses Gesetzes nur in den Verkehr gebracht werden, wenn sie durch die zuständige Bundesoberbehörde zugelassen sind oder wenn für sie die Europäische Gemeinschaft oder die Europäische Union eine Genehmigung für das Inverkehrbringen gemäß Artikel 3 Abs. 1 oder 2 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 auch in Verbindung mit der Verordnung (EG) Nr. 1901/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 12. Dezember 2006 über Kinderarzneimittel und zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 1768/92, der Richtlinien 2001/20/EG und 2001/83/EG sowie der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 (ABl. L 378 vom 27.12.2006, S. 1) oder der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 erteilt hat. Das gilt auch für Arzneimittel, die keine Fertigarzneimittel und zur Anwendung bei Tieren bestimmt sind, sofern sie nicht an pharmazeutische Unternehmer abgegeben werden sollen, die eine Erlaubnis zur Herstellung von Arzneimitteln besitzen.

Diagnostika sind rein rechtlich bereits seit langer Zeit Arzneimittel. Durch eine

Änderung in der Begrifflichkeit des „Fertigarzneimittels“ wurden sie obligat zu Fertigarzneimitteln und bedürfen seitdem obligat einer Zulassung (§ 141 Abs. 4 AMG).

Im Ergebnis dieser höheren Anforderungen sind die Unternehmen verpflichtet, umfangreiche neue Untersuchungen zur Qualität ihrer Produkte durchzuführen.

## Ergebnis

Mit Datum 22. Januar 2015 bestanden laut Angaben auf [www.pei.de](http://www.pei.de) noch Zulassungen für Intrakutantestlösungen von 6 Gräser-/Getreide-/Kräuterpollen, 7 Baumpollen, 10 Nahrungsmittelallergenen, 12 Schimmelpilze und Hefen und 2 Pilzmischungen, 5 Hausstaub- und Vorratsmilben und 5 Tierepithelien/Tierhaare von nur noch einer Firma (Allergopharma GmbH & Co. KG). Die Zulassungen waren erteilt worden zwischen dem 16.03.1987 und dem 17.01.1992. Neuere Zulassungen existieren nicht.

Nach Informationen des Paul-Ehrlich-Instituts hat der Zulassungsinhaber im September 2014 diese Zulassungen zurückgegeben.

Das offizielle Veröffentlichungsorgan des Paul-Ehrlich-Instituts ist der Bundesanzeiger. Nach Information der Firma Allergopharma GmbH & Co. KG werden in Zukunft die o.g. Allergenextrakte zur Intrakutantestung nicht mehr hergestellt und ausgeliefert. Als Begründung wurde hierfür der Aufwand genannt, der mit dem Erhalt der Zulassungen verbunden ist.

Eine Veröffentlichung im Bundesanzeiger über die Rückgabe der Zulassungen für die o.g. Intrakutantestallergene konnte von den Autoren bis zur Drucklegung dieser Publikation nicht gefunden werden. Die Bekanntgabe im Bundesanzeiger, somit das Erlöschen der Zulassung und die nachfolgende Aktualisierung auf der PEI-Homepage, dürfte jedoch in Kürze erfolgen.

## Diskussion

### Konsequenzen für Patienten und allergologisch tätige Ärzte

Die Veränderungen in der europäischen Gesetzgebung mit Umsetzung in nationales Recht haben die Kosten für Diagnostiklösun-

gen für Hauttestungen sowie auch für Provokationstestlösungen erheblich ansteigen lassen [46].

In der Folge führen immer weniger Ärzte allergologische Testungen durch, was die „Wasem-Studie“ [18] eindrucksvoll demonstriert hat. Unzureichend diagnostizierte Patienten werden aber folglich auch nicht allergenspezifisch therapiert (Immuntherapie). Da diese Dynamik weitergehen wird, ist ein Ende der Negativspirale hier derzeit nicht auszumachen.

Hinzu kommt, dass die höheren Herstellungs-/Zulassungskosten dazu geführt haben, dass seit dem 17.01.1992 kein Testallergen zur Intrakutantestung in Deutschland mehr neu zugelassen wurde.

Gleichzeitig steigen die Kosten für den fortlaufenden Qualitätsnachweis und die Pharmakovigilanz.

Aufgrund der unzureichenden Kostenerstattung im öffentlichen Gesundheitswesen sinken parallel hierzu die Verkaufszahlen.

Dies hat die Hersteller dazu bewegt, massenhaft angebotene und zugelassene Diagnostikallergene zu streichen. In Deutschland wurden gemäß Information des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) allein in 2013 Zulassungen für 443 Diagnostikallergene durch die Hersteller freiwillig zurückgegeben (persönliche Mitteilung S. Vieths, S. Kaul, A. Bonertz). Die Intrakutantestallergene waren hiervon in besonderem Ausmaß betroffen (Tab. 2).

Die Möglichkeiten der Allergiediagnostik mit Haut- und Provokationstests werden somit zwangsläufig immer mehr eingeschränkt. Schon heute sind zahlreiche seltene Allergien nicht mehr leitliniengerecht diagnostizierbar – schlicht weil die entsprechenden zugelassenen Testallergene fehlen.

Tabelle 1 enthält die Präparate zur Intrakutantestung, welche mit Stand 31. Januar 2015 in Deutschland eine gültige Zulassung nach Informationen des Paul-Ehrlich-Instituts besaßen ([www.pei.de](http://www.pei.de)). Rechtlich bindend sind die Angaben des jeweiligen Zulassungsbescheids. Die Tabelle gibt jedoch keine Auskunft darüber, ob die Präparate auch auf dem Markt verfügbar waren. Das offizielle Veröffentlichungsorgan des Paul-Ehrlich-Instituts ist der Bundesanzeiger, dessen Stand der Bundesanzeiger-Veröffentlichung Nr. 402 vom 08. Oktober 2014 (Fundstelle BAnz AT 21.01.2015 B5) ent-

Tab. 1. In Deutschland zugelassene Intrakutantest-Allergene. Die nachfolgende Tabelle enthält die Präparate zur Intrakutantentestung, welche mit Stand 31. 01. 2015 in Deutschland eine gültige Zulassung besaßen – nach Informationen des Paul-Ehrlich-Instituts ([www.pei.de](http://www.pei.de)). Die Tabelle gibt keine Auskunft darüber, ob die Präparate auch auf dem Markt verfügbar waren. Rechtlich bindend sind die Angaben des jeweiligen Zulassungsbescheids. Das offizielle Veröffentlichungsorgan des Paul-Ehrlich-Instituts ist der Bundesanzeiger, dessen Stand der Bundesanzeiger-Veröffentlichung Nr. 402 vom 08.10.2014 (Fundstelle BAnz AT 21.01.2015 B5) entspricht.

#### Intrakutantest: Gräser-/Getreide-/Kräuterpollen

Bezeichnung	Zulassungsinhaber	Zulassungsnummer	Zulassungsdatum	Weitere Informationen
Beifuß, gemeiner	Allergopharma GmbH & Co. KG	75a/87	31.03.1987	
Gräser	Allergopharma GmbH & Co. KG	387a/86	16.03.1987	
Löwenzahn	Allergopharma GmbH & Co. KG	83a/87	31.03.1987	
Ragweed	Allergopharma GmbH & Co. KG	86a/87	31.03.1987	
Roggen	Allergopharma GmbH & Co. KG	427a/86	17.03.1987	
Wegerich	Allergopharma GmbH & Co. KG	88a/87	31.03.1987	

#### Intrakutantest: Baumpollen

Bezeichnung	Zulassungsinhaber	Zulassungsnummer	Zulassungsdatum	Weitere Informationen
Akazie, falsche (Robinie)	Allergopharma GmbH & Co. KG	398a/86	17.03.1987	
Birke	Allergopharma GmbH & Co. KG	388a/86	17.03.1987	
Buche (Rotbuche)	Allergopharma GmbH & Co. KG	399a/86	17.03.1987	
Erle	Allergopharma GmbH & Co. KG	402a/86	17.03.1987	
Hasel	Allergopharma GmbH & Co. KG	406a/86	17.03.1987	
Platane	Allergopharma GmbH & Co. KG	413a/86	17.03.1987	
Ulme	Allergopharma GmbH & Co. KG	414a/86	17.03.1987	

#### Intrakutantest: Nahrungsmittel

Bezeichnung	Zulassungsinhaber	Zulassungsnummer	Zulassungsdatum	Weitere Informationen
Hafermehl	Allergopharma GmbH & Co. KG	279a/87	03.08.1987	
Hühnerei (gelb)	Allergopharma GmbH & Co. KG	288a/87	03.08.1987	
Hühnerei (klar)	Allergopharma GmbH & Co. KG	287a/87	03.08.1987	
Kartoffel	Allergopharma GmbH & Co. KG	272a/87	03.08.1987	
Kuhmilch	Allergopharma GmbH & Co. KG	290a/87	03.08.1987	
Maismehl	Allergopharma GmbH & Co. KG	281a/87	03.08.1987	
Paranuss	Allergopharma GmbH & Co. KG	264a/87	03.08.1987	
Roggenmehl	Allergopharma GmbH & Co. KG	284a/87	03.08.1987	
Tomate	Allergopharma GmbH & Co. KG	266a/87	03.08.1987	
Weizenmehl	Allergopharma GmbH & Co. KG	285a/87	03.08.1987	

#### Intrakutantest: Schimmelpilze und Hefen

Bezeichnung	Zulassungsinhaber	Zulassungsnummer	Zulassungsdatum	Weitere Informationen
Alternaria tenuis (A- alternata)	Allergopharma GmbH & Co. KG	328a/87	03.08.1987	
Aspergillus fumigatus	Allergopharma GmbH & Co. KG	351a/87	10.08.1987	
Botrytis cinerea	Allergopharma GmbH & Co. KG	352a/87	10.08.1987	
Cladosporium herbarum	Allergopharma GmbH & Co. KG	355a/87	10.08.1987	
Curvularia lunata	Allergopharma GmbH & Co. KG	356a/87	10.08.1987	
Fusarium moniliforme	Allergopharma GmbH & Co. KG	357a/87	10.08.1987	
Helminthosporium halodes	Allergopharma GmbH & Co. KG	358a/87	10.08.1987	
Mucor mucedo	Allergopharma GmbH & Co. KG	360a/87	10.08.1987	
Penicillium notatum	Allergopharma GmbH & Co. KG	362a/87	10.08.1987	
Pilze I	Allergopharma GmbH & Co. KG	371a/87	10.08.1987	
Pilze II	Allergopharma GmbH & Co. KG	372a/87	10.08.1987	
Pullularia pullulans	Allergopharma GmbH & Co. KG	364a/87	10.08.1987	
Rhizopus nigricans	Allergopharma GmbH & Co. KG	365a/87	10.08.1987	
Serpula lacrymans (Merulius lacrymans)	Allergopharma GmbH & Co. KG	367a/87	10.08.1987	



Tab. 1. Fortsetzung.

**Intrakutantest: Hausstaub- und Vorratsmilben**

Bezeichnung	Zulassungsinhaber	Zulassungsnummer	Zulassungsdatum	Weitere Informationen
Acarus siro	Allergopharma GmbH & Co. KG	66a/91a	17.01.1992	
Dermatophagoides farinae	Allergopharma GmbH & Co. KG	467a/87	15.02.1988	
Dermatophagoides pteronyssinus	Allergopharma GmbH & Co. KG	466a/87	20.01.1988	
Lepidoglyphus destructor	Allergopharma GmbH & Co. KG	67a/91a	17.01.1992	
Tyrophagus putrescentiae	Allergopharma GmbH & Co. KG	68a/91a	17.01.1992	

**Intrakutantest: Tierepithelien/Tierhaare**

Bezeichnung	Zulassungsinhaber	Zulassungsnummer	Zulassungsdatum	Weitere Informationen
Hamsterepithelien	Allergopharma GmbH & Co. KG	25a/87	19.03.1987	
Hundeepithelien	Allergopharma GmbH & Co. KG	27a/87	19.03.1987	
Katzenepithelien	Allergopharma GmbH & Co. KG	389a/86	17.03.1987	
Pferdeepithelien	Allergopharma GmbH & Co. KG	32a/87	19.03.1987	
Rinderepithelien	Allergopharma GmbH & Co. KG	34a/87	19.03.1987	

Tab. 2. Zeitlicher Verlauf der in Deutschland zugelassenen Intrakutantestallergene. Die nachfolgende Tabelle zeigt die Anzahl der in Deutschland zugelassenen Präparate zur Intrakutantestung im Verlauf der letzten 5 Jahre mit einer gültigen Zulassung nach Informationen des Paul-Ehrlich-Instituts (persönliche Mitteilung S. Vieths, S. Kaul, A. Bonertz). Die Tabelle gibt keine Auskunft darüber, ob die Präparate auch auf dem Markt verfügbar waren. Rechtlich bindend sind die Angaben des jeweiligen Zulassungsbescheids. Gewertet wurden hier alle erloschenen Zulassungen (z.B. Verzicht der Zulassung durch den Zulassungsinhaber, Sunset Clause), die bis zum Stichtag (01.01.) des jeweiligen Jahres dem PEI angezeigt wurden. Der Verzicht auf die Intrakutantests aus 2014 wurde aber bislang noch nicht im Bundesanzeiger veröffentlicht.

Erloschene Zulassungen	2015	2014	2013	2012	2011
Intrakutantestallergene		47	159	2	
Bestehende Zulassungen	2015	2014	2013	2012	2011
Intrakutantestallergene	0	47	206	208	208

spricht. Ein Hinweis auf eine Rückgabe der Zulassung für diese Intrakutantestallergene wurde von den Autoren aktuell im Bundesanzeiger nicht gefunden.

Kürzlich hat nun jedoch der letzte Hersteller, der gemäß Angaben des Paul-Ehrlich-Instituts (auf [www.pei.de](http://www.pei.de)) in Deutschland noch zugelassene Fertigarzneimittel zur Intrakutantestung anbietet, den Verzicht auf Herstellung und Auslieferung von Testallergenen für Intrakutantestungen angekündigt und die Zulassung für die letzten noch verbliebenen Testallergene zurückgegeben.

Dies dürfte beispiellos in der modernen Medizin sein: Ein seit Jahrzehnten etabliertes diagnostisches Verfahren droht aus der Versorgungslandschaft zu verschwinden, nur weil auf einen Schlag sämtliche hierzu erforderlichen Substanzen vom Markt verschwinden. Dies wäre beispielsweise vergleichbar

mit der Zurücknahme sämtlicher Röntgen-Kontrastmittel vom Markt, wodurch die Durchführung entsprechender radiologischer Diagnostik von heute auf morgen unmöglich gemacht werden würde.

Dieser Schritt hat erhebliche Konsequenzen für die deutsche Allergologie und für die Versorgung allergiekranker Patienten in Deutschland.

Alle aktuellen Leitlinien und Lehrbücher empfehlen den Intrakutantest für spezielle Indikationen aufgrund seiner höheren Sensitivität im Vergleich zum Prick-Test, wie auch zur Anwendung bei schwach reagierenden Allergenen oder zum Nachweis von verzögerten Reaktionen oder Spättypreaktionen.

Der Erhalt von Intrakutantestallergenen für die Routinediagnostik ist an einen ausreichenden Absatz von Testallergenen zu einem angemessenen Preis gebunden.

Einen Ausweg aus dieser Problematik sehen die Autoren nur in der Aufnahme von Diagnostikallergenen (Testlösungen für Prick-, Intrakutan- und Provokationstestungen sowie Epikutantestmaterialien) in die regionalen Sprechstundenbedarfsvereinbarungen. Sprechstundenbedarf (SSB) ist gedacht als eine Grundausstattung der Arztpraxis an Arznei- und Verbandmitteln sowie Medizinprodukten und weiteren Gegenständen. Voraussetzung ist jeweils, dass der SSB nicht für nur einen einzelnen Patienten gebraucht wird, sondern für mehrere Patienten bestimmt ist. Diese Voraussetzungen treffen für Testallergenlösungen zu.

Hierdurch wäre eine Finanzierung der Diagnostikallergene gewährleistet. Diese Entkopplung der Kosten von den Arzthonoraren (von den EBM-Komplexen) würde den Ärzten eine umfassende Diagnostik rein anhand der zum Patientenwohle notwendigen Erwägungen ohne wirtschaftliche Zwänge ermöglichen. Für Pricktestallergene ist die Situation weniger dramatisch – weiterhin werden von allen großen Allergenherstellern Pricktestallergene angeboten, jedoch wird auch hier das verfügbare Portfolio zunehmend eingeschränkt.

## Lernziele

Ziel der Arbeit ist die Vermittlung der aktuellen Erkenntnisse über die möglichen Veränderungen der In-vivo-Allergiediagnostik durch die Entwicklungen der europäischen Gesetzgebung für Diagnostik-Allergene.

- Indikationen und Durchführung von diagnostischen Allergenapplikationen an Haut und Schleimhäuten
- Vermittlung der aktuellen rechtlichen Voraussetzungen für Diagnostikallergene
- Auswirkungen der aktuellen Europäischen Gesetzgebung für Hauttestallergene auf Patienten und allergologisch tätige Ärzte
- Lösungsmöglichkeiten für den Erhalt der Intrakutantest-Allergene in der Routinediagnostik zur Patientenversorgung in Deutschland

## Literatur

- [1] Rueff F, Bergmann KC, Brockow K, et al. Hauttests zur Diagnostik von allergischen Soforttyp-Reaktionen. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und klinischen Immunologie (DGA-KI). *Allergo J.* 2010; 19: 402-415.
- [2] Asher MI, Montefort S, Björkstén B, Lai CK, Strachan DP, Weiland SK, Williams H; ISAAC Phase Three Study Group. Worldwide time trends in the prevalence of symptoms of asthma, allergic rhinoconjunctivitis, and eczema in childhood: ISAAC Phases One and Three repeat multicountry cross-sectional surveys. *Lancet.* 2006; 368: 733-743. [CrossRef PubMed](#)
- [3] Blomme K, Tomassen P, Lapeere H, Huvenne W, Bonny M, Acke F, Bachert C, Gevaert P. Prevalence of allergic sensitization versus allergic rhinitis symptoms in an unselected population. *Int Arch Allergy Immunol.* 2013; 160: 200-207. [CrossRef PubMed](#)
- [4] Bousquet J, Khaltaev N, Cruz AA, Denburg J, Fokkens WJ, Togias A, Zuberbier T, Baena-Cagnani CE, Canonica GW, van Weel C, Agache I, Ait-Khaled N, Bachert C, Blaiss MS, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Camargos P, Carlsen KH, Chen Y, et al; World Health Organization; GA(2)LEN; AllerGen. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA) 2008 update (in collaboration with the World Health Organization, GA(2)LEN and AllerGen). *Allergy.* 2008; 63 (Suppl 86): 8-160. [CrossRef PubMed](#)
- [5] Bousquet J, Schönemann HJ, Samolinski B, Demoly P, Baena-Cagnani CE, Bachert C, Bonini S, Boulet LP, Bousquet PJ, Brozek JL, Canonica GW, Casale TB, Cruz AA, Fokkens WJ, Fonseca JA, van Wijk RG, Grouse L, Haahtela T, Khaltaev N, Kuna P, et al; World Health Organization Collaborating Center for Asthma and Rhinitis. Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA): achievements in 10 years and future needs. *J Allergy Clin Immunol.* 2012; 130: 1049-1062. [CrossRef PubMed](#)
- [6] Schatz M. A survey of the burden of allergic rhinitis in the USA. *Allergy.* 2007; 62 (Suppl 85): 9-16. [CrossRef PubMed](#)
- [7] Ring J, Bachert C, Bauer CP, Czech W. *Weißbuch Allergien in Deutschland.* München: Urban & Vogel; 2010.
- [8] Björkstén B, Clayton T, Ellwood P, Stewart A, Strachan D, Group IPIS; ISAAC Phase III Study Group. Worldwide time trends for symptoms of rhinitis and conjunctivitis: Phase III of the International Study of Asthma and Allergies in Childhood. *Pediatr Allergy Immunol.* 2008; 19: 110-124. [CrossRef PubMed](#)
- [9] Krämer U. *Epidemiologie allergischer Erkrankungen: Prävalenzen und Trends in Deutschland* In: Ring, J, Bachert, C, Bauer, CP, Czech, W. *Weißbuch Allergie in Deutschland.* München: Urban & Vogel; 2010. p. 33-63.
- [10] Jacobsen L, Niggemann B, Dreborg S, Ferdousi HA, Halken S, Høst A, Koivikko A, Norberg LA, Valovirta E, Wahn U, Möller C; The PAT investigator group. Specific immunotherapy has long-term preventive effect of seasonal and perennial asthma: 10-year follow-up on the PAT study. *Allergy.* 2007; 62: 943-948. [CrossRef PubMed](#)
- [11] Calderon MA, Alves B, Jacobson M, Hurwitz B, Sheikh A, Durham S. Allergen injection immunotherapy for seasonal allergic rhinitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; CD001936. [PubMed](#)
- [12] Calderon MA, Gerth van Wijk R, Eichler I, Matricardi PM, Varga EM, Kopp MV, Eng P, Niggemann B, Nieto A, Valovirta E, Eigenmann PA, Pajno G, Bufe A, Halken S, Beyer K, Wahn U; *European Academy of Allergy and Clinical Immunology.* Perspectives on allergen-specific immunotherapy in childhood: an EAACI position

- statement. *Pediatr Allergy Immunol.* 2012; 23: 300-306. [CrossRef PubMed](#)
- [13] Brehler R, Klimek L, Kopp MV, Christian Virchow J. Specific immunotherapy-indications and mode of action. *Dtsch Arztebl Int.* 2013; 110: 148-158. [PubMed](#)
- [14] Maurer M, Zuberbier T. Undertreatment of rhinitis symptoms in Europe: findings from a cross-sectional questionnaire survey. *Allergy.* 2007; 62: 1057-1063. [CrossRef PubMed](#)
- [15] Zuberbier T, Lötvall J. Allergies have a socioeconomic impact: a model calculation. *Allergy.* 2008; 63 (Suppl. 88): 612-621.
- [16] Canonica GW, Bousquet J, Mullol J, Scadding GK, Virchow JC. A survey of the burden of allergic rhinitis in Europe. *Allergy.* 2007; 62 (Suppl 85): 17-25. [CrossRef PubMed](#)
- [17] Graf von der Schulenburg JM, Greiner W, Molitor S, Kielhorn A. [Cost of asthma therapy in relation to severity. An empirical study]. *Med Klin (Munich).* 1996; 91: 670-676. [PubMed](#)
- [18] Biermann J, Merk H, Wehrmann W, Klimek L, Wasem J. Allergische Erkrankungen der Atemwege – Ergebnisse einer umfassenden Patientenkohorte in der deutschen gesetzlichen Krankenversicherung. *Allergo J.* 2013; 22: 366-373. [CrossRef](#)
- [19] Zuberbier T, Werfel T. Is European legislation killing allergy diagnostics? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2012; 12: 475-476. [CrossRef PubMed](#)
- [20] Heinzerling L, Frew AJ, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bresciani M, Carlsen KH, van Cauwenberge P, Darsow U, Fokkens WJ, Haahela T, van Hoecke H, Jessberger B, Kowalski ML, Kopp T, Lahoz CN, Lodrup Carlsen KC, Papadopoulos NG, Ring J, Schmid-Grendelmeier P, et al. Standard skin prick testing and sensitization to inhalant allergens across Europe--a survey from the GALEN network. *Allergy.* 2005; 60: 1287-1300. [CrossRef PubMed](#)
- [21] Heinzerling LM, Burbach GJ, Edenharter G, Bachert C, Bindslev-Jensen C, Bonini S, Bousquet J, Bousquet-Rouanet L, Bousquet PJ, Bresciani M, Bruno A, Burney P, Canonica GW, Darsow U, Demoly P, Durham S, Fokkens WJ, Giavi S, Gjomarkaj M, Gramiccioni C, et al. GA(2)LEN skin test study I: GA(2)LEN harmonization of skin prick testing: novel sensitization patterns for inhalant allergens in Europe. *Allergy.* 2009; 64: 1498-1506. [CrossRef PubMed](#)
- [22] Dreborg S. Histamine reactivity of the skin. *Allergy.* 2001; 56: 359-364. [CrossRef PubMed](#)
- [23] Nelson HS, Knoetzer J, Bucher B. Effect of distance between sites and region of the body on results of skin prick tests. *J Allergy Clin Immunol.* 1996; 97: 596-601. [CrossRef PubMed](#)
- [24] Scherer K, Grize L, Schindler C, Surber C, Birchler AJ. Reaction pattern to histamine and codeine in a human intradermal skin test model. *Clin Exp Allergy.* 2007; 37: 39-46. [CrossRef PubMed](#)
- [25] Nelson HS, Rosloniec DM, McCall LI, Iklé D. Comparative performance of five commercial prick skin test devices. *J Allergy Clin Immunol.* 1993; 92: 750-756. [CrossRef PubMed](#)
- [26] American Academy for Allergy and Immunology. Position Statement: Allergen skin testing. *Allergy Clin Immunol.* 1993; 92: 636-637. [CrossRef](#)
- [27] Bernstein IL, Li JT, Bernstein DI, Hamilton R, Spector SL, Tan R, Sicherer S, Golden DB, Khan DA, Nicklas RA, Portnoy JM, Blessing-Moore J, Cox L, Lang DM, Oppenheimer J, Randolph CC, Schuller DE, Tilles SA, Wallace DV, Levetin E, et al; American Academy of Allergy, Asthma and Immunology; American College of Allergy, Asthma and Immunology. Allergy diagnostic testing: an updated practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2008; 100 (Suppl 3): S1-S148. [PubMed](#)
- [28] Koller DY, Pirker C, Jarisch R, Götz M, Koller D. Influence of the histamine control on skin reactivity in skin testing. *Allergy.* 1992; 47: 58-59. [CrossRef PubMed](#)
- [29] Malling HJ. Methods of skin testing. *Allergy.* 1993; 48 (Suppl. 14): 55-56. [CrossRef PubMed](#)
- [30] Osterballe O, Weeke B. A new lancet for skin prick testing. *Allergy.* 1979; 34: 209-212. [Cross-Ref PubMed](#)
- [31] Adinoff AD, Rosloniec DM, McCall LL, Nelson HS. A comparison of six epicutaneous devices in the performance of immediate hypersensitivity skin testing. *J Allergy Clin Immunol.* 1989; 84: 168-174. [CrossRef PubMed](#)
- [32] Rasp G. Nadel oder Lanzette? *Allergologie.* 1991; 12: 480-482.
- [33] Demoly P, Bousquet J, Manderscheid JC, Dreborg S, Dhivert H, Michel FB. Precision of skin prick and puncture tests with nine methods. *J Allergy Clin Immunol.* 1991; 88: 758-762. [CrossRef PubMed](#)
- [34] Jeep S, Reiprich G, Kunkel G. Yellow jacket allergy. Comparison of skin prick tests and intradermal tests with three different yellow jacket venom extracts. *Allergy.* 1992; 47: 35-40. [CrossRef PubMed](#)
- [35] Fisher MM, Bowey CJ. Intradermal compared with prick testing in the diagnosis of anaesthetic allergy. *Br J Anaesth.* 1997; 79: 59-63. [CrossRef PubMed](#)
- [36] McKay SP, Meslemani D, Stachler RJ, Krouse JH. Intradermal positivity after negative prick testing for inhalants. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006; 135: 232-235. [CrossRef PubMed](#)
- [37] Wood RA, Phipatanakul W, Hamilton RG, Eggleston PA. A comparison of skin prick tests, intradermal skin tests, and RASTs in the diagnosis of cat allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 1999; 103: 773-779. [CrossRef PubMed](#)
- [38] Limpert AS. Quality of allergen products for specific immunotherapy – A guidance for industry for compilation of module 3 for the EU CTD (quality), considering the German therapy allergen ordinance, the revised European Pharmacopoeia Monograph on Allergen Products (2010: 1063) and the new “Guideline on Allergen Products – Production and Quality Issues”. University of Bonn; 2010.
- [39] Turkeltaub PC. Biological standardization of allergenic extracts. *Allergol Immunopathol (Madr).* 1989; 17: 53-65. [PubMed](#)
- [40] Medicines NCo. Registration of Allergenic Preparations. Nordic Guidelines. Uppsala: NLN Publications; 1989.
- [41] Reuter A, Lüttkopf D, Vieths S. New frontiers in allergen standardization. *Clin Exp Allergy.* 2009; 39: 307-309. [CrossRef PubMed](#)
- [42] Van Metre TE Jr, Adkinson NF Jr, Kagey-Sobotka A, Marsh DG, Normal PS, Rosenberg GL. How should we use skin testing to quantify IgE sen-

- sitivity? *J Allergy Clin Immunol.* 1990; *86*: 583-586. [CrossRef PubMed](#)
- [43] *Owby DR, Anderson JA.* An improved prick skin-test procedure for young children. *J Allergy Clin Immunol.* 1982; *69*: 533-535. [CrossRef PubMed](#)
- [44] *Dreborg S, Frew AJ.* EAACI Subcommittee on Skin tests. Position paper: Allergen standardization and skin tests. *Allergy.* 1993; (*Suppl*): 48-82.
- [45] *Norman PS.* In vivo methods of study of allergy: skin and mucosal technique and interpretation. In: Middleton, EJ, Ellis, E, Reed, CE. *Allergy: Principles and Practice.* Mosby: St. Louis; 1982.
- [46] *Klimek L.* Zulassungen von Testallergenen: Diagnostika in Not. *Allergo J.* 2013; *22*: 522. [Cross-Ref](#)
- [47] *Agency EEM.* Guideline on clinical evaluation of diagnostic agents. CPMP/EWP/1119/98/Rev. 1. 2009. 2010.
- [48] *(EMA) EMA.* Guideline on allergen products: production and quality issues. 2008. London. Committee for Medicinal Products of Human Use (CHMP). EMEA/CHMP/BWP/304831/2007 (coming into effect: 20th May 2009). 2009.
- [49] (EDQM) EDfTQoM. Monograph: Allergen Products – Producta Allergenica 01/2010:1063. In: Council of Europe. *European Pharmacopoeia*, Strasbourg, ed. 6. 2010; *Suppl 6*: 679-680, as implemented of 01. 01. 2010.
- [50] *AMG.* Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz – AMG) in der Fassung der Bekanntmachung vom 12. Dezember 2005 (BGBl. I S. 3394) letzte eingearbeitete Änderung: Artikel 1 des Gesetzes vom 10. Oktober 2013 (BGBl. I S. 3813), (berichtigt am 24. März 2014 (BGBl. I S. 272)).

Prof. Dr. med. L. Klimek  
Zentrum für Rhinologie und Allergologie  
An den Quellen 10  
D-65183 Wiesbaden  
e-mail: Ludger.Klimek@Allergiezentrum.org