

Antrag

der Abg. Renate Rastätter u. a. GRÜNE

und

Stellungnahme

des Ministeriums für Ernährung und Ländlichen Raum

Botox – Anwendung vorhandener Alternativverfahren anstelle von Tierversuchen für Botulinumpräparate

Antrag

Der Landtag wolle beschließen,
die Landesregierung zu ersuchen,

I. zu berichten,

1. welche Kenntnisse ihr vorliegen, ob für die Behandlung welcher konkreter menschlicher Krankheiten die Anwendung von Botulinumtoxinpräparaten in Deutschland und in der EU zugelassen ist;
2. welche Erkenntnisse ihr vorliegen, wie viele Botulinumtoxinpräparat-Anwendungen in Deutschland pro Jahr zu medizinischen und wie viele zu anderen als medizinischen Zwecken erfolgen;
3. welche Kenntnis sie hat, wie viele Tiere in Deutschland und der EU zur Testung von Botulinumtoxinpräparaten verwendet werden und inwieweit dabei der LD50-Test eingesetzt wird;
4. inwieweit sie die Ansicht teilt, dass beim Verzicht auf die Anwendung anerkannter und im Europäischen Arzneibuch aufgenommener Alternativverfahren zur Botulinumtoxinpräparatetestung gegen unser geltendes Tierschutzgesetz verstoßen wird, da ein Tierversuch in Deutschland und in der EU nicht angewendet werden darf, sobald eine andere Methode anerkannt ist;
5. inwieweit sie die Ansicht teilt, dass mit der Anwendung von Botulinumtoxinpräparaten zu kosmetischen Zwecken gegen das EU-weit geltende Tierversuchsverbot für Kosmetika verstoßen wird bzw. das Verbot umgangen wird;

Eingegangen: 02. 09. 2009 / Ausgegeben: 30. 09. 2009

1

6. ob sie die Ansicht teilt, dass aufgrund der bekannten Nebenwirkungen bis hin zu Todesfällen Botulinumtoxinpräparate nicht zur kosmetischen Anwendung zugelassen werden sollten;

II.

1. sich auf Bundes- und EU-Ebene dafür einzusetzen, dass die Herstellerfirmen von Botulinumtoxinpräparaten zur Validierung einer gemeinsamen Alternativmethode verpflichtet werden, da nur dann der LD50-Test an Mäusen aus dem Europäischen Arzneibuch gestrichen werden kann;
2. eine rechtliche Überprüfung dahingehend vorzunehmen, inwieweit die Herstellerfirmen von Botulinumtoxinpräparaten bei der Nicht-Anwendung der im Europäischen Arzneibuch aufgenommenen Alternativverfahren gegen geltendes Recht verstoßen;
3. sich dafür einzusetzen, dass die Herstellerfirmen keine Zulassung ihrer Präparate für rein kosmetische Anwendungen erhalten.

02. 09. 2009

Rastätter, Lehmann, Sckerl,
Dr. Murschel, Dr. Splett, Oelmayer GRÜNE

Begründung

Botox ist ein Handelsname für ein Präparat aus dem Nervengift Botulinumtoxin. Es ist das stärkste bekannte Gift. Es wird vom Bakterium Clostridium botulinum gebildet, das u. a. in verdorbenen Fleischkonserven vorkommen kann. Botulismus war früher eine gefürchtete, häufig tödlich verlaufende Nahrungsmittelvergiftung. Betroffene Menschen starben unter schrecklichen Qualen an Atemlähmung. Ein Esslöffel der Substanz würde ausreichen, um den gesamten Bodensee vollständig zu vergiften.

Botulinumtoxinpräparate sind für medizinische Anwendungen zugelassen worden, jedoch wird Botox immer häufiger für kosmetische Zwecke eingesetzt, beispielsweise zur Faltenglättung. Zur Testung jeder einzelnen Charge von Botulinumtoxinpräparaten, gleichgültig ob sie medizinischen oder kosmetischen Zwecken dient, werden Tierversuche durchgeführt: Das Europäische Arzneibuch schreibt für jede Produktionseinheit Botulinumtoxinpräparat einen LD 50-Test an Mäusen vor (LD50 = letale Dosis bei 50 % der Tiere). Es handelt sich also um einen extrem grausamen Test. Tierversuche für Kosmetika sind jedoch EU-weit verboten. Darüber hinaus wurden bereits einige tierversuchsfreie Testmethoden entwickelt, und drei Alternativmethoden sind im Europäischen Arzneibuch anerkannt und seit 2005 zugelassen. Die verschiedenen Alternativen können von einzelnen Herstellern entwickelt und validiert werden, werden dann aber auch nur für diese Firma anerkannt. Doch der Mäuse-Versuch kann aus dem Europäischen Arzneibuch erst dann gestrichen werden, wenn alle drei u. a. in Deutschland ansässigen Herstellerfirmen (Allergan, Ipsen, Merz) die gleiche Alternative validiert haben. Die drei Hersteller arbeiten jedoch jeweils an unterschiedlichen Testverfahren, was zur Folge hat, dass der qualvolle LD 50-Test an Mäusen trotz Vorhandensein von Alternativen als die Methode der Wahl gilt. Die Herstellerfirmen sollten also zu einer gemeinsamen Validierung einer vorhandenen Alternativmethode verpflichtet werden, da nur so der herkömmliche Tierversuch gestrichen werden kann. Es wäre außerdem zu prüfen, ob es sich bei der Anwendung des Tier-

versuchs trotz bekannter und behördlich anerkannter Alternativen um einen Verstoß gegen geltendes Recht handelt.

Nicht zuletzt gibt es auch Bedenken im Rahmen des Verbraucherschutzes. Denn es kann bei der Anwendung von Botulinumtoxinpräparaten zu gravierenden Nebenwirkungen kommen. Weltweit sind über 600 Fälle von schweren Störwirkungen sowie 28 Todesfälle dokumentiert. Im Februar 2008 meldete die amerikanische Gesundheitsbehörde FDA erneut schwere Nebenwirkungen. Mehrere Kinder mit spastischer Lähmung waren an den Folgen der Giftbehandlung gestorben. Die Gefahr, die für den Verbraucher von Botulinumtoxinpräparaten ausgeht, sollte Grund dafür sein, dass ein derart risikoreiches Produkt nur unter größter Vorsicht bei einer klinischen Indikation zur Anwendung kommt, nicht aber restriktionslos als Schönheitsmittel vertrieben und angewandt werden darf.

Stellungnahme*)

Mit Schreiben vom 24. September 2009 Nr. Z (34) – 0141.5/375 F nimmt das Ministerium für Ernährung und Ländlichen Raum im Einvernehmen mit dem Ministerium für Arbeit und Soziales zu dem Antrag wie folgt Stellung:

Der Landtag wolle beschließen,

die Landesregierung zu ersuchen,

I. zu berichten,

1. welche Kenntnisse ihr vorliegen, ob für die Behandlung welcher konkreter menschlicher Krankheiten die Anwendung von Botulinumtoxinpräparaten in Deutschland und in der EU zugelassen ist;

Zu I. 1.:

Botulinumtoxin A ist in den Fertigarzneimitteln Dysport[®], Botox[®] und Azzalure[®] enthalten. Dysport[®] und Botox[®] sind arzneimittelrechtlich zur symptomatischen Alternativbehandlung von idiopathischem Blepharospasmus (Lidkrampf) und koexistierenden hemifazialen dystonen Bewegungsabläufen sowie zur symptomatischen Behandlung eines einfachen idiopathischen rotierenden Torticollis spasmodicus (Schiefhals) mit Beginn im Erwachsenenalter zugelassen. Dysport[®] besitzt darüber hinaus eine arzneimittelrechtliche Zulassung zur symptomatischen Alternativbehandlung von mittelstarken bis starken vertikalen mimischen Falten der Glabella bei Erwachsenen im Alter unter 65 Jahren zur vorübergehenden Verbesserung des Aussehens, *wenn diese Falten eine erhebliche psychologische Belastung* für den Patienten darstellen. Botox[®] kann entsprechend der Zulassung auch bei infantiler Zerebralparese sowie bei Hyperhidrosis axillaris eingesetzt werden. Azzalure[®] ist arzneimittelrechtlich ausschließlich zur symptomatischen Alternativbehandlung von mittelstarken bis starken vertikalen mimischen Falten der Glabella bei Erwachsenen im Alter unter 65 Jahren zur vorübergehenden Verbesserung des Aussehens, *wenn diese Falten eine erhebliche psychologische Belastung* für den Patienten darstellen, zugelassen.

Botox[®] ist außer in Deutschland unter anderem in Belgien, Italien, Schweden, Griechenland, Großbritannien und Portugal zugelassen, Dysport[®] unter anderem in Griechenland, Belgien, Österreich, Polen und der Tschechischen Republik. Azzalure[®] besitzt außer in Deutschland Zulassungen in Frank-

*) Nach Ablauf der Drei-Wochen-Frist eingegangen.

reich, Österreich, Belgien, Dänemark, Spanien, Finnland, Island, Italien, Luxemburg, Norwegen, Polen, Portugal, Schweden und Großbritannien.

2. *welche Erkenntnisse ihr vorliegen, wie viele Botulinumtoxinpräparat-Anwendungen in Deutschland pro Jahr zu medizinischen und wie viele zu anderen als medizinischen Zwecken erfolgen;*

Zu I. 2.:

Folgende Anzahl an Botulinumtoxinpräparat-Anwendungen zu medizinischen Zwecken wurden in Deutschland im Jahr 2007 durchgeführt:

Botox [®]	17,6 Mio Tagesdosen,
Dysport [®]	15,5 Mio Tagesdosen.

Azzalure[®] wurde im April 2009 erstmals zugelassen, daher sind derzeit noch keine Daten bekannt. Weitere Erkenntnisse liegen nicht vor.

3. *welche Kenntnis sie hat, wie viele Tiere in Deutschland und der EU zur Testung von Botulinumtoxinpräparaten verwendet werden und inwieweit dabei der LD50-Test eingesetzt wird;*

Zu I. 3.:

Die Landesregierung hat keine Kenntnis darüber, wie viele Tiere in Deutschland und der EU speziell zur Testung von Botulinumtoxinpräparaten verwendet werden und inwieweit dabei der LD50-Test eingesetzt wird. Aus dem Tierschutzbericht 2007 der Bundesrepublik (Bundestags-Drucksache 16/5044) lässt sich aus Tabelle 15 entnehmen, dass im Jahr 2005 bundesweit 34.194 Tiere bei LD50/LC50-Tests eingesetzt wurden, jedoch nicht zur Toxizitätsuntersuchung von Produkten und Stoffen, die in Kosmetikartikeln verwendet werden oder werden sollen (Tabelle 17 a. a. O.). Der Bericht differenziert nicht nach einzelnen Substanzen die getestet wurden.

4. *inwieweit sie die Ansicht teilt, dass beim Verzicht auf die Anwendung anerkannter und im Europäischen Arzneibuch aufgenommener Alternativverfahren zur Botulinumtoxinpräparat-Testung gegen unser geltendes Tierschutzgesetz verstoßen wird, da ein Tierversuch in Deutschland und in der EU nicht angewendet werden darf, sobald eine andere Methode anerkannt ist;*

Zu I. 4.:

Nach § 8 Abs. 7 Nr. 1 bedürfen Versuchsvorhaben nicht der Genehmigung, sofern deren Durchführung ausdrücklich durch das Arzneibuch vorgeschrieben ist. Bei der Entscheidung der Zulässigkeit eines Versuchsvorhabens ist der jeweilige Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse zugrunde zu legen und zu prüfen, ob der verfolgte Zweck nicht durch andere Methoden oder Verfahren erreicht werden kann.

Bei der Chargenprüfung von Arzneimitteln, die Botulinum-Toxin als Wirkstoff enthalten, wird zur Bestimmung der Wirksamkeit der LD50-Test durchgeführt. Dies ist in der Monographie „Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion“ des Europäischen Arzneibuchs festgelegt. Aus Gründen des Tierschutzes wurde die Monographie überarbeitet und seit 2005 sind drei weitere Methoden beschrieben, von denen es explizit heißt, dass sie im Hinblick auf den Tierschutz vorzuziehen sind. In der Monographie wird weiter ausgeführt, dass die Bestimmung mit diesen Methoden durchgeführt werden kann *sofern diese validiert sind*. Die Alternativmethode muss Ergebnisse liefern, die statistisch abgesichert, mit der LD50-Methode korreliert werden können. Die Regelung ist als Öffnungsklausel zu verstehen, die gewährleisten soll, dass

der Weiterentwicklung des Standes von Wissenschaft und Technik Rechnung getragen wird. Die Antragstellung zur Einführung einer Alternativmethode zum Ersatz des LD50-Tests für bestehende Arzneimittelzulassungen liegt jedoch ausschließlich und allein in Verantwortung der Zulassungsinhaber für Arzneimittel, die Botulinum-Toxin als Wirkstoff enthalten. Unabhängig davon sind diese Methoden, wie unter Ziffer II. 1. und 2. dargelegt, derzeit noch nicht validiert und somit zur etablierten Methode, des LD50-Tests, nicht gleichwertig. Sobald entsprechende Methoden veröffentlicht werden und damit allgemein bekannt sind, fordern die Zulassungsbehörden die Zulassungsinhaber verbindlich auf, diese anzuwenden.

5. inwieweit sie die Ansicht teilt, dass mit der Anwendung von Botulinumtoxinpräparaten zu kosmetischen Zwecken gegen das EU-weit geltende Tierversuchsverbot für Kosmetika verstoßen wird, bzw. das Verbot umgangen wird;

Zu I. 5.:

Botulinum-Toxin A-Präparate werden im Bereich der Dermatokosmetik von Hautärzten bei ästhetischer Indikation angewandt. Entsprechende Präparate mit dem Wirkstoff „Clostridium botulinum Toxin Typ A (BTX-A)“ müssen zur Behandlung mimischer Gesichtsfalten direkt in das Muskelgewebe injiziert werden, um eine Wirkung zu entfalten.

Somit handelt es sich bei diesen Produkten nicht um kosmetische Mittel i. S. § 2 Abs. 5 Lebensmittel-, Bedarfsgegenstände- und Futtermittelgesetzbuch (FGB) (keine äußerliche Anwendung).

BTX-A-Präparate sind in Deutschland als Arzneimittel zur Behandlung bestimmter Krankheiten und Leiden zugelassen (Handelspräparate Botox[®], Vistabel[®], Dysport[®], Xeomin[®]).

6. ob sie die Ansicht teilt, dass aufgrund der bekannten Nebenwirkungen bis hin zu Todesfällen Botulinumtoxinpräparate nicht zur kosmetischen Anwendung zugelassen werden sollten;

Zu I. 6.:

Botulinumpräparate sind nicht zur kosmetischen Anwendung zugelassen. Aufgrund der Form der Anwendung (Injektion in das Muskelgewebe) ist eine Verwendung von BTX-Präparaten als kosmetisches Mittel auch in Zukunft nicht möglich.

In letzter Zeit werden vermehrt kosmetische Mittel auf dem Markt angeboten, die Zeichen der mimischen Hautalterung ähnlich der BTX-A-Behandlungen beim Arzt durch äußerliches Auftragen verbessern sollen. In Werbebrochüren wird häufig mit „Botox-ähnlichen“ Wirkungen auch ohne medizinischen Eingriff geworben.

Diese Produkte enthalten jedoch als Wirkstoff nicht BTX-A, sondern sogenannte Neurotransmitter-inhibierende Peptide wie z. B. Acetyl Hexapeptide-3 (Handelsname Argireline) oder Palmitoyl Pentapeptide-3, bei denen in In-vitro-Untersuchungen (also nicht im Tierversuch) gezeigt wurde, dass Neurotransmitterfreisetzungen herabgesetzt werden.

Kosmetische Mittel sind generell nicht zulassungsbedürftig. Es obliegt der Verantwortung des Herstellers, vor dem erstmaligen Inverkehrbringen eines kosmetischen Mittels die Sicherheit für den Verbraucher in Form einer rechtlich vorgeschriebenen Sicherheitsbewertung zu gewährleisten.

II.

1. sich auf Bundes- und EU-Ebene dafür einzusetzen, dass die Herstellerfirmen von Botulinumtoxinpräparaten zur Validierung einer gemeinsamen Alternativmethode verpflichtet werden, da nur dann der LD50-Test an Mäusen aus dem Europäischen Arzneibuch gestrichen werden kann;

Zu II. 1.:

Der LD50-Test kann ersetzt werden, wenn die entsprechende Methode bezogen auf den LD50-Test erfolgreich validiert wurde. Diese Validierung ist nicht nur erforderlich, um zu zeigen, dass die Ersatzmethode vergleichbare Ergebnisse liefert, sondern auch um z. B. ihre Spezifität, Präzision, Genauigkeit, Wiederholbarkeit und Robustheit zu belegen.

Die medizinische Anwendung und Dosierung von Arzneimitteln, die Botulinum-Toxin als Wirkstoff enthalten, erfolgt mit sogenannten LD50-Einheiten. Um einen geeigneten Therapieerfolg zu erzielen und um insbesondere eine Überdosierung und dadurch die Gefahr von unerwünschten schwerwiegenden Nebenwirkungen zu vermeiden, muss die Ersatzmethode Ergebnisse liefern, die statistisch abgesichert mit der LD50-Methode korreliert werden können.

Alle pharmazeutischen Unternehmer, die Zulassungen von Arzneimitteln besitzen, die Botulinum-Toxin als Wirkstoff enthalten, sind nach Kenntnis des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) gegenwärtig damit beschäftigt, Ersatzmethoden zum LD50-Test zu entwickeln.

Es ist zu betonen, dass die Ersatzmethode produktspezifisch entwickelt werden muss. „Botulinium-Toxin-Arzneimittel“ sind biologische Arzneimittel, d. h. aufgrund unterschiedlicher Herstellungsprozesse unterscheiden sich die Arzneimittel verschiedener Hersteller. Daher sind die LD50-Einheiten nicht von einem Arzneimittel auf das andere übertragbar, was beispielsweise bei der Dosierung von Bedeutung sein kann. Diese Tatsache wird auch in den Fachinformationen der jeweiligen Arzneimittel berücksichtigt.

Das Erfordernis einer produktspezifischen Validierung von Ersatzmethoden ergibt sich auch daraus, dass das Europäische Arzneibuch zwar Vorgaben zur Durchführung des LD50-Tests gibt, doch im Detail dieser Test bei jedem Unternehmen unterschiedlich durchgeführt wird und in der Vergangenheit unterschiedlich validiert wurde.

Inwiefern die verschiedenen Zulassungsinhaber bei der Entwicklung von Ersatzmethoden zusammenarbeiten, liegt allein in deren Verantwortung.

Das BfArM unterstützt jegliche Bestrebungen der pharmazeutischen Industrie, Ersatzmethoden zum LD50-Test zu entwickeln und zur Anwendung zu bringen. Im Rahmen von Beratungsgesprächen hat das BfArM mit Pharmaunternehmen deren Strategie zum Ersatz des LD50-Tests bereits diskutiert.

Auf europäischer Ebene fand im April 2006 beim European Directorate for the Quality of Medicines (EDQM) ein Workshop zum Thema „Future for potency testing of botulinum toxins“ mit dem Hauptschwerpunkt des 3R-Prinzips (Reduction, Refinement, Replacement) statt, an dem Industrie- und Behördenvertreter (u. a. auch das BfArM) teilgenommen haben. Aufgrund der Bedeutung des Themas für den Tierschutz wurde beim EDQM eine Ad hoc Arbeitsgruppe zu Botulinum-Toxin eingerichtet.

Im April 2009 fand in Berlin ein vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) in Zusammenarbeit mit dem BfArM organisiertes internationales

Sachverständigengespräch über den Fortschritt von Ersatzmethoden zum LD50-Test statt. Dort wurde eine „BoNt Expert Working Group“ mit Vertretern aus Wissenschaft, Behörden und Industrie ins Leben gerufen, die sich in regelmäßigen Abständen treffen soll, um über die Fortschritte auf dem Gebiet der Ersatzmethoden zum LD50-Test zu diskutieren und Kriterien für die behördliche Akzeptanz dieser Tests zu definieren. Das BfArM wird in dieser Expertengruppe eine tragende Rolle übernehmen.

2. eine rechtliche Überprüfung dahingehend vorzunehmen, inwieweit die Herstellerfirmen von Botulinumtoxinpräparaten bei der Nicht-Anwendung der im Europäischen Arzneibuch aufgenommenen Alternativverfahren gegen geltendes Recht verstoßen;

Zu II. 2.:

Die Monographie „Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion“ des Europäischen Arzneibuchs legt die Durchführung eines LD 50-Tests zur Bestimmung der biologischen Aktivität des Fertigarzneimittels fest. Es handelt sich damit um Prüfungen der pharmazeutischen Qualität.

Gemäß § 55 Abs. 1 Arzneimittelgesetz (AMG) ist das Arzneibuch eine Sammlung anerkannter pharmazeutischer Regeln u. a. über die Qualität und Prüfung von Arzneimitteln; nach § 55 Abs. 8 Satz 1 AMG dürfen Arzneimittel nur in Verkehr gebracht werden, wenn die in ihnen enthaltenen Stoffe den in Abs. 1 genannten anerkannten pharmazeutischen Regeln entsprechen. Damit ist die Durchführung des in der o. g. Monographie vorgeschriebenen LD50-Tests zugleich bindende Voraussetzung für den Nachweis der in § 25 Abs. 2 AMG für die Zulassung geforderten Voraussetzungen und entspricht somit dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse.

In der Arzneibuchmonographie „Botulinum-Toxin Typ A zur Injektion“ sind drei Ersatzmethoden beschrieben, von denen es explizit heißt, dass sie im Hinblick auf den Tierschutz vorzuziehen sind. Der LD50-Test kann ersetzt werden, wenn die Ersatzmethode bezogen auf den LD50-Test erfolgreich validiert wurde. Da noch keine der Ersatzmethoden für die in der Arzneibuchmonographie vorgeschriebenen Tests erfolgreich validiert werden konnte, ist derzeit gemäß Arzneibuch noch ein LD50-Test durchzuführen. Daher besteht derzeit kein Verstoß gegen geltendes Recht.

Botulinum-Toxin Typ A ist ausschließlich als Arzneimittel und nicht als Kosmetikum zugelassen. Sollten Arzneimittel mit Botulinumtoxin außerhalb der zugelassenen Indikationen angewendet werden, so handelt es sich um einen „Off-Label-Use“. Die Anwendung liegt in der Therapiefreiheit des Arztes. Dieser haftet in diesem Fall für die Anwendung bzw. für eventuelle Nebenwirkungen.

3. sich dafür einzusetzen, dass die Herstellerfirmen keine Zulassung ihrer Präparate für rein kosmetische Anwendungen erhalten.

Zu II. 3.:

Arzneimittelzulassungen beziehen sich grundsätzlich auf medizinische Anwendungen. Botulinum-Toxin A-Präparate können definitionsgemäß nicht als kosmetische Mittel i. S. § 2 Abs. 5 LFGB angewendet werden. Darüber hinaus sind kosmetische Mittel als solche generell nicht zulassungsbedürftig. Im Übrigen wird auf die Ausführungen zu Ziffer I. 5. und I. 6. verwiesen.

Hauk

Minister für Ernährung und Ländlichen Raum