



TOP VI Tätigkeitsbericht der Bundesärztekammer

Betrifft: Streichung LD50-Tests für Botulinumprodukte

Entschließungsantrag

Von: Herrn Dr. Helmut Müller als Delegierter der Bayerischen Landesärztekammer
Herrn Dr. Gerald Quitterer als Delegierter der Bayerischen Landesärztekammer

DER DEUTSCHE ÄRZTETAG MÖGE FOLGENDE ENTSCHEIDUNG FASSEN:

Der 114. Deutsche Ärztetag fordert die Herstellerfirmen von Botulinus-Toxinen auf, die Validierung einer tierversuchsfreien Methode und die Streichung des LD50-Tests aus dem europäischen Arzneibuch zügig voranzutreiben.

Darüber hinaus appelliert der 114. Deutsche Ärztetag an die Deutsche Bundesregierung, die Herstellerfirmen aufzufordern, gemeinsam eine tierversuchsfreie Methode für die Testung von Botulinumtoxin zu validieren und sich für die Streichung des LD50-Tests an Mäusen aus dem europäischen Arzneibuch einzusetzen.

Begründung:

Die Pharmakopöe 6.0, also das aktuelle europäische und gem. § 55 Arzneimittelgesetz verbindlich gültige amtliche Arzneibuch, sieht vor, dass jede Produktionseinheit/Charge eines Botulinumtoxinproduktes im LD50-Test (Letale Dosis 50 Prozent) an Mäusen getestet wird. Daneben wird auch die Produktstabilität und wenn Änderungen im Produktionsprozess auftreten oder neue Produkte etabliert werden, im LD50-Test an Mäusen getestet (ICH-Richtlinie Q5C und Q5E über die Stabilität von Pharmazeutika).

Zum LD-50 Test gibt es drei Alternativmethoden (Erläuterung s. u.). Gemäß europäischem Arzneibuch sind die drei Alternativmethoden explizit dem LD-50-Test an Mäusen vorzuziehen. Der Mäuseversuch kann aus dem europäischen Arzneibuch gestrichen werden, sobald alle drei Herstellerfirmen in Deutschland die gleiche Alternative validiert haben. Derzeit arbeitet aber jede Firma an unterschiedlichen Alternativen (in Deutschland sind die drei Herstellerfirmen Allergan Inc., Ipsen Pharma GmbH in Ettlingen und Merz-Pharma GmbH & Co. KgaA in Frankfurt am Main ansässig. Darüber hinaus vertreibt die in Düsseldorf ansässige Firma Galderma Laboratories GmbH Botulinumtoxin-Präparate.)

Der LD50-Test

Angenommen: Abgelehnt: Vorstandsüberweisung: Entfallen: Zurückgezogen: Nichtbefassung:

Stimmen Ja: 0 Stimmen Nein: 0

Enthaltungen: 0



Bei dem sogenannten LD50-Test wird diejenige Menge einer Substanz ermittelt, bei der genau die Hälfte der Versuchstiere stirbt (LD50=tödliche Dosis bei 50 % der Tiere). Im konkreten Fall des Tests eines Botulinumtoxinproduktes wird für jede Produktionseinheit mehreren Gruppen von Mäusen die Substanz in die Bauchhöhle gespritzt. Jede Gruppe erhält eine andere Verdünnung des Produktes. Für die Tiere ist die Durchführung des LD50-Tests äußerst belastend. Je nach Menge der verabreichten Substanz kommt es zu Muskellähmungen, Sehstörungen und Atemnot. Der Todeskampf kann drei oder vier Tage dauern. Die Mäuse ersticken schließlich bei vollem Bewusstsein.

Sog. alternative Testverfahren

Das europäische Arzneibuch erlaubt neben dem LD50-Maus-Test drei alternative Testverfahren:

1. Endopeptidase-Test

Seit dem Jahre 2005 wird der Test im Europäischen Arzneibuch als mögliche Alternative für die Endtestung der Chargen akzeptiert.

Die Eigenschaft des Botulinumtoxins, die Nervensignalübertragung zu blockieren, wird dabei an dem synthetischen Protein SNAP-25 getestet. Das Gift spaltet das Protein auf bestimmte Weise. Der Test wurde vom staatliche Labor National Institute for Biological Standards and Control (NIBSC) in Großbritannien entwickelt und wird dort seit einigen Jahren routinemäßig eingesetzt. Mindestens 5.000 Mäuse können so jedes Jahr eingespart werden.

2. Nervus-phrenicus-Zwerchfell-Präparat

Dabei wird das Zwerchfell mit dem dazugehörigen Nerv (Nervus phrenicus) von Ratten oder Mäusen verwendet. Wird der Nerv elektrisch stimuliert, kommt es zu charakteristischen Zuckungen des Zwerchfells. Wird Botulismugift auf den Nerv geträufelt, zuckt der Zwerchfellmuskel weniger. Das Präparat kann einige Stunden „am Leben“ gehalten werden. In dieser Zeit können mit einem Präparat zahlreiche Proben untersucht werden.

3. Mäuse-Test mit Muskellähmung als Endpunkt

Das Gift wird hierbei den Mäusen nicht in die Bauchhöhle, sondern in die Hautfalte zwischen Bauch und Hinterbein gespritzt. Es wird das Ausmaß der Lähmungen des Hinterbeins beurteilt.