

Grundlagenpapier Tierversuche/Alternativmethoden*

entstanden aus dem Dialog Kosmetik vom Februar 2011

*erstellt unter Beteiligung von Vertretern der Industrie, des deutschen Tierschutzbundes, des Bundesinstitutes für Risikobewertung und der Verbraucher Initiative

Inhaltsverzeichnis

1. Definition Kosmetik
Zusammensetzung der Produkte
2. Regulatorischer Rahmen
 - 2.1 Tierschutzgesetz in Deutschland
 - 2.2 Rechtslage in der EU zu Tierversuchen bei kosmetischen Mitteln
 - 2.3 Tierversuche – der Stand
3. Verbraucherschutz – Verantwortung der Hersteller für Sicherheit
4. Die Rolle von Tierversuchen für die Sicherheitsbewertung kosmetischer Mittel
 - 4.1 Stoffe mit Sicherheitsbedenken
 - 4.2 Innovationen
5. Tierversuche
 - 5.1 Tierversuche und Tierschutzrecht
 - 5.2 Rechtslage in Deutschland
 - 5.3 Genehmigungsverfahren für Tierversuche
 - 5.4 Wie lange dauert ein Versuch?
 - 5.5 Was kostet ein Versuch?
 - 5.6. Tiere (welche?/wie viele?)
 - a. Beispiel eines Tierversuchs
Der Hautreizungstest
 - b. Sicherheit für Menschen, Tiere und Umwelt – Anspruch: Tierversuch als letztes Mittel
 - c. Wo werden die Tierversuche gemacht (Inland/Ausland)?
6. Alternativmethoden
 - 6.1 Wissenschaftliche Ansätze zur Entwicklung von Alternativmethoden
 - a. In-vitro-Methoden
 - b. In-silico-Methoden
 - 6.2 Validierung
7. Glossar
8. Literatur/Referenzen/weitergehende Informationen

1. Definition Kosmetik

Körperpflegeprodukte sind aus dem modernen Leben nicht mehr wegzudenken. Auf ihren gesundheitlichen und hygienischen Nutzen will kaum jemand verzichten, ebenso wenig wie auf das Lebensgefühl, das sie vermitteln. Studien zeigen, dass an der Spitze der Nutzenerwartung die Gesunderhaltung von Haut und Haar steht, gefolgt vom Wunsch nach Wohlbefinden, nach Frische und Spannkraft, aber auch Steigerung der Attraktivität. An vierter Stelle rangiert der Schutz vor Umwelteinflüssen.

Nach Definition der neuen europäischen Kosmetik-Verordnung 1223/2009 sind „kosmetische Mittel Stoffe oder Gemische, die dazu bestimmt sind, äußerlich mit den Teilen des menschlichen Körpers (Haut, Behaarungssystem, Nägel, Lippen und äußere intime Regionen) oder mit den Zähnen und den Schleimhäuten der Mundhöhle in Berührung zu kommen, und zwar zu dem ausschließlichen oder überwiegenden Zweck, diese zu reinigen, zu parfümieren, ihr Aussehen zu verändern, sie zu schützen, sie in gutem Zustand zu halten oder den Körpergeruch zu beeinflussen.“

Zusammensetzung der Produkte

Kosmetische Mittel, die gleichbedeutend sind mit dem später im Text verwendeten Begriff „Fertigprodukte“, setzen sich in der Regel aus einer Vielzahl von unterschiedlichen Stoffen zusammen, die – jeder für sich – oft schon seit langer Zeit verwendet werden und umfangreich untersucht sind. Gleichzeitig existiert eine breite Vielfalt an kosmetischen Produkten, die sich in ihrer Zusammensetzung unterscheiden. Für die unterschiedlichen Produkthanforderungen steht eine sehr vielfältige Auswahl an Inhaltsstoffen zur Verfügung. Jeder Inhaltsstoff erfüllt – allein oder in Kombination mit anderen – eine spezifische Funktion in jedem Produkt. Häufig in kosmetischen Mitteln vorkommende Stoffgruppen sind beispielsweise waschaktive Substanzen (Tenside) wie Seifen, Öle, Fette, Wachse, Alkohole, anorganische Pigmente, Fruchtsäuren und Vitamine. Die Beispiele im Folgenden sollen typische Inhaltsstoffe für einige Kategorien von kosmetischen Mitteln (Fertigprodukten) erläutern.

Seifen zur Hände- oder Körperreinigung beispielsweise entstehen bei der Reaktion eines Fettes mit Lauge (Verseifung). Sie sind chemisch gesehen Alkalisalze von Fettsäuren. Ausgangsfette sind üblicherweise Rindertalg, Palmkernöl, Kokosöl oder andere Fette oder Öle. Weitere Inhaltsstoffe von Seifen sind z. B. Parfümöle, Wirkstoffe, die den Körpergeruch überdecken sowie pflegende und rückfettende Stoffe.

Ebenfalls der Reinigung von Körper und Haaren dienen Shampoo und Duschgel. Auch diese enthalten als hauptwirksame Stoffe Tenside, also Fettsäurederivate oder Verbindungen mit ähnlicher Struktur. Weitere typische Inhaltsstoffe von Shampoos und Duschgelen sind pflegende und rückfettende Stoffe sowie Parfümöle.

Pflegende Hautcremes bestehen grundsätzlich aus einer Ölphase, einer Wasserphase und Emulgatoren, die beides miteinander verbinden. In der Ölphase werden oftmals Fettsäureester eingesetzt, aber auch natürliche Fette und Öle wie Avocado- oder Olivenöl. In der Wasserphase sind vor allem feuchtigkeitsregulierende bzw. feuchtigkeitsspendende Substanzen enthalten wie z. B. Milchsäure oder Harnstoff. Emulgatoren sind Stoffe, welche die Mischbarkeit der Öl- und der Wasserphase gewährleisten und somit ein ansprechendes und seine pflegende Funktion erfüllendes Produkt überhaupt erst ermöglichen. Ein einfacher Emulgator ist beispielsweise Lecithin (ein Stoff, der in Ei oder Soja vorkommt). Üblicherweise verwendete Emulgatoren sind Glycerylmonostearat und ähnliche Fettsäureverbindungen mit längererkettigen Alkoholen.

Eine Zahncreme besteht hauptsächlich aus dem Putzkörper (z. B. Calciumcarbonat), Feuchthaltemitteln wie Glycerin oder Sorbit sowie Binde- und Verdickungsmitteln, Schaummitteln zur Unterstützung der Reinigung sowie Süßstoffen, Farbstoffen, Geschmacksstoffen und in der Regel Fluoriden zur Kariesprophylaxe.

In Lippenstiften werden neben Mineralölen und Wachsen oft Bienenwachs oder pflanzliche Öle und Wachse eingesetzt, wie etwa Candellilawachs, Carnaubawachs, Ricinusöl und Jojobaöl. Jeder dieser Rohstoffe hat spezifische Eigenschaften in der Formulierung. Weitere Zusätze sind je nach Zweck des Lippenstiftes z. B. Pflegestoffe wie Vitamine, Farbstoffe, Parfümöle und gegebenenfalls UV-Filter.

Mascara (Wimperntusche) ist üblicherweise aus Emulgatoren, wie z. B. Saccharoseestern, aus Fetten und Wachsen, aus Polymeren und gegebenenfalls Wasser und Konservierungsmitteln zusammengesetzt.

Parfüms werden verwendet, um einen Dufteindruck zu vermitteln. Ausgangsprodukte sind Parfümöle, die sich aus natürlichen ätherischen Ölen (beispielsweise Blütenextrakten), synthetischen Duftstoffen (z. B. Vanillin) und Fixateuren zusammensetzen (z. B. bestimmte Harze, die die Verdunstungsgeschwindigkeit der einzelnen Stoffe herabsetzen bzw. angleichen sollen). Parfüms, Eau de Toilette etc. sind durch Verdünnung mit Alkohol hergestellte Duftwässer.

Deodorantien dienen der Vermeidung unangenehmen Körpergeruchs. Sie sollen körpereigene Bakterien minimieren und gleichzeitig den Geruch überdecken. Rezepturgrundlagen sind – je nach Produkttyp – alkoholische bzw. wässrig-alkoholische Lösungen, Emulsionen, Gele, Wachs- oder Fettmassen. Typische Inhaltsstoffe sind z. B. Ricinoleat – ein Stoff, der Geruchsstoffe aufnehmen kann – und keimhemmende Mittel.

2. Regulatorischer Rahmen

Den regulatorischen Rahmen für kosmetische Mittel in Deutschland bilden derzeit noch das Lebensmittel- und Futtermittelgesetzbuch (LFGB) und die Kosmetik-Verordnung (KosmetikV). LFGB und KosmetikV wiederum basieren auf der Kosmetik-Richtlinie 76/768 der Europäischen Union (EU).

Der regulatorische Rahmen für kosmetische Mittel in der EU wird seit mehreren Jahrzehnten zentral geregelt, wobei das Europäische Parlament und die Mitgliedstaaten wie bei allen Richtlinien und Verordnungen der EU ein wichtiges, bestimmendes Mitspracherecht haben.

Die EG-Kosmetik-Richtlinie wird durch die neue EG-Kosmetik-Verordnung 1223/2009 ersetzt, die am 11. Januar 2010 in Kraft trat, jedoch erst ab 11. Juli 2013 gilt. Allerdings können oder müssen beim Übergang von der EG-Kosmetik-Richtlinie zur EG-Kosmetik-Verordnung einige Regelungen bereits vor dem 11. Juli 2013 angewendet werden. Eine dieser Ausnahmen betrifft die seit dem 1. Dezember 2010 geltende Regelung für Stoffe, die gemäß CLP-Verordnung (EG) 1272/2008 als karzinogen, mutagen oder reproduktionstoxisch eingestuft sind (CMR-Stoffe).

Mit der EG-Kosmetik-Verordnung wird in der EU erstmals eine harmonisierte Rechtsvorschrift für kosmetische Mittel zur Verfügung stehen. Die bisherige **Definition kosmetischer Mittel** (Artikel 2) wird beibehalten.

2.1 Tierschutzgesetz in Deutschland

In Deutschland sind seit 1987 laut § 7 (5) Tierschutzgesetz Tierversuche für die Entwicklung von "dekorativen Kosmetika" verboten. Wegen der unklaren Definition des Begriffes "dekorative Kosmetika" wurde dieses Verbot 1998 für die Entwicklung aller Kosmetika erweitert. In Drittländern in Tierversuchen getestete Kosmetika konnten aber weiterhin verkauft werden. Auch für neue Chemikalien, die in Kosmetika verarbeitet werden, mussten Tierversuche nach dem Chemikaliengesetz durchgeführt werden.

Die deutsche Kosmetikindustrie verzichtet bereits seit 1989 freiwillig auf Tierversuche für kosmetische **Fertigprodukte**. Zwischenzeitlich - seit dem 11. September 2004 - sind diese EU-weit verboten.

2.2 Rechtslage in der EU zu Tierversuchen bei kosmetischen Mitteln

Die Europäische Kommission hat 1993 mit der 6. Änderung der EG-Kosmetik-Richtlinie festgelegt, dass ab dem 01.01.1998 in der EU keine Kosmetika oder deren Inhaltsstoffe in Tierversuchen getestet werden dürfen. Ein Vermarktungsverbot sollte jedoch nur dann in Kraft treten, wenn bis zu diesem Zeitpunkt wissenschaftlich geprüfte tierversuchsfreie Verfahren verfügbar wären.

1997 verschob die EU-Kommission das Tierversuchsverbot auf das Jahr 2000 mit der Begründung, dass keine ausreichenden Fortschritte in der Entwicklung von tierversuchsfreien Methoden erzielt werden konnten. Zusätzlich begründete die EU-Kommission die Verschiebung damit, dass ein Vermarktungsverbot von in Tierversuchen entwickelten Kosmetika nicht mit den Bestimmungen der Welthandelsorganisation (WTO) über den freien Handelsverkehr vereinbar ist. (Erläuterung: die gesetzlichen Bestimmungen für kosmetische Mittel sind in Ländern außerhalb der EU unterschiedlich. Teilweise sind Produkte, die in der EU als kosmetische Mittel eingestuft sind, in anderen Ländern Arzneimittel, z.B. in den USA als "OTC-drugs" (Over-The-Counter) oder in Japan als "quasi-drugs". Teilweise sind kosmetische Produkte auch zulassungspflichtig bzw. es sind für die Zulassung Tierversuche notwendig, wie in China. Im Mai 2000 wurde das Vermarktungsverbot mit den gleichen Begründungen ein zweites Mal um zwei Jahre – auf Juni 2002 – verschoben. Mittlerweile waren drei tierversuchsfreie Methoden offiziell anerkannt worden.

Im März 2003 wurde die 7. Änderung der EG-Kosmetik-Richtlinie veröffentlicht, die die Durchführung von Tierversuchen für Kosmetika sowie die Vermarktung von im Tierversuch getesteten Produkten regelt. Die Richtlinie sieht ein vollständiges, EU-weites Tierversuchsverbot für Fertigprodukte und Inhaltsstoffe (ab 2004 / 2009) und ein stufenweises Vermarktungsverbot vor (ab 2009 / 2013, mit der Möglichkeit diesen Termin weiter zu verschieben vor, sofern bis dahin keine Aussichten auf entsprechende anerkannte Alternativmethoden bis zum Jahr 2013 bestehen. Vermarktungsverbot bedeutet dabei, dass Fertigprodukte in der EU nicht vermarktet werden dürfen, wenn sie Inhaltsstoffe enthalten, die außerhalb der EU im Tierversuch getestet wurden.

Tierversuchsverbot

Verbietet die Durchführung von Tierversuchen innerhalb der EU zur Erfüllung der Anforderungen der EG-Kosmetik-Richtlinie

- Prüfung von Fertigprodukten:
- Bedingungsloses Inkrafttreten seit 11. September 2004
- Prüfung von Rohstoffen/Kombinationen von Rohstoffen:
- sukzessive gültig unmittelbar nach Validierung und formaler Anerkennung einzelner Alternativmethoden bis zum 10. März 2009;
- Bedingungsloses Inkrafttreten ab 11. März 2009

Vermarktungsverbot

Betrifft die Vermarktung kosmetischer Produkte in der EU, sofern die Rezeptur oder die enthaltenen Inhaltsstoffe im Tierversuch getestet wurden (auch außerhalb der EU) – zwecks Erfüllung der Anforderungen der EG-Kosmetik-Richtlinie.

Vor 11. März 2009: gültig für Alternativmethoden, welche in der EU formal anerkannt sind

Ab 11. März 2009: bedingungsloses Inkrafttreten; Ausnahme für drei Testkategorien (Toxizität nach wiederholter Verabreichung; Toxikokinetik und Reproduktionstoxikologie) bei Testung außerhalb der EU

« Ausnahme » galt bis 11. März 2013.

Ab 2011 hätte die EU-Kommission eine formale Änderung der EG-Kosmetik-Richtlinie herbeiführen können, sofern bis dahin keine Aussichten auf entsprechende anerkannte Alternativmethoden bis zum Jahr 2013 bestanden hätten.

2.3 Tierversuche – der Stand

Für kosmetische Mittel gilt somit sowohl ein Tierversuchsverbot als auch ein Vermarktungsverbot, wenn die Mittel in ihrer endgültigen Zusammensetzung oder in Form ihrer Bestandteile am Tier getestet wurden. Bis März 2013 waren von diesem Vermarktungsverbot ausgenommen Tierversuche für bestimmte Sicherheitsfragen – sogenannte Endpunkte -, bei denen die Entwicklung alternativer Testmethoden besonders schwierig ist. Hierzu gehören die Versuche zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung, zur Reproduktionstoxizität und zur Toxikokinetik. Für diese toxikologischen Endpunkte war die Frist für ein Vermarktungsverbot auf den 11. März 2013 ausgedehnt worden.

Anmerkung der Industrie:

Zu den Versuchen zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung, die im engeren Sinne subakute, subchronische und chronische Studien umfassen, werden im weiteren Sinne auch die Methoden zur Prüfung auf Hautsensibilisierung und Kanzerogenität gezählt [2].

Anmerkung Deutscher Tierschutzbund:

Die Anwendung des Vermarktungsverbotes erst ab 2013 auf Hautsensibilisierung oder Kanzerogenität stellt nach Meinung der Tierschutzverbände eine unzulässige Erweiterung dar, da in der EG-Kosmetikrichtlinie diese Endpunkte nicht in Zusammenhang mit einer weiteren Aufschubmöglichkeit genannt werden [28].

Toxikologische Sicherheitsprüfungen von Substanzen im Tierversuch erfolgen nach anerkannten Methoden, die in den OECD-Prüfrichtlinien und der EU-Prüfmethoden-Verordnung 440/2008 definiert sind. Für die Sicherheitsbewertung kosmetischer Inhaltsstoffe wurden in der Vergangenheit von den genannten Versuchen hauptsächlich Prüfungen auf Toxizität mit wiederholter Verabreichung (i. e. S.), auf Hautsensibilisierung und Reproduktionstoxizität durchgeführt [3]. Nach einer Auswertung der publizierten Stellungnahmen der Vorläufergremien des Wissenschaftlichen Ausschusses „Verbrauchersicherheit“ (SCCS) aus den Jahren 2000–2006 wurden beispielsweise für 113 Substanzen Toxizitätsprüfungen mit wiederholter Verabreichung (i. e. S.) durchgeführt [3]. 104 Substanzen wurden hinsichtlich ihrer Reproduktionstoxizität untersucht, wobei 94% der Substanztestungen auf Entwicklungstoxizitätsstudien entfielen und 18% auf Zweigenerationenstudien. Die Toxikokinetik wurde dagegen nur in sehr spezifischen Fällen untersucht [3, 4, 5]. Auch Kanzerogenitätsstudien kamen nur selten zum Einsatz [3].

Kampagne zur Abschaffung von Tierversuchen in der Kosmetik aus Sicht des Tierschutzes

Seit den 70iger Jahren setzt sich der Deutsche Tierschutzbund für ein Ende der Tierversuche für Schönheits- und Pflegemittel ein, da er diese für unnötig und ethisch nicht vertretbar hält. Unterstützt wurde diese Position von vielen EU-Bürgerinnen und Bürgern sowie vom EU-Parlament. Nach fortwährendem öffentlichem Druck ist es letztendlich gelungen, schrittweise Tierversuche für den kosmetischen Bereich abzuschaffen. 20 Jahre nach der ersten Ankündigung eines Vermarktungsverbot für in Tierversuchen getestete Kosmetika ist dieses nun endlich 2013 in Kraft getreten.

Kosmetikhersteller dürfen auch zukünftig chemische Substanzen verwenden, die in anderen Produkten wie Reinigungsmitteln, Wandfarben oder Medikamenten eingesetzt werden und zur Marktzulassung in Tierversuchen geprüft wurden. Leider betrifft dies die Mehrzahl der Inhaltsstoffe, so dass mit einem Ende der Tierversuche erst dann zu rechnen ist, wenn für alle Bereiche der Stoffprüfung tierversuchsfreie Teststrategien zugelassen sind.

Der Deutsche Tierschutzbund veröffentlichte Anfang der 1980er Jahre die weltweit erste Liste mit Kosmetikfirmen, die keine Tierversuche durchführen und keine Inhaltsstoffe verwenden, die nach 1979 im Tierversuch getestet wurden. Bis heute wird die Kosmetik-Positivliste ständig aktualisiert. (www.tierschutzbund.de/kosmetik-positivliste.html)

Position der Kosmetikindustrie

Im Prinzip sind alle Kosmetikprodukte „tierversuchsfrei“, denn die deutsche Kosmetikindustrie verzichtet bereits seit 1989 freiwillig auf Tierversuche für kosmetische Fertigprodukte. Seit September 2004 sind diese EU-weit verboten. Darüber hinaus ist es verboten, kosmetische Mittel in der EU zu vermarkten, wenn das Produkt zur kosmetikrechtlichen Absicherung am Tier getestet wurde.

Alle eingesetzten Inhaltsstoffe müssen aber nach den chemikalienrechtlichen Vorgaben abgesichert werden. Sofern noch keine anerkannten Alternativmethoden oder vorhandene Sicherheitsdaten zur Verfügung stehen, wird die Sicherheit des Stoffes über einen Tierversuch überprüft. Insofern wurde jeder Inhaltsstoff irgendwann mindestens einmal im Tierversuch getestet. In diesem Sinne kann daher von keinem Kosmetikprodukt gesagt werden, dass es „tierversuchsfrei“ ist.

Nach einer am 7. Juni 2006 veröffentlichten Empfehlung der EU-Kommission darf die Aussage, es seien keine Tierversuche durchgeführt worden, nur verwendet werden, wenn bei der Entwicklung oder Sicherheitsbewertung eines kosmetischen Mittels oder seiner Rohstoffe Tierversuche vollständig durch alternative Methoden ersetzt wurden. Dabei wird klargestellt, dass es unerheblich ist, wo und wann ein „wie auch immer gearteter Tierversuch“ durchgeführt wurde. Ferner gilt insbesondere zu Tierversuchen Dritter, dass für die eingesetzten Stoffe „beispielsweise in der wissenschaftlichen Literatur“ keine Daten vorliegen dürfen, „die aus Tierversuchen stammen, die von Dritten zum Zweck der Entwicklung kosmetischer Mittel durchgeführt wurden“. Da der Verwender einer „tierversuchsfrei“-Aussage deren Richtigkeit nachweisen muss, wird er sich daher regelmäßig leicht dem Vorwurf der Irreführung aussetzen.

3. Verbraucherschutz – Verantwortung der Hersteller für Sicherheit

Jeder, der kosmetische Mittel herstellt oder als rechtlich verantwortlicher Importeur in der EU in den Handel bringt, – ein Einmannbetrieb genauso wie ein Konzern mit mehreren tausend Mitarbeitern – ist dafür verantwortlich, dass jedes seiner Produkte sicher ist.

Die Verantwortung für einen Hersteller von Kosmetika beginnt bereits bei der Auswahl der Rohstoffe. Beispielsweise werden für ein einziges kosmetisches Fertigprodukt bis zu 50 Substanzen geprüft, bevor die Analytik grünes Licht für die Weiterverarbeitung gibt. Die Verantwortung des Unternehmers endet aber auch dann noch nicht, wenn sein Produkt wirksam, sicher, gut verpackt und richtig gekennzeichnet seinen Betrieb verlässt.

Bereits während der Entwicklung eines Produktes werden Parameter wie Reinheitsanforderungen und Stabilität berücksichtigt. Auf dem Weg vom Rohstoff zum Fertigprodukt im Regal durchläuft ein kosmetisches Mittel viele Stufen: Neben Eingangskontrollen zum Beispiel Maßnahmen zur Herstellung nach der guten Herstellungspraxis (GMP) und die Dokumentation aller relevanten Prozessschritte.

Die Missachtung seiner Sorgfaltspflicht kann ernste Folgen für einen Hersteller haben, da er für Schäden haften muss, die durch mangelhafte Produkte entstehen.

Wie kann man aber erfahren, ob ein Risiko für die Gesundheit überhaupt besteht, ob es groß oder klein ist? Wie kann man abschätzen, welche Bedeutung ein UV-Filter oder ein Konservierungsstoff für die Sicherheit von Kosmetika haben? Im Wesentlichen sind drei verschiedene Quellen denkbar: physikalische (z. B. die Explosivität von entzündlichen Stoffen), chemische (z. B. Verunreinigungen durch gesundheitlich bedenkliche Stoffe) oder mikrobiologische (unerwünschtes Keimwachstum bis hin zum möglichen Verderb des Produktes) Eigenschaften.

Nach der bisher gültigen EG-Kosmetik-Richtlinie wie auch nach der neuen EG-Kosmetik-VO 1223/2009 müssen die auf dem Markt bereitgestellten kosmetischen Mittel bei normaler oder vorhersehbarer Verwendung für die menschliche Gesundheit sicher sein. Zum Schutze des Verbrauchers bei der Verwendung kosmetischer Mittel ist es daher aus der Sicht der Kosmetikindustrie unerlässlich, eine Reihe toxikologischer Prüfungen vorzunehmen, um die gesundheitliche Unbedenklichkeit kosmetischer Mittel sicherzustellen.

In den Kästen sind die Positionen des Tierschutzes, des BfR sowie der Industrie dargelegt. Diese beiden Positionen finden teilweise oder sogar vollständig Zustimmung durch die Kosmetikindustrie.

Position aus Sicht des Tierschutzes

Bei der Frage nach der Verbrauchersicherheit muss berücksichtigt werden, dass unsere derzeitige Bewertung der Sicherheit auf veralteten Methoden, den Tierversuchen, beruht, die keinen vollständigen Schutz vor möglichen Schäden, die bei der Anwendung am Menschen auftreten können, bieten. Auch bei der Durchführung von Tierversuchen bleibt ein Restrisiko für den Verbraucher. Da jedoch in der Vergangenheit die politische Entscheidung getroffen wurde, Tierversuche als „Prüfsystem“ festzuschreiben, wird dieses Restrisiko mittlerweile akzeptiert. Solange die Forderung, dass alternative Testverfahren das gleiche Schutzniveau bieten müssen, so verstanden wird, dass neue Testverfahren die gleichen Ergebnisse wie Tierversuche liefern sollen (ECVAM, General Guidelines for Submitting a Proposal to ECVAM for the Evaluation of the Readiness of a Test Method to Enter the ECVAM Prevalidation and/or Validation Process, http://ecvam.jrc.ec.europa.eu/upload_docs/m_5/Guidelines.pdf), verhindert man, dass Methoden und Prüfstrategien, die eine zuverlässigere Bewertung des gesundheitlichen Risikos für den Menschen ermöglichen, anerkannt werden. Hier sehen wir einen wichtigen Handlungsbedarf für die Europäische Kommission. Die Europäische Kommission muss die Grundlagen für politische Entscheidungen schaffen, die es zulassen, ein neues tierversuchsfreies System der Risikoabschätzung – losgelöst von den bisherigen unzuverlässigen Tierversuchsmaßstäben – zu etablieren.

Erfreulicherweise verbreitet sich endlich immer mehr die wissenschaftliche Erkenntnis, dass Ergebnisse aus Tierversuchen oft schwer reproduzierbar und wenig aussagekräftig sind, und daher nur unzureichend geeignet sind, um die Verbrauchersicherheit wirklich sicher zu gewährleisten. Mit Hochdruck wird daher gerade auch in den USA an neuen tierversuchsfreien Teststrategien gearbeitet (siehe auch Informationen zu Tox21 z.B. <http://epa.gov/ncct/Tox21/>). Es ist absehbar, dass auch für die verbleibenden Bereiche der Sicherheitsprüfung (Toxizität nach wiederholter Verabreichung, Toxikokinetik und Reproduktionstoxizität) bald tierversuchsfreie Teststrategien zur Verfügung stehen. Der beste Verbraucherschutz besteht daher darin, auf Bestandteile, deren gesundheitsgefährdendes Potenzial derzeit nicht mit tierversuchsfreien Teststrategien abgeschätzt werden kann, zu verzichten, bis weitere aussagekräftige, tierversuchsfreie Tests zur Verfügung stehen.

Position des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) zur Frage Verbrauchersicherheit und Tierschutz

Das BfR sieht einen Konflikt zwischen den Anforderungen des Tierschutzes und des Verbraucherschutzes, insbesondere bei der Bewertung der systemischen Toxizität von kosmetischen Inhaltsstoffen. Ein zentrales Element der Risikobewertung ist die Ermittlung eines Sicherheitsabstands (Margin of Safety, MoS). Eine Voraussetzung dafür ist die in einer subchronischen Toxizitätsstudie bestimmte höchste Dosis, die noch keine feststellbaren nachteiligen Wirkungen am Tier verursacht (NOAEL, no observed adverse effect level). Um die Prüfung auf systemische Toxizität am Tier zu ersetzen, müssen Alternativmethoden komplexe Anforderungen erfüllen. Solche Alternativmethoden waren bis zur Frist für ein Vermarktungsverbot für am Tier getestete **kosmetische Inhaltsstoffe** (11. März 2013), nicht verfügbar (siehe Kurzbeschreibung der toxikologischen Endpunkte unter Kapitel 6.2). Angesichts fehlender Alternativmethoden zur systemischen Toxizität ist die Ermittlung des MoS im Augenblick ohne Tierversuche nicht möglich. Probleme werden daher erwartet für die künftige Risikobewertung von zulassungspflichtigen Stoffen sowie für die technologische Weiterentwicklung von beispielsweise Farbstoffen (Hautfärbemittel und Haarfärbungsmittel), Konservierungsmitteln und UV-Filtern [1].

Position der Industrie zur Frage Verbrauchersicherheit und Tierversuche

Der Verbraucher erwartet von der Industrie sichere Produkte für die tagtägliche Anwendung. Diesem Bedürfnis muss die Industrie nachkommen. Die deutsche Kosmetikindustrie verzichtet bereits seit 1989 freiwillig auf Tierversuche für kosmetische Fertigprodukte – rund 15 Jahre vor dem EU-weiten Verbot 2004. Sie steht voll hinter diesem Verbot.

Für chemische Stoffe, die unter anderem auch als Inhaltsstoffe in kosmetischen Produkten zum Einsatz kommen, gelten sehr strenge Sicherheitsanforderungen (REACH). Jeder Inhaltsstoff muss daher auf seine gesundheitliche Unbedenklichkeit getestet werden. So können die Kosmetikhersteller sicherstellen, dass nur sichere Produkte auf den Markt kommen.

Die Kosmetikindustrie würde schon heute gerne Inhaltsstoffe einsetzen, deren Sicherheit vollständig ohne Tierversuche belegt ist. Sie setzt sich daher aktiv dafür ein, dass alternative Testmethoden vom Gesetzgeber anerkannt werden und der lange Prozess bis zur Anerkennung beschleunigt wird. Alternativmethoden sind meist schneller und kostengünstiger.

Die Kosmetikindustrie möchte auch zukünftig die Ansprüche der Verbraucher in der EU erfüllen, Haut, Haare, Zähne und Mundhöhle optimal zu schützen und in gesundem Zustand halten.

Nur durch eine kontinuierliche Weiter- und Neuentwicklung kosmetischer Mittel und deren Inhaltsstoffe können beispielsweise die Wirksamkeit, die Anwendungseigenschaften und die Verträglichkeit der Produkte für Mensch und Umwelt weiter verbessert werden und die veränderten Verbrauchererwartungen erfüllt werden. Das ist nur mit neuen Inhaltsstoffen möglich, deren Sicherheit belegt werden muss. Außerdem sollten **bereits eingesetzte Inhaltsstoffe** erneut abgesichert werden können, wenn neue, beispielsweise von der Wissenschaft oder von Behördenseite aufgebrachte Fragen zur Sicherheit dieser Inhaltsstoffe nur durch einen Tierversuch beantwortet werden können.

4. Die Rolle von Tierversuchen für die Sicherheitsbewertung kosmetischer Mittel

Für die Bewertung der Sicherheit eines kosmetischen Fertigproduktes spielen die unterschiedlichsten Kriterien, z. B. das allgemeine toxikologische Profil der einzelnen Inhaltsstoffe, ihr chemischer Aufbau, aber auch der Grad der Exposition des Verbrauchers eine Rolle. Sinnvollerweise wird dabei zwischen der Rohstoffsicherheit und der Absicherung des kosmetischen Fertigproduktes unterschieden.

Neben den Anforderungen des Kosmetikrechts unterliegt jeder Inhaltsstoff dem europäischen Chemikalienrecht. Gemäß der EU-Chemikalienverordnung (REACH) dürfen chemische Stoffe in Europa nur dann vermarktet werden, wenn umfangreiche toxikologische Grunduntersuchungen durchgeführt worden sind. Dabei gelten nach dem Chemikalienrecht die gleichen Regeln unabhängig davon, ob ein chemischer Stoff in der Autoindustrie, für Wandfarben, für Kosmetikprodukte oder auch für alle drei dieser als Beispiele genannten Einsatzgebiete verwendet wird. Bei der gesetzlich vorgeschriebenen Absicherung neuer chemischer Stoffe werden u. a. die Aufnahme über die Haut (Hautresorption) sowie die Haut- und Schleimhautverträglichkeit geprüft. Die hierzu notwendigen Tests werden in der Regel von dem Hersteller, der die Stoffe anbietet, durchgeführt oder in Auftrag gegeben. An dieser Stelle muss hervorgehoben werden, dass nur wenige Stoffe ausschließlich in der Kosmetikindustrie eingesetzt werden. Vielmehr handelt es sich bei den verwendeten Rohstoffen um Substanzen, die auch bzw. überwiegend in anderen Bereichen (Arzneimittel, Lebensmittel, Wasch- und Reinigungsmittel) zum Einsatz kommen.

4.1 Stoffe mit Sicherheitsbedenken

Aus den verschiedensten Gründen müssen Kosmetikrohstoffe, die lange als sicher galten und die zum Teil in den Anhängen der EG-Kosmetik-Richtlinie gelistet sind, neu überprüft werden. Als Beispiele sind neue wissenschaftlich-politische Fragestellungen, neue toxikologische Daten aus anderen Sektoren als der Kosmetik (z. B. zu Chemikalien, die den umfangreichen Anforderungen der EU-Verordnung REACH genügen müssen), neue Erkenntnisse zu chemisch verwandten Stoffen oder epidemiologische Daten zu nennen. Für diese Überprüfung waren bisher Tierversuche nötig, die die toxikologischen Daten lieferten. Das ist nur noch mit anerkannten alternativen Methoden möglich. Bis zum 11. März 2013 gab es für bestimmte toxikologische Endpunkte eine Ausnahme und auch für diese durften die Tierversuche nicht innerhalb der EU durchgeführt werden.

Selbst ohne Berücksichtigung des Bedarfs an neuen Inhaltsstoffen für kosmetische Produkte sind also allein zur Sicherung des Bestands an Inhaltsstoffen aus verschiedenen Gründen neue Untersuchungen erforderlich, die teilweise auch heute noch ausschließlich mit tierexperimentellen Methoden durchgeführt werden können.

4.2 Innovationen

Die Einführung neuer Produkte folgt der Erwartung von Verbrauchern, ihr Wohlbefinden durch Innovation der Kosmetikprodukte zu verbessern. Nicht nur die Vielfalt an Produkten wächst, sondern auch die ständige Suche nach neuen Inhaltsstoffen schreitet voran. Neue Erkenntnisse in Haar- und Hautbiologie sowie Mundhygiene unterstützen die Entwicklung wirksamerer Produkte. So bedarf es einerseits neuer Wirkstoffe, wie etwa von UV-Filtern zum Schutz vor der Sonne oder Stoffen, die der Hautalterung entgegenwirken. Andererseits sollen die Produkte noch weiter verbessert werden, beispielsweise hinsichtlich ihrer Anwendungseigenschaften und ihrer Verträglichkeit, aber auch ihrer Umwelteigenschaften. Außerdem gibt es immer wieder wichtige neue wissenschaftliche Erkenntnisse, die auch für die Kosmetik relevant sind. Dafür werden entsprechende Wirkstoffe benötigt, wie Inhaltsstoffe zu einer weiter verbesserten Kariesprophylaxe oder effektive Konservierungsstoffe, die noch besser gegen Keime wirken. Um diesen Anforderungen gerecht zu werden, sind neue Inhaltsstoffe notwendig.

Nur eine gesunde wirtschaftliche Grundlage durch Innovationen erlaubt die weitere Erforschung von Alternativmethoden. So kann eine wirtschaftlich erfolgreiche Kosmetikindustrie ausreichend hohe Investitionen in die Forschung nach Alternativmethoden und deren Weiterentwicklung tätigen. Die Globalisierung der Wirtschaft macht auch im Sektor Kosmetik permanente Innovationen zu einem unabdingbaren Erfolgsfaktor.

5. Tierversuche

5.1 Tierversuche und Tierschutzrecht

„Zweck des Tierschutzgesetzes ist es, aus der Verantwortung des Menschen für das Tier als Mitgeschöpf dessen Leben und Wohlbefinden zu schützen. Niemand darf einem Tier ohne vernünftigen Grund Schmerzen, Leiden oder Schäden zufügen“, so lautet der Eingangsparagraph des geltenden Tierschutzgesetzes. In den Kommentaren zum Tierschutzgesetz ist nachzulesen, dass der Gesetzgeber damit seinen Willen zum ethischen Tierschutz bekundet. Gemeint ist, dass das Tier des Tieres wegen geschützt werden soll, und zwar als Träger eigener Interessen und eigener Güter wie Leben, körperlicher Unversehrtheit, Gesundheit und Wohlbefinden.¹

Der Gesetzgeber erkennt den Eigenwert des Tieres an, den es unabhängig von menschlichen Interessen besitzt. Seit dem Tierschutzgesetz von 1972 hat der Gesetzgeber versucht, diese Linie weiter zu verfolgen. Bei der großen Novelle des Tierschutzgesetzes im Jahr 1986 wurde unter anderem der Begriff der Mitgeschöpflichkeit in Satz 1 eingefügt. Seit 1990 gelten Tiere im Bürgerlichen Gesetzbuch nicht mehr als Sache „§ 90a BGB: „Tiere sind keine Sachen. Sie werden durch besondere Gesetze geschützt. Auf sie sind die für Sachen geltenden Vorschriften entsprechend anzuwenden, soweit nicht etwas anderes bestimmt ist.“ Und als vorläufiger Höhepunkt dieser Entwicklung wurde im Jahr 2002 schließlich die Aufnahme des Tierschutzes in das Grundgesetz beschlossen: „Artikel 20a Grundgesetz: „Der Staat schützt auch in Verantwortung für die künftigen Generationen die natürlichen Lebensgrundlagen und die Tiere im Rahmen der verfassungsmäßigen Ordnung durch die Gesetzgebung und nach Maßgabe von Gesetz und Recht durch die vollziehende Gewalt und die Rechtsprechung.“

Position des Tierschutzes

Nach der Definition im Tierschutzgesetz sind Tierversuche „Eingriffe und Behandlungen an Tieren, die mit Schmerzen, Leiden oder Schäden verbunden sein können“. In Tierversuchen leiden Tiere – oft stellvertretend für den Menschen. Ethisch ist es nicht zu rechtfertigen, einem Lebewesen, das in vergleichbarer Weise wie der Mensch schmerzempfindlich und leidendfähig ist, so etwas anzutun. Wer Tiere schützen will, muss sich daher für die Abschaffung von Tierversuchen einsetzen. Doch auch aus wissenschaftlichen Gründen ist es geboten, auf Tierversuche zu verzichten und stattdessen bessere, tierversuchsfreie Verfahren zu verwenden.

In unserer Gesellschaft finden Tierversuche noch in großem Umfang statt. Das wird damit begründet, dass sie für die Gesundheit und die Sicherheit des Menschen oder für den wissenschaftlichen Fortschritt notwendig sind. Falls ein Tierversuch erforderlich ist, stellen die Unternehmen sicher, dass dem „3-R-Prinzip“ Rechnung getragen wird. „3-R“ steht für die englischen Begriffe „Replace“, „Reduce“, „Refine“ – übersetzt: ersetzen, vermindern, verfeinern. (siehe auch 5.6)

In Deutschland und in anderen Ländern existieren zudem zahlreiche behördliche Vorschriften zum Verbraucherschutz, in denen Tierversuche für die Prüfung von Arzneimitteln, Lackfarben oder Kosmetika sogar verbindlich festgeschrieben sind und die damit Millionen von Tierversuchen verursachen.

¹ Siehe dazu und im Folgenden: Hirt/Maisack/Moritz: Tierschutzgesetz. München 2003. Sowie Lorz/Metzger: Tierschutzgesetz. 5.Auflage. München 1999 und Kluge (Hrsg.): Tierschutzgesetz. Stuttgart 2002

5.2 Rechtslage in Deutschland

Nach der Definition der EU-Richtlinie 2010/63 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere ist ein Tierversuch (dort „Verfahren“ genannt) „jede invasive oder nicht invasive Verwendung eines Tieres zu Versuchszwecken oder anderen wissenschaftlichen Zwecken mit bekanntem oder unbekanntem Ausgang, oder zu Ausbildungszwecken, die bei dem Tier Schmerzen, Leiden, Ängste oder dauerhafte Schäden in einem Ausmaß verursachen kann, das dem eines Kanüleneinstichs gemäß guter tierärztlicher Praxis gleichkommt oder darüber hinausgeht“. Die EU-Tierversuchsrichtlinie trat am 9. November 2010 in Kraft; ihre Rechtsvorschriften sind seit dem 1. Januar 2013 anzuwenden.

Seit der umfassenden Novellierung des Tierschutzgesetzes (TierSchG) im Jahre 1986 bedarf die Durchführung von Versuchen an Wirbeltieren der Genehmigung durch die zuständige Behörde. Grundsätzlich dürfen Versuche an Wirbeltieren nur durchgeführt werden, wenn die zu erwartenden Schmerzen, Leiden oder Schäden der Versuchstiere im Hinblick auf den Versuchszweck ethisch vertretbar sind. Versuche an Wirbeltieren, die zu länger anhaltenden oder sich wiederholenden, erheblichen Schmerzen oder Leiden führen, dürfen nur durchgeführt werden, wenn die angestrebten Ergebnisse vermuten lassen, dass die für wesentliche Bedürfnisse von Menschen oder Tiere einschließlich der Lösung wissenschaftlicher Probleme von hervorragender Bedeutung sein werden (§ 7(3) TierSchG)). Die „Europäischen Partnerschaft zur Förderung alternativer Ansätze zu Tierversuchen“ („European Partnership on **A**lternative **A**pproaches to Animal Testing“; EPAA), in der die Europäische Kommission, Industrieverbände, einzelne Unternehmen aus sieben Branchen und Tierschutzorganisationen vertreten sind, verfolgt mit Nachdruck das Ziel, Alternativmethoden zu entwickeln und treibt deren Anerkennung und Validierung nachhaltig voran.

5.3 Genehmigungsverfahren für Tierversuche

Versuche (Eingriffe, die mit Schmerzen, Leiden oder Schäden verbunden sein können) an Wirbeltieren unterliegen einer Genehmigungspflicht.

Der Antragsteller beantragt bei der zuständigen Behörde eine Genehmigung. Im Antrag muss er u. a. begründen, dass

1. die Wichtigkeit der Forschung das Leiden der Tiere ethisch rechtfertigt – Dabei stufen die Forscher die Wichtigkeit ihrer Studien hoch und das Tierleid niedrig ein
2. keine tierfreie Alternative möglich sei
3. die Zahl der Tiere so gering und die Versuchsdurchführung so schonend wie möglich seien.

Die Behörde beruft eine beratende Kommission ein, welcher der Antrag vorgelegt wird und die über ihn berät und abstimmt. Diese besteht nur zu einem Drittel aus Vertretern der Tierschutzseite, zwei Drittel sind Fachwissenschaftler. Das Votum der Kommission geht an die Behörde, die dann ihre Entscheidung trifft, ohne an das Votum gebunden zu sein.

Etwa die Hälfte aller Tierversuche ist zur Prüfung der Produktsicherheit gesetzlich vorgeschrieben. Diese müssen lediglich angezeigt werden.

Anzeigepflicht z. B. Prüfungen zur Registrierung einer neuen Chemikalie

Tierversuche, die z. B. ausdrücklich durch Gesetz, Rechtsverordnung oder durch das Arzneibuch oder durch unmittelbar anwendbaren Rechtsakt der Europäischen Gemeinschaft oder der Europäischen Union vorgeschrieben sind, müssen nicht genehmigt, sondern nur angezeigt werden (TierSchG § 8 (7)). Die Genehmigungsbehörden haben die Aufgabe, die eingegangenen Anzeigen für Tierversuchsprojekte zu prüfen. Auch bloße Anzeigen von Tierversuchen müssen – genau wie Anträge auf die Genehmigung von Tierversuchsvorhaben – unter anderem wissenschaftlich begründete Darlegungen zur Unerlässlichkeit der Versuche und zur ethischen Vertretbarkeit beinhalten (§ 8 (2)). Dabei wird die beratende Kommission nicht beteiligt.

5.4 Wie lange dauert ein Versuch?

Die Dauer eines Tierversuchs ist je nach Prüfmethode unterschiedlich. Beispielsweise wird bei subakuten, subchronischen bzw. chronischen Toxizitätsprüfungen mit wiederholter Verabreichung die Testsubstanz über einen Zeitraum von 28 Tagen, 90 Tagen bzw. ≥ 12 Monaten verabreicht. Kanzerogenitätsstudien dauern je nach Tierart 18–24 Monate. Bei einer Prüfung auf Entwicklungstoxizität erfolgt die Behandlung nach der Implantation bis einen Tag vor der Geburt. Der für die Prüfung auf Hautsensibilisierung eingesetzte lokale Lymphknotentest dauert sechs Tage.

5.5 Was kostet ein Versuch?

Es ist schwierig, eine genaue Zahl anzugeben, da diese natürlich von dem zu untersuchenden Endpunkt abhängig ist. Die Spanne reicht aber von ein paar tausend Euro für akute Endpunkte über 300.000,- Euro für eine Zweigenerationen-Studie bis zu einer Million Euro für eine Karzinogenitätsstudie. Eines ist in jedem Falle sicher: Alternativmethoden sind schneller und günstiger.

5.6 Tiere (welche/wie viele?)

Eine Studie der EU-Kommission hat im Jahr 2009 – vor dem Test- und Vermarktungsverbot 2009 – abgeschätzt, dass lediglich 0,04% aller Tiertests in der EU auf den Sektor der Kosmetik entfallen.

Für die Testmethoden, die bis März 2013 zur Charakterisierung von Rohstoffen (außerhalb der EU) erlaubt waren, wurden in der Regel Mäuse oder Ratten eingesetzt.

Die Art der Tiere ist je nach Prüfmethode verschieden. Für Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität werden bevorzugt Ratten und für Entwicklungstoxizitätsprüfungen vor allem Ratten und Kaninchen verwendet. Die Prüfung auf Hautsensibilisierung mittels des lokalen Lymphknotentests wird an Mäusen durchgeführt.

Auch die Anzahl der benötigten Versuchstiere ist je nach Prüfmethode sehr verschieden. Für eine Toxizitätsprüfung mit wiederholter Verabreichung werden je nach Dauer der Studie (28 Tage, 90 Tage oder 12 Monate) insgesamt mindestens 40, 80 oder 160 Tiere benötigt. Eine Prüfung auf Entwicklungstoxizität erfordert mindestens 80 Tiere. Für den lokalen Lymphknotentest (Hautsensibilisierung) sind insgesamt mindestens 16 Tiere notwendig.

a. Beispiel eines Tierversuchs

Der Hautreizungstest

Der Hautreizungstest ist inzwischen für kosmetische Inhaltsstoffe verboten. Er ist dennoch beispielhaft im Folgenden beschrieben, da er gut darstellbar ist. Der Test auf Hautreizung wird meist an Kaninchen oder Ratten durchgeführt. Auf geschorene Körperpartien soll die zu prüfende Substanz einwirken. Dabei können Hautreizungen, Entzündungen und Ekzeme auftreten. Sowohl bei Schleimhautverträglichkeits- als auch bei Hautreizungstests sind die Tiere entweder in Gestellen festgeschnallt oder abdeckende Verbände oder Halsmanschetten sollen verhindern, dass sie sich belecken und kratzen können.

b. Sicherheit für Menschen, Tiere und Umwelt – Anspruch: Tierversuch als letztes Mittel

Sofern für einen bestimmten Einsatzzweck Sicherheitsdaten auf der Basis eines Tierversuchs vorgeschrieben sind, prüfen die Unternehmen vor jedem beauftragten Versuch insbesondere sorgfältig:

- Welche Vorgaben macht der jeweilige Gesetzgeber zu Inhaltsstoffen oder Produkten?
- Gibt es hierzu bereits verwendbare Sicherheitsdaten?
- Sind Alternativmethoden zu Tierversuchen verfügbar und sind diese zur Sicherheitsbewertung geeignet?

Falls letztlich ein Tierversuch erforderlich ist, stellen die Unternehmen sicher, dass dem „3-R-Prinzip“ Rechnung getragen wird. „3-R“ steht für die englischen Begriffe „Replace“, „Reduce“, „Refine“ – übersetzt: ersetzen, vermindern, verfeinern. Das Konzept bezieht sich sowohl auf die Entwicklung von Testmethoden als auch auf die Durchführung von Tierversuchen. „Refine“ bedeutet, Versuche so zu optimieren, dass die Versuchstiere möglichst wenig belastet werden. Bei „Reduce“ geht es darum, die Anzahl der einzusetzenden Versuchstiere zu vermindern. Das gelingt durch systematische Versuchsdurchführungen und Zugriff auf bereits vorhandene Informationen. Das Ziel ist das „Replacement“ – die Entwicklung und Anwendung von alternativen Forschungs- und Versuchsmethoden, die Tierversuche überflüssig machen. Die Kosmetik-Unternehmen führen in der Regel selbst keine Tierversuche durch. Vor einer notwendigen Auftragsvergabe an auditierte externe Forschungseinrichtungen wird daher immer überprüft, ob sie die geforderten Versuche so durchführen können, dass alle gesetzlichen Vorgaben eingehalten werden und die Versuchsdurchführung der Verpflichtung und Verantwortung der Unternehmen entspricht. Wichtige Kriterien sind die Einhaltung anerkannter Protokolle wie der Prüfrichtlinien der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (Organisation for Economic Co-operation and Development, OECD) und der Grundsätze der „Guten Laborpraxis“ (GLP) sowie die Einhaltung der in der EU-Richtlinie zum Tierschutz festgelegten Standards und länderspezifischer Bestimmungen. Die Unternehmen überprüfen die Einhaltung der jeweils konzernweit gültigen Vorgaben und Abläufe zur Produktsicherheit in regelmäßigen Audits.

c. Wo werden die Tierversuche gemacht (Inland/Ausland)?

Alle Tierversuche dürfen nur Labors durchführen, die die entsprechende Zulassung dazu haben. Diese sind in der EU, aber auch in Ländern außerhalb der EU angesiedelt. Wer einen Tierversuch durchführt, muss natürlich die verschiedenen gesetzlichen Voraussetzungen des jeweiligen Landes erfüllen, z. B. das Tierschutzgesetz in Deutschland. Dies gilt natürlich nicht für Tierversuche für Kosmetik, da diese in der EU verboten sind (siehe 2.2).

6. Alternativmethoden

Die Kosmetikindustrie ist einer der ersten Industriezweige, die sich bereits seit den 1980er Jahren intensiv mit der Entwicklung von **Alternativmethoden zum Tierversuch** befassen. So basieren zwei der schon in den Jahren 2004 bis 2006 durch die EU anerkannten Alternativmethoden auf Entwicklungen durch die Kosmetikindustrie zusammen mit ZEBET (Zentralstelle für Ersatzmethoden zum Tierversuch im Bundesinstitut für Risikobewertung), nämlich die Methoden zur Bestimmung der Hautpenetration und der Phototoxizität.

Unter tierversuchsfreien Alternativmethoden zum Tierversuch versteht man vor allem sogenannte **In-vitro-Methoden** (lateinisch "im Glas"), also Methoden, die außerhalb lebender Organismen ‚im Reagenzglas‘ durchgeführt werden, beispielsweise anhand von Zellkulturen. Zunehmend an Bedeutung gewinnen **In-silico-Methoden** (lateinisch "im Computer"), von denen erwartet wird, durch die Kombination von computergestützten Berechnungen in Zukunft eine engere Auswahl der zu testenden Stoffe treffen zu können.

Die Kosmetikindustrie unternimmt europaweit enorme Anstrengungen, um die Entwicklung und Anerkennung alternativer Methoden voranzutreiben. Bei Cosmetics Europe, dem europäischen Dachverband der Kosmetikindustrie, wurde zu diesem Zweck ein Gremium zur Steuerung und Koordination der Aktivitäten eingerichtet („SCAAT“). In Zusammenarbeit mit den zuständigen Behörden, zum Beispiel EURL ECVAM (European Union Reference Laboratory for the Validation of Alternative Methods), der Europäischen Kommission, aber auch anderen Industriezweigen wurde eine Vielzahl von Forschungsanstrengungen in Angriff genommen, um tierversuchsfreie Alternativmethoden für die einzelnen toxikologischen Endpunkte zu entwickeln. Hier stehen insbesondere diejenigen Bereiche im Fokus, für welche die Expertise der Kosmetikindustrie besonders hilfreich ist und welche für die Absicherung kosmetischer Mittel wichtige Endpunkte darstellen. Dazu gehören die Prüfung auf Haut- und Augenreizung, Hautsensibilisierung und Genotoxizität (Erbgutschädigung). Darüber hinaus wird schwerpunktmäßig an neuartigen Methoden zur Risikobewertung gearbeitet, welche ebenfalls zur Reduktion von Tierversuchen beitragen.

Die Entwicklung zuverlässiger Ersatzmethoden zu Tierversuchen ist allerdings eine enorme wissenschaftliche Herausforderung. Es muss sichergestellt werden, dass die alternativen Testsysteme die komplexe Reaktionsweise eines gesamten Organismus auf eine mögliche Schädigung durch Fremdstoffe zuverlässig vorhersagen. Der Ersatz einer einzigen tierexperimentellen Methode erfordert in der Regel eine Kombination von mehreren alternativen In-vitro-Methoden.

Hinzu kommt, dass die entwickelten Testmethoden von den zuständigen Behörden anerkannt werden müssen. Unverzichtbare Voraussetzung für die offizielle behördliche Anerkennung ist eine umfassende Validierung, zum Beispiel im Rahmen des Prüfrichtlinienprogramms der OECD. Hierzu wird jede Alternativmethode in umfangreichen Ringversuchen einerseits auf Reproduzierbarkeit (im selben Labor) und Vergleichbarkeit der Ergebnisse (zwischen verschiedenen Labors) hin untersucht, und andererseits auf ihre Relevanz beim Schutz des Menschen (Arbeits-, Patienten-, und Verbraucherschutz). Dieser Teil der Validierung bildet die eigentliche Herausforderung einer Validierungsstudie, da geprüft werden muss, ob die mit einer tierversuchsfreien Methode getroffenen Vorhersagen das gleiche Schutzniveau bieten wie der etablierte Tierversuch.

Kommentar aus der Sicht des Tierschutzes

Tierversuche wurden keiner Validierung unterzogen. Mittlerweile zeigen immer mehr wissenschaftliche Studien, dass Tierversuche oft schwer reproduzierbar sind und nur begrenzte, manchmal gar irreführende Erkenntnisse für die Bewertung der gesundheitlichen Unbedenklichkeit für den Menschen liefern.

In Deutschland wurde 1986 auf Initiative der Bundesregierung die „Stiftung zur Förderung der Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zur Einschränkung von Tierversuchen“ (set) gegründet, an der Tierschutz, Behörden, Wissenschaft und Industrie beteiligt sind.

Im Sinne der europäischen und deutschen Gesetzgebung rief die Bundesregierung 1989 die Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch, kurz ZEBET, ins Leben. ZEBET sorgt dafür, dass die Versuchstiere in Deutschland entsprechend der gesetzlichen Vorgaben geschützt werden, fördert die Entwicklung von versuchstierfreien Alternativmethoden und trägt dazu bei, dass diese – wann immer es möglich ist – den Tierversuch ersetzen.

Um einen schnelleren Fortschritt zu erreichen, bedarf es der partnerschaftlichen Kooperation aller Beteiligten (nationale und europäische Behörden, Nichtregierungsorganisationen, Tierschutzverbände etc.). Dazu sind Strukturen erforderlich, die das bestehende Synergiepotenzial optimal ausschöpfen und innerhalb derer Aufgaben und Verantwortlichkeiten arbeitsteilig zugewiesen werden können.

Dieses Ziel wird beispielsweise von der „Europäischen Partnerschaft zur Förderung alternativer Ansätze zu Tierversuchen“ ("European Partnership on Alternative Approaches to Animal Testing"; EPAA) verfolgt, an der die deutsche Kosmetikindustrie über den europäischen Dachverband Cosmetics Europe aktiv beteiligt ist. Auf Basis eines gemeinsamen Aktionsprogramms befassen sich die Partner neben der Entwicklung von Alternativmethoden auch mit der Erarbeitung neuer Teststrategien und Bewertungskonzepte. Seit 2006 werden die Fortschritte jährlich veröffentlicht.

6.1 Wissenschaftliche Ansätze zur Entwicklung von Alternativmethoden

Wichtige wissenschaftliche Ansätze sind:

- die Entwicklung von so genannten In-vitro-Methoden auf Basis biologischer Materialien (zum Beispiel Haut- oder andere Körperzellen), die geeignet sind, Sicherheit und Verträglichkeit von Produktinhaltsstoffen verlässlich nachzuweisen;
- die Entwicklung von so genannten In-silico-Methoden zur Bestimmung der Verträglichkeit von Stoffen auf Grundlage ihrer chemischen Struktur.

a. In-vitro-Methoden

Statt einen Tierversuch durchzuführen, gibt es für bestimmte Sicherheitsfragen die Möglichkeit, Inhaltsstoffe in Zell- und Gewebekulturen zu testen. In Zellkulturexperimenten ermittelt man beispielsweise, ab welcher Konzentration ein Inhaltsstoff schädigend auf Zellen wirkt. Damit können Rückschlüsse auf die Gewebeverträglichkeit gezogen werden. Auch zur Prüfung einer Substanz auf erbgutverändernde Eigenschaften werden bereits heute Zellkulturen standardmäßig eingesetzt. Gewebekulturen werden darüber hinaus genutzt, um Stoffe auf ihre Schleimhautverträglichkeit zu prüfen.

b. In-silico-Methoden

Stoffe mit ähnlichem chemischem Aufbau haben oft auch vergleichbare Eigenschaften. Es reicht in diesen Fällen aus, für eine Reihe von Stoffen die Eigenschaften einiger weniger „Stellvertreter“ zu kennen. Mit Hilfe von Analogieschlüssen können bestimmte Eigenschaften dieser Stellvertreter auf die übrigen Stoffe dieser Reihe übertragen werden. Die dazu nötigen Berechnungen werden in dafür entwickelten Computerprogrammen durchgeführt. Es wird erwartet, dass durch Kombination derartiger Berechnungen in Zukunft eine engere Auswahl der zu testenden Stoffe getroffen werden kann. Und nur diese ausgewählten Stoffe müssen dann weiter nach den gesetzlich vorgeschriebenen Testverfahren überprüft werden.

6.2 Validierung

Entwickelte Alternativmethoden müssen einem international anerkannten Prozess der Validierung (Prüfung auf Allgemeingültigkeit) und der nachfolgenden behördlichen Anerkennung unterzogen werden. Dieser Prozess ist sehr aufwändig und dauert in der Regel mehr als zehn Jahre.

Im Folgenden sind die tierversuchsfreien anerkannten Alternativmethoden der für die Sicherheitsbewertung kosmetischer Inhaltsstoffe relevanten toxikologischen Endpunkte – getrennt nach den Fristen für ein Vermarktungsverbot für am Tier getestete Stoffe – aufgeführt.

Toxikologische Endpunkte, für die seit dem 11. März 2009 Tierversuche verboten sind

Hautresorption: Für die Quantifizierung einer möglichen Aufnahme kosmetischer Inhaltsstoffe über die Haut in den Körperkreislauf steht eine validierte und anerkannte In-vitro-Methode zur Verfügung (EU B.45, OECD 428). Als Testmodelle werden ausgeschnittene Humanhaut und Schweinehaut empfohlen. Aus der gemessenen dermalen Absorptionsrate, dem Anteil, wie viel eines Stoffes durch die Haut aufgenommen wurde, wird schließlich die Körperdosis (SED, systemische Expositionsdosis) berechnet. Die derzeit noch in der Entwicklung befindlichen rekonstruierten Hautmodelle (RhE, rekonstruierte humane Epidermis) werden vom SCCS aufgrund ihrer unzureichenden Barrierefunktion als noch nicht geeignet für die In-vitro-Testung angesehen [7].

Hautreizung und -ätzung: Validierte und anerkannte In-vitro-Methoden für die Prüfung umkehrbarer (reversibler) bzw. nicht umkehrbarer (irreversibler) Häutschädigungen sind verfügbar. Die Prüfung auf Hautätzung basiert auf der Messung des sogenannten transkutanen Hautwiderstands (TER-Test) an Rattenhaut (EU B.46, OECD 439) bzw. auf Zellviabilitätsmessungen an rekonstruierten Humanhautmodellen (EpiSkin™, EpiDerm™, SkinEthic™, EST-1000). Für die Prüfung auf Hautreizung (EU B.46, OECD 439) werden rekonstruierte Hautmodelle (EpiSkin™, EpiDerm™ SIT, SkinEthic™ RHE) eingesetzt. Bei der Prüfmethode zur Hautreizung sieht das SCCS gegenwärtig noch Bedenken bei bestimmten Substanzen wie Farbstoffen (kosmetische Farbstoffe und Haarfarbstoffe), die aufgrund ihrer Absorptionseigenschaften im sichtbaren Bereich mit der optischen Messung (MTT-Test) interferieren können [8, 9]. In der Diskussion zur Lösung des Problems diskordanter In-vivo-/In-vitro-Befunde stehen Entscheidungsbäume, mit denen verschiedene Alternativansätze (In-vitro-Testmethode, read across, weight of evidence, [Q]SAR-Modelle) zu einer integrierten Bewertungsstrategie kombiniert werden sollen [9].

Augen-/Schleimhautreizung: Für den Draize-Augenreizungstest an Kaninchen steht derzeit keine validierte Alternativmethode zur Verfügung, durch die dieser In-vivo-Test (lateinisch: "im Lebenden") komplett ersetzt werden könnte. Die für die Klassifizierung von ätzenden und stark reizenden Stoffen validierten Tests, der BCOP-Test (bovine corneal opacity and permeability test; OECD 437) und der ICE-Test (isolated chicken eye test, OECD 438), beruhen auf einer Messung der Hornhaut-Trübung und -Durchlässigkeit und sind für die Klassifizierung schwach reizender und nichtreizender

Substanzen nicht geeignet. Das größte Potenzial zur Erkennung schwach augenreizender Substanzen besitzen rekonstruierte Cornea-Epithelmodelle aus Humanzellen (SkinEthic™ HCE, EpiOcular™), Testmethoden zur Erkennung von Zellmembranschädigungen (Red Blood Cell Assay, Neutralrot-Assay, Fluorescein Leakage Test, Cytosensor Microphysiometer Test) sowie der Gefäßschädigung- und Proteinkoagulation-anzeigende HET-CAM-Test (Hühnerei-Chorioallantois-Test) [10]. Auch hier werden Teststrategien und nicht unbedingt einzelne Tests zur Klassifizierung augenreizender und -ätzender Substanzen diskutiert [10].

Phototoxizität: Mit dem 3T3-NRU-Zytotoxizitätstest (neutral red uptake, EU B.41, OECD 432) steht eine validierte in-vitro-Methode Prüfung auf photoirritative Effekte zur Verfügung. Diese Prüfrichtlinie wird momentan überarbeitet, da der Test eine zu hohe Rate von „Fehlalarmen“ („falsch-positive“ Ergebnissen) liefert [11]. Ziel ist die Reduktion der Empfindlichkeit, wobei die Testleistung von 100 % Sensitivität erhalten bleiben soll [11a].

Akute Toxizität: Validierte, tierversuchsfreie Alternativmethoden für die Prüfung auf akute systemische Toxizität bei oraler, inhalativer und dermalen Exposition stehen bisher nicht zur Verfügung. Im Rahmen des ACuteTox-Projekts [12] wurden in-vitro/in-silico Teststrategien zur Vorhersage der akuten oralen Toxizität (LD₅₀ bei Nagern, LC₅₀-Blutwerte beim Menschen) entwickelt. Dabei wurden im in-vitro Bereich verschiedene Zytotoxizitätstests mit Assays für alle relevanten ADME-Vorgänge (**A**bsorption, **D**istribution, **M**etabolismus, **E**xkretion) sowie für organ- und system-spezifische Effekte (Hämato-, Neuro-, Nephro-, Hepatotoxizität) kombiniert. Eine Kombination der verschiedenen Endpunkte führte jedoch zu keiner wesentlichen Verbesserung der Vorhersagbarkeit (Prädiktivität) des validierten 3T3-NRU-Zytotoxizitätstests [13], der sich vor allem für die Identifizierung nicht-toxischer Substanzen eignet. Bei der Prävalidierung verschiedener Teststrategien mit 32 blind getesteten Chemikalien erreichte die beste Teststrategie eine korrekte Klassifizierungsrate von 69% [12].

Mutagenität/Genotoxizität: Eine Reihe tierversuchsfreier Testmethoden ist verfügbar. Das SCCS empfiehlt eine Teststrategie aus drei in-vitro Assays, bestehend aus dem Genmutationstest an Bakterien (Ames-Test, EC B.13/14, OECD 471), dem Genmutationstest an Säugetierzellen (EC B.17, OECD 476) sowie dem in-vitro Mikrokern-Test an Säugerzellen zur Erfassung aneugener/klastogener Effekte (OECD 487) [9]. Bei mindestens einem positiven Testergebnis ist eine Folgetestung im Tierversuch zur Bestätigung oder Entlastung vorgesehen (war bis 11. März 2013 möglich bei Integration in eine subchronische Toxizitätsstudie). In vielen Fällen sind diese Bestätigungsversuche am Tier jedoch dann negativ [3]. Aufgrund der relativ hohen Zahl an "Fehlalarmen" (d. h. falsch-positiven Ergebnissen) bei der in-vitro Testung werden im Rahmen der OECD, der EU und des Genotoxizitätsprogramms von Cosmetics Europe Anstrengungen zur Optimierung der tierversuchsfreien Prüfung auf Genotoxizität unternommen [14]. Die Maßnahmen zur Vermeidung falsch-positiver Ergebnisse umfassen u. a. die Verwendung von Zelllinien mit mehr Bezug zum Risiko (humane Primärzellen mit der Fähigkeit zur Entgiftung, DNA-Reparatur und p53-Zellzykluskontrolle). Zu den Maßnahmen zur Verbesserung der Sicherheitsbewertung gehören die Optimierung der Teststrategie (unter Berücksichtigung von chemischem Profiling und Beweiskraftkonzepten) sowie die Entwicklung von neuen Testmethoden (COMET- und Mikronukleus-Test an Hautmodellen, Hühnerei-Mikronukleus-Test), bei denen weitere toxikologisch relevante Aspekte (Barriere-Funktion, Metabolismus, Exkretion, DNA-Reparatur, Zellzykluskontrolle) Berücksichtigung finden [9]. Zu dieser Problematik fand 2010 am Bundesinstitut für Risikobewertung ein internationaler Workshop zum Thema "Genotoxicity / Mutagenicity testing without animals?" mit Experten aus Wissenschaft, Industrie und Behörden statt, bei dem zur Reduktion der Anzahl an falsch-positiven Befunden eine 2-Test-Batterie, bestehend aus Ames- und Mikronukleus-Test, empfohlen wurde [16].

Toxikologische Endpunkte, für die seit dem 11. März 2013 Tierversuche verboten sind (Anmerkung: siehe hierzu auch den Kommentar des Deutschen Tierschutzbundes und der Industrie zu Punkt 2.3)

Hautsensibilisierung: Die Auslösung einer allergischen Reaktion ist ein komplexer Prozess, der als Schlüsselschritte die Haptenisierung, die Freisetzung von Entzündungsmediatoren aus Keratinozyten (KC), die Reifung und Migration dendritischer Zellen (DC), und die Proliferation allergen-spezifischer T-Zellen umfasst. Diese fünf Mechanismen werden durch verschiedene in-vitro Methoden abgedeckt, zu denen u. a. in-silico Ansätze, Peptid-Reaktivitätsassays, 3D-Hautmodelle, zellbasierte Systeme aus KC/DC-Cokulturen, T-Zell-Proliferationsassays, T-Helferzell-Differenzierungstests und vor allem Transkriptomanalysen in dendritischen Zelllinien gehören [15, 16, 17]. Eine Reihe dieser methodischen Entwicklungen erfolgte im Rahmen des Sens-it-iv-Projekts auf EU-Ebene [18]. Eine Sicherheitsbewertung in Hinblick auf die hautsensibilisierenden Eigenschaften kosmetischer Inhaltsstoffe durch eine integrierte Teststrategie [19] erscheint in absehbarer Zeit (aber erst nach 2013) möglich [15, 16, 20].

Reproduktionstoxizität: Für die Charakterisierung des reproduktionstoxikologischen Potentials wurden inzwischen verschiedenste In-vitro-Methoden entwickelt, die allerdings nicht den Stand erreicht haben, der für eine regulatorische Akzeptanz notwendig wäre. Die Entwicklung von Alternativmethoden wird dabei durch die Vielzahl an physiologischen Prozessen, durch die reproduktionstoxische Aktivitäten vermittelt werden können und deren molekulare Grundlagen wissenschaftlich zumeist kaum verstanden sind, erschwert. Im Bereich der Entwicklungstoxizität wurden bisher drei in-vitro Testsysteme (embryonaler Stammzelltest, Micromass Test, Whole Embryo Culture Test) validiert, die jedoch noch nicht in die OECD-Prüfrichtlinien aufgenommen wurden. Die Gründe für eine bisher noch nicht erfolgte internationale Akzeptanz liegen vor allem an der fehlenden metabolischen Kompetenz der eingesetzten Systeme bzw. in der Bestimmung der Bioverfügbarkeit der Testsubstanzen und ihrer Metaboliten. Insgesamt scheint für die Abdeckung der Vielfalt von reproduktionstoxischen Effekten eine integrierte Teststrategie (siehe ReProTect-Projekt [21]) notwendig. Der Zeitrahmen für die Entwicklung einer zuverlässigen Teststrategie zum vollständigen Ersatz von Tierversuchen zur Reproduktionstoxizität ist momentan kaum abschätzbar, wird aber vermutlich noch über 10 Jahre in Anspruch nehmen [15, 16].

Kanzerogenität: Kanzerogenitätsstudien (an Ratten) zur Prüfung kosmetischer Inhaltsstoffe werden selten durchgeführt. Stattdessen werden zum Nachweis von genotoxischen Kanzerogenen entsprechende Genotoxizitätstestungen (siehe "Mutagenität/Genotoxizität") durchgeführt. Hinweise auf nicht-genotoxische Kanzerogene finden sich in subchronischen Toxizitätsprüfungen (90-Tage-Studie) mit wiederholter, peroraler Verabreichung (siehe "Toxizität bei wiederholter Verabreichung") [16]. In-vitro Zelltransformationstests zur Identifizierung genotoxischer und nicht-genotoxischer Kanzerogene werden durch das Europäische Referenzlabor zur Validierung alternativer Methoden (EURL ECVAM) evaluiert [22].

Toxizität bei wiederholter Verabreichung: Für die Sicherheitsbewertung kosmetischer Inhaltsstoffe werden subakute (28-Tage-Studie) und subchronische (90-Tage-Studie) Toxizitätsprüfungen mit oraler Gabe am häufigsten durchgeführt. Studien mit dermalen Exposition sowie chronische Studien (≥ 12 Monate) werden seltener durchgeführt [3]. Toxizitätsprüfungen mit wiederholter Verabreichung dienen der Aufdeckung kumulativer Wirkungen und verschiedenster organotoxischer Effekte. Darüber hinaus werden mit diesen Prüfungen toxikologische Kenngrößen (z. B. NOAEL) bestimmt, die eine Ableitung gesundheitlich relevanter Grenzwerte oder die Berechnung eines Sicherheitsabstands (Margin of Safety) ermöglichen. Die Ansätze zur Entwicklung von Alternativmethoden konzentrierten sich auf organspezifische Modelle, insbesondere metabolisch kompetente Zellkulturen oder Organäquivalente. Hinzu kommen Verfahren zur Stoffgruppierung (chemical category), Analogiebetrachtungen (read across), (quantitative) Struktur-Aktivitäts-Beziehungen [(Q)SAR], physiologie-basierte toxikokinetische (PBTK) Modelle, sowie das expositions-basierte Auslassen von

Tests (waiving) durch Anwendung des TTC-Konzepts (threshold of toxicological concern). Die ECHA hat bereits in ihrem Report aus dem Jahr 2011 zum Einsatz von Alternativmethoden bei der Bewertung von Chemikalien unter REACH gefunden, dass gerade read-across Ansätze sehr häufig Anwendung finden und tatsächlich zu einer signifikanten Reduzierung von Tierversuchen beitragen können [23]. Ziel der gegenwärtigen und zukünftigen Anstrengungen ist es, diese verschiedenen Ansätze in einer integrierten Teststrategie miteinander zu kombinieren (siehe OSIRIS-Projekt [24]). Zu den Projekten, bei denen auch die omics-Technologien berücksichtigt werden (und die im 6. und 7. EU-Forschungsrahmenprogramm gefördert wurden), gehören PREDICTOMICS (Vorhersage von chronischer Leber- und Nierentoxizität für Pharmaka & Xenobiotica), carcinoGENOMICS (Vorhersage von genotoxischen und kanzerogenen Schädigungen an Leber, Lunge und Niere durch Chemikalien) und Predict-IV (Profiling von Pharmaka bezüglich Leber-, Nieren- und Neurotoxizität) [25, 26, 27]. Insgesamt ist festzustellen, dass aktuell keine validierten und anerkannten Alternativmethoden als vollständiger Ersatz für Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung zur Verfügung stehen [15, 16].

Toxikokinetik: Toxikokinetische Daten für kosmetische Inhaltsstoffe werden nur unter bestimmten Umständen gefordert [3, 4, 5]. Mit dem Verbot aller Tierversuche ab 11. März 2013 erlangte jedoch die Toxikokinetik (TK) eine zentrale Bedeutung für die Etablierung von tierversuchsfreien Alternativmethoden und Teststrategien. PBTK Modelle sind hierbei das Mittel der Wahl zur Integration von Informationen aus in-vitro/in-silico Ansätzen als auch zur Extrapolation auf die in-vivo Situation. Ein breites Spektrum von Methoden verschiedenen Entwicklungsgrads steht für die meisten TK-relevanten ADME-Vorgänge (**A**bsorption, **D**istribution, **M**etabolismus, **E**xkretion) mit Ausnahme der inhalativen Resorption und renalen Exkretion zur Verfügung. Die wesentlichen Schritte für eine Teststrategie sind eine Expositionsabschätzung und in-vitro Messung (z. B. der dermalen Aufnahme), um zu prüfen, ob eine Resorption unter dem vorgesehenen Verwendungsszenario möglich ist. Im Falle einer toxikologisch relevanten Resorption wird die systemische Exposition über eine PBTK-Modellierung abgeschätzt. Eine Reihe von Methoden für die verschiedenen ADME-Vorgänge sind bereits validiert oder befinden sich in der Phase der (Prä)Validierung. Eine PBTK-basierte Ersatzmethode ist jedoch zur Zeit nicht verfügbar [15, 16].

7. Glossar

[Q]SAR-Modelle

[quantitative] Struktur-Aktivitäts-Beziehungen (engl. [*Quantitative*] *Structure-Activity Relationship*), Modelle zur Herstellung einer Beziehung zwischen der Struktur eines Moleküls und seiner Wirkung (auf den Organismus)

ADME

Absorption: Aufnahme (eines Stoffes)

Distribution: Verteilung

Metabolismus: Umwandlung

Exkretion: Ausscheidung

Aneugener Effekt

Schaden des Spindelapparats (von Säugetierzellen)

Assay

Standardisiertes Nachweisverfahren (für eine Substanz)

BfR

Bundesinstitut für Risikobewertung, wissenschaftliche Risikobewertung in den Bereichen Ernährung, Chemie, Landwirtschaft, Verbraucherschutz

CLP

EG-Regelung zur Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Produkten (engl. *Regulation on Classification, Labelling and Packaging of Substances and Mixtures*)

Desodorierende Wirkstoffe

Stoffe zur Entfernung von Gerüchen (z. B. durch Oxidation der Geruchsstoffe)

Diskordant

nicht übereinstimmend

EPAA

Europäischen Partnerschaft zur Förderung alternativer Ansätze zu Tierversuchen (engl. **E**uropean **P**artnership on **A**lternative **A**pproaches to **A**nimal **T**esting)

EURL ECVAM

Europäisches Referenzlabor zur Validierung alternativer Methoden (engl. **E**uropean **U**nion **R**eference **L**aboratory for the **V**alidation of **A**lternative **M**ethods)

Exposition

etwas ausgesetzt sein oder mit etwas Kontakt haben; z. B. über die Haut

Exzidiert

herausgeschnitten

Falsch-positives Ergebnis

„Fehlalarm“, ein positives Testergebnis, das (bei dieser Substanz, Dosis) nicht der in-vivo-Situation entspricht

In-silico

(lat. "im Computer") computergestützte Berechnungen, um auf Basis vorhandener Daten auf Eigenschaften von Stoffen mit ähnlichem chemischem Aufbau schließen zu können

Invasiv

Verfahren, bei dem ein Gerät in den Körper eindringt und dabei Gewebe verletzt

In-vitro

(lat. "im Glas"), Methode, die im „Reagenzglas“, nicht im lebenden Organismus durchgeführt wird

In-vivo

(lat. "im Lebenden") Methode, die im lebenden Organismus durchgeführt wird

Kanzerogen

krebserregend

Karzinogen

krebserregender Stoff

klastogener Effekt
Chromosomenbruch

MoS

Sicherheitsabstand zu einem ermittelten Wert ab dem eine nachteilige Wirkung eintreten kann (zentrales Element der Sicherheitsbewertung) (engl. **M**argin **o**f **S**afety)

NOAEL

Dosis, die gerade noch keine feststellbaren nachteiligen Wirkungen verursacht (engl. **n**o **o**bserved **a**dverse **e**ffect level)

Read across

Analogiebetrachtung von Daten strukturell verwandter Stoffe

Reproduktionstoxizität

Giftigkeit (eines Stoffes) im Blick auf die Fortpflanzung

SCCS

Wissenschaftlicher Ausschuss „Verbrauchersicherheit“ der Europäischen Kommission, der Stellungnahmen zu Gesundheits- und Sicherheitsrisiken von Verbraucherprodukten, (Lebensmittel ausgenommen) abgibt (engl. **S**cientific **C**ommittee on **C**onsumer **S**afety)

SED

systemische **E**xpositions**d**osis, Menge eines Stoffes, die (z. B. durch die Haut) in den Körper aufgenommen wird

set

„Stiftung zur Förderung der Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zur Einschränkung von Tierversuchen“, an der Tierschützer, Behörden, Wissenschaft und Industrie beteiligt sind, gegründet 1986 auf Initiative der Bundesregierung

Toxizität

Giftigkeit (eines Stoffes)

Toxikokinetik (TK)

Prozesse eines Stoffes im Organismus (was macht der Organismus mit dem Stoff)

weight of evidence

Beweiskraftkonzept, das vorhandene Informationen bewertet, gewichtet und beurteilt

ZEBET

„Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch“, sorgt dafür, dass Versuchstiere in Deutschland entsprechend der gesetzlichen Vorgaben geschützt werden, fördert die Entwicklung von versuchstierfreien Alternativmethoden und trägt dazu bei, dass Alternativmethoden – wann immer es möglich ist – den Tierversuch ersetzen

Zweigenerationen-Studie

Studie zur Prüfung auf Reproduktionstoxizität (Ermittlung der Auswirkung einer Substanz auf das männliche und weibliche Fortpflanzungssystem und die Nachkommen)

8. Literatur/Referenzen/weitergehende Informationen

- [1] Protokoll der 2. Sitzung der BfR-Kommission für kosmetische Mittel am 4. Dezember 2008. http://www.bfr.bund.de/cm/343/2_sitzung_der_bfr_kommission_fuer_kosmetische_mittel.pdf
- [2] Beantwortung einer Anfrage an das Europäische Parlament (P-1404/2009) durch Günter Verheugen im Namen der Europäischen Kommission vom 31. März 2009. <http://www.europarl.europa.eu/sides/getAllAnswers.do?reference=P-2009-1404&language=EN>
- [3] Rogiers V, Pauwels M (2008). Safety assessment of cosmetics in Europe. In Current Problems in Dermatology, vol. 36 (eds. Rogiers V, Pauwels M). Basel: S. Karger AG.
- [4] SCCS (2010). SCCS contribution to public consultation on ECVAM report on alternative (non-animal) methods for cosmetic testing. http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/pdf/animal_testing/at_responses/sccs_en.pdf
- [5] SCCS (2011). Questions impact assessment: 2013 implementation date marketing ban cosmetics directive. http://ec.europa.eu/consumers/sectors/cosmetics/files/pdf/animal_testing/at_responses/sccs_ia_2013_en.pdf
- [6] BfR (2009). 20 Jahre ZEBET. http://www.bfr.bund.de/cm/350/20_jahre_zebet.pdf
- [7] SCCS: SCCS/1358/10 (2010). Basis criteria for the in vitro assessment of dermal absorption of cosmetic ingredients, adopted at the 7th plenary meeting of 22 June 2010.
- [8] SCCS: SCCS/1294/10 (2010). Memorandum on "Alternative test methods in human health safety assessment of cosmetic ingredients in the European Union", adopted at the 5th plenary meeting on 8 December 2009.
- [9] SCCS: SCCS/1416/11 (2010). The SCCS's notes of guidance for the testing of cosmetic ingredients and their safety evaluation, 7th revision, adopted at the 9th plenary meeting of 14 December 2010.
- [10] Scott L et al. (2010). A proposed eye irritation testing strategy to reduce and replace in vivo studies using bottom-up and top-down approaches. Toxicol in vitro 24, 1–9.
- [11] Lynch AM, Wilcox P (2011). Review of the performance of the 3T3 NRU in vitro phototoxicity assay in the pharmaceutical industry. Exp Toxicol Pathol 63, 209–214.
- [11a] EMA (2011). Questions and answers on the 'Note for guidance of photosafety testing'. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2011/04/WC500105109.pdf
- [12] ACuteTox – An in-vitro test strategy for predicting human acute toxicity. An integrated project within the sixth framework programme. <http://www.acutetox.eu/>
- [13] Kinser-Ovaskainen A, Bulgheroni A, Hartung T, Prieto P (2009). ECVAM's ongoing activities in the area of acute oral toxicity. Toxicol in vitro 23, 1535–1540.
- [14] Pfuhler S et al. (2010). A tiered approach to the use of alternatives to animal testing for the safety assessment of cosmetics: genotoxicity. A COLIPA analysis. Regul Toxicol Pharmacol 57, 315-324.
- [15] Adler et al. (2011). Alternative (non-animal) methods for cosmetics testing: current status and future prospects—2010. Arch Toxicol 85, 367–485.
- [16] Protokoll der 6. Sitzung der BfR-Kommission für kosmetische Mittel beim BfR am 11. November 2010.

- [17] Johansson H, Lindstedt M, Albrekt AS, Borrebaeck CAK (2011). A genomic biomarker signature can predict skin sensitizers using a cell-based in vitro alternative to animal tests. *BMC Genomics* 12, 399.
- [18] sens-it-iv: Novel strategies for in-vitro assessment of allergens. An integrated project within the sixth framework programme. <http://www.sens-it-iv.eu/>
- [19] Vandebriel RJ, van Loveren H (2010). Non-animal sensitization testing: State-of-the-art. *Critical Rev Toxicol* 40: 389–404.
- [20] Balls M, Clothier R (2010). A FRAME response to the european commission consultation on the draft report on alternative (nonanimal) methods for cosmetics testing: Current status and future prospects — 2010. *ATLA* 38, 345–353.
- [21] ReProTect. An integrated project within the sixth framework programme. <http://www.reprotect.eu/>
- [22] Creton S et al. (2011). Cell transformation assays for prediction of carcinogenic potential: state of the science and future research needs. *Mutagenesis* (Advance Access).
- [23] ECHA (2011). "The use of alternatives to testing on animals for the REACH regulation". http://echa.europa.eu/doc/117reports/alternatives_test_animals_2011_en.pdf
- [24] OSIRIS – Optimized strategies for risk assessment of industrial chemicals through integration of non-test and test information. An integrated project within the sixth framework programme. <http://www.osiris-reach.eu/>
- [25] PREDICTOMICS – Short-term in vitro assays for long-term toxicity. An integrated project within the sixth framework programme. <http://www.predictomics.com/>
- [26] carcinoGENOMICS – Development of in vitro test methods for identification of carcinogenic substances. An integrated project within the sixth framework programme. <http://www.carcinogenomics.eu/>
- [27] Predict-IV – Profiling the toxicity of new drugs: a non animal-based approach integrating toxicodynamics and biokinetics. An integrated project within the seventh framework programme. <http://www.predict-iv.toxi.uni-wuerzburg.de/>
- [28] Ruhdel, I. W. EU-Kosmetik: Zeitpläne für den Ersatz von Tierversuchen. Anmerkungen aus der Sicht des Deutschen Tierschutzbundes. *ALTEX* 22, 2/05, 117-119).