



Konsolidierte Kurzfassung der Gutachten des PEI und BfArM zur parenteralen Anwendung von Frischzellen und xenogenen Organextrakten beim Menschen

Erlass des BMG vom 20.07.2016 (Geschäftszeichen 111 - 41021 -03)

Datum: 29.08.2016

Das vorliegende Dokument ist eine laienverständliche Kurzfassung eines Gutachtens des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) und eines Gutachtens des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über die parenterale Anwendung (Injektion) von Frischzellen und xenogenen Organextrakten beim Menschen (PEI-Gutachten vom 14. September 2015, BfArM-Gutachten vom 14. Juli 2016).

Der konsolidierten Zusammenführung zweier Gutachten ist es geschuldet, dass sowohl der Sachverhalt, als auch rechtliche und wissenschaftliche Zusammenhänge stark verkürzt dargestellt werden. Für eine vertiefte Darstellung der Tatsachen und ihrer wissenschaftlichen Bewertung wird deshalb vorsorglich auf die beiden Originalgutachten der Bundesoberbehörden verwiesen.

Einführung

Frischzellzubereitungen und xenogene Organextrakte sind Arzneimittel, die aus Organen von Tieren gewonnen werden. Frischzellen werden in den meisten Fällen aus den diversen Organen von Schafsfüten und der Plazenta gewonnen. Xenogene Organextrakte, die keine vollständigen Zellen mehr enthalten, stammen ebenfalls von verschiedenen tierischen Organen, zumeist von Schafen, Rindern und Schweinen.

Die rechtliche Definition der Frischzellen in § 1 Absatz 3 der Frischzellen-Verordnung (FrischZV) umfasst neben lebenden tierischen Zellen auch tierische Trockenzellen (Lyophilisate), Gefrierzellen und xenogene Organextrakte. Danach sind Frischzellen im Sinne der Frischzellenverordnung tierische Zellen oder Gemische von tierischen Zellen oder Zellbruchstücken in bearbeitetem oder unbearbeitetem Zustand, die zur Anwendung beim Menschen bestimmt sind.

Sehr häufig spricht man heute bei der Anwendung von Frischzellen und xenogenen Organextrakten von der Organotherapie. Dieser ungenaue Oberbegriff fasst Therapien mit unterschiedlichsten (Organ-) Extrakten, aber auch mit Frischzellen, zusammen. Am häufigsten wird derzeit wohl die Therapie mit Thymus- und Milzextrakten angewendet. Aber auch eine Vielzahl von Extrakten aus anderen tierischen Organen wird verwendet, wie z.B. aus Hirn, Auge, Herz, Lunge, Leber, Magen, Niere, Nebenniere, Pankreas, Mesenchym, Plazenta, Hoden und Gelenken, ebenso Mischungen aus den verschiedenen xenogenen Organextrakten.

Die klassische Form der „Frischzellentherapie nach Niehans“, bei der lebende tierische Zellen verwendet werden, wurde Anfang der 50er Jahre in Deutschland eingeführt. Neben den „klassischen Frischzellen“ wurden „konservierte Frischzellen“ entwickelt, die gefriergetrocknet (lyophilisiert) als sogenannte „Trockenzellen“ oder tiefgefroren als sogenannte „Gefrierzellen“ als Fertigarzneimittel vermarktet wurden. In der Folgezeit entwickelten sich weitere auf den Zelltherapien aufbauende Therapieformen, die spezielle Verfahren zur Gewinnung von Zell- und xenogenen Organextrakten einsetzen.

Seit einigen Jahren wird die Therapie mit xenogenen Organextrakten vermehrt durchgeführt, wobei Ärzte und Heilpraktiker die ihrer Berufsgruppe durch § 13 Absatz 2b Arzneimittelgesetz eingeräumte Möglichkeit nutzen, ohne eine gesonderte behördliche Erlaubnis Arzneimittel unter ihrer unmittelbaren fachlichen Verantwortung selbst herzustellen und bei einem bestimmten Patienten persönlich anzuwenden. Im Gegensatz zu behördlich zugelassenen Fertigarzneimitteln, deren Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit in einem Zulassungsverfahren überprüft worden ist, unterliegen diese von Ärzten und Heilpraktikern unmittelbar selbst hergestellten Arzneimittel vor ihrem Inverkehrbringen weder einer behördlichen Prüfung noch einer Zulassung.

Für die Anwendung von Frischzellen und xenogenen Organextrakten werden in der Regel keine konkreten Indikationen benannt. Wie den Angaben von Behandlungszentren und Ärzten zu entnehmen ist, sind die Anwendungsgebiete sehr allgemein gehalten und umfassen fast alle Erkrankungen des Menschen und Befindlichkeitsstörungen. Die Präparate werden in erheblichem Umfang mit dem Ziel der Revitalisierung und Steigerung des Wohlbefindens im Rahmen von Wellness und Anti-Aging Behandlungen angewendet. Versprochen wird von den Anwendern aber auch eine Wirksamkeit bei einer Vielzahl schwerwiegender Erkrankungen wie Krebserkrankungen, chronischen neurologischen Erkrankungen, Erkrankungen der inneren Organe sowie Gelenkerkrankungen bis hin zu Autismus, Down-Syndrom, Depression, Unfruchtbarkeit und erektile Dysfunktion.

Nach Kenntnis von BfArM und PEI werden Frischzellen und xenogene Organextrakte als Präparate zur Injektion von Ärzten in Kliniken, Praxen und privaten Behandlungszentren (z.B. Hotels) eingesetzt. Einige Anbieter konzentrieren sich vollständig auf den außereuropäischen Markt und sind nur über englischsprachige Webseiten zu finden. Eine Vielzahl der behandelten Personen kommt daher auch aus dem Ausland, vorwiegend aus Asien. Da diese Personen sich nur zum Zwecke der Behandlung in Deutschland aufhalten, ist davon auszugehen, dass nach der Abreise auftretende Nebenwirkungen daher kaum mehr bekannt und/oder gemeldet werden.

Basierend auf den Aussagen von Landesbehörden geht das BfArM davon aus, dass mehr als 400 Ärzte und Heilpraktiker die Eigenherstellung von xenogenen Organextrakten bei den für diese Anzeigen zuständigen Landesbehörden gemeldet haben.

Es bestehen bei der Anwendung von Frischzellen oder xenogenen Organextrakten – im Gegensatz zu behördlich zugelassenen Fertigarzneimitteln – keine gesetzlichen Meldeverpflichtungen für Verdachtsfälle von Nebenwirkungen. Allein aus der Tatsache, dass dem BfArM und dem PEI in den letzten Jahren keine Meldungen zu Neben- und

unerwünschten Wirkungen nach der Anwendung von xenogenen Organextrakten oder einer Frischzelltherapie durch einen herstellenden Arzt oder Heilpraktiker vorliegen, kann deshalb nicht die Schlussfolgerung gezogen werden, dass es schwerwiegende Nebenwirkungen nicht gegeben hat..

Falls im Rahmen einer Behandlung mit Frischzellen oder xenogenen Organextrakten schwerwiegende Nebenwirkungen eintreten, erscheint es zudem unwahrscheinlich, dass der herstellende und anwendende Arzt oder Heilpraktiker diese überhaupt meldet. So wurde z.B. das PEI bei den nach Frischzelltherapien in 2014 aufgetretenen Q-Fieberfällen in einer Klinik in Rheinland-Pfalz nicht direkt von der Klinik in Kenntnis gesetzt, sondern wurde nur indirekt über eine ausländische Gesundheitsbehörde hierüber informiert.

Die Anwendung von Therapien mit Frischzellen und xenogenen Organextrakten ist aufgrund der besonderen immunologischen und infektionsbedingten Risiken für den Patienten und wegen fehlender wissenschaftlicher Wirksamkeitsnachweise seit Jahrzehnten in der medizinischen Wissenschaft umstritten. In den meisten europäischen und vielen außereuropäischen Staaten, einschließlich der USA und Kanada, ist die Anwendung wegen der fehlenden Wirkung und der mit dieser Therapie verbundenen Risiken verboten.

Eine Herstellung und Anwendung von klassischen (lebenden) Frischzellen findet derzeit nach Kenntnis des PEI (Stand 08.2016) in Deutschland nicht statt. Allerdings gibt es vereinzelt Bestrebungen, die hierfür erforderliche Genehmigung zu erlangen.

Mit Ausnahme bestimmter registrierter Arzneimittel aus dem Bereich der besonderen Therapierichtungen (Homöopathie, Anthroposophie) sind Fertigarzneimittel, die xenogene Organextrakte enthalten, zur parenteralen Anwendung (Injektion) in Deutschland nicht mehr behördlich zugelassen. Arzneimittelrechtliche Versagungen von beantragten Zulassungen für auf dem Markt befindliche, xenogene Organextrakte enthaltende Arzneimittel erfolgten im Rahmen der so genannten Nachzulassung (die zum Zwecke der Überprüfung von Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Alt-Arzneimitteln, die sich bereits vor Inkrafttreten des Arzneimittelgesetzes im Jahr 1978 in Verkehr befunden haben) durchgeführt wurde. Im Rahmen von Risikobewertungsverfahren des BfArM wurden Zulassungen widerrufen oder auf Zulassungen wurde seitens der betroffenen pharmazeutischen Unternehmer verzichtet.

Pharmazeutische Qualität von Frischzellen und Organextrakten

Basierend auf den dem BfArM und dem PEI vorliegenden Informationen bestehen begründete Zweifel, dass die Herstellung dieser Wirkstoffe und Arzneimittel tierischen Ursprungs nach dem Stand von Wissenschaft und Technik und den anerkannten pharmazeutischen Regeln erfolgt. Die Herstellungsprozesse sind oft nicht hinreichend standardisiert und damit nicht reproduzierbar. Von Herstellerseite wird dies teilweise damit gerechtfertigt, dass dies auch gar nicht beabsichtigt sei, da die Arzneimittel ja patientenindividuell hergestellt werden. Die genaue Zusammensetzung von Frischzellpräparationen und xenogenen Organextrakten ist in keinem dem PEI und dem BfArM vorliegenden Fall bekannt oder definiert.

Die mit diesen Produkten verbundenen besonderen Sicherheitsbedenken bestehen in der Gefahr der Übertragung von Krankheitserregern auf den Menschen. Tierische Ausgangsmaterialien bergen prinzipiell ein hohes Risiko der Kontamination mit viralen oder bakteriellen Erregern; dies trifft insbesondere auf Tiere aus landwirtschaftlichen Haltungsformen ohne gezielte Überwachung des Hygienestatus zu. Eine amtstierärztliche Untersuchung bei Schlachttieren kann lediglich anzeige- oder meldepflichtige Tierseuchen bzw. Tiere oder Schlachtkörper mit offenkundigen Krankheitsanzeichen bei den Tieren ausschließen. Infektionen, die bei Tieren ohne sichtbare Krankheitsanzeichen verlaufen, werden dabei nicht erfasst. Auch diese können aber für den Menschen eine Infektionsgefahr darstellen. Auch zusätzliche Blutuntersuchungen können das Infektionsrisiko nicht immer sicher ausschließen.

Von einer Belastung des Ausgangsmaterials (Organe) mit Viren, Bakterien und Pilzen muss ausgegangen werden. Geeignete Maßnahmen zur Sicherstellung der Sterilität und Virussicherheit sind zwingend erforderlich, werden jedoch meistens nicht durchgeführt.

Risiko der Übertragung von viralen Infektionen

Die Anforderungen an die Virussicherheit, die üblicherweise bei der Verwendung tierischer Ausgangsmaterialien für die Herstellung von Arzneimitteln gestellt werden, sind bei Frischzellen und xenogenen Organextrakten in keiner Weise erfüllt. Es besteht das Risiko der Übertragung von Viren auf den Menschen bei der Anwendung von Frischzellen und xenogenen Organextrakten, da die als Ausgangsmaterial verwendeten Tierorgane ein hohes Risiko der Kontamination mit Viren aufweisen. Dabei stellen nicht nur bekanntermaßen von Tieren auf Menschen übertragbare Viren eine Gefahr dar. Bei der Beurteilung des Risikos einer Übertragung von Viren ist zu berücksichtigen, dass es sich bei den Frischzellen und xenogenen Organextrakten um Injektionspräparate handelt. Durch die Injektion werden die „üblichen“ Barrieren, wie z.B. die Haut oder die Schleimhaut des Verdauungstraktes umgangen, die den Menschen vor Krankheitserregern schützen. Das Risiko, dass es hierbei zu einer Überwindung der Artenbarriere (Übertragung vom Tier auf den Menschen) kommt, ist gegenüber der Wahrscheinlichkeit der Erregerübertragung bei natürlichem Kontakt erheblich gesteigert.

Ein vollständiger Risikoausschluss der Übertragung von Viren kann auch bei optimalen konventionellen Haltungs- und Kontrollbedingungen der Spendertiere nicht erreicht werden. Neben einer so genannten Barrierehaltung der Spendertiere ist zwingend ein Nachweis der Erregerfreiheit oder der Einsatz geeigneter Methoden zur Inaktivierung entsprechender Erreger zu fordern.¹ Unter keinen Umständen dürfen Zellen, Gewebe oder Organe von Tieren verwendet werden, die in Schlachthäusern gewonnen wurden. Berichten von Landesbehörden zu Folge werden jedoch Organe von Schlachttieren bei der Herstellung von xenogenen Organextrakten verwendet, ohne dass während der Herstellung Maßnahmen zur Inaktivierung von Infektionserregern zum Einsatz kommen.

¹ Empfehlungen zur Minderung des Infektionsrisikos durch Zoonoseerreger und sonstige Erreger von Tierinfektionen bei der Herstellung von Arzneimitteln (BMG, 1991); Guideline zu Xenogenic Cell-based Medicinal Products (EMA, 2009).

Risiko der Übertragung von TSE Erregern

(TSE-transmissible spongiforme Enzephalopathien d.h. übertragbare schwammförmige Hirnerkrankungen)

Da in erster Linie eine Verarbeitung der Organe von Rindern oder Schafen erfolgt, besteht prinzipiell die Gefahr der Übertragung von TSE-Erregern (wie BSE oder Scrapie). Grundsätzlich sind bei der Herstellung von Arzneimitteln unter der Verwendung von Organmaterial von Wiederkäuern Maßnahmen zur Minimierung des Risikos einer TSE-Übertragung zu ergreifen². Eine Verwendung von tierischen Materialien, das von Wiederkäuern stammt, ist arzneimittelrechtlich nur erlaubt, wenn sie absolut erforderlich ist und ihre Sicherheit hinreichend belegt ist. Nach den vorliegenden Informationen weisen die Herstellungsverfahren für Frischzellen und für xenogene Organextrakte keine Vorkehrungen auf, die zu einer Verminderung oder Inaktivierung einer potenziell im Ausgangsmaterial vorhandenen TSE-Infektiosität führen können. Hochrisikogewebe (wie Gehirn) oder Gewebe, in denen TSE-Erreger nachgewiesen werden konnten (lymphoretikuläres Gewebe des Schafes wie Thymus, Milz), dürfen auf keinen Fall verwendet werden.

Risiko immunologischer/allergischer Ereignisse

Prinzipiell besteht bei allen Frischzellen und xenogenen Organextrakten zur Behandlung per Injektion das Risiko des Auftretens immunologischer/allergischer Nebenwirkungen, insbesondere bei einer wiederholten Anwendung. Eine Minimierung des immunogenen und allergenen Potenzials dieser Präparate ist nicht möglich, denn grundsätzlich ist davon auszugehen, dass bei der Verabreichung mittels Injektion jedes Fremdprotein, aber auch andere Fremdstoffe, wie bestimmte Lipid- oder Zuckerstrukturen, eine Immunantwort hervorrufen können. Es sind keine klinischen Studien bekannt, die eine potenzielle Assoziation zwischen Frischzellen und xenogenen Organextrakten und Autoimmunreaktionen bzw. allergischen Reaktionen untersuchen, so dass der Schweregrad und die Häufigkeit von arzneimittelinduzierten Autoimmunerkrankungen und allergischen Reaktionen nicht beziffert werden kann. Gleichwohl gibt es eine erhebliche Zahl an Fallberichten, die diese Risiken belegen und zeigen, dass schwerwiegende Nebenwirkungen in Form von immunologischen/allergischen Reaktionen auftreten können, die bis zum Tode führen.

Viele (Auto-)Immunerkrankungen entwickeln sich über einen längeren Zeitraum, so dass ein möglicher Zusammenhang mit einer Organotherapie nicht immer sicher erkannt wird. Nur wenige Ärzte und Heilpraktiker beschreiben auf ihrer Homepage den Ausschluss bestimmter immunologischer Erkrankungen bei der Therapie (z.B. Multiple Sklerose, Myasthenia gravis, Lupus, Rheumatoide Arthritis). Einige werben sogar ganz gezielt für die Behandlung dieser Erkrankungen. Hier ist bei der für diese Erkrankungen zu erwartenden unspezifischen Stimulation des Immunsystems von einem erhöhten Risiko für unerwünschte, immunologische Reaktionen oder Verschlimmerung der Erkrankung für die betreffenden Personen auszugehen, bei völligem Fehlen von Erkenntnissen zur Wirksamkeit

² Leitlinien für die Minimierung des Risikos der Übertragung von Erregern der Spongiformen Enzephalopathie tierischen Ursprungs durch Human- und Tierarzneimittel (EMA/410/01 Rev. 3), Amtsblatt der Europäischen Union 5.3.2011.

Neben Autoimmunerkrankungen können durch Frischzellen und xenogene Organextrakte allergische Reaktionen hervorrufen werden. Zu erwarten ist auch die Ausbildung z.B. von Lebensmittelallergien, insbesondere gegen Proteine der Spenderspezies, d.h. es kann bei späterem Fleischgenuss zu allergischen Reaktionen kommen. Über das Auftreten von Lebensmittelallergien wurde im Zusammenhang mit der Verabreichung von xenogenen Organextrakten berichtet³.

Es ist eine unvollständige Erfassung der immunologischen Nebenwirkungen anzunehmen (so genanntes „underreporting“), da es keine gesetzliche Meldepflicht gibt, sowie auf Grund der möglicherweise langen Latenzzeit zwischen Behandlung und Auftreten der Nebenwirkung.

Das Risiko des Auftretens allergischer und anaphylaktischer Reaktionen wurde für die Behandlung mit Frischzellen schon früh in der Literatur beschrieben. Nach Literaturangaben und aus Inspektionsberichten der Bundesländer wird deutlich, dass in den Behandlungseinrichtungen eine routinemäßige Vorbehandlung zur Allergieprophylaxe der Patienten, z.B. mit Antihistaminika und Kortisonpräparaten, stattfindet. Einige Einrichtungen verabreichen eine solche Vorbehandlung ausnahmslos vor jeder Frischzellenapplikation, was zeigt, dass die behandelnden Ärzte mit einem häufigen Auftreten allergischer Reaktionen rechnen und eine Minderung des Risikos anstreben.

Nutzen und Wirksamkeit

Kernkriterium für die Bewertung des Nutzens eines Arzneimittels oder eines Wirkstoffs ist dessen therapeutische Wirksamkeit.

Ebenso wie bei den Frischzellen waren Nutzen und Wirksamkeit der xenogenen Organextrakte von Beginn an umstritten, da die Behandlungskonzepte nicht auf wissenschaftlicher Evidenz beruhten, die im Rahmen kontrollierter, randomisierter klinischer Prüfungen gewonnen wurde. Der von den behandelnden Therapeuten geltend gemachte Nutzen der Therapie wird vielmehr zumeist anhand von Erfahrungsberichten belegt.

Die Frischzellen und xenogenen Organextrakte stammen aus unterschiedlichen Organen, teils auch von verschiedenen Tierspezies. Die Herstellungsprozesse sind nicht standardisiert und es erfolgt eine patienten-individuelle Herstellung, wodurch die Inhaltsstoffe stark variieren können. Daher lassen sich einzelne Erfahrungsberichte, die grundsätzlich keinen validen Beleg der Wirksamkeit darstellen, auch nicht von einem Präparat auf das andere übertragen. Es ist dabei auch nicht bekannt, wie die Dosierungen herzuweisen sind, bzw. ob Dosis-Wirkungs-Beziehungen bestehen. Jede Aussage hinsichtlich einer gegebenen Wirksamkeit von Frischzellen und xenogenen Organextrakten ist somit nach dem derzeit gesicherten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis unzureichend begründet.

BfArM und PEI sehen bei keinem der vielen Anwendungsgebiete die Wirksamkeit von Frischzellen und xenogenen Organextrakten als belegt an. Klinische Prüfungen, die den gesetzlichen Anforderungen entsprächen, fehlen hier völlig.

³ a-t 1997 11: 118 Nahrungsmittelallergie nach Injektionen von Thymusextrakt (NEYTHYMUN u.a.).

Abwägung

Bei der Bewertung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses sind die zu erwartenden schädlichen Wirkungen eines Arzneimittels mit dem therapeutischen Nutzen in Beziehung zu setzen. Die Häufigkeit und die Schwere von möglichen unerwünschten Reaktionen von Frischzellen und xenogenen Organextrakten müssen gegen den therapeutischen Nutzen abgewogen werden. Dem wissenschaftlich nicht belegten Nutzen der Anwendung von Frischzellen und xenogenen Organextrakten auf der Basis der vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse stehen nachweislich teils erhebliche Risiken in Bezug auf die pharmazeutische Qualität die Übertragung von Infektionserregern und das Auftreten immunologischer und allergischer Nebenwirkungen gegenüber.

Für die Mehrzahl der Erkrankungen, bei denen sich die Anwender derartiger Präparate eine Verbesserung eines krankheitswertigen Zustandes versprechen oder Anbieter eine Wirksamkeit der Behandlung mit Frischzellen und xenogenen Organextrakten behaupten, stehen zugelassene und gut verträgliche Therapiealternativen zur Verfügung. Im Hinblick darauf erscheint das Risiko, dass es durch immunologische oder allergische Reaktionen zu möglicherweise irreversiblen Schäden bei Patienten kommt, unvertretbar groß.

Bei Frischzellen und xenogenen Organextrakten aus tierischen Materialien ist dem bisher nicht erbrachten Wirksamkeitsbeleg das Risiko der Übertragung von Infektionserregern (Viren, Bakterien, Pilze) aber auch, bei Wiederkäuermaterialien, von TSE (BSE, Scrapie) gegenüberzustellen.

In jedem Fall ist das Risiko immunologischer und allergischer Reaktionen anzunehmen. Potenziell schwerwiegende immunologische/allergische Nebenwirkungen sind aufgrund der Verabreichung durch Injektion von Frischzellen und xenogenen Organextrakten, die große Mengen Fremdprotein oder andere für das menschliche Immunsystem fremde Substanzen enthalten, zu erwarten. Diese Art der potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen ist für Frischzellen und xenogene Organextrakte charakteristisch und lässt sich nicht verhindern.

Das Nutzen-Risiko-Verhältnis muss folglich für Frischzellen und für xenogene Organextrakte als ungünstig eingestuft werden.

Ergebnis

Für die Herstellung und parenterale Anwendung von Frischzellen und xenogenen Organextrakten in Deutschland wird die Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit wissenschaftlich als nicht belegt angesehen.

Auf der Basis der vorliegenden Erkenntnisse kommen das PEI und das BfArM zu der Auffassung, dass die Injektion von Frischzellen und xenogenen Organextrakten, die nicht behördlich als Arzneimittel zugelassen sind, ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis aufweist. Gegenüber dem fehlenden, nicht erwiesenen Nutzen überwiegen die möglichen schädlichen Wirkungen deutlich (§ 25 Absatz 2 Nummer 5 Arzneimittelgesetz). Diese Arzneimittel sind deshalb als bedenklich anzusehen (§ 5 Arzneimittelgesetz).