

3. Sitzung der Bf3R-Kommission

Ergebnisprotokoll vom 04.02.2019

Die Bf3R-Kommission berät als ehrenamtliches und unabhängiges Sachverständigen-gremium das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) in seinen wissenschaftlichen Aktivitäten in Fragen des Schutzes von Versuchstieren. Mit ihrer wissenschaftlichen Expertise berät die Kommission das BfR. Die Kommission besteht aus 11 Mitgliedern, die für einen Turnus von vier Jahren über ein offenes Ausschreibungs- und Bewerbungsverfahren berufen wurden und sich durch wissenschaftliche Expertise auf ihrem jeweiligen Fachgebiet auszeichnen. Die Kommissionsmitglieder sind zur Verschwiegenheit gegenüber Dritten und zur unparteilichen Erfüllung ihrer Aufgabe verpflichtet. Eventuelle Interessenkonflikte zu einzelnen in der Sitzung behandelten Tagesordnungspunkten (TOPs) werden transparent abgefragt und offengelegt. Aus dem vorliegenden Ergebnisprotokoll geht die wissenschaftliche Meinung der Bf3R-Kommission hervor. Die Empfehlungen der Kommission haben allein beratenden Charakter. Die Kommission selbst gibt keine Anordnungen und keine Gutachten heraus und ist dem Bf3R/ BfR gegenüber auch nicht weisungsbefugt (und umgekehrt).

TOP 1 Begrüßung durch die Vorsitzende der Bf3R-Kommission

Die Vorsitzende der Bf3R-Kommission Frau Dr. Scheel begrüßt die Sitzungsteilnehmerinnen und -teilnehmer.

TOP 2 Annahme der Tagesordnung und Abfrage von Interessenskonflikten

Frau Dr. Scheel fragt nach Änderungswünschen zur Tagesordnung.

Ein Mitglied der Kommission schlägt zwei weitere Tagesordnungspunkte vor: zum einen das Vertragsverletzungsverfahren, das die EU-Kommission wegen offener Fragen zur Umsetzung der EU-Versuchstierrichtlinie gegen Deutschland eingeleitet hat, und zum anderen die letzte Versuchstierstatistik der Bundesregierung, in der die Daten zur bundesweiten Verwendung von Versuchstieren in Deutschland zusammengefasst werden.

Der Leiter des Bf3R am BfR und eine Vertreterin des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) erklären, dass das Vertragsverletzungsverfahren sich im Zuständigkeitsbereich des BMEL befindet und nicht in der Verantwortlichkeit des Bf3R liegt. Der Punkt wird daher nicht in die Tagesordnung aufgenommen.

Der Leiter des Bf3R gibt einen kurzen Kommentar zur Versuchstierstatistik. Bei den meisten Tierarten habe es keine großen Veränderungen der Tierzahlen gegeben im Vergleich zu den Vorjahren. Es wurden 2017 jedoch mehr Primaten im Tierversuch eingesetzt als im Jahr 2016. Dieser Anstieg zeigt sich auch in den eingereichten nicht-technischen

Projektzusammenfassungen, die in der vom BfR gehosteten Datenbank AnimalTestInfo.de erfasst werden. Hier lässt sich nachvollziehen, dass es sich bei den meisten Versuchen mit Primaten um Verfahren im Rahmen des Zulassungsverfahrens von Arzneimitteln handelt und weniger um Versuche aus der Grundlagenforschung. Der Diskussionspunkt wird nicht als neuer Tagesordnungspunkt aufgenommen.

Die Tagesordnung wird ohne Änderungen angenommen. Die Beschlussfähigkeit der Kommission wird festgestellt. Das Protokoll der letzten Sitzung wird von allen Anwesenden verabschiedet.

TOP 3 Erklärung zu Interessenkonflikten

Die Vorsitzende der Kommission, Frau Dr. Scheel, fragt sowohl mündlich als auch schriftlich ab, ob Interessenkonflikte zu einzelnen Tagesordnungspunkten (TOP) oder speziellen Themen bestehen. Die anwesenden Mitglieder geben an, dass diesbezüglich keine Interessenkonflikte vorliegen.

TOP 4 Das Animal Study Registry

Eine Mitarbeiterin des BfR stellt den aktuellen Stand der Internet-Plattform zur Präregistrierung von Tierversuchsstudien *Animal Study Registry* vor. Die Datenbank wurde als Reaktion auf die Reproduzierbarkeitskrise der biomedizinischen Forschung entwickelt und soll die Transparenz und Qualität von Tierversuchsstudien verbessern. Die Einrichtung des *Animal Study Registry* am BfR kann einen wichtigen Beitrag zu einer Reduktion der Anzahl an Tierversuchen leisten, indem die Zahl an redundanten Tierversuchen verringert wird und Folgestudien, die auf qualitativ schlechten Daten basieren, verhindert werden. Die Datenbank *Animal Study Registry* ist seit dem 7. Januar 2019 online und unter www.animalstudyregistry.org erreichbar. Es sind Weiterentwicklungen geplant, um die Nutzerfreundlichkeit zu verbessern. Darüber hinaus wird daran gearbeitet, die Plattform unter Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern zu verbreiten. Klassische Öffentlichkeitsarbeit über soziale Medien, Pressearbeit und Printmaterial soll den Bekanntheitsgrad erhöhen.

Beratungsergebnis der Kommission: Die Kommission erklärt die Wichtigkeit des Projekts. Ein Mitglied der Kommission schlägt vor, Verweise auf bereits existierende Leitlinien zum Qualitätsmanagement ins Registrierungsformular einzubauen, um die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in ihrer Studienplanung zu unterstützen und so die Qualität der Studien noch weiter zu verbessern. Es wird angemerkt, dass für die Industrie eine längere Embargo-Frist notwendig sein könnte. Für den regulatorischen Bereich könnte überlegt werden, klar definierte Ausnahmeregelungen für die Embargo-Fristen zu schaffen.

Die Kommission betont, dass es besonders wichtig sei, bei der Kommunikationsarbeit die Internationalität des Projekts herauszustellen, um eine Durchsetzung der Datenbank zu erreichen und diese mit bestehenden Prozessen zu verbinden. Es könnte auch gezielt auf Behörden aus anderen Ländern wie z.B. den USA zugegangen werden. Darüber hinaus wird die wichtige Rolle der Forschungsförderer betont, die eine Studienregistrierung als Qualitätsstandard etablieren müssen. Zu den Qualitätskriterien für Studien wird auch der Austausch mit laufenden Projekten als sinnvoll erachtet (z.B. EU-Projekt zu Preclinical Data Quality). Universitäten könnten mit der Vergabe von Preisgeldern Studien belohnen, die sich durch besondere Transparenz und Qualität auszeichnen. Die Kommission stellt auch ihre Funktion als Multiplikatorin des Animal Study Registry heraus. Es wird zudem Nachholbedarf hinsichtlich der Lehre auf dem Gebiet der Versuchstierkunde festgestellt, die teilweise reduziert wurde.

TOP 5 Schwerpunktthema: Kombinationswirkungen und Mischtoxikologie

a. Mischungstoxizität: Aktuelle, regulatorische und wissenschaftliche Herausforderungen

Ein Mitarbeiter des BfR gibt eine Einführung in die aktuellen, regulatorischen und wissenschaftlichen Herausforderungen im Umgang mit Mischungstoxizität. Die Risikobewertung bezieht sich in der Regel auf Einzelstoffe. Im Gegensatz dazu ist der Mensch in seinem Alltag einer Mischung verschiedener Substanzen ausgesetzt (Medikamente, Nahrung, Kosmetika usw.). Die Kombinationen von zwei Substanzen können sich additiv, potenzierend oder abschwächend auswirken. Aktuell wird für die regulatorische Bewertung eine additive Wirkung als Grundannahme festgelegt. Hierfür werden die „Hazard-Quotienten“, die sich aus der Exposition und dem Grenzwert berechnen lassen, addiert und anschließend nach Zielorgan adjustiert. Werden nach der CLP Methode errechnete Bewertungen von Pflanzenschutzmittel jedoch mit einer Wirkung in tatsächlich durchgeführten *In-vivo*-Tests verglichen, zeigte sich, dass die Wirkung der Mischung in 12 % der Fälle unterschätzt, in 40 % der Fällen überschätzt und nur in 28 % der Fällen identisch eingeschätzt wurde.¹ Daher wird am BfR auch an der Entwicklung adäquaterer Tests gearbeitet.

Beratungsergebnis der Kommission: Die Kommission stellt fest, dass die Einschätzung der Exposition eine besondere Schwierigkeit darstellt, da der Mensch den Substanzen nicht immer gleichzeitig ausgesetzt ist, sondern teilweise auch hintereinander. Daher kommt es zu weiteren Unsicherheiten. Die Kommission merkt an, dass die Daten interessant sind, da die bisherige Forschung stark auf die pharmakodynamischen Wirkungen fokussiert und die Kinetik häufig in den Hintergrund gerät.

¹ Kurth, D., et al., *A comparative assessment of the CLP calculation method and in vivo testing for the classification of plant protection products*. Regulatory Toxicology and Pharmacology, 2019. **101**: p. 79-90

b. Mischungstoxizität: Das Testmodell *Caenorhabditis elegans*

Eine Mitarbeiterin des BfR stellt ein aktuelles Projekt am BfR vor, in dem die Eignung des Fadenwurms *Caenorhabditis elegans* als Modellorganismus für die Untersuchung von Mischungstoxizität evaluiert wird. Im Gegensatz zur Zellkultur können in *Caenorhabditis elegans* komplexe Endpunkte wie Wachstum oder Reproduktion abgebildet werden. *Caenorhabditis elegans* verfügt über mehr als 80 CYP (Cytochrom P450), die gezielt an- und ausgeschaltet werden können. So kann die Metabolisierung bestimmter Substanzen gezielt untersucht werden. Darüber hinaus können im Fadenwurm Fragestellungen wie die multigenerationale oder transgenerationale Exposition adressiert werden, die in anderen Tieren, wie der Ratte, nicht untersucht werden können.

*Beratungsergebnis der Kommission: Die Kommission diskutiert über Vorteile und Limitierungen des Modells. Es wird festgestellt, dass das Modell sich noch nicht für eine Validierung eignet. Limitierungen finden sich beispielsweise bei der Bewertung / Übertragbarkeit der vollständigen ADME einschließlich der metabolischen Kapazität. Die Kommission ist sich einig, dass *Caenorhabditis elegans* jedoch ergänzende Informationen liefern kann und schlägt vor, diese Fragestellung weiter zu verfolgen, wobei der Stellenwert in einer Risikobewertung noch zu ermitteln ist.*

TOP 6 Aktueller Themenüberblick

Wie erreiche ich die Grundlagenwissenschaftler: Zusammenarbeit mit 3R-Zentren

Der Leiter des Bf3R berichtet über die Herausforderung, Bewusstsein für das Thema Versuchstierschutz unter Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern zu schaffen. Auch im nächsten Jahr möchte das Bf3R wieder Veranstaltungen planen und Präsenz auf Tagungen zeigen und dort das Thema 3R adressieren. Eine neue Entwicklung in der europäischen Forschungslandschaft ist die weitere Gründung sogenannter 3R-Zentren. Diese 3R-Zentren können durch eine direktere Anbindung an Forschungsfakultäten die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler gut erreichen. Die 3R-Zentren sollten sich in Zukunft stärker miteinander vernetzen. Das Bf3R möchte mit den anderen 3R-Zentren kooperieren, die Zusammenarbeit ist jedoch noch nicht final ausgestaltet.

Beratungsergebnis der Kommission: Die Kommission ist sich einig, dass die Präsenz auf Tagungen und die Organisation von Veranstaltungen gute Möglichkeiten bieten, das Thema Versuchstierschutz in der Forschung zu platzieren. Es wird vorgeschlagen, die Veranstaltungen auch als Webinare anzubieten, um noch mehr Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zu erreichen. Es wird hervorgehoben, dass es besonders wichtig sei, das Thema Versuchstierschutz bereits in Schulen und im Studium gezielt zu adressieren, um auf

lange Sicht den Erfolg dieser Themen in der Forschung zu erzielen. Hierzu können verschiedene Medien wie z.B. Lehrvideos Anwendung finden.

TOP 7 Abschlussdiskussion

Beratungsergebnis der Kommission: Für die nächsten Sitzung werden folgende weitere Themen vorgeschlagen: Internationale Aktivitäten im Bereich des Versuchstierschutzes – Was ist die Rolle des „European Centre for the Validation of Alternative Methods“ (ECVAM), „European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing“ (EPAA) oder der „European Food Safety Authority“ (EFSA)? Und wie ist der Stand der internationalen Validierung? Wie sind die Rollen bzw. das Rollenverständnis der am Prozess Beteiligten?

Die Vorsitzende Frau Dr. Scheel bedankt sich bei allen Mitgliedern für ihre Teilnahme und schließt die Sitzung. Die nächste Sitzung der Kommission wird im Herbst 2019 stattfinden.