
11. Sitzung der Bf3R-Kommission

Ergebnisprotokoll vom 24.5.2023

Bundesinstitut für Risikobewertung
Postfach 12 69 42
10609 Berlin
Telefon +49 30 18412-0
Fax +49 30 18412-99099
bfr@bfr.bund.de
www.bfr.bund.de

Die Bf3R-Kommission berät als ehrenamtliches und unabhängiges wissenschaftliches Sachverständigen-gremium das Deutsche Zentrum zum Schutz von Versuchstieren (Bf3R) am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) in seinen wissenschaftlichen Aktivitäten, Aufgaben und Zielen in Fragen des Schutzes von Versuchstieren. Mit ihrer wissenschaftlichen Expertise berät die Kommission das Bf3R. 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

Die Geschäftsführung (GF) der Bf3R-Kommission eröffnet die 11. Sitzung der Bf3R-Kommission als Hybridveranstaltung. Der Leiter des Bf3R sowie die stellvertretende Vorsitzende (stellv. V.) der Bf3R-Kommission begrüßen die Teilnehmenden.

TOP 2 Annahme der Tagesordnung und Abfrage von Interessenkonflikten

Die stellv. V. der Bf3R-Kommission fragt nach Änderungswünschen zur Tagesordnung. Alle Punkte der Tagesordnung werden ohne Änderungen angenommen. Die Beschlussfähigkeit der Kommission wird festgestellt.

Die stellv. V. fragt mündlich, ob Interessenkonflikte zu einzelnen TOPs oder speziellen Themen bestehen. Es liegen keine Interessenskonflikte vor.

TOP 3 Aktuelle Themen des Bf3R

- a. Vorstellung der thematischen Neuausrichtung der Fachgruppe „Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch“ (FGL 91)

Die Fachgruppenleitung 91 fasst das Aufgabenspektrum und den Stand der derzeitigen Forschungsprojekte der Fachgruppe sowie die geplante Neuausrichtung vor, Details sind dem in FIS-VL bereitgestellten Vortrag zu entnehmen. Neue Teilprojekte sollen die bisherige klare inhaltliche Abgrenzung vermindern, sodass die methodischen Expertisen der Einzelprojekte der gesamten Fachgruppe zur Verfügung stehen.

Die Kommission begrüßt die geplante Neuausrichtung der Fachgruppe und stellt gezielte Detailfragen zu einzelnen Projekten:

Methoden zu human-toxischen Fragestellungen an Spermienzellen werden derzeit an humanen Donorzellen aus Kliniken etabliert, da die üblichen Labortiere (Mäuse, Ratten) keine Zentriolen in entwickelten Spermienzellen haben. Im Tiermodell müsste man auf Rinder zurückgreifen.

Differenzen und Gemeinsamkeiten der Embryoimplantation in Nagern und Menschen werden diskutiert. Für Toxizitätstest von Substanzen an Embryonen ist das Tiermodell unabdingbar, wenn auch Unterschiede im Implantationsprozess, des Metabolismus und der molekularen Signalleitung bestehen. Das Ziel ist die Übertragung der Methode auf *in vitro* Tests.

b. Strategische Aufbereitung der Forschungsförderung durch das Bf3R

Ziel der Bf3R-Forschungsförderung ist es vor allem jungen Wissenschaftlern und Wissenschaftlerinnen die Chance zu geben, mehr Daten und Publikationen zu produzieren, um anschließend die Erfolgchancen ihres Projektes bei umfänglicheren Förderprogrammen wie der DFG zu erhöhen. Es wurde eine Umfrage unter den Geförderten mit abgeschlossenen Projekten der letzten 10 Jahre gestartet, um die Zweckdienlichkeit der Förderung zu überprüfen. Von 30 Geförderten haben bis jetzt 17 (57%) geantwortet. Unter den Geförderten, die eine Anschlussfinanzierung für ihr Projekt suchten, waren 92% erfolgreich. 71% der Befragten gaben an, mindestens eine wissenschaftliche Publikation in einem JCR-indexierten Magazin untergebracht zu haben. Zudem beantworteten 95% der Befragten auf die Frage, ob die Bf3R-Forschungsförderung ihnen half, sich in den 3R-Wissenschaften zu etablieren, mit „ja“ und mehr als 80% bestätigten, dass ihre Methoden auch heute noch in Anwendung sind (11 Methoden davon auch in Laboratorien über das eigene hinaus).

Die Umfrage soll in angepasster Form zukünftig alle Geförderten umfassen.

Die Kommission begrüßt den ersten Versuch einer Erfolgseinschätzung der Bf3R-Forschungsförderung und gibt Hinweise, welche Informationen von den Geförderten zukünftig ebenfalls abgefragt werden können. Dazu gehören eine Klassifikation der geförderten Projekte nach den 3R, sowie Auflistungen welche wissenschaftlichen Preise mit den Projekten erzielt wurden, ob Projektanträge zur Fortführung geschrieben und eventuell nicht eingereicht wurden, Status/Position der/s Geförderten zum Zeitpunkt der Antragstellung und zu einem späteren Zeitpunkt und der Industriekooperationen.

Um mehr Aufmerksamkeit für die Forschungsförderung zu generieren sollten die Umfrageergebnisse aufgearbeitet regelmäßig publiziert werden.

TOP 4 Aktueller Sachstand der bisher vorgestellten Projekte

a. Haltungsbedingte Langeweile bei Versuchstieren

Ein Mitarbeiter des BfR berichtet über *Enrichment*-Strategien in der Haltung von Mäusen, um Langeweile und anderen stereotypen Verhaltensweisen vorzubeugen. Insbesondere die Trichotillomania, auch *Barbering* genannt, ist ein z. Z. noch unterschätztes Problem, welches Einfluss auf das Wohlbefinden bis hin zu Testergebnissen haben kann. *Enrichment*-Angebote können das Auftreten dieser und auch anderer Verhaltensauffälligkeiten, wie Stereotypien, reduzieren. Weder bei Verhaltenstests noch bei physiologischen Untersuchungen konnte eine erhöhte Variabilität der Daten nachgewiesen werden, wenn Tiere aus Käfigen mit und ohne *Enrichment* miteinander verglichen werden.

Die Versuche werden von der Kommission begrüßt, wobei generelle Fragen über die artgerechte Haltung von Nagern in Versuchstieranstalten aufkommen. Aus wissenschaftlicher Sicht kann Langeweile auch als Belastung für die Tiere eingestuft werden. Die Haltung von Mäusen in Standardkäfigen des Typ-2 long sollte neu beurteilt werden. Auf Nachfrage wird erklärt, dass die Tiere an die jeweiligen *Enrichment*-Angebote gewöhnt werden müssen und auch der jeweilige experimentelle Versuchsaufbau

mit der gewählten *Enrichment*-Strategie vereinbar sein muss. Zudem begrenzt das lokale Platzangebot (Standardkäfige) die Auswahl und den Einsatz von *Enrichment*-Gegenständen. Um einer Gewöhnung an *Enrichment*-Angebote entgegenzuwirken, sollten diese in den Käfigen zeitlich variiert werden.

b. Begleitung von Validierungsprozessen durch das Bf3R - PEPPER

Ein Mitarbeiter des BfR stellt die französische *Public-Private Organisation zur Pre-Validierung von Methoden zur Identifizierung und Charakterisierung potentieller endokriner Disruptoren*, kurz PEPPER, und die Involvierung des BfR darin vor. PEPPER wurde 2018 etabliert und wird sowohl von der Industrie als auch der staatlichen französischen Investitionsbank finanziert. Erklärtes Ziel ist die Bereitstellung von zuverlässigen und global verfügbaren Methoden, durch die im regulatorischen Bereich die Anzahl an Versuchstieren reduziert oder einzelne Tierversuche ersetzt werden können. In den Jahren 2020 bis 2022 hat sich das BfR insgesamt an 4 Validierungsprojekten (davon 3 am Bf3R) beteiligt. Es hat sich gezeigt, dass effektive Validierungen von ausgereiften Testmethoden innerhalb von 1-2 Jahren mit einem Budget von ca. 500.000€/Methode möglich sind. Eine Verstetigung von PEPPER ist z. Z. noch unklar.

Die Kommission interessiert sich für PEPPER und die Unterschiede zum *EU Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing (EURL-ECVAM)*, welches auf EU-Ebene eine vergleichbare Rolle einnimmt. Der größte Unterschied besteht darin, dass EURL-ECVAM keine finanzielle Unterstützung anbietet und der gesamte Prozess mehr Zeit benötigt. Eine Ausweitung von PEPPER über endokrine Disruptoren hinaus sowie die damit verbundene finanzielle Ausstattung sind unklar.

c. Testung und Bewertung von Mischungen und ihr Einfluss auf die 3R-Thematik – PANORAMIX

Ein Mitarbeiter des BfR berichtet über das EU-finanzierte Projekt PANORAMIX (*Providing risk assessments of complex real-life mixtures for the protection of Europes citizens and the environment*). Das Projekt soll die Grundlage zur Bewertung von Gesamtgemischen erarbeiten, um zukünftig die Gefahr durch Chemikaliengemische von Proben aus Umwelt, Lebensmitteln und Menschen zu ermitteln und zu quantifizieren. Experimentelle Daten, wie auch Mischungsmodelle und Fallstudien, sollen der Entwicklung eines webbasierten Instruments zur Risikobewertung von Chemikaliengemischen dienen. Die Evaluation der Effekte von realen Mixturen erfolgt zum einen über Effect-directed Analysis, wie Testung von Mixturen in *in vitro* oder *in chemico* Assays zur Identifizierung von Komponenten, welche die Aktivität der Mischung hauptsächlich bestimmen. Zum andern wird z. B. in der Odense Child Cohort das Nabelschnurblut von Neugeborenen durch EDA getestet und mit den Informationen zum Gesundheitszustand der Kinder über einen längeren Zeitraum abgeglichen.

Die Ansätze und Ergebnisse sollen in Fallstudien auf ihre regulatorische Anwendbarkeit geprüft und zur Weiterentwicklung des Chemical Mixture Calculator 2.0 verwendet werden. Eine erweiterte Verwendung von „effect-based trigger values“ z. B. im Lebensmittelbereich ist vorgesehen.

Auf Nachfrage wird klargestellt, dass die meisten Synergismen im Bereich der Ökotoxikologie publiziert werden und reale Expositionsdaten (z. B. von den Herstellern) nicht verfügbar sind, da sich der Einsatz von Substanzen häufig ändert und damit auch ihre Expositionsszenarien.

TOP 5 Aktuelle Themen des Bf3R

a. Partnership for the Assessment of Risk from Chemicals (PARC) und die Implikationen für 3R

PARC ist ein EU-Projekt, das von 28 EU-Staaten und UK unterstützt wird. Das Ziel ist, moderne chemische Risikobewertung zum Schutz der menschlichen Gesundheit und der Umwelt zu entwickeln. Das Projekt unterstützt die EU-Chemikalienstrategie für Nachhaltigkeit und den EU Green Deal mit neuen Daten, Wissen, Methoden, Erfahrungen und Netzwerken. In dem umfassenden Programm bezieht das Arbeitsprojekt 5 (WP5) auch Strategien zur Reduktion Versuchstieren mit ein. Das Teilprojekt 5.1 konzentriert sich darauf Datenlücken zu sogenannten New Approach Methodologies (NAMs) zu schließen. Datensätze aus NAMs werden in WP 5.2 in toxicogenetischen Studien und auf regulatorische Notwendigkeiten geprüft. Die Daten ausgereifter Methoden werden in WP 5.3 in die systemische Toxikologie (in silico) und in Programme für Datenintegration und –modelling geschickt.

Sowohl Öffentlichkeit als auch Politik haben die Möglichkeit sich über den jeweiligen nationalen Hub und europäische Plattformen der EFSA und ECHA über Projekte wie PARC zu informieren. Das BfR kann dabei nicht proaktiv vorgehen, sondern bekommt Anfragen über Erlasse von Ministerien. Der im Bf3R angesiedelte Nationale Ausschuss zum Schutz von Versuchstieren gem. Artikel 49 der Richtlinie 2010/63/EU bringt Auslegungsprobleme und Gesetzesdiskrepanzen in die Diskussionsrunden der europäischen Nationalen Ausschüsse ein. So wurde bei einem der letzten Treffen diskutiert, ob frühere Abbruchkriterien für den akuten Fisch-Toxizitätstest (OECD TG203) definiert und umgesetzt werden können.

Auf weitere Fragen der Kommission und des Bf3R antwortet der Vortragende wie folgt: Kooperationspartner von PEPPER-Projekten sind ebenfalls in PARC eingebunden. Der Auswahlprozess für neue PARC-Projekte wird erläutert, wobei nicht immer sichergestellt werden kann, ob es am Ende auch zu einer Validierung der Methode kommt. Die Präregistrierung von Tierstudien geplanter Projekte auf www.animalstudyregistry.org, wie auch beteiligter Dritter mit Tierversuchen kann einbezogen werden.

TOP 6 Verschiedenes

Kommissionsmitglieder werfen das Thema „Verbraucherschutz und Tierschutz“ auf und diskutieren den regelmäßigen Konflikt beider Schutzziele am Beispiel der kürzlich erlassenen ECHA Dosisfestlegung für Toxizitätsstudien im Widerspruch zum Tierschutz. Nach Meinung zweier Kommissionsmitglieder hat das Bf3R/BfR in diesen Fragen eine Schnittstellenrolle inne, weil hier der Tierschutz, die regulatorisch toxikologische Bewertung und der Kontakt zu den europäischen Behörden unter einem Dach liegen. Eine aktivere Rolle des Bf3R ist aus Sicht dieser Kommissionsmitglieder wünschenswert, um die beiden Schutzziele „Verbraucherschutz“ und „Tierschutz“ gleichermaßen zu berücksichtigen.

Eine Mitarbeiterin des Bf3R erklärt daraufhin, dass das BfR/Bf3R nicht proaktiv vorgehen und auch keinen direkten Einfluss auf die EU Kommission nehmen kann. Über den im Bf3R angesiedelten Nationale Ausschuss zum Schutz von Versuchstieren gem. Artikel 49 der Richtlinie 2010/63/EU können Ausle-

gungsprobleme und Gesetzesdiskrepanzen in die Diskussionsrunden der europäischen Nationalen Ausschüsse eingebracht werden. So wurde bei einem der letzten Treffen diskutiert, ob frühere Abbruchkriterien für den akuten Fisch-Toxizitätstest (OECD TG203) definiert und umgesetzt werden können.

Ein Kommissionsmitglied übernimmt den Vorsitz von VBIO, dem Verband Biologie, Biowissenschaften & Biomedizin in Deutschland. Die Kommission erklärt mit einfacher Stimmabgabe, dass darin kein Interessenkonflikt besteht.

Die stellv. V. bedankt sich für die Teilnahme aller und schließt die Sitzung.