

## **5. Weltkongress über Alternativmethoden und den Einsatz von Versuchstieren in den Biowissenschaften**

Information Nr. 026/2005 des BfR vom 10. August 2005

Die Weltkongresse über Alternativmethoden und den Einsatz von Versuchstieren in den Biowissenschaften finden seit 1993 alle drei Jahre statt (1993 Baltimore, 1996 Utrecht, 1999 Bologna, 2002 New Orleans). Ziel der Weltkongresse ist, die Erforschung von Ersatzmethoden zu Tierversuchen weltweit zu fördern.

Die Weltkongresse sind für sehr unterschiedliche Interessengruppen bestimmt:

1. internationale Tierschutzverbände (animal welfare movement), die die Diskussion zur Reduzierung von Tierversuchen bzw. zum vollständigen Verzicht seit mehr als 30 Jahren in den gesellschaftlichen Dialog eingebracht haben,
2. tierexperimentell tätige Wissenschaftler, die mit wissenschaftlichen und rechtlichen Argumenten die Notwendigkeit von Tierversuchen rechtfertigen,
3. Behörden, die aus Verbraucher- und Umweltschutzgründen die Durchführung von sicherheitstoxikologischen Tierversuchen vorschreiben,
4. Industrieunternehmen, die zur Entwicklung neuer Produkte Tierversuche durchführen und die zusätzlich aufgrund der internationalen gesetzlichen Vorgaben Tierversuche zum Nachweis der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit neuer Stoffe und Produkte durchführen müssen.

Der 5. Weltkongress findet vom 21.-25. August 2005 in Berlin statt. Mitveranstalter des Kongresses ist die Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET) im Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Organisiert wird der 5. Weltkongress von der amerikanischen Stiftung ACT (Alternatives Congress Trust). Die Stiftung verwaltet die finanziellen Mittel, die von Tierschutzorganisationen, der Industrie und staatlichen Institutionen für die Verbreitung von Alternativmethoden zu Tierversuchen gespendet werden.

### **Kritik am Tierversuch**

Die Kritik an Tierversuchen konzentriert sich in der EU, aber auch weltweit, auf behördlich vorgeschriebene sicherheitstoxikologische Tests, wie sie bei der Entwicklung von Arznei- und Pflanzenschutzmitteln, Industriechemikalien und auch bei Kosmetika vorgeschrieben sind.

Weltweit werden vor allem Tierversuche zur Entwicklung von Medikamenten gegen lebensbedrohliche Erkrankungen des Menschen unabhängig von der Belastung der Versuchstiere akzeptiert. Denn Tierversuche sind für die Entwicklung von Arzneimitteln bisher unerlässlich, weil ihre Unbedenklichkeit für den Menschen bisher nicht ohne Tierversuche nachgewiesen werden kann. Für die Tiere besonders belastend sind Infektionsversuche, die bei der Entwicklung von Impfstoffen durchgeführt werden müssen, weil nur an den Krankheitsmodellen im Tierversuch die Wirksamkeit der Impfstoffe nachweisbar ist.

Völlig anders ist die Situation bei der Entwicklung von Stoffen und Produkten, die „nur“ der Verbesserung der Lebensqualität des Menschen dienen, wie zum Beispiel Kosmetika. Deswegen haben Tierschutzorganisationen weltweit Tierversuche zur Entwicklung von Kosmeti-

ka als Schwerpunkt ihrer Kritik gewählt. Auch die Öffentlichkeit teilt diese Kritik, auch wenn in Europa kaum noch Tierversuche für diesen Bereich durchgeführt werden.

Die EU-Kommission hat sich seit mehr als zwei Jahrzehnten die Reduzierung von Tierversuchen bei der Entwicklung von Kosmetikartikeln zum Ziel gesetzt. Die 7. Änderungsrichtlinie der EU-Kosmetikverordnung (EU Richtlinie 2003/15/EG) sieht den völligen Verzicht auf sicherheitstoxikologische Tierversuche für Kosmetika und deren Inhaltsstoffe innerhalb der nächsten zwölf Jahre vor. Dieses politische Ziel wird inzwischen weltweit von Verbrauchern unterstützt, so dass die wichtigsten global tätigen Kosmetikfirmen sowie die internationalen Kosmetikverbände sich diesem Ziel verpflichtet fühlen.

Die EU-Kommission, aber auch das deutsche Bundesforschungsministerium, haben aus den genannten Gründen in den vergangenen 20 Jahren Forschungsmittel für die Entwicklung von Alternativmethoden zu Tierversuchen für die sicherheitstoxikologische Prüfung von Kosmetika bereitgestellt.

In Europa wird seit 2001 das neue Chemikalienrecht REACH (Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals) für den Umgang mit chemischen Stoffen erarbeitet. U.a. sieht der Entwurf für das neue europäische Chemikalienrecht die toxikologische Bewertung der ca. 100.000 chemischen Stoffe vor, die in Europa vermarktet werden. Selbst wenn nur für die 30.000 wichtigsten Industriechemikalien ein toxikologischer Grunddatensatz erarbeitet wird, müssen in großem Umfang Tierversuche durchgeführt werden, um die bisher bestehenden Informationslücken zu schließen. Vor diesem Hintergrund fordert die chemische Industrie insbesondere aus ökonomischen Gründen, dabei möglichst auf Tierversuche zu verzichten und die fehlenden toxikologischen Daten mit tierversuchsfreien Alternativmethoden zu erarbeiten. Die Tierschutzverbände erheben die gleiche Forderung aus ethischen Gründen. Die EU-Kommission hat die wissenschaftliche Herausforderung durch die neue REACH-Gesetzgebung aufgegriffen und prüft derzeit, ob die Erarbeitung der toxikologischen Grunddaten für Industriechemikalien mit tierversuchsfreien Prüfmethoden möglich ist. Selbstverständlich müssen für diese wissenschaftliche Herausforderung toxikologische Alternativmethoden entwickelt und experimentell validiert werden.

### **Zentren zur Entwicklung von Alternativmethoden**

Die EU-Richtlinie 86/609 zum Schutz von Versuchstieren schreibt vor, dass auf Tierversuche immer dann verzichtet werden muss, wenn eine tierversuchsfreie Alternativmethode vorhanden ist. Um diese Gesetzgebung aus dem Jahre 1986 mit Leben zu erfüllen, haben EU-Mitgliedsstaaten wissenschaftliche Zentren zur Entwicklung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch mit dem Schwerpunkt etabliert, die besonders belastenden toxikologischen Tierversuche an Augen und Schleimhäuten sowie die LD-50-Prüfung zu ersetzen.

Mit der Gründung der ZEBET (Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch) 1989 im ehemaligen Bundesgesundheitsamt (BGA) ist Deutschland das erste Land gewesen, das ein staatliches Zentrum zur Entwicklung und Validierung von Alternativmethoden etabliert hat. Heute hat die ZEBET ihren Sitz im Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Die EU hat im Jahr 1992 das EU-Validierungszentrum ECVAM (European Centre for the Validation of Alternative Methods) in Ispra (Italien) ins Leben gerufen, die USA haben ihr Validierungszentrum ICCVAM (Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods) im Jahr 1996 eröffnet. Wegen der erfolgreichen Arbeit der genannten Zentren haben inzwischen weitere EU-Mitgliedsstaaten vergleichbare Zentren entwickelt, zum Beispiel die Niederlande, Großbritannien und Frank-

reich. In Japan wird am 1. Dezember 2005 im nationalen Gesundheitsamt ein Zentrum für Alternativmethoden gegründet werden.

### **3-R-Prinzip von Russel & Burch**

Im Jahr 1959 haben William Russel und Rex Burch in England in ihrem Buch „The Principles of Humane Experimental Technique“ das 3-R-Prinzip (Replace, Reduce, Refine) zur Entwicklung von Alternativmethoden entwickelt. Das 3-R-Prinzip schlägt vor,

- auf den Tierversuch ganz zu verzichten,
- die Zahl der Tiere zu vermindern,
- Leiden und Schäden von Versuchstieren durch schonendere, weniger belastende Versuche zu vermindern.

Im anglo-amerikanischen Kulturbereich hat sich das 3-R-Prinzip durch die aktive Unterstützung von wissenschaftlichen Zentren, wie dem CAAT (Center for Alternatives to Animal Testing) an der Johns-Hopkins-Universität in Baltimore (USA) und Frame (Fund for the Replacement of Animals in Medical Experiments) in Nottingham (UK) in den 1980er Jahren, durchgesetzt. Die Weltkongresse über Alternativmethoden zu Tierversuchen haben dazu beigetragen, dass dieses wissenschaftliche Konzept inzwischen von den wichtigsten naturwissenschaftlich forschenden Institutionen als verbindlich anerkannt wird. So hat im Jahr 2001 die European Science Foundation (ESF) das 3-R-Prinzip in ihr Leitbild für Forschung übernommen. Die ESF ist ein Zusammenschluss aller forschungsfördernden Institutionen in Europa. Zu ihr gehören in Deutschland die Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG) und die Max-Planck-Gesellschaft (MPG). Unabhängig davon hat in den USA das NIH (National Institutes of Health) vor mehr als zehn Jahren das 3-R-Prinzip in seine Förderrichtlinien aufgenommen.

### **Erfolge bei der behördlichen Akzeptierung tierversuchsfreier toxikologischer Prüfmethode**

Die behördlich vorgeschriebenen Tierversuche sind harmonisiert (normiert), supranational als EU-Prüfmethode (EU-Test-Guidelines) und international durch die Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD-Test-Guidelines).

Um behördlich vorgeschriebene Tierversuche durch tierversuchsfreie Methoden zu ersetzen, müssen die neuen Methoden zunächst einmal experimentell validiert werden. Dabei wird in einem ersten Schritt in Ringversuchen geprüft, ob die Methoden weltweit in allen Laboratorien zu den gleichen Ergebnissen führen. In einem zweiten Schritt wird geprüft, ob die Ergebnisse eine bestimmte toxikologische Wirkung an Mensch oder Tier korrekt voraussagen. Es gibt mittlerweile eine große Zahl vielversprechender Zellkulturmodelle, die reproduzierbare Ergebnisse liefern, allerdings sind davon nur wenige zur Toxizitätsprüfung geeignet. Die tierversuchsfreien Methoden müssen es ermöglichen, chemische Stoffe zu Arbeits- und Verbraucherschutz Zwecken einzustufen (classification) sowie zu kennzeichnen (labelling), wie es bisher mit den Ergebnissen aus Tierversuchen möglich ist.

Die Durchführung von Validierungsstudien ist zeitaufwendig und kostenintensiv. Es wurden bisher nur wenige tierversuchsfreie Methoden erfolgreich validiert und anschließend international akzeptiert. Diese Aktivitäten hat die ZEBET in Kooperation mit dem EU-Validierungszentrum ECVAM koordiniert (Management) sowie die Finanzierung der Validierungsstudien sichergestellt. Folgende vier In-Vitro-Methoden wurden im Jahr 2002 nach erfolgreicher Validierung als EU-Prüfmethode akzeptiert:

1. Ätzwirkung an der Haut (zwei Methoden)
2. Phototoxizitätsprüfung (eine Methode)
3. Prüfung auf Resorption durch die Haut (eine Methode)

Diese Prüfmethode wurden im Jahr 2004 auch von der OECD für die weltweite Anwendung übernommen. Durch die europäischen Validierungszentren ECVAM und ZEBET wurde somit zum ersten Mal wissenschaftlich bewiesen, dass tierversuchsfreie toxikologische Prüfmethode für behördliche Zwecke anwendbar sind. Somit konnte das Dogma der Unverzichtbarkeit von Tierversuchen für einzelne Bereiche widerlegt werden. Selbstverständlich bedarf es intensiver weiterer Forschung und finanzieller Unterstützung von Validierungsstudien, bevor komplexere toxikologische Methoden durch tierversuchsfreie Verfahren ersetzt werden können.

### **Aktuelle Themen auf dem 5. Weltkongress**

Wegen der zunehmenden Aktualität, die die Entwicklung von Alternativmethoden nach dem 3-R-Prinzip hat, wird der 5. Weltkongress über Alternativmethoden und den Einsatz von Versuchstieren in den Biowissenschaften von wichtigen staatlichen Forschungsförderungsinstitutionen unterstützt, wie zum Beispiel dem NIH in den USA, dem Home Office in Großbritannien und den deutschen Bundesministerien für Verbraucherschutz, Ernährung und Landwirtschaft (BMVEL) sowie für Bildung und Forschung (BMBF).

Die genannten Institutionen unterstützen nicht nur die Teilnahme international renommierter Wissenschaftler, sondern über Stipendien vor allem auch die Teilnahme von jungen Wissenschaftlern aus den neuen Mitgliedsstaaten der EU sowie aus Asien und Süd-Amerika. Damit soll die internationale Akzeptanz des 3-R-Prinzips gefördert werden.

Vor dem Hintergrund der 7. Änderung der EU-Kosmetikrichtlinie nutzt die Kosmetikindustrie den 5. Weltkongress in Berlin als Forum, um der wissenschaftlichen Öffentlichkeit die Fortschritte bei der Entwicklung von sicherheitstoxikologischen Prüfmethode für Kosmetika und deren Inhaltsstoffe vorzustellen. Der europäische Verband der Herstellung von Kosmetika „colipa“ beteiligt sich intensiv am 5. Weltkongress. Die bedeutendsten Hersteller von Kosmetika und deren Inhaltsstoffen sind auch die wichtigsten Sponsoren (L'Oréal, Procter & Gamble, Unilever, SHISEIDO, Henkel, Beiersdorf) des Berliner Kongresses. Mehrere der genannten Firmen werden auf dem 5. Weltkongress eigene Forschungsprojekte zur Entwicklung tierversuchsfreier Prüfmethode vorstellen.

Es überrascht deshalb nicht, dass sich auf dem 5. Weltkongress mehr als 10% der 600 Vorträge und Posterpräsentationen mit In-Vitro-Methoden zur Prüfung auf Hautverträglichkeit befassen.

Aufgrund der intensiven Diskussion zu tierversuchsfreien Prüfungen im Rahmen der EU-Chemikaliengesetzgebung REACH beteiligt sich die chemische Industrie finanziell und inhaltlich an dem diesjährigen Kongress, der auch von der Arzneimittelindustrie inhaltlich und finanziell gefördert wird.

Wie die früheren Weltkongresse über Alternativmethoden und den Einsatz von Versuchstieren in den Biowissenschaften wird auch der 5. Weltkongress finanziell besonders durch internationale Tierschutzorganisationen unterstützt. Deswegen gehören zu den weiteren Schwerpunkten des Kongresses die Etablierung des 3-R-Prinzips in der Lehre der Universitäten (Biologie, Medizin, Veterinärmedizin), die ethischen Diskussionen zum Tierschutz im

Bereich der Versuchstiere, ethisch-moralische Konzepte zum Umgang mit Tieren als Mitgeschöpfe sowie die Weiterentwicklung der Informationsangebote zu Alternativmethoden.

Erstmals werden auf dem 5. Weltkongress als neue Schwerpunkte computergestützte Methoden zur Vorhersage toxischer Wirkungen (QSAR – Strukturwirkungsbeziehungen) behandelt sowie die Nutzung von Informationen über das Internet zur Informationsbeschaffung für Wissenschaftler, die mit Methoden arbeiten wollen, die nach dem 3-R-Prinzip das Leiden der Versuchstiere reduzieren.

### **Organisation des 5. Weltkongresses**

Der 5. Weltkongress wird - wie auch der 4. Weltkongress - von der amerikanischen Stiftung ACT (Alternatives Congress Trust) mit Sitz in Washington, DC, durchgeführt. Die Stiftung verwaltet die finanziellen Mittel, die von Tierschutzorganisationen, der Industrie und staatlichen Institutionen gespendet werden. Die finanzielle Ausstattung der Stiftung ermöglicht es, das Risiko für den jeweiligen Veranstalter zu reduzieren. ACT hat das Ziel, das wissenschaftliche Konzept des 3-R-Prinzips weltweit zu verbreiten. Dazu sind die Weltkongresse das ideale Instrument. Neben dem Gedankenaustausch zwischen bereits etablierten Wissenschaftlern sollen junge Wissenschaftler an das neue wissenschaftliche Gebiet herangeführt werden.

Es ist besonders erfreulich, dass die japanischen Kollegen der JSAAE (Japanese Society for Alternatives to Animal Experiments) sich bereiterklärt haben, den nächsten Weltkongress in Tokio durchzuführen. Der ACT hofft, dass dadurch in Europa entwickelte ethische Prinzipien zum Schutz des Versuchstieres in den aufstrebenden Ländern im asiatisch-pazifischen Raum eine rasche Verbreitung finden.

### **Verleihung des 24. Tierschutzforschungspreises der Bundesregierung an Dr. Christoph Helma**

Die Bundesministerin für Verbraucherschutz Renate Künast wird im Rahmen der Eröffnung des 5. Weltkongresses die Überreichung des Tierschutzforschungspreises der Bundesregierung für 2004 vornehmen, der an Dr. Christoph Helma (Universität Freiburg) verliehen wird und mit 15.000 € dotiert ist.

Helma wird für die Entwicklung einer induktiven Datenbank zur Vorhersage krebserzeugender Stoffe ausgezeichnet. Das neue System zur Analyse von Struktur-Wirkungs-Beziehungen (SAR = structure activity relationship) soll einen Beitrag zur Verminderung von Tierversuchen für behördliche Zwecke leisten, wie dies im Rahmen der neuen EU-Chemikaliengesetzgebung REACH und der 7. Änderung der EU-Kosmetikrichtlinie geplant ist.

Das von Helma entwickelte Programm lazar (lazy structure-activity relationships) sucht aus einer Datenbank mit bereits im Tierversuch getesteten chemischen Verbindungen diejenigen heraus, die der Struktur einer neuen Verbindung am ähnlichsten sind und nutzt diese Informationen zur Vorhersage toxischer Eigenschaften. Neu an lazar ist, dass sich die Ähnlichkeit zwischen zwei chemischen Stoffen immer im Bezug auf nur eine toxische Eigenschaft beschränkt. So können zwei Stoffe, die bei der Bestimmung der Toxizität sehr ähnliche Eigenschaften besitzen, gleichzeitig aber unterschiedliche krebserzeugende Eigenschaften haben.

Mit Hilfe der neu entwickelten Methodik können vorhandene und in großen, internationalen Datenbanken abfragbare experimentelle Daten zur Toxizität gezielter und problembezogener

als bisher zur Vorhersage gesundheitsschädlicher Eigenschaften von Chemikalien genutzt werden. Damit leistet das System einen wichtigen Beitrag, vorhandenes Wissen besser zu nutzen, wodurch die Anzahl benötigter Tierversuche weiter reduziert wird.