

## 7. Sitzung der Bf3R-Kommission im Videoformat

Protokoll vom 9. Februar 2021

Die Bf3R-Kommission berät als ehrenamtliches und unabhängiges wissenschaftliches Sachverständigenngremium 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 durch die Vorsitzende der Bf3R-Kommission

Die Vorsitzende der Bf3R-Kommission, Frau PD Dr. Julia Scheel, begrüßt die Sitzungsteilnehmerinnen und -teilnehmer. Die Sitzung wird aufgrund der COVID-19-Pandemie per Videokonferenz durchgeführt. Der Leiter des Bf3R begrüßt die Teilnehmenden, weist auf den neuen Projektträger des BMBF, VDI/VDE-IT, hin und bittet um eine kurze Vorstellungsrunde.

### TOP 2 Annahme der Tagesordnung und Abfrage von Interessenkonflikten

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

Die Vorsitzende fragt mündlich, ob Interessenkonflikte zu einzelnen TOPs oder speziellen Themen bestehen. Die Mitglieder geben an, dass diesbezüglich keine Interessenkonflikte vorliegen.

### TOP 3 Aktueller Sachstand der bisher vorgestellten Projekte

#### a. Animal Study Registry

Eine Mitarbeiterin des BfR stellt die Fortschritte im Projekt „Animal Study Registry“ ([www.animalstudyregistry.org](http://www.animalstudyregistry.org); ASR) vor. ASR ist eine weltweit zugängliche Online-Plattform zur Präregistrierung wissenschaftlicher Studien mit Tieren. Die Kommission hatte in vorangegangenen Sitzungen das Bf3R dahingehend beraten, welche Maßnahmen entscheidend sein könnten, um die ASR weiter in der Forschungslandschaft zu etablieren. Im Vortrag wurde über den Stand dieser Maßnahmen berichtet. So wurde die ASR mit Forschungsförderern, wissenschaftlichen Institutionen, Editoren, nationalen sowie internationalen Behörden diskutiert. Die Plattform wurde tierexperimentell arbeitenden Forscherinnen und Forschern in ihren Institutionen sowie auf Fachkongressen vorgestellt. Darüber hinaus gibt es eine kontinuierliche

technische Weiterentwicklung der Plattform. All diese Maßnahmen führen zu einem stetigen Anstieg sowohl der registrierten Nutzerinnen und Nutzer als auch der registrierten Studien.

**Beratungsergebnis der Kommission:**

*Das vorgestellte Thema und die Entwicklung der ASR finden bei der Kommission große Zustimmung. Die ASR wird als großer Fortschritt für mehr Transparenz, auch beim Publikationsverfahren, gewertet. Die Kommission unterstreicht die große Bedeutung, die ASR auch weiter in der wissenschaftlichen Gemeinschaft zu etablieren. Hier wird noch großes Entwicklungspotential gesehen, u. a. da die Akzeptanz in der Wissenschaftsgemeinschaft noch weiter angeregt werden muss. Das Bf3R steht hierfür auch mit der Max-Planck-Gesellschaft, der Leibniz-Gemeinschaft und der Helmholtz-Gemeinschaft in Kontakt. Ein Kommissionsmitglied fragt, ob das BfR einen erweiterten Zugang auf die registrierten Daten hat. Das BfR hat lediglich einen administrativen Zugang zu den Daten um zu prüfen, ob es sich um wissenschaftliche Studien handelt. In Zukunft möchte das Bf3R die öffentlich zugänglichen Daten auswerten um zu untersuchen, inwieweit die ASR zur Erhöhung der Transparenz und Reproduzierbarkeit beiträgt. Um die Auswertbarkeit dieser öffentlichen Daten auch für andere WissenschaftlerInnen zu ermöglichen, ist geplant, eine digitale Schnittstelle (API, application programming interface) zur Verfügung zu stellen. Eigene Tierversuchsstudien sind selbstverständlich in der ASR registriert. Hierfür existiert eine entsprechende Verfahrensweisung. Eine Mitarbeiterin des BfR erklärt, dass aus der wissenschaftlichen Gemeinschaft und von Journalen immer wieder der Wunsch geäußert wird, die Möglichkeit anzubieten auch In-vitro-Studien zu registrieren. Dies kann in Zukunft angedacht werden. Bisher dient die ASR der Registrierung von Tierversuchsstudien und Studien, die sowohl Tiere verwenden als auch In-vitro-Versuche durchführen. Ein Kommissionsmitglied regt an, mit bestimmten Journalen ein Prämiensystem zu etablieren, um die ASR weiter sichtbar zu machen und den Prozess der Akzeptanz zu fördern. Ein Mitarbeiter des BfR erklärt, dass die Präregistrierung eigener Studien sowohl in den Preprints in BioRxiv als auch in den finalen Publikationen zitiert wird, um die Qualitätssteigerung für die Forschungsgemeinschaft sichtbar zu machen und so Anreize zu setzen.*

b. Das Testmodell *Caenorhabditis elegans*

Eine Mitarbeiterin des BfR berichtet über den Fortschritt eines Teilprojekts im Modellsystem *C. elegans*. Anknüpfend an den Vortrag vor der Bf3R-Kommission im Jahr 2018 wird vor allem die Frage nach dem Einfluss der Toxikokinetik auf Potenzunterschiede von Azolen adressiert. Hierzu wurden in der bereits vorgestellten Studie zur Mischungstoxizität die Gewebekonzentrationen von Azolen in *C. elegans* gemessen und diese mit bereits vorhandenen Daten der Ratte aus einem BfR-internen Versuch verglichen. Es wurde festgestellt, dass die Einbeziehung einfacher toxikokinetischer Parameter den Vergleich zwischen Spezies ermöglichen kann, da sich nach Korrektur von Gewebekonzentrationen die Toxizitätsrankings zwischen Ratten und *C. elegans* angleichen. Es scheint prinzipiell sinnvoll, einfache toxikokinetische Parameter bei Vergleichsstudien zwischen Spezies mit zu untersuchen, insbesondere wenn Potenzvergleiche angestrebt werden.

**Beratungsergebnis der Kommission:**

*Ein Kommissionsmitglied merkt an, dass nicht nur Primärstoffe, sondern auch Metaboliten zum Phänotyp beitragen können und empfiehlt den Vergleich mit vorhandenen Daten nach OECD TG 417 in Ergänzung zu OECD 407. Eine Mitarbeiterin des BfR merkt an, dass der Schwerpunkt der Studie die Aufklärung mechanistischer Aspekte war und für die meisten Substanzen, insbesondere Industriechemikalien, keine*

*toxikokinetischen Daten nach TG 417 vorliegen, da dies keine Standardanforderung unter REACH ist. Die Kommissionsvorsitzende betont, dass das Projekt im Bereich der Grundlagenforschung von Interesse ist.*

#### TOP 4 Aktuelle Themen des Bf3R

a. Das europäische Trainingsnetzwerk EUROoC: ein interdisziplinäres Forschungs- und Ausbildungsprojekt im Bereich Organ-on-Chip

Ein Mitarbeiter des BfR berichtet über das EU-geförderte Projekt EUROoC, welches gegründet wurde, um junge Nachwuchswissenschaftlerinnen und Nachwuchswissenschaftler im Bereich der Organ-on-Chip-Technologie interdisziplinär auszubilden. Das BfR ist einer von 11 Zuwendungsempfängern innerhalb des EUROoC Projektes und bildet einen Nachwuchswissenschaftler aus, der im Projekt Bone-on-Chip arbeitet. Der am BfR entwickelte Knochen-auf-dem-Chip erlaubt das Regeln der Sauerstoffsättigung und das Applizieren einer definierten mechanischen Belastung, um die physiologischen Parameter des Knochens abbilden zu können. Der über das EUROoC finanzierte Nachwuchswissenschaftler beschäftigt sich mit der Sensorik und Steuerung des Modells über eine eigens entwickelte Software.

**Beratungsergebnis der Kommission:**

*Die Kommission sieht in dem vorgestellten Projekt ein sehr interessantes System mit großem Entwicklungspotential. Die Kommission diskutiert, inwieweit die Implementierung von Immunzellen in Organ-on-a-Chip-Systeme, z. B. auf Basis von Stammzellen, insbesondere von iPSCs, möglich ist. Ein Mitarbeiter des BfR erläutert, dass das diskutierte Projekt stufenweise erweitert werden soll. Die Einbringung von hämatopoetischen Stammzellen im Knochen sei hierbei ein Vorteil gegenüber anderen Organ-on-Chip-Systemen, bei denen der Ursprung und die Maturierung von Immunzellen eine Herausforderung sei. Die Vorsitzende der Kommission erklärt, dass im weiteren Verlauf des Projekts ein weiterer Statusbericht wünschenswert ist.*

b. Neuerungen hinsichtlich der Veröffentlichung von Nichttechnischen Projektzusammenfassungen

Ein Mitarbeiter des BfR berichtet über das neue Meldeformat der Nichttechnischen Projektzusammenfassungen (NTP). Gemäß RL 2010/63/EU Artikel 43 ist jedem Antrag auf Genehmigung eines Tierversuchs eine NTP beizufügen. Das BfR hat den gesetzlichen Auftrag, die NTP im Internet zu veröffentlichen (§41 TierSchVersV). Mit dem Durchführungsbeschluss 2020/569/EU wurde ein neues Format für die NTP festgelegt. Dieses muss für alle ab dem 1.1.2021 genehmigte Tierversuche verwendet werden. Das BfR hat in enger Abstimmung mit dem BMEL das neue Berichtsformat am 15.12.2020 in Deutschland verbindlich eingeführt. Im gleichen Zug wurde auch AnimalTestInfo, die Datenbank zu Tierversuchsvorhaben in Deutschland, umfassend aktualisiert.

**Beratungsergebnis der Kommission:**

*Ein Mitglied der Kommission merkt an, dass Deutschland mit der AnimalTestInfo Vorreiter wäre und erfragt den Stand in anderen Mitgliedstaaten. Diese übermitteln die NTPs entweder mittels Excel-Formular, nutzen das neue EU-System oder betreiben wie Deutschland ein eigenes System und übermitteln die Daten elektronisch. Nach Informationen des BfR haben aber nur wenige Mitgliedsstaaten mit AnimalTestInfo vergleichbare Systeme. Nachfragen, die während des Umsetzungszeitraums seitens der EU an Deutschland gestellt wurden, bezogen sich vorwiegend auf die technische*

*Umsetzung des Durchführungsbeschlusses. Das BMEL bedankt sich ausdrücklich für die Arbeit des BfR im Bereich der NTP.*

c. Wissenschaftlicher Sachstand über die Novellierung des Tierschutzgesetzes

Das BMEL berichtet, dass der neue Gesetzesentwurf am 5.3.2021 im Bundesrat beraten wird. Der Entwurf ist nicht zustimmungspflichtig, es wird jedoch erwartet, dass der Bundesrat mit einer Stellungnahme erheblichen Änderungsbedarf mitteilt. Die Bundesregierung wird eine Gegenäußerung zur Stellungnahme des Bundesrates abgeben. Beides geht in das Bundestagsverfahren ein. Anfang Mai 2021 erfolgt die 1. bis 3. Lesung und Ende Mai die abschließende Befassung im Bundestag. Wegen des Vertragsverletzungsverfahrens und vor dem Hintergrund der Bundestagswahl im September 2021 besteht erheblicher Zeitdruck. Die Möglichkeit der Diskontinuität besteht, wenn die Novellierung nicht vorher durchgebracht wird. In der neuen Legislaturperiode würde das Gesetzgebungsverfahren wieder von vorn beginnen und eine Klage der EU vor dem EuGH wäre wahrscheinlich. Ziel ist es daher, die Novellierung bis Juni 2021 zu verkünden.

***Nachfragen aus der Kommission:***

*Kann das Klageverfahren abgewehrt werden, wenn die Novelle des TierSchG ratifiziert wird? Das BMEL wartet auf Rückmeldung seitens der EU. Es bestehen Unklarheiten bezüglich der Genehmigungsfiktion § 8a TierSchG. Die Abstimmung zwischen dem juristischen Dienst und der Fachebene steht aus. Unabhängig davon wird das Gesetzgebungsverfahren wegen des Zeitdrucks vorangetrieben. Es sind seitens der EU keine weiteren Übergangsfristen vorgesehen.*

d. Sachstand über die Haushaltsverhandlungen der Bundesregierung zum Thema „Datenbank über Alternativmethoden“

Am BMBF wurde das Referat 617 „Neue Methoden in den Lebenswissenschaften, Biotechnologie, Wirkstoffforschung“ neu gegründet. Eine Vertreterin des BMBF berichtet, dass der Aufbau einer neuen Datenbank für Alternativmethoden nicht als zielführend betrachtet wird und keine Mittel hierfür vorgesehen sind.

***Nachfragen aus der Kommission:***

*Wird die BMBF-Forschungsförderung von Alternativmethoden zum Tierversuch fortgeführt wie bisher? Das BMBF berichtet, dass der Projektträger Jülich vom neuen Projektträger VDI/VDE-IT abgelöst und die Förderrichtlinie neu aufgelegt wird. Mögliche Änderungen wurden bisher noch nicht diskutiert.*

*Wie ist der Status der aktuellen Ausschreibung? Das BMBF berichtet, dass die Änderungsbekanntmachung beim Bundesanzeiger zeitnah veröffentlicht wird.*

**TOP 5 Impulsvorträge aus der Kommission**

a. Analysen von Tierversuchsstatistiken EU/D – was heißt das für die Priorisierung von 3R-Aktivitäten?

Frau PD Dr. Scheel stellt die Ergebnisse einer Analyse der EU Tierversuchsstatistik vor. Im Bereich der regulatorischen Zwecke werden die meisten Tiere für die Prüfung der Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Produkten/Chargen verwendet, z. B. bei der Impfstoffherstellung. Sie fragt, ob diese Erkenntnisse und die Schweregradeinstufung von Versuchen bereits

bei der Priorisierung von Projekten zur Entwicklung von Alternativmethoden herangezogen werden.

Die Teilnehmer und Teilnehmerinnen der Kommission sind sich einig, dass die Diskussion des Themas und die Priorisierung sehr wichtig sind. Der Ersatz von Tierversuchen bei der Chargenprüfung von Botulinum Neurotoxin war ein großer Erfolg, den das BfR mit begleitet hat. Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie sind zwei weitere wichtige Bereiche, in denen viele Tiere verwendet werden. Diese sind jedoch hauptsächlich in der Regulatorik von Bedeutung, da es wenig Anreize für WissenschaftlerInnen aus Grundlagen- und klinischer Forschung gibt, sich dem Thema zu widmen. Eine verstärkte Zusammenarbeit zwischen klinischer Forschung, Grundlagenforschung und Industrie wird als wünschenswert erachtet. Projekte sollten nicht nur nach Tierzahlen, sondern auch nach Erfolgsaussicht priorisiert werden. In Bereichen mit schwer belastenden Tierversuchen oder hohen Tierzahlen wird die vermehrte Entwicklung von Screeningtests diskutiert, die keine Ersatzmethoden sind. Diese triggern häufig weiteren Abklärungsbedarf und im Anschluss noch mehr Tierversuche. Die Sichtbarmachung und Diskussion des Themas auch im Rahmen der Bf3R-Kommission wird als wertvoll erachtet. Eine vermehrte Kommunikation an die Wissenschaftsgemeinschaft ist anzustreben.

b. Zwischen Proof of Concept und OECD-Guideline – gibt es auch „schwarze Löcher“ bei der Entwicklung von 3R?

Frau Dr. Birk legt die Herausforderungen bei der Entwicklung von Alternativmethoden insbesondere im Hinblick auf die Finanzierung von Validierungsstudien und der regulatorischen Anerkennung dar. Die Kommission stellt fest, dass fehlende Anreize und die Umsetzung von GLP/GIVIMP für universitäre Einrichtungen oder mittelständische Unternehmen die Beteiligung an Validierungsstudien erschweren können. Es besteht Konsens, dass zwar vielversprechende Erkenntnisse im Bereich der Grundlagenforschung gefördert werden, aber nicht die Untersuchung von Qualität und Robustheit neuer Methoden. Zudem sind die Hürden für die regulatorische Akzeptanz von Alternativmethoden sehr hoch.

Ein Mitarbeiter des BfR ergänzt, dass kaum innovative Methoden eingereicht werden. Die Kommission stellt fest, dass eine Beteiligung verschiedener Akteure aus Wirtschaft und Wissenschaft bei der Diskussion von großer Bedeutung ist. Der Wirtschaftsstandort Deutschland könnte gestärkt werden, wenn kleineren Firmen durch gezielte Förderung die Möglichkeit gegeben wird, Methoden zu entwickeln oder sich an Validierungsstudien zu beteiligen. Ein Mitarbeiter des BfR ergänzt, dass in Frankreich mit dem Projekt „Pepper“ ein neues und momentan einzigartiges Werkzeug etabliert wurde, bei dem ein „Public-Private Partnership“ die zielgerichtete Validierung von mehreren Alternativmethoden im Jahr ermöglicht (<https://ed-pepper.eu/>). Ein Mitglied der Kommission erwähnt eine belgische Plattform zur Sichtbarmachung von Alternativmethoden ([www.ic-3rs.org](http://www.ic-3rs.org)). Die Vorsitzende der Kommission bestätigt, dass die interdisziplinäre Vernetzung weiter ausgebaut werden muss, um den Austausch zwischen Grundlagenforschung und Industrie zu verstärken und regt an, dass das Bf3R hier eine wichtige Rolle einnehmen könnte.

## TOP 6 Abschlussdiskussion

Der Leiter des Bf3R erklärt den Mitgliedern der Kommission auf Nachfrage, dass für die kommende Berichtsperiode der Kommission ein erneutes Auswahlverfahren nötig ist, um die

wissenschaftliche Breite und Transparenz der Kommissionsarbeit zu gewährleisten. Er bedankt sich ausdrücklich bei den Mitgliedern der Kommission für die wertvolle Zusammenarbeit und erklärt, dass erneute Bewerbungen willkommen sind. Die Vorsitzende der Kommission bedankt sich bei allen Mitgliedern für ihre Teilnahme und hofft, dass die letzte Sitzung im Herbst 2021 als Präsenzveranstaltung stattfinden kann. Sie erbittet Themen- und Impulsvorschläge für die kommende Sitzung frühzeitig an die Kommission zu schicken. Seitens des BfR soll das E-Cadherin-Projekt präsentiert werden. Der Leiter des Bf3R ergänzt, dass Grundlagenforschung und Refinement als Schwerpunkte für Impulsvorträge aus der Kommission für die Sitzung im Herbst 2021 wünschenswert wären. Die Vorsitzende schließt die Sitzung.