

## **Kick-off Meeting des Expertenpools des Nationalen Ausschusses zum Schutz von für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tieren**

Bericht vom 11. Oktober 2018

Am 11. Oktober 2018 fand das erste Treffen des Expertenpools des Nationalen Ausschusses zum Schutz von für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tieren (kurz: Nationaler Ausschuss) am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) statt.

Am Kick-off Meeting nahmen 81 Expertinnen und Experten aus Deutschland und Österreich teil. Das Programm beinhaltete Vorträge des Nationalen Ausschusses zum rechtlichen Rahmen und seinen Aufgaben sowie Vorträge über die bisherigen Ergebnisse und die aktuellen und zukünftigen Arbeitsthemen des Nationalen Ausschusses (s. Programm im Anhang dieses Berichts).

### **TOP 1 Begrüßung durch den Leiter des Deutschen Zentrums zum Schutz von Versuchstieren**

Der Leiter des Deutschen Zentrums zum Schutz von Versuchstieren begrüßt die Teilnehmerinnen und Teilnehmer und dankt ihnen auch im Namen des Präsidenten des BfR für ihre Bereitschaft, den Nationalen Ausschuss mit ihrer Expertise zu unterstützen.

### **TOP 2 Nationaler Ausschuss für den Schutz von für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tieren - Struktur und Arbeitsweise, Überblick über bisherige Ergebnisse**

Die Arbeit des Nationalen Ausschusses beruht auf Artikel 49 der Richtlinie 2010/63/EU, der vorsieht, dass alle EU-Mitgliedstaaten einen Nationalen Ausschuss zum Schutz von für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tieren einrichten. Mit § 15a des Tierschutzgesetzes (TierSchG) und § 45 Tierschutz-Versuchstierverordnung (TierSchVersV) wurde Artikel 49 der Richtlinie 2010/63/EU in deutsches Recht umgesetzt. Die Aufgaben des Nationalen Ausschusses nimmt in Deutschland das BfR wahr. Innerhalb des BfR sind diese Aufgaben am Deutschen Zentrum zum Schutz von Versuchstieren angesiedelt.

Der Nationale Ausschuss ist in das BfR als eine unabhängige wissenschaftliche Forschungseinrichtung (s. BfR-Gesetz) eingebettet. An erster Stelle seiner Aufgaben steht die Beratung von Genehmigungsbehörden und Tierschutzausschüssen zu Fragen der Pflege, Zucht und Haltung von Versuchstieren sowie zu deren Erwerb und Verwendung im Tierversuch. Zu seinen Aufgaben zählt auch, den Austausch über bewährte Praktiken zu diesen Themen auf nationaler und EU-Ebene zu fördern. Ziel der Arbeit des Nationalen Ausschusses ist es, mit wissenschaftlich begründeten und unabhängigen Empfehlungen und Gutachten zu einer harmonisierten Auslegung und Anwendung des Tierschutzrechts insbesondere in Deutschland, aber auch auf EU-Ebene, beizutragen und die Umsetzung des 3R-Prinzips (*replace, reduce, refine*) voranzutreiben. Zur Erfüllung dieser Aufgaben arbeiten Mitarbeitende des BfR aus den Fachrichtungen Medizin, Veterinärmedizin, Biologie und Rechtswissenschaften interdisziplinär eng zusammen.

Die Themen, die von Seiten der Genehmigungsbehörden und Tierschutzausschüsse an den Nationalen Ausschuss herangetragen werden, sind sehr breit gefächert. Um Empfehlungen auf einem hohen wissenschaftlichen Niveau zu erstellen, ist es daher für den Nationalen Ausschuss wichtig, auch auf die Expertise von externen Sachverständigen in Form eines Expertenpools zugreifen zu können.

Zur Etablierung des Expertenpools haben 2017 und 2018 öffentliche Ausschreibungen stattgefunden, die zum einen Expertinnen und Experten aus den Bereichen Naturwissenschaften, Rechtswissenschaften, Ethik und Tierpflege, zum anderen Tierhausleiterinnen und Tierhausleiter adressiert haben. Im Sommer 2018 wurden insgesamt 127 Personen in den Pool aufgenommen. Die Ernennung in den Expertenpool erfolgte *ad personam*, d. h. allein aufgrund der jeweiligen nachgewiesenen Fachexpertise. Das Interesse zur Zusammenarbeit mit dem Nationalen Ausschuss wird alle zwei Jahre per E-Mail abgefragt und muss erneut bekundet werden.

Die Zusammenarbeit mit den Expertinnen und Experten wird in Form von Sachverständigengesprächen und -gutachten, vor allem aber in Form von Working Groups, erfolgen. Zu den Working Groups werden in der Regel auch Vertreterinnen und Vertreter der Genehmigungsbehörden eingeladen, da diese eine Schlüsselrolle bei der bundesweit einheitlichen Anwendung der Empfehlungen des Nationalen Ausschusses innehaben. Aufbauend auf diese Zusammenarbeit erstellt der Nationale Ausschuss unabhängige Empfehlungen. Im Falle einer wissenschaftlichen Veröffentlichung werden die Namen und die Institution der Beteiligten genannt. Bei den Empfehlungen des Nationalen Ausschusses ist zu beachten, dass diese beratenden Charakter haben und rechtlich nicht bindend sind. Die Empfehlungen geben den jeweiligen wissenschaftlichen Kenntnisstand zum Zeitpunkt der Veröffentlichung wieder. Die Empfehlungen werden in der Regel auf der Webseite des Nationalen Ausschusses und, wenn möglich, in einer Fachzeitschrift veröffentlicht.

### **TOP 3 Umsetzung des Tierschutzrechtes in die Praxis - Rechtlicher Hintergrund und Beitrag der Wissenschaft**

Der Vertrag über die Europäische Union (EUV) und der Vertrag über die Arbeitsweise der Europäischen Union (AEUV) sind die Grundlage für Verordnungen, Richtlinien und Beschlüsse, wie die Richtlinie 2010/63/EU und der entsprechende Durchführungsbeschluss 2012/707/EU. Auf nationaler Ebene sind in Bezug auf das Tierversuchsrecht das Grundgesetz (Art. 20a GG), das TierSchG und die TierSchVersV zu beachten. Während Verordnungen und auch Beschlüsse der EU eine allgemeine Geltung haben und in allen Teilen für die Mitgliedsstaaten der EU rechtlich bindend sind, sind Richtlinien der EU nur in Bezug auf das zu erreichende Ziel verbindlich, die Art der Umsetzung und Implementierung in nationales Recht obliegt den jeweiligen Mitgliedsstaaten. Dennoch gilt bei Auslegung des nationalen Rechts das Gebot der richtlinienkonformen Auslegung. Leitlinien oder Working Documents der Europäischen Union sind ein Instrument der Harmonisierung und dienen zur einheitlichen Auslegung des Rechts in allen EU-Mitgliedsstaaten, um dem europarechtlichen Grundsatz der loyalen Zusammenarbeit und der praktischen Wirksamkeit Rechnung zu tragen. Diese Dokumente müssen bei der Auslegung berücksichtigt werden. Abweichungen sind mit einer sachlichen Begründung möglich.

In Deutschland obliegt der Vollzug des Tierschutzrechtes den Bundesländern, d. h. die Ausübung der staatlichen Befugnisse und die Erfüllung der staatlichen Aufgaben sind Sache der Länder (Art. 30 GG); sie führen die Bundesgesetze als eigene Angelegenheit aus soweit das GG keine anderen Regelungen trifft (Art 83 GG). Dies kann dazu führen, dass das Tierschutzrecht in den sechzehn Bundesländern unterschiedlich ausgelegt wird.

Bei der Prüfung der Zulässigkeit von Tierversuchen müssen für die Genehmigung Tierschutz und Wissenschaftsfreiheit gegeneinander abgewogen werden. Die zuständige Behörde prüft, ob alle für die Genehmigung eines Tierversuches notwendigen Voraussetzungen vorliegen.

Dafür ist es zunächst wichtig zu definieren, welche Verfahren überhaupt einen Tierversuch im Sinne des TierSchG darstellen. Die juristische Vorgehensweise für eine solche Prüfung beinhaltet die Feststellung, welche Gesetzestexte berührt sind. Für die Auslegung der Gesetzestexte und die Anwendung auf den konkreten Fall müssen einzelne Begriffe definiert und Inhalte ermittelt werden. Diese unbestimmten Rechtsbegriffe bieten die Chance, die Auslegung des Gesetzestextes dem jeweiligen wissenschaftlichen Kenntnisstand anzupassen. Als Beispiel für die Einbeziehung des wissenschaftlichen Kenntnisstandes wird das Schmerzempfinden von Fischen genannt. Derzeit ist noch nicht abschließend geklärt, inwieweit Fische bewusst Schmerz wahrnehmen. Das Wissen ist allerdings für die Einstufung der Belastung von Fischen im Tierversuch und für die erfolgreiche Anwendung von Maßnahmen zur Verminderung von Schmerzen notwendig. Die Forschung hat daher die wesentliche Verantwortung, die für die Auslegung von Gesetzen relevanten Fragen wissenschaftlich fundiert zu beantworten. Aber auch bei allen wissenschaftlichen Erkenntnissen müssen die Ziele des Gesetzes bei der Auslegung berücksichtigt werden.

Beispielhaft für eine solche Herangehensweise ist die Empfehlung des Nationalen Ausschusses zur Belastungsbeurteilung genetisch veränderter Fische. Hier wurde mittels eines Workshops bestehend aus Vertreterinnen und Vertretern der Rechtswissenschaften, Naturwissenschaften, Tiermedizin und Humanmedizin sowie der Genehmigungsbehörden ein wissenschaftliches Konsenspapier erarbeitet. Kern der Empfehlung ist die Beurteilung von Schäden und Leiden, da zum jetzigen Zeitpunkt wissenschaftlich noch nicht abschließend geklärt ist, inwieweit Fische Schmerzen bewusst wahrnehmen und wie diese objektiv gemessen werden können. In der entsprechenden Empfehlung wurde auch benannt, dass neue wissenschaftliche Erkenntnisse bei einer Überarbeitung berücksichtigt werden müssen.

In der Diskussion zu beiden Vorträgen wurde von Seiten der Expertinnen und Experten die Einbindung des Nationalen Ausschusses bei der Erstellung der Working Documents der EU-Kommission zu Tierschutzfragen thematisiert. Der Nationale Ausschuss hat dazu erläutert, dass der Nationale Ausschuss zu EU-Working Groups nicht von der EU-Kommission eingeladen wird. Vielmehr werden die National Contact Points (NCP) der EU-Mitgliedsstaaten von der EU-Kommission gebeten, einen Experten oder eine Expertin für diese Treffen zu benennen. Die Aufgaben des deutschen National Contact Point nimmt das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) wahr. Eine Teilnahme des Nationalen Ausschusses an den EU-Working Groups kann daher nur über eine Nominierung durch das BMEL erfolgen. Das BMEL hat den Nationalen Ausschuss bereits für Working Groups benannt, wie z. B. 2018 zur Thematik der genetisch veränderten Tiere. Auf diese Weise kann der Nationale Ausschuss mit wissenschaftlich unabhängigen Arbeiten wichtige Beiträge in die EU-Working Groups einbringen. Das ist insbesondere vor dem Hintergrund bedeutend, dass die Arbeitspapiere der EU-Working Groups bei der Auslegung des Tierschutzrechts beachtet werden müssen, auch wenn sie nicht rechtlich bindend sind.

Des Weiteren stellte der Nationale Ausschuss auf eine Nachfrage seitens des Auditoriums klar, dass nur Tierschutzausschüsse und Genehmigungsbehörden den Nationalen Ausschuss zu Fragen der Pflege, Zucht und Haltung von Versuchstieren sowie zu deren Erwerb und Verwendung im Tierversuch anfragen können.

In der folgenden Diskussion wurden auch die unterschiedliche Genehmigungspraxis der Landesbehörden und die sich daraus ergebenden Schwierigkeiten für die Arbeit der wissenschaftlichen Gemeinschaft thematisiert. Dazu erklärte der Nationale Ausschuss, dass der Vollzug des Tierschutzgesetzes in der Zuständigkeit der Länder liegt, dass aber auch die Genehmigungsbehörden bestrebt sind, die Auslegung des Tierschutzrechts zu harmonisieren. In diesem Sinne finden zweimal jährlich Treffen der zuständigen Behörden statt. Der

Nationale Ausschuss ist Gast bei diesen Treffen, so dass ein Austausch zwischen Genehmigungsbehörden und Nationalem Ausschuss stattfindet. Auch hier nimmt der Nationale Ausschuss seine wissenschaftlich unabhängige beratende Aufgabe wahr und kann zu einer Harmonisierung beitragen.

#### **TOP 4 Expertenpool des Nationalen Ausschusses – seine Transparenz, Unabhängigkeit und mögliche Interessenkonflikte**

Gemäß BfR-Gesetz ist das BfR bei seinen wissenschaftlichen Bewertungen und Forschung neutral und unabhängig. Die Einbeziehung des externen Sachverständigen erfolgt am BfR im Wesentlichen durch die BfR-Kommissionen. Mit dem Expertenpool des Nationalen Ausschusses erhält ein neues Instrument Einzug in das BfR. Ziel der Einbeziehung von externen Sachverständigen ist die Bündelung der wissenschaftlichen Expertise, um den wissenschaftlichen Austausch zu fördern und einen schnellen Zugriff auf Sachverstand zu gewährleisten. All dies trägt zu einer unabhängigen wissenschaftlichen Beratung bei. Die externen, ehrenamtlichen Expertinnen und Experten sind ausschließlich beratend tätig, sie nehmen keine Aufgaben im Namen des BfR wahr.

Wichtig für die unabhängige Beratung ist die Erklärung zu Interessenskonflikten. Interessenskonflikte sind sekundäre Interessen der externen Expertinnen und Experten, die das Primärinteresse, das BfR fachlich neutral sowie rein sach- und wissensorientiert im Ehrenamt zu beraten, negativ beeinflussen können. Im Vordergrund von Interessenskonflikten stehen häufig monetäre Interessen, d. h. sich durch Insiderinformation einen finanziellen Vorteil für sich oder andere zu verschaffen. Die Einflussnahme auf Empfehlungen, die in direktem Zusammenhang mit der beruflichen Tätigkeit der/des Experten/in stehen, stellt ein weiteres sekundäres Interesse dar. Letzteres kann insbesondere im Bereich der Zusammenarbeit mit dem Nationalen Ausschuss zum Tragen kommen. Die externen Expertinnen und Experten sollen sich solch möglicher Interessenskonflikte bewusst werden und diese bei einer Abfrage von Interessenskonflikten zu spezifischen Fachthemen gegebenenfalls anzeigen.

Mögliche Interessenskonflikte können im Fokus der Medien, Politik, Nichtregierungsorganisationen (NGOs) sowie der Öffentlichkeit stehen. Dies kann auch bei der Zusammenarbeit des Expertenpools mit dem Nationalen Ausschuss eine Rolle spielen. Wichtig ist daher, alle Verfahren und Arbeiten im Zusammenhang mit dem Expertenpool transparent darzulegen. Dies ist bereits mit der öffentlichen Ausschreibung für die Bewerbung, einschließlich der Veröffentlichung der Aufnahmekriterien, der Einbeziehung eines unabhängigen, auch extern besetzten Gutachtergremiums und der Anzeige möglicher Interessenskonflikte bei der Bewerbung erfolgt. Für die Aufnahme in den Expertenpool des Nationalen Ausschusses war ausschließlich die persönliche Expertise der Bewerberin bzw. des Bewerbers und nicht die Zugehörigkeit zu einem Interessensverband ausschlaggebend. Außerdem werden vor Beginn jeder Beratungstätigkeit die Interessenskonflikte erneut abgefragt. Zur Transparenz wird auch die namentliche Benennung der beratenden Expertinnen und Experten bei Publikation der Empfehlungen des Nationalen Ausschusses in Fachzeitschriften beitragen.

In der anschließenden Diskussion zu diesem Vortrag wurde aus dem Auditorium die Frage gestellt, wie die Sachverständigen bei der beratenden Tätigkeit für den Nationalen Ausschuss mit ihren Eigeninteressen umgehen sollen. Der Nationale Ausschuss erklärte dazu, dass grundsätzlich jeder Person ein Eigeninteresse zugesprochen werden muss und Sachverstand und Eigeninteressen schwer voneinander zu trennen sind. Wichtig ist, dass sich die Expertinnen und Experten dieser Interessen bewusst sind und dieses bei der wissenschaftlichen und neutralen Beratung zu spezifischen Fachthemen hintenan stellen. Bei der Zusam-

menarbeit mit dem Nationalen Ausschuss sollen sie sich vergegenwärtigen, dass sich ihre Beratung ausschließlich an dem Schutz von Versuchstieren im Sinne des 3R-Prinzips auf dem Stand der wissenschaftlichen Kenntnis ausrichtet.

## **TOP 5 Genetisch veränderte Tiere – bisherige Empfehlungen und aktuelle Entwicklungen**

Seit dem Inkrafttreten des novellierten Tierschutzgesetzes im Jahr 2013 unterliegt die Zucht genetisch veränderter Tiere der Genehmigungspflicht, wenn zu erwarten ist, dass bei den Nachkommen aufgrund der genetischen Veränderung Schmerzen, Leiden oder Schäden auftreten können. Dies setzt voraus, dass für die Zucht genetisch veränderter Tierlinien eine Beurteilung der Belastung durchgeführt wird.

Der Nationale Ausschuss hat zu dieser Thematik zwei Empfehlungen herausgegeben, zum einen Kriterien zur Belastungsbeurteilung genetisch veränderter Mäuse und Ratten und zum anderen Kriterien zur Belastungsbeurteilung genetisch veränderter Fische.

Diese Empfehlungen des Nationalen Ausschusses sind „living documents“, welche aufgrund neuer wissenschaftlicher Erkenntnisse kontinuierlich überarbeitet werden. Beispielsweise ist zu klären, ob die Zucht immundefizienter Tierlinien auch dann der Genehmigungspflicht unterliegt, wenn die Belastung durch eine spezifische Haltung, die die Tiere vor pathogenen Keimen schützt (Barrierehaltung), ausgeschlossen werden kann.

Zu diesem Thema hat der Nationale Ausschuss ein rechtswissenschaftliches Gutachten publiziert, welches zum Schluss kommt, dass aufgrund der richtlinienkonformen Auslegung des Tierschutzrechts diese Zucht einen genehmigungspflichtigen Tierversuch darstellt. Der Nationale Ausschuss empfiehlt in seiner Publikation außerdem eine Klärung auf EU-Ebene, ob Standard-Haltungsbedingungen als Refinementmaßnahmen anzusehen sind (siehe Chmielewska et al. *Natur und Recht*, 2017, 39(6): 385–392).

Im Sinne einer fachlichen Weiterentwicklung seiner Empfehlungen zu genetisch veränderten Tieren war eine Vertreterin des Nationalen Ausschusses für das „Expert working group (EWG) Meeting on the creation, breeding, maintenance and reporting of Genetically Altered Animals (GAA) under Directive 2010/63/EU“ Brüssel am 27./28.6.2018, ausgerichtet von der EU-Kommission, als Expertin benannt worden.

Hintergrund für dieses Treffen war, dass genetisch veränderte Tiere von den EU-Mitgliedsstaaten unterschiedlich für die jährliche Statistik gemeldet werden, da die Genehmigungspflicht bei der Erhaltungszucht offensichtlich verschieden gehandhabt wird.

Die Ziele dieses Treffens waren die Überarbeitung des „Working document on genetically altered animals“ sowie die Prüfung der Anwendung der 3R in Bezug auf die Generierung, Haltung und Zucht von genetisch veränderten Tieren.

Der Nationale Ausschuss band in Vorbereitung auf das Meeting zum ersten Mal den Expertenpool ein. Es wurden die Personen mit speziellen Kenntnissen auf dem Gebiet der genetisch veränderten Tiere für eine Unterstützung angefragt. Basierend auf diese Zusammenarbeit hat der Nationale Ausschuss ein Hintergrundpapier zur Vorlage bei der EU-Kommission erarbeitet. Der Nationale Ausschuss wies u. a. auf die Notwendigkeit einer fachlich genauen Definition von Begriffen wie z. B. Kanülenstich, etablierte Linie, beabsichtigter Phänotyp sowie auf die Notwendigkeit zur Klärung, inwiefern Standard-Haltungsbedingungen als Refi-

nementmaßnahmen gelten, hin. Bezüglich der Prüfung der Umsetzung des 3R-Prinzips wurde angeregt, dass pauschale Empfehlungen zu Methoden zur Generierung von neuen genetisch veränderten Tierlinien vermieden werden sollen, sondern die geeignete Methode für den betreffenden Fall im Antrag begründet werden muss. Zur Genotypisierung soll die am wenigsten invasive und belastende Methode verwendet werden. Darüber hinaus sollen Leitlinien für ein optimales Kolonienmanagement erarbeitet werden und, wenn möglich, die Kryokonservierung zum Einsatz kommen. Zudem wäre eine zentrale Erfassung von genetisch veränderten Tierlinien und deren Belastungseinstufung wünschenswert.

Der Fokus beim EWG-Meeting selbst lag auf der Überarbeitung des „Working document on genetically altered animals“ und des Durchführungsbeschlusses 2012/707/EU zur RL 2010/63/EU. Ein Schwerpunkt war dabei die Überarbeitung der Begriffsdefinitionen wie z. B. für „genetically altered animals“. Ein Ergebnis des EWG-Meetings war, dass in drei Untergruppen die Kriterien zur Erfassung der Belastung von genetisch veränderten Fischen, Mäusen und Geflügel festgelegt und in einer weiteren Untergruppe die EU-Empfehlungen zur Belastungsbeurteilung genetisch veränderter Mäuse und Ratten überarbeitet werden sollen. Der Nationale Ausschuss leitete die Untergruppe zur Entwicklung von Belastungskriterien bei genetisch veränderten Fischen, da aufgrund der Empfehlungen des Nationalen Ausschusses zu diesem Thema hier die stärkste Expertise vorlag. Diese Untergruppe versandte Anfang September 2018 eine Empfehlung an die EU-Kommission.

In der sich dem Vortrag anschließenden Diskussion wurden verschiedene Punkte thematisiert. Unter anderem wurde vorgebracht, dass die bisherigen Definitionen zu immundefizienten Tieren unzulänglich sind. Auch die Inzucht von Mäusen könnte als ein „Eingriff“ ins Genom definiert werden und somit würden diese Tiere unter den Begriff genetisch veränderte Tiere fallen. Zudem wurde Unverständnis darüber geäußert, dass gemäß der Interpretation des EU-Working Documents Refinementmaßnahmen im Zusammenhang mit der Zucht und Haltung von genetisch veränderten Tieren kein Grund sind, Tiere aus dem Geltungsbereich der RL zu nehmen. Von einem Hygieneeinbruch in einer Barrierehaltung seien nicht nur immundefiziente Tiere, sondern auch Wildtyptiere betroffen. Es bestand Konsens zwischen dem Nationalen Ausschuss und den Teilnehmenden, dass die Definition von Refinement in Bezug auf Haltungsbedingungen von Versuchstieren einer Klärung bedarf.

In der weiteren Diskussion wurde bezüglich der Belastungsbeurteilung von genetisch veränderten Fischen angemerkt, dass es bei Zebrafischen, anders als bei Mäusen oder Ratten, keine definierten Inzuchtstämme gibt und die Wildtypstämme in jeder Tierhaltung variieren können. Dies erschwert die Belastungseinstufung insbesondere von importierten genetisch veränderten Fischlinien.

Der Nationale Ausschuss führte hierzu an, dass in den Empfehlungen zur Belastungsbeurteilung genetisch veränderter Fische bereits berücksichtigt wurde, dass die aufgetretenen Veränderungen immer in Bezug auf den jeweiligen Hintergrundstamm der Tierhaltungseinrichtung zu sehen sind. Auf die Frage des Nationalen Ausschusses, ob nicht auch bei Zebrafischen definierte Inzuchtstämme vermehrt zum Einsatz kommen sollten, um den beobachteten Phänotyp auf die genetische Veränderung zurückführen zu können, wurde von Seiten des Auditoriums erläutert, dass die Inzucht von Fischen sehr schwierig ist und oft mit Fehlbildungen einhergeht. Letztere Beobachtung trifft auch für andere Tierarten wie z. B. Sepien zu.

Es wurde ferner thematisiert, dass eine Rechtsunsicherheit für den Fall besteht, dass bei der Zucht einer prospektiv als nicht belastet eingestuften Tierlinie retrospektiv eine Belastung festgestellt wird. Dann müsste die Zucht dieser Linie im Nachhinein beantragt werden. Auf-

grund der vielen Anträge bei den Behörden könnten sich die Genehmigung und damit auch der Beginn des Versuchsvorhabens verzögern. Der Nationale Ausschuss führt hierzu aus, dass die Zucht von belasteten Tierlinien ohne Genehmigung gegen das TierSchG verstößt, der im Zweifelsfalle bei der Kontrolle durch die zuständige Behörde geahndet werden kann.

Abschließend wurde in Bezug auf die Anwendung des 3R-Prinzips bei der Zucht und Haltung von genetisch veränderten Tieren angemerkt, dass die Kryokonservierung zwar eine sehr probate Methode zur Einsparung von Tieren ist, es aber in der Regel mindestens ein dreiviertel Jahr dauert bis aus einer kryokonservierten Linie genügend Tiere für einen Versuch bereitgestellt werden können. Dies könnte problematisch werden, wenn z. B. für eine Publikation Versuche nachgefordert werden.

## **TOP 6 Aktuelle Arbeitsthemen des Nationalen Ausschusses**

Zu den aktuellen rechtswissenschaftlichen Arbeitsthemen des Nationalen Ausschusses gehören die Problematiken der Anwendung von pharmakologisch wirksamen Substanzen im Tierversuch am Beispiel von Tamoxifen und der Verfütterung von überzähligen Mäusen aus Versuchstierzuchten.

### **1. Anwendung von pharmakologisch wirksamen Substanzen bei Versuchstieren**

Bei der Anwendung von Arzneimitteln bei Versuchstieren können grundsätzlich drei Fälle in Betracht kommen: 1. die Arzneimittel werden bei Versuchstieren außerhalb eines Tierversuchsvorhabens zur Behandlung von Krankheiten oder Schmerzen oder zur Narkose eingesetzt, 2. im Rahmen der Zulassung von Substanzen werden diese in Hinblick auf ihre Wirkung, Qualität und Sicherheit in Tierversuchen getestet und 3. pharmakologisch aktive Substanzen werden im Rahmen eines Tierversuches z. B. für die Grundlagenforschung verwendet. Grundsätzlich stellt sich die Frage, inwiefern in diesen drei Fällen das Arzneimittelgesetz (AMG) Anwendung findet. Im ersten Fall bzgl. der Behandlung bzw. Vorbeuge von Krankheiten oder Schmerzen kann von der Anwendung eines Arzneimittels im Sinne des AMG ausgegangen werden, so dass die rechtlichen Regelungen des AMG beachtet werden müssen. Im zweiten Fall zur Testung von Substanzen im Rahmen der Arzneimittelzulassung sind im AMG besondere Regelungen getroffen. Im dritten Fall, z. B. bei der Verwendung von Tamoxifen als „gentechnisches Werkzeug“, um Gene bei genetisch veränderten Tieren zeitlich definiert abzuschalten, stellt sich zunächst die Frage, ob dies einen Tierversuch im Sinne des TierSchG darstellt. Die Prüfung des Nationalen Ausschusses kommt zum Schluss, dass die Unterdrückung einer Genexpression durch die Gabe von Tamoxifen als Teil des gesamten Tierversuchsvorhabens anzusehen ist, da ohne diese Behandlung der eigentliche wissenschaftliche Zweck nicht verfolgt werden kann. Im zweiten Schritt muss geprüft werden, ob Tamoxifen zu diesem Zweck als Arzneimittel im Sinne des AMG anzusehen ist und damit das AMG beachtet werden muss.

Der Nationale Ausschuss hat Anfang 2019 eine detaillierte juristische Auseinandersetzung mit dieser Thematik in *Natur und Recht* veröffentlicht (Chmielewska, J., Bert, B., Grune, B. et al. NuR (2019) 41: 26. <https://doi.org/10.1007/s10357-018-3457-4>). In der Bearbeitung dieses Themas, hat der Nationale Ausschuss eine weitere tierschutzrelevante Frage identifiziert: Die Administration von Tamoxifen als i. p. Injektion stellt für das Tier eine größere Belastung dar als die Gabe über das Futter. Es soll daher wissenschaftlich erörtert werden, unter welchen Voraussetzungen die i. p. Gabe der oralen Gabe vorzuziehen ist.

In der anschließenden Diskussion merkten die Teilnehmerinnen und Teilnehmer an, dass Tamoxifen als hormonell aktive Substanz deutliche pathophysiologische Veränderungen insbesondere auch bei Muttertieren hervorruft, z. B. deutliche Gewichtsverluste oder Förderung der Entstehung von Typ 2 Diabetes. Aus dem Auditorium wurde auch angeführt, dass die Genehmigungsbehörden für die Anwendung bzw. Herstellung von Tamoxifen-Injektionslösungen (bzw. -suspensionen) Auflagen erlassen und diese auch überprüfen können. Als ein weiterer Punkt wurde angemerkt, dass vor jeder Anwendung die für den Versuchszweck genaue Dosis von Tamoxifen ermittelt und diese ggfs. für jedes Cre/Lox-System individuell evaluiert werden sollte, um somit eine Überdosierung zu vermeiden.

Zur Abwägung orale versus i. p. Gabe von Tamoxifen wurde aus dem Auditorium angemerkt, dass bei Tieren mit einem Knock-out neuronaler Gene die orale Gabe nicht ausreichend wirksam ist. Zudem kann über das Futter verabreichtes Tamoxifen teilweise nur sehr schlecht von den Tieren aufgenommen werden. Zudem sei nicht immer möglich, die optimale Dosierung und Anwendungsart von Tamoxifen zu prüfen, da dafür wieder neue Tiere benötigt und beantragt werden müssten.

Es wurde zudem darauf hingewiesen, dass die rechtliche Prüfung der Anwendbarkeit des AMG auch für andere pharmakologisch wirksame Substanzen im Tierversuch zutrifft. Als Beispiel wurde die Gabe von Doxycyclin genannt. Der Nationale Ausschuss stimmte zu, dass eine generelle Auslegung zu Thematik erfolgen müsste.

## **2. Verfütterung von überzähligen Mäusen aus Versuchstierzuchten**

Die Problematik der Verfütterung überzähliger Versuchstiere an andere Tiere, insbesondere von genetisch veränderten Mäusen und Ratten, ist ein weiteres aktuelles Arbeitsthema des Nationalen Ausschusses. Hier sind mehrere rechtliche Vorschriften zu beachten. Unter anderem ist die Frage zu beantworten, ob eine tote genetisch veränderte Maus rechtlich ein genetisch veränderter Organismus ist. Der Nationale Ausschuss erarbeitet derzeit ein rechtliches Gutachten zu dieser Thematik und ist dazu an wissenschaftlichen Beiträgen von Seiten der Expertinnen und Experten interessiert.

In der Diskussion zu dieser Problematik hoben die Expertinnen und Experten hervor, dass bezüglich der Verfütterung überzähliger genetisch veränderter Tiere die Notwendigkeit einer bundesweit einheitlichen Lösung besteht. Im Sinne des Tierschutzes wäre die Verfütterung dieser Tiere besser als die gegenwärtig praktizierte Verbrennung und stelle darüber hinaus einen „vernünftigen Grund“ für die Tötung dar. Es wurde angemerkt, dass genetisch veränderte Tiere nicht mehr als genetisch veränderten Organismus (GVO) im Sinne des Gesetzes einzustufen sind, wenn diese für 24h nach der Tötung tiefgefroren wurden, da sie dann nicht mehr reproduktionsfähig sind. Sie gelten vielmehr rechtlich als genetisch verändertes Futtermittel. Um diese Tiere verfüttern zu können, muss eine Einrichtung einen Antrag auf Zulassung als Futtermittelunternehmen stellen. Um eine solche Genehmigung zu erhalten, müsse ein von der EU geregeltes Zulassungsverfahren durchlaufen werden. Die EU-Regelungen besagen allerdings, dass jede Tierlinie einzeln beantragt werden müsste, was für den Tierversuchsbereich praktisch nicht umsetzbar ist. Zudem ist das Antragsformular nur auf genetisch veränderte Pflanzen als Futtermittel ausgerichtet. Es wurde insgesamt festgehalten, dass hier ein Bedarf einer EU-weiten praktikablen Lösung besteht.

## **TOP 7 Zukünftige Arbeitsthemen des Nationalen Ausschusses**

Zu den zukünftigen Arbeitsthemen des Nationalen Ausschusses, die mit der Unterstützung des Expertenpools bearbeitet werden sollen, gehört die Überarbeitung der BfR-Formulare zur Belastungsbeurteilung genetisch veränderter Tiere. Es soll geklärt werden, welche Kriterien neu aufgenommen werden sollen und welche überarbeitet werden müssen bzw. sich in der Praxis nicht bewährt haben.

Darüber hinaus wurde angedacht, eine Hilfestellung für die Einstufung in belastet bzw. nicht belastet sowie in die Schweregrade der Belastung gering, mittel oder schwer anhand von Beispielen zu erarbeiten. Auch die allgemeinen Hinweise sollen mit Unterstützung Expertenpools überarbeitet werden, wobei die neuen rechtswissenschaftlichen Erkenntnisse des Nationalen Ausschusses und etwaige neue Empfehlungen der EU-Kommission zur Auslegung der RL mitberücksichtigt werden müssten.

Das zweite Thema ist die Festlegung von Kriterien für die Belastungseinstufung anderer Tierspezies, wie Geflügel, Minipigs oder Frösche. Hier ist zunächst notwendig, zu ermitteln, für welche Tierarten es einen Bedarf gibt und wie dieser zu priorisieren ist. Auch hier sind etwaige neue Empfehlungen der EU-Kommission zu berücksichtigen.

Das dritte Thema ist die Etablierung von Leitlinien zur Optimierung der Zucht genetisch veränderter Tierlinien unter Berücksichtigung der Reduktion der Tierzahlen und der Verwendung der neuen Gentechniken. Es sollen Empfehlungen erstellt werden, welches die Vor- und Nachteile der konventionellen und der neuen gentechnischen Methoden wie CRISPR/Cas9 sind.

Das vierte Thema sind die Kriterien für eine Schaden-Nutzen-Analyse von Tierversuchen (ethische Vertretbarkeit). Im Hinblick auch auf den „Kriterienkatalog“ Österreichs soll geprüft werden, ob allgemeingültige und praktikable Kriterien entwickelt werden können, die eine Hilfestellung für die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler und die Genehmigungsbehörden darstellen. In der Diskussion zum „Kriterienkatalog“ aus Österreich wurde von Seiten des Auditoriums kommentiert, dass die neuen österreichischen Regelungen zur Abwägung der ethischen Vertretbarkeit im Tierversuchsantrag wenig zielführend seien, da die Schwierigkeit der Abwägung von Schaden und Nutzen nicht gelöst wurde. Es wurde zudem angemerkt, dass bei der Erstellung von Kriterien für eine Schaden-Nutzen-Analyse von Tierversuchen auch die Erfahrungen anderer Fachbereiche zur Frage der ethischen Abwägung beachtet werden sollten. Die Formulierung von Empfehlungen zur Schaden-Nutzen-Analyse sollte nicht nur streng auf den Versuchsantrag beschränkt werden, sondern auch andere Bereiche wie z. B. die Ausbildung einbeziehen.

## **Ausblick**

Der Nationale Ausschuss wird sich den vier oben genannten Themen (1. Überarbeitung der bisherigen Empfehlungen zur Belastungseinstufung genetisch veränderter Tiere, 2. Festlegung von Kriterien zur Belastungsbeurteilung für andere Tierarten, 3. Leitlinien zur Optimierung der Zucht genetisch veränderter Tierlinien, 4. Schaden-Nutzen-Analyse von Tierversuchen) verstärkt widmen, aber auch auf aktuelle Entwicklungen reagieren und dazu das Fachwissen des Expertenpools einbeziehen. Die fachlichen Auseinandersetzungen mit den speziellen Fragen des Tierschutzes werden dazu beitragen, die beratende Rolle des Nationalen Ausschusses für die wissenschaftliche Gemeinschaft und die Genehmigungsbehörden zu festigen.

## Referenzliste

### Rechtliche Regelungen

- Gesetz über die Errichtung eines Bundesinstitutes für Risikobewertung (BfRG)  
<https://www.gesetze-im-internet.de/bfrg/BfRG.pdf>
- Richtlinie 2010/63/EU  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32010L0063&from=DE>
- Durchführungsbeschluss 2012/707/EU  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32012D0707&from=DE>
- Tierschutzgesetz  
<https://www.gesetze-im-internet.de/tierschg/BJNR012770972.html>
- Tierschutz-Versuchstierverordnung  
<https://www.gesetze-im-internet.de/tierschversv/BJNR312600013.html>
- VO (EG) 1069/2009 über tierische Nebenprodukte  
<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2009:300:0001:0033:DE:PDF>
- VO (EG) 178/2002 Verfahren zur Lebensmittelsicherheit  
<https://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CONSLEG:2002R0178:20080325:de:PDF>
- VO (EG) 1829/2003 über genetisch veränderte Lebensmittel und Futtermittel  
<https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/PDF/?uri=CELEX:32003R1829&from=DE>
- RL 2001/18/EG über die absichtliche Freisetzung genetisch veränderter Organismen in die Umwelt  
[https://www.bfr.bund.de/cm/343/richtlinie\\_2001\\_18\\_eg\\_ueber\\_die\\_absichtliche\\_freisetzung.pdf](https://www.bfr.bund.de/cm/343/richtlinie_2001_18_eg_ueber_die_absichtliche_freisetzung.pdf)
- GenTG  
<https://www.gesetze-im-internet.de/gentg/>

### Publikationen des Nationalen Ausschusses

- Belastungsbeurteilung genetisch veränderter Fische  
<https://www.bfr.bund.de/cm/343/beurteilung-der-belastung-genetisch-veraenderter-knochenfische-teleostei.pdf>
- Belastungsbeurteilung genetisch veränderter Ratten/Mäuse  
<https://www.bfr.bund.de/cm/343/beurteilung-der-belastung-genetisch-veraenderter-maeuse-und-ratten-version-2.pdf>
- Considerations for a European animal welfare standard to evaluate adverse phenotypes in teleost fish  
<http://emboj.embopress.org/content/embojnl/35/11/1151.full.pdf>
- The animal experimentation quandary: stuck between legislation and scientific freedom: More research and engagement by scientists is needed to help to improve animal welfare without hampering biomedical research.  
<http://embor.embopress.org/content/17/6/790.long>
- Der „vernünftige Grund“ zum Töten von überzähligen Versuchstieren  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10357-015-2903-9>
- Rechtliche Probleme der Betäubung von Versuchstieren  
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10357-017-3212-2.pdf>
- Probleme aus der tierversuchrechtlichen Praxis: Rechtliche Einordnung der Genotypisierungsmethoden sowie der Zucht immunmodifizierter Tiere  
<https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2Fs10357-017-3190-4.pdf>
- Rechtliche Aspekte der Anwendung des pharmakologisch wirksamen Stoffs Tamoxifen bei der konditionellen Genausschaltung im Versuchstier Maus  
<https://link.springer.com/article/10.1007/s10357-018-3457-4>

Anlage

**Programm**

**Kick-off Meeting des Expertenpools des Nationalen Ausschusses für den Schutz von für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tieren**

- Datum:** 11. Oktober 2018  
**Beginn:** 09:30 Uhr  
**Ort:** BfR, Berlin-Marienfelde, Diedersdorfer Weg 1, 12277 Berlin, Haus 3, Hörsaal
- TOP 1** 09:30 Uhr Begrüßung durch den Leiter des Deutschen Zentrums zum Schutz von Versuchstieren (Bf3R)  
*Prof. Dr. Gilbert Schönfelder*
- TOP 2** 09:35 Uhr Nationaler Ausschuss für den Schutz von für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tieren - Struktur und Arbeitsweise, Überblick über bisherige Ergebnisse  
*PD Dr. Bettina Bert*
- TOP 3** 10:00 Uhr Umsetzung des Tierschutzrechtes in die Praxis - Rechtlicher Hintergrund und Beitrag der Wissenschaft  
*Ass. jur. Justyna Chmielewska*
- TOP 4** 10:25 Uhr Expertenpool des Nationalen Ausschusses - Transparenz, Unabhängigkeit Interessenskonflikte  
*Dr. Torsten Herold*
- 10:45-11:10 Pause**
- 11:10-12:00 Verleihung des Tierschutzforschungspreises des BMEL**
- 12:00-13:00 Mittagspause**
- TOP 5** 13:00 Uhr Genetisch veränderte Tiere – bisherige Empfehlungen und aktuelle Entwicklungen  
*Dr. Barbara Grune*  
13:45 Uhr **Diskussion**
- 14:00-14:30 Pause**
- TOP 6** 14:30 Uhr Aktuelles Arbeitsthema des Nationalen Ausschusses  
*Ass. jur. Justyna Chmielewska*  
15:00 Uhr **Diskussion**
- TOP 7** 15:15 Uhr Zukünftige Arbeitsthemen des Nationalen Ausschusses  
*Dr. Barbara Grune*  
15:45 Uhr **Abschlussdiskussion**  
Sichtung der Themen, Initiierung von Working Groups  
*Prof. Dr. Gilbert Schönfelder*
- 16:00 Uhr Ende**