

Vor- und Nachdenkliches ... zur Globalisierung von Alternativmethoden

Annamaria A. Bottini¹, Patric Amcoff² und Thomas Hartung³

EC Joint Research Centre, ¹ISD und ³IHCP/ECVAM, Italy und ²National Board of Agriculture, Schweden

Globalisierung, die Tatsache, dass nationale Grenzen ständig an Bedeutung verlieren, wird derzeit in vielen Bereichen wahrgenommen – besonders auch im Bereich der Alternativmethoden: Die Idee einer formalen Validierung hat sich von Europa in die USA und nach Japan ausgebreitet, in jüngster Zeit auch nach Korea und mit ersten Entwicklungen in China, Indien, Russland, Brasilien etc. Das wirft verschiedene Fragen auf: Warum kommt es zur Globalisierung? Warum jetzt? Was treibt den Prozess an? Ist das gut? Wie können wir das ggf. fördern und stärken?

Der dritte Artikel der „Vor- und Nachdenkliches“-Serie erscheint passenderweise wenige Monate nach der japanischen Weltkonferenz mit Satellitensymposien in China und Korea. Einige Reflektionen sollen zur Diskussion anregen.

Hypothese 1: Wissenschaft ist global, Regulierung ist national: Globalisierung im Bereich der Risikobewertung kann nur stattfinden, wenn die regulatorische Toxikologie den Regeln der Wissenschaft folgt

Wissenschaft ist global. Sie kennt keine Grenzen; sie kann keine nationalen Unterschiede akzeptieren. Wissenschaft evaluiert sich selbst ständig allein auf Kriterien wie „macht das Sinn?“, „ist das glaubwürdig?“ und „ist das bewiesen?“ (in aufsteigender Wertigkeit). Der zusätzliche Aspekt „ist das relevant?“ wird zunehmend bei der Evaluierung einbezogen, da Wissenschaft unter ökonomischen Zwängen steht. Wissenschaft darf nicht bewertet werden auf der Basis von „wo kommt das her?“. Historisch haben alle Versuche, den freien Austausch von Wissenschaft zu beschränken, wenn

überhaupt, nur zu einer Verzögerung des wissenschaftlichen Fortschritts geführt, mit den entsprechenden Nachteilen für die jeweilige Gesellschaft. Im Bereich der Risikobewertung sehen wir jedoch eine Abkapselung und Kompartimentierung, wobei nationale Ansätze dominieren und im Gegensatz zu normalem wissenschaftlichen Fortschritt Methoden für lange Zeit eingefroren werden (Richtlinien). Dies macht es manchmal möglich, dass Methoden für mehrere Jahrzehnte praktisch unverändert als Standards oder Richtlinien bestehen bleiben. Die Ansätze sind somit national und traditionell in offensichtlichem Widerspruch zu normalen wissenschaftlichen Ansätzen. Dies wird in der Regel damit begründet, dass menschliche Gesundheit und unsere Umwelt auf dem Spiel stehen, aber gilt das nicht auch für viele andere Entscheidungen, wie die Wirkstoffsuche, die auf moderne Wissenschaft gegründet werden und genauso Einfluss auf unser Wohlbefinden haben? Und gibt es nationale toxikologische Sicherheit? Sicher nicht. Warum kommt es dann zu einem derart unwissenschaftlichen Ansatz durch Wissenschaftler? Der Hauptgrund ist, dass Eigentumsrechte betroffen sind und in

einer gewissen Verallgemeinerung nicht nur die finanziellen Interessen einer Firma, sondern auch die ökonomischen Perspektiven eines Landes.

Hypothese 2: Einige Antriebskräfte der Globalisierung finden sich auch im Bereich der Ersatzmethoden

Thomas Friedman hat in seinem Bestseller „Die Welt ist flach“ zehn Antreiber („flatteners“) der Globalisierung identifiziert (Friedman, 2006). Darunter sind die Öffnung des Ostens, die neuen Kommunikationstechnologien, das Teilen von Wissen über das Internet und globale Märkte besonders relevant für unsere Diskussion. Durch sie haben wir zusätzliche Kompetenzzentren, unbeschränkte direkte Kommunikationsmöglichkeiten, die Begeisterung, Wissen zu teilen, und Marktkräfte, die jede Kompartimentierung der Welt herausfordern. Die Schattenseite sind der steigende Reisebedarf, Kommunikations- und Informationsüberfluss und eine Dynamik von Marktänderungen, die kaum noch durch vorsorgende Bewertung und Regulierung kontrolliert werden können.

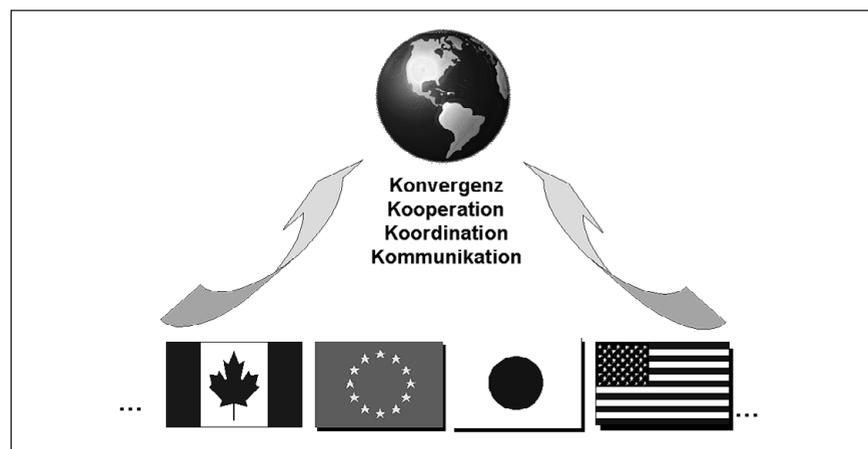


Abb.1: Globalisierung

Die zentrale Herausforderung liegt darin, sich den geänderten Verhältnissen anzupassen und dabei die Qualität der Risikobewertung aufrecht zu erhalten:

- Neue Kompetenzzentren: Über die letzten Jahre sind verschiedene neue Zentren entstanden. Dies bietet die Chance, Aufgaben zu teilen, aber auch die Gefahr der Duplizierung von Arbeiten und kompetitiver Abkapselung. Die „4 K“ eines idealen Prozesses sind „Kommunikation → Koordinierung → Kooperation → Konvergenz“ (Abb. 1). Wir sind bisher erst bei Stufe 1 bis 2 mit Ausnahme der engen Zusammenarbeit zwischen den USA und Europa, im Speziellen ICCVAM/NICEATM (*Interagency Coordinating Committee on the Validation of Alternative Methods/National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods*), dem CAAT (*Center of Alternative to Animal Testing* an der Johns-Hopkins-Universität, Baltimore) und dem IIVS (*Institute for In Vitro Sciences*, Gaitherburg) in verschiedenen bilateralen Kooperationen mit ECVAM (*European Centre for the Validation of Alternative Methods*). Über die letzten vier bis fünf Jahre wurden Aktivitäten gegenseitig mit Vorteil für beide Seiten geöffnet. JaCVAM (*Japanese Centre for the Development of Alternative Methods*) wird trotz seiner kurzen Existenz (gegründet im November 2005) zunehmend integriert. Verschiedene Europäische und andere nationale Zentren folgen zum Teil ihrem eigenen Weg mit dem Risiko, Anschluss an Entwicklungen zu verlieren. Es ist klar, dass jedes Zentrum, jede

Gruppierung, ein eigenständiges Profil und Sichtbarkeit bei der entsprechenden Zielgruppe erreichen muss, aber Isolierung verschwendet Ressourcen, reduziert Wirkung und macht die Zentren verwundbar für politische Tagesentscheidungen, wie gerade in Schweden gesehen, wo eines der aktivsten Zentren überhaupt (SAWA, *Swedish Animal Welfare Agency*) kurzfristig aufgelöst wurde. Sicher, es gibt immer das Risiko, dass „Kooperation dasselbe ist wie gegenseitige Behinderung“ (Sloterdijk, 2005). Zu seinem 25. Geburtstag hat CAAT zum ersten 3R-Center-Treffen eingeladen und rund ein Dutzend Zentren zusammengebracht (Abb. 2). Regelmäßigere Treffen und vielleicht auch mehr formalisierte Zusammenarbeit, zum Beispiel verbunden mit der Serie der Weltkonferenzen sind notwendig. Die Herausforderung besteht darin, die Zahl der Partner und die Koordinierung ihrer Anstrengungen sowie die Zusammenarbeit zu erhöhen. Die Hürde wird jedoch bei der Konvergenz liegen, speziell wenn wir von der Entwicklung von Alternativmethoden zu deren Validierung oder gar Akzeptanz durch die internationale Gemeinschaft gehen (siehe unten).

- Kommunikation: Mehr und mehr Beteiligte in unserem Gebiet, Hunderte E-Mails pro Tag, eine ständig steigende Zahl von wissenschaftlichen Netzwerken, Verbänden, Konferenzen und Kompetenzzentren machen es immer schwieriger, den Überblick zu wahren, was eigentlich passiert. Die Rolle von Schlüsselveranstaltungen wie der Serie der Weltkonferenzen und zentralen

Zeitschriften wie *ATLA*, *ALTEX*, *AATEX* und *Toxicology In Vitro* nimmt dadurch eher zu. Die Tatsache, dass die Weltkonferenzen von einem dreijährigen zu einem zweijährigen Rhythmus gewechselt haben, trägt dieser Notwendigkeit zum Informationsaustausch Rechnung.

- Das Teilen von Wissen: Der wichtigste Beitrag kommt hier von verschiedenen Datenbanken und Websites. Qualitätskontrolle und Nutzerorientierte Angebote sind der Schlüssel, um der wissenschaftlichen „www“-Gemeinde und Behörden wirklich zu dienen, ebenso wie den Nicht-Experten im Bereich des Versuchstierersatzes. Die ECVAM-Datenbank für Alternativmethoden (DB-ALM, <http://ecvam-dbalm.jrc.ec.europa.eu>) wurde deshalb als Service aufgebaut, der Informationen verwendungsfähig und qualitätsgesichert zur Verfügung stellt, und dabei verschiedene Bereiche von modernen und alternativen Methoden abdeckt. Nutzerbefragungen und -analysen, wie die Angebote angenommen werden, erlauben das Zuschneiden auf die Bedürfnisse verschiedener Nutzergruppen. DB-ALM wurde Ende 2006 anlässlich des 15. Geburtstags von ECVAM im Internet gestartet und kann bereits auf rund Tausend registrierte Nutzer aus 61 Ländern blicken (Abb. 3), die aus Forschung (43%), Industrie (34%) und Behörden (16%) kommen (andere 7%). Mit der zunehmenden Zahl der Datenbeschaffungssysteme verschiedenster Art und Inhalten zu Alternativmethoden, ist es an der Zeit, auch Rat und Suchstrategien an die Hand zu geben, wie ein möglichst vollständiger Überblick erhalten werden kann, z.B. welche Ersatzmethoden in einem bestimmten Gebiet tatsächlich zur Verfügung stehen. ECVAM koordiniert und finanziert deshalb die Entwicklung eines solchen umfassenden Ratgebers speziell abzielend auf den untrainierten Datenbanknutzer. Dies ist besonders von Bedeutung, wenn zum Beispiel Ethikkomitees verlangen, dass Forscher eine umfassende Recherche für mögliche Alternativen durchführen, bevor ein Tierversuch genehmigt wird.



Abb. 2: Zentren für Labortierschutz und Validierung von Alternativmethoden

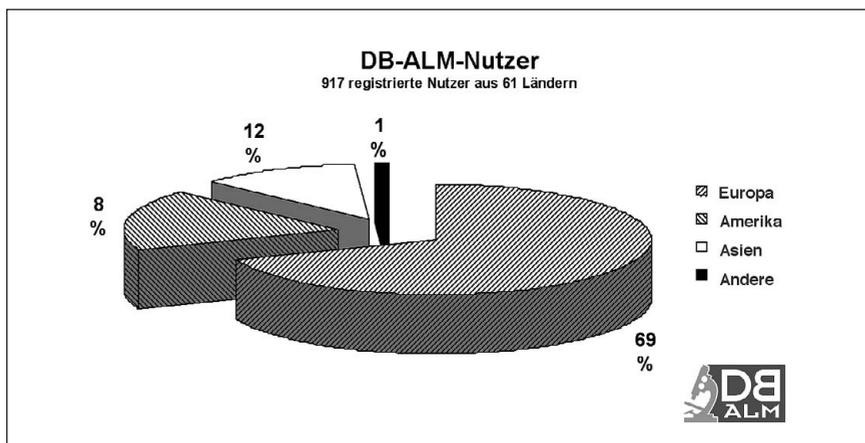


Abb. 3: DB-ALM-Nutzer

– Marktkräfte: Globalisierung ist sowohl ein Antrieb als auch eine Bremse für Alternativmethoden: Harmonisierung von Ansätzen ist eine Voraussetzung für gemeinsame Märkte, und die notwendigen Veränderungen bedeuten eine Möglichkeit, diese Ansätze zu aktualisieren. Gleichzeitig werden global agierende Firmen den traditionellen Tierversuch durchführen, bis auch der letzte nationale Markt seine Regulierung angepasst hat. Die Rolle von Organisationen wie der OECD (*Organisation for Economic Co-operation and Development*), ICH (*International Conference on Harmonization*), der *International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Veterinary Medicinal Products* (VICH) und der *International Organization for Standardization* (ISO) sowie kürzlich (September 2007) der *International Collaboration on Cosmetic Regulation* (ICCR) kann gar nicht überschätzt werden, denn sie setzen Standards in den wichtigsten Wirtschaftsräumen der Welt, die typischerweise auch vom Rest befolgt werden. Sie sind allerdings basiert auf langsamen Konsensusprozessen, die kaum mit dem Takt der Entwicklung neuer Technologien (z.B. „Omics“, Sensoren, Zelluläre Tests und Computer-basierte Methoden) und Produkte (z.B. Nanotechnologien, Zelltherapien, Rekombinante Produkte) Schritt halten können. Wenn unser Wissen in den Lebenswissenschaften sich alle sieben Jahre verdoppelt, können wir uns dann wirklich Prozesse der Stan-

dardisierung, Validierung, *Peer-review* und Akzeptanz leisten, die zwischen 10 und 16 Jahren dauern? Es ist bemerkenswert, dass es gerade die global agierenden Firmen sind, die sich im Augenblick am stärksten dem Prozess verschrieben haben, validierte Alternativmethoden verfügbar zu machen. Das hat sicher mit deren Fähigkeiten und Ressourcen zu tun, aber auch mit dem von ihnen selbst wahrgenommenen Eigeninteresse.

Hypothese 3: Internationale Harmonisierung darf nicht mit der Geschwindigkeit des Langsamsten bei der Einführung von Alternativmethoden erfolgen

Der Prozess der Europäischen Einigung über die letzten fünfzig Jahre hat gezeigt, dass selbst Konsensusprozesse nicht mit der Geschwindigkeit des Langsamsten erfolgen müssen. Antreibende Mitglieder, zusammen mit einer proaktiven zentralen Verwaltung, kreieren Druck auf die langsameren Partner und erzwingen Kompromisse. Auf unserem Gebiet sehen wir in der Tat, dass der Push der Europäischen Gesetzgebung oder die positive Haltung z.B. des OECD-Sekretariats für das Chemikalien-Testvorschriften-Programm entscheidend für Fortschritt sind.

Ein prinzipielles Missverständnis bewirkt oft Probleme im OECD-Einigungsprozess: Die Testvorschriften (*test guidelines*, TG) der OECD stellen eine Werkzeugsammlung von standardisierten

Tests dar – sie sind nicht die allgemeine regulatorische Akzeptanz der Tests in allen OECD-Mitgliedsstaaten. Wenn Europa zum Beispiel einen *in vitro* Test für Hautirritation in seiner Regulierung vorsieht, so erlaubt diese Entwicklung einer OECD-TG einer Firma außerhalb Europas, den Test in jedem OECD-Mitgliedsstaat für die Registrierung der Substanz in Europa durchzuführen. Dies bedeutet jedoch nicht, dass jetzt alle Mitgliedsstaaten Daten mit dem *in vitro*-Test für Hautirritation fordern müssen. Lediglich sollen entsprechend dem Beschluss des OECD-Councils über die gegenseitige Akzeptanz von Daten (*Mutual Acceptance of Data*, MAD) von 1981 (OECD, 1981) Resultate erzielt mit OECD-TG für Bewertungen aus allen Mitgliedsstaaten akzeptiert werden. Trotzdem werden TG für neue Methoden oft in ihrer Entwicklung blockiert oder verzögert, weil diese quasi als nationale, regulatorische Akzeptanz verstanden werden. OECD-Mitgliedsstaaten sollten sehr viel gelassener bezüglich der Ausweitung der Werkzeugsammlung sein: Dies bestimmt nur „wie man etwas macht“ (TG) und nicht „was man machen muss“ (individuelle Regulierung). Die Tatsache, dass derart intensive Diskussionen über Tests und TG geführt werden, die oft gar nicht in der jeweiligen eigenen Regulierung eingesetzt werden, zeigt die Bedeutung, die globalen Standards und ihrem möglichen Einfluss zurück auf die nationale Regulierung gegeben wird.

Hypothese 4: Wir brauchen einen International Council of Validation Bodies

Um die Arbeit der Validierungsstudien zu teilen, ist eine Koordinierung der Anstrengungen und eine Konvergenz der Ansätze nötig. Dazu brauchen wir eine ständige Plattform für Dialog, die nicht von der zufälligen Qualität persönlicher Bekanntschaften zwischen den Beteiligten abhängt und erlaubt, mit einer Stimme zu den globalen Organisationen wie OECD, ICH, VICH, ICCR und ISO zu sprechen. Die OECD hat einen sehr wichtigen Schritt damit gemacht, dass sie jetzt eine Validierung für jeden neuen Test verlangt, der für eine neue TG vorgeschlagen wird, sei es Alternativmetho-

de oder Tierversuch. Der daraus resultierende Bedarf an koordinierten Validierungsbemühungen kann kaum von der OECD selbst geleistet werden, und die Erfahrungen im Bereich der *Endocrine Disruptors* haben die Schwierigkeiten gezeigt, einen effizienten Validierungs- und Akzeptanz-Prozess zu schaffen, der das Bedürfnis nach neuen Testmethoden in den OECD-Mitgliedsstaaten befriedigt. Um den steigenden Bedarf für Alternativmethoden zu erfüllen, hat die OECD in einer ihrer Validierungs-Management-Gruppen (VMG-*Non-Animal*, VMG-NA) einen neuen Ansatz gewählt, der auf die Entwicklung neuer *in vitro* Techniken abzielt. Im Gegensatz zu den zwei parallelen VMG, der VMG-*Mammalian* und der VMG-*Ecotoxicity*, wo die meiste Validierungsarbeit durch das OECD-Sekretariat koordiniert wurde, hat die VMG-NA seit ihrem Start 2003 alle notwendige Validierungsarbeit an Mitgliedsstaaten delegiert und dient selbst als externe Projektkoordination und als Diskussionsforum. Der Ausgangspunkt für den neuen Ansatz waren die begrenzten Ressourcen des Sekretariats und die überwältigende Last der Aktivitäten der anderen beiden VMG, mit der Gefahr, sonst einen völligen Stillstand der Arbeiten zu bewirken. Das Konzept der VMG-NA hat sich als sehr erfolgreich erwiesen, sowohl in Bezug auf den besten Einsatz der begrenzten Mittel als auch in Bezug auf das Erreichen validierter Testmethoden.

Mit der Verabschiedung des OECD-Guidance-Dokuments 34 (GD34) über *“The Validation and International Acceptance of New or Updated Test Methods for Hazard Assessment”* wurde ein erster sehr wichtiger Schritt hin zu international abgestimmten Prinzipien zur Validierung und regulatorischen Akzeptanz von Alternativmethoden gemacht (OECD, 2005). Die OECD ist im Begriff, die GD34-Prinzipien in all ihren Validierungsarbeiten zu implementieren, und die Erfahrung wächst ständig. Die acht grundlegenden Kriterien in GD34 sollen stets berücksichtigt werden, aber verschiedene Tests mögen leicht verschiedene Designs für die Validierung erfordern, und ein unterschiedliches Ausmaß an Flexibilität im Einzelfall sollte immer möglich bleiben. GD34 ist ein lebendes

Dokument, konstituiert aber bereits einen Rahmen dafür, wie international Validierung durchgeführt werden kann. Trotzdem die VMG-NA offensichtlich neue Tests für chemische *Endocrine Disruptors* verfügbar macht, bleibt es doch eine enorme Herausforderung, wenn diese und andere Testtypen in Testbatterien oder Teststrategien zur Risikobewertung kombiniert werden sollen, da es bisher keine Übereinkunft gibt, wie dies geschehen soll, und neue Richtlinien müssen dafür erst noch entwickelt werden.

Die zum Teil schmerzhaften Erfahrungen, die bei der Validierung von Alternativmethoden gemacht wurden, wie zum Beispiel die Notwendigkeit der Teststandardisierung vor Eintritt in die Validierung, die Einführung eines Prävalidierungsschrittes oder die Zahl von Laboratorien und Testsubstanzen, sollten nicht wiederholt werden. Angesichts der engen und vertrauensvollen Zusammenarbeit der verschiedenen Validierungseinrichtungen in den OECD-Mitgliedsstaaten, sowohl miteinander als auch mit der OECD, erscheint es effizienter, aktiv zusammenzuarbeiten und die notwendigen Validierungsarbeiten zu erbringen. Die OECD ist eindeutig anderen internationalen Organisationen, die Testvorschriften harmonisieren, bezüglich der Forderung nach formaler Validierung voraus. Zuletzt hat auch bei ICH das Interesse zugenommen, und ein spezielles Treffen mit ICCVAM, JaCVAM und ECVAM wurde im Mai 2007 abgehalten. Es scheint, dass auch hier eine engere Kooperation entsteht.

Die Bildung eines *International Council of Validation Bodies* (ICVaBo) scheint eine Lösung zu sein, um solide und koordinierte Angebote für Validierungsarbeiten zu machen. Es wird vorgeschlagen, dass für den Vorstand von ICVaBo je ein Vertreter von den verschiedenen Validierungseinrichtungen benannt wird. Dies könnte gleichzeitig den Startpunkt bilden, den *Peer-Review*-Prozess zu harmonisieren. Es ist ein unnötiger Verlust an Energie und Ressourcen, dass nach gemeinsamen oder zumindest koordiniert durchgeführten Validierungsstudien verschiedene parallele *Peer-Review*-Prozesse starten. Es ist äußerst vielversprechend, einen gemeinsamen *Peer-Review*-Prozess aufzustellen, der im Einzelfall

eingesetzt wird und der dann nur noch eine letzte Bestätigung durch ICCVAM, ESAC und die entsprechenden anderen nationalen *Peer-Review*-Prozesse benötigt. Es ist an der Zeit, Repräsentanten von Validierungs- und *Peer-Review*-Einrichtungen zusammen zu bringen, um einen solchen gemeinsamen Prozess zu diskutieren.

Hypothese 5: Der positive Effekt der Globalisierung für die weltweite Einführung von Alternativmethoden ist ein geeignetes Vorbild, die Akzeptanz des Globalisierungsprozesses zu erhöhen

Ganz im Sinne eines Neofunktionalismus (Haas, 1958) schaffen positive, sichtbare Beispiele eines politischen Prozesses Vertrauen und Teilnahme für den Gesamtprozess – mit den Worten von A. R. Zito *“Wenn die nationalen Bevölkerungen die Vorteile der Integration in einem Bereich der Politik zur Kenntnis nehmen, werden sie die Ausweitung der supranationalen Kontrolle in anderen Sektoren bereitwillig akzeptieren.”* (Zito, 2007; eigene Übersetzung). Wegen ihres hohen Stellenwertes für viele Bürger qualifizieren sich Alternativen zu Tierversuchen besonders für eine solche Rolle. Der enorme Beitrag des OECD-Prinzips der Gegenseitigen Akzeptanz von Daten (*Mutual Acceptance of Data*, MAD) (OECD, 1981) für die Vermeidung von unnötigen Wiederholungsexperimenten wurde nicht ausreichend genutzt, um den positiven Effekt von harmonisierten Ansätzen zu zeigen. Dies könnte nicht nur Tierschutzaktivisten, sondern auch einer breiteren Öffentlichkeit Vorteile eines globalisierten Ansatzes zeigen.

Hypothese 6: Das Globally Harmonized System (GHS) der Vereinten Nationen für die Klassifizierung und Bezeichnung von Substanzen stellt Chance und Gefahr für Alternativmethoden dar

Die Aussicht auf weltweite Standards für die Klassifizierung und Bezeichnung von



gefährlichen Substanzen wird helfen, universell anwendbare Prädiktionsmodelle für Alternativmethoden zu entwickeln. Ein Prädiktionsmodell ist ein Algorithmus, der das Resultat eines *in vitro* Tests (z.B. Zytotoxizität) in das Resultat eines Tierversuchs (z.B. nicht, schwach oder stark toxisch), der ersetzt werden soll, übersetzt. Dies wird die Übernahme von neuen Alternativmethoden in andere ökonomische Bereiche mittelfristig fördern. Es gibt jedoch auch Gefahren zu beachten:

- Die derzeit validierten und akzeptierten Methoden sind nicht immer auf die neuen Klassifizierungs-Grenzwerte eingestellt. Eine Reevaluierung der Prädiktionsmodelle und der damit verbundenen Leistungsfähigkeit der Alternativmethoden könnte nötig werden.
- In einigen Fällen soll die Klassifizierung einer Europäischen plus/minus-Klassifizierung, z.B. hautkorrosiv oder nicht, zu einem Schema geändert werden, wo schwache und starke Gifte zusätzlich unterschieden werden. Dies bringt die Gefahr mit sich, dass z.B. die validierten und akzeptierten Tests für Hautkorrosion nicht mehr die nun für GHS verlangte Unterscheidung liefern. Glücklicherweise wird nach dem derzeitigen Stand der Dinge in Europa diese spezifische Änderung durch GHS nicht eingeführt. Es gibt jedoch Diskussionen zur Haut-Sensitivierung, den Aspekt der Potenz des Allergens im Lokalen-Lymphknoten-Test (*Local Lymph Node Assay*, LLNA) einzuführen. Damit würde aus einem qualitativen Test ein quantitativer, und es würde sehr viel schwieriger, ihn durch eine Tier-freie Methode zu ersetzen. Da es zumindest fraglich ist, was das allergisierende Potenzial einer Substanz bezüglich des menschlichen Risikos bedeutet, ist dieser Ansatz mehr als fragwürdig. Es gibt zwar wirtschaftliche Interessen, schwache Allergene unterhalb bestimmter Konzentrationen einzusetzen. Ob solche akute Potenz jedoch irgendetwas mit der langfristigen Sicherheit des Verbrauchers für die Entwicklung von allergischen Reaktionen zu tun hat, bleibt abzuwarten. Wenn Potenz-Information eine regulatorisch geforderte Informa-

tion durch GHS wird, kreierte das ein enormes Hindernis für die Einführung von vollen Ersatz(*Replacement*)-Methoden, ebenso für die Anwendung des kürzlich validierten reduzierten LLNA (Kimber et al., 2006). Dieser von Mitgliedern der ECVAM-Sensitivierungs-Expertengruppe entwickelte Ansatz testet nur noch die höchste Dosis der klassischerweise drei Dosierungen des LLNA, da gezeigt werden konnte, dass für praktisch alle allergenen Chemikalien diese höchste Dosis positiv ist. Für die reine Ermittlung der Gefahr (*hazard*) ist diese Dosierung ausreichend, wobei der Tierverbrauch halbiert wird. Angesichts der Tatsache, dass der LLNA für alle 30.000 REACH-Substanzen angewandt werden soll, kann eine enorme Einsparung erzielt werden (240-300.000 Mäuse).

- Geänderte Klassifizierungsschemen reduzieren die verfügbare Menge an Referenzdaten. Wo die Klassifizierungsgrenzen geändert werden und die alten Klassifizierungen nicht nachträglich an die neuen Schwellwerte angepasst werden können, können Substanzen nicht länger als Referenzstandard verwendet werden. Schon jetzt stellt die Verfügbarkeit von Referenzdaten einen Flaschenhals für Validierungsstudien dar.

Hypothese 7: Eine global akzeptierte Terminologie ist notwendig

Basierend auf dem ICCVAM-Wörterbuch zur Terminologie, hat OECD GD34 eine Sammlung von Fachausdrücken aufgenommen. Leider hat dieser Teil des Dokumentes nicht ausreichende Aufmerksamkeit erhalten, und die Zeit zu einer detaillierten Revision war seinerzeit zu kurz. Deshalb hat ECVAM die Anstrengung unternommen, eine umfassendere Sammlung zu schaffen. Sie umfasst 136 Einträge, wovon 123 eigenständige Definitionen und 13 Kreuzverweise sind. Das neue Wörterbuch basiert sehr stark auf früheren Terminologie-Sammlungen, wobei OECD GD34 und der ICCVAM-Report von 1997, die stark überlappen, zentrale Quellen waren. 51 Einträge wur-

den zusätzlich im Vergleich zu OECD GD34 aufgenommen.

Die neue Terminologie wurde von ESAC (ECVAM *Scientific Advisory Committee*) kommentiert und in einer Interservice-Konsultierung mit DG ENV, DG ENTR, DG SANCO und DG RTD abgestimmt. Das Dokument soll Ende 2007 publiziert werden (Bouvier d'Yvoire et al., 2007) und ist dann auch über unsere Website (www.ecvam.jrc.it) verfügbar. Das Dokument soll auch zur OECD eingereicht werden, um eine weltweit akzeptierte Terminologie voranzubringen.

Hypothese 8: Europa ist ein Motor für die Globalisierung von Alternativmethoden

Zweifellos hat Europa über die letzten zwanzig Jahre als Vorreiter von Alternativmethoden fungiert. Dies gilt für die Gesetzgebung wie auch die Förderung von Entwicklung und Validierung von Ersatzmethoden. Es ist sicher fair zu sagen, dass mindestens zehnmals mehr öffentliche Mittel zur Verfügung gestellt wurden als in anderen Wirtschaftsräumen. Es ist jedoch gar nicht so sehr der technologische Push, der Europa zu einem Motor der Globalisierung in diesem Bereich macht, obwohl das sicher dazu beiträgt. Wesentlich bedeutsamer sind dagegen Marktkräfte. Mit 500 Millionen Verbrauchern stellt Europa ein zentrales Exportziel für den Rest der Welt dar. Durch die Forderung nach Alternativmethoden für Kosmetika und Chemikalien wird ein Druck aufgebaut, sich den Europäischen Standards anzupassen. Darüber hinaus stellen Prüfservices, kommerzielle Testkits und Computerprogramme wachsende Märkte dar, speziell zum Beispiel für die aufstrebenden Wirtschaften in China und Indien. Dies wird sich noch enorm verstärken, wenn diese Länder die OECD-Akkreditierung für *Good Laboratory Practice* erhalten, die einzelne Einrichtungen bereits über OECD-Mitgliedsstaaten erhalten haben, die die Akkreditierung durchgeführt haben. Es ist eindrucksvoll, die steigende Zahl solcher Auftragsforschungslaboratorien zu sehen, die ihre Dienste z.B. bei den US *Society of Toxicology*-Treffen anbieten. Ihre Angebote umfassen zunehmend auch Al-

ternativmethoden.

Auch die Bedeutung, die Alternativmethoden durch die Europäische Kommission erhalten, wie es zum Beispiel im Aktionsplan für Tierschutz 2006-2010 oder besonders in der Hingabe des EU-Kommissions-Vizepräsidenten Verheugen und als Konsequenz seiner *DG Enterprise* deutlich wird, bringt das Thema weltweit auf die Tagesordnung.

Hypothese 9: Die Zusammenarbeit mit den USA ist das Vorbild für die Globalisierung von Alternativmethoden

Interaktionen zwischen ECVAM und Behörden in den USA starteten bereits 1993, kurz nach der Einrichtung von ECVAM. Seit 1995 hat ECVAM eine bilaterale Zusammenarbeit mit dem *US Interagency Co-ordinating Committee on the Validation of Alternative Methods (ICCVAM)*. Das Ziel ist dabei, bereits früh Informationen über die Validierung von Ersatzmethoden auszutauschen, um später die gegenseitige Anerkennung und Einführung von validierten Methoden zu erleichtern und zu beschleunigen. Weiterhin dient diese Zusammenarbeit der Unterstützung des OECD-Prozesses durch die Erarbeitung harmonisierter Protokolle für die wissenschaftliche Gemeinschaft, was die internationale Übernahme von validierten Alternativmethoden fördert.

Trotz der Ähnlichkeit der Namen sind ICCVAM und ECVAM sehr unterschied-

lich organisiert und haben verschiedene Rollen (Abb. 4). ICCVAM als ein sich regelmäßig treffendes Beratungs- und *Peer-Review*-Komitee ähnelt sehr viel mehr ESAC. Im Unterschied ist es jedoch hauptsächlich aus regulatorischen Einrichtungen zusammengesetzt, genau die Gruppen, die kaum Teil von ESAC sind. Obwohl die Entscheidungen von ICCVAM die Akzeptanz durch die einzelnen Behörden nicht vorwegnehmen, wird dieser doch der Weg bereitet, was gerade im europäischen Prozess oft ein Problem darstellt. Mit der geplanten Bildung eines *ECVAM Regulatory Advisory Panel (ERAP)* sollen diese Limitationen zukünftig überwunden werden.

Die bestehende Zusammenarbeit zwischen ECVAM und ICCVAM für alternative Testmethoden wurde über die letzten vier Jahre sehr verstärkt und beinhaltet folgende Aktivitäten: ICCVAM hat einen Beobachterstatus in ESAC. Der Leiter von ECVAM wurde umgekehrt Mitglied des *SACATM (US Scientific Advisory Committee for Alternative Toxicological Methods)*. ESAC und ICCVAM haben eine prinzipielle Übereinkunft bezüglich paralleler *Peer-Reviews* und zur Aushandlung von gemeinsamen Positionen für die anstehenden *Peer-Reviews* (Pyrogentests, Hämatotoxizität, Augenreizung, Micronucleustest, Hautreizung etc.). Verschiedene Studien (Akute Toxizität, Endocrine Disrupters, Mutagenität) und sechs Workshops wurden und werden gemeinsam durchgeführt. Die Leiter von ICCVAM und ECVAM diskutieren die Bildung eines *International Council*

of Validation Bodies, um Validierungsstudien auf Ebene der OECD zu koordinieren. Die Diskussion über eine formelle Zusammenarbeit mit der OECD wurde initiiert. Diese parallele Zusammenarbeit mit sowohl ICCVAM/NICEATM als auch der OECD (Abb. 5) resultiert in erheblicher Synergie. Rund 20 Besuche von ICCVAM-Mitgliedern oder ICCVAM-nominierten Experten zu ECVAM-Arbeitsgruppen, -Workshops und Validierungs-Management-Gruppen finden jedes Jahr statt. Die *US Food and Drug Agency (FDA)* hat zwischenzeitlich sogar ein spezifisches Budget für einen Teil dieser Reisekosten eingerichtet. Ein *Sabbatical-Programm* zum Austausch von ECVAM- und ICCVAM-Personal wurde zwar diskutiert, bisher hat aber noch kein solcher Austausch stattgefunden. Im Jahr 2003 wurde der Leiter von ECVAM auch Mitglied des wissenschaftlichen Beirats von *CAAT (Centre for Alternatives to Animal Testing)* an der Johns-Hopkins-Universität, Baltimore), das das Feld der Alternativmethoden über die letzten 25 Jahre in den USA vorangetrieben hat. Gleichzeitig wurde er Mitglied des Wissenschaftlichen Beirates des *Institute for In-Vitro Sciences (IIVS)* in Gaithersburg. Darüber hinaus wurde ein hochrangiger amerikanischer Manager von der Firma *Procter & Gamble* zwei Jahre zu ECVAM sekundiert.

Der Rahmen der politischen Zusammenarbeit mit den USA hat sich auch sehr vorteilhaft entwickelt: Die EU–U.S.-Richtlinien für die regulatorische Zusammenarbeit und Transparenz (*Guidelines for Regulatory Co-operation and Transparency*) wurden 2002 fertiggestellt. Im November 2002 wurde eine *“Road Map”* mit fünf Pilotprojekten zur Umsetzung dieser Richtlinien vereinbart, darunter (eigene Übersetzung):

„Kosmetika: DG ENTR und die *U.S. Food and Drug Administration* (“FDA”) haben vereinbart, in einem Pilotprojekt bezüglich der Validierung von Nicht-Tier-basierten Testmethoden zusammenzuarbeiten. Die Kooperation zielt auf den frühen Austausch von Information und gemeinsame Anstrengungen, den OECD-Prozess in diesem Bereich zu fördern. Das U.S. ICCVAM (*Interagency Co-ordinating Committee on the Validation of Alter-*

Organisatorische Unterschiede zwischen ICCVAM und ECVAM

	EU	US
R&D	ECVAM + DG RTD	---
Validierung	ECVAM	NICEATM
Peer-Review	ESAC	ICCVAM
Regulator. Akzeptanz	divers	Behörden in ICCVAM

Abb. 4: Organisatorische Unterschiede zwischen ICCVAM und ECVAM



ECVAM-Kooperationen für internationale Harmonisierung



- Gemeinsame Workshops und Studien
- Zusammenarbeit zur GLP
- Gegenseitiger Beobachterstatus
- Harmonisierung des Peer-review-Prozesses
- Konsultierung zwischen ESAC und ICCVAM
- Joint submissions to OECD
- Personnel exchange planned
- Erste volle Ersatzmethoden 2004
- 3 Sekundierungen von Mitarbeitern
- Beobachterstatus in ESAC
- Dokument 34 zur Validierung
- GLP *in vitro* Guidance-Dokument
- Zusammenarbeit bei Validierungen
- endocrine disrupters
- micronucleus test
- cell transformation assay

Abb. 5: ECVAM-Kooperationen für internationale Harmonisierung

native Methods) und sein europäisches Gegenstück ECVAM (*European Centre for the Validation of Alternative Methods*) werden unter anderem zusammenarbeiten bei der Evaluierung von vorgeschlagenen Methoden. Die Kontakte zwischen ECVAM und ICCVAM funktionieren gut. Intensivierte Zusammenarbeit ist vorgesehen.“

Die Kooperation wurde erneut im April 2007 beim entsprechenden U.S.-EU-Treffen bekräftigt.

Zusammenfassend wurde in den letzten Jahren die Zusammenarbeit mit den USA stark ausgeweitet und verstärkt. Dadurch war es möglich, Diskussionen über unterschiedliche Sichtweisen vorwegzunehmen, die ohnehin später im Rahmen der internationalen Akzeptanz notwendig geworden wären. In einem solchen frühen Stadium hingegen können Bedürfnisse und Bedenken der Partner noch im Studiendesign berücksichtigt werden. Oft reicht allein schon die Kommunikation über Bedenken aus, um die Dinge zu klären und die Hürden zu überwinden.

Hypothese 10: Ausbildung ist das zentrale Mittel, um die Globalisierung von Alternativmethoden zu beschleunigen

Die immer schnelleren Prozesse, die validierte Ersatzmethoden in Europa verfügbar machen, erschweren es oft ande-

ren Ländern zu folgen. Teststrategien, wie sie gerade für REACH (*REgistration, Authorization and restriction of CHemicals*) entwickelt wurden, verlangen ein Verständnis und eine Auseinandersetzung mit den Details, bevor sie international harmonisierte Ansätze beeinflussen können. Diese Strategien wurden angesichts von 30.000 Altchemikalien, die getestet werden sollen, entwickelt, was ein weltweit einzigartiges Programm darstellt, das Substanzen betrifft, die bereits über 25 Jahre auf dem Markt sind. Die vergleichsweise kleinen Programme für Chemikalien mit hohem Produktionsvolumen außerhalb Europas fordern deutlich weniger neue Tests. In diesen Fällen besteht weniger Notwendigkeit für eine Harmonisierung für diese Altchemikalien. Es wird jedoch oft übersehen, dass REACH auch auf alle Neuchemikalien angewandt werden wird. Um die gegenseitige Akzeptanz von Daten (MAD) beizubehalten, wird es wichtig sein, auch eine internationale Akzeptanz der Teststrategien zu erzielen, wenn ihr Einsparungspotenzial an Tieren und Kosten auch für Neuchemikalien genutzt werden soll. Andernfalls werden die global agierenden Chemiefirmen weiter routinemäßig die gegenwärtig international harmonisierten Ansätze wählen. Dies ist sicher nicht im Geist von REACH.

Durch die Vorbereitungen zur Implementierung von REACH fand über die letzten zwei Jahre ein sehr wichtiger Prozess statt, der starken Einfluss auf die

Verwendung von Alternativmethoden in Europa und möglicherweise darüber hinaus haben wird: Unter Beteiligung von mehr als 200 Experten von regulatorischen Behörden, Industrie, Europäischer Kommission, Forschung und Tierschutz wurden Teststrategien entwickelt, wie die für REACH nötigen Informationen für eine gegebene Chemikalie erbracht werden können. Der Hintergrund dazu ist, dass REACH alle Quellen für Informationen nutzen möchte, d.h. existierende Tierdaten (auch von nicht-GLP- und nicht-Guideline-Studien) und Humandaten, Struktur-basierte Ansätze („*read-across*“, Gruppierung von Chemikalien, „*rule-based systems*“, (Q)SAR), *in vitro* Tests (validierte ebenso wie andere geeignete („*suitable*“) Methoden), bevor Tierversuche in Angriff genommen werden. Die Entwicklung dieser Richtlinien wurde von ECVAM für die Europäische Kommission koordiniert. Der Paradigmenwechsel für die Verwendung von Alternativmethoden erlaubte die Einführung bereits in diesem Konsensus-Prozess, in den alle Fachbehörden („*competent authorities*“) der 27 Mitgliedsstaaten einbezogen waren, von einer Reihe von Methoden, die gerade erst validiert wurden oder sogar erst in den letzten Stadien des Validierungsprozesses stehen. REACH sieht vor, dass sowohl positive als auch negative Testresultate von akzeptierten, validierten Alternativmethoden verwendet werden, erlaubt aber auch, dass positive Klassifizierungen von Substanzen mit geeigneten, nicht-validierten („*suitable*“) Methoden erfolgen. In der Definition von „*suitable*“ verweist die Gesetzgebung auf ECVAM's Kriterien für den Eintritt in die Prävalidierung. Durch die Etablierung eines Referenzlabors CORRELATE und die Anpassung seiner INVITTOX-Protokolle unterstützt ECVAM die Definition und Verwendung solcher Methoden. REACH sieht außerdem verschiedene Mechanismen vor, um schnell technischen Fortschritt bezüglich der Verfügbarkeit von neuen Alternativmethoden zu berücksichtigen. Durch den Weltmarkt für Chemikalien wird dies auch Einfluss auf Produzenten außerhalb Europas haben und eine Dynamik für die Einführung ähnlicher Ansätze in anderen Teilen der Welt bewirken.

Deshalb ist Ausbildung, um die neuen Ansätze in die Praxis umzusetzen, nicht nur bei den Beteiligten in Europa, sondern auch bei den globalen Stakeholdern notwendig. Dies bedeutet nicht nur, die neuen Teststrategien und ihre Elemente zur OECD-Akzeptanz zu führen, sondern auch international zu verbreiten, wie und warum Chemikalien in Europa in Zukunft anders bewertet werden. Der erste Schritt ist hier die Verfügbarkeit von Prüfrichtlinien und detaillierten Protokollen und dem entsprechenden Training. Die INVITTOX-Protokolle der ECVAM-Datenbank für Alternativmethoden (*DataBase for ALternative Methods*, DB-ALM) kann hier wichtig werden. Der Datensektor INVITTOX wird im Rahmen der Europäischen Chemikalienpolitik REACH genutzt werden, um die Verwendung von adäquat dokumentierten, geeigneten („suitable“) Methoden zu gewährleisten. Darüber hinaus müssen neue Mittel wie *e-learning* erprobt werden, um den Transfer von neuen Methoden in neue Laboratorien zu ermöglichen.

Das Netzwerk von Validierungseinrichtungen wird entscheidend sein, um die Verbreitung mit der notwendigen Evaluierung zu ergänzen, die Vertrauen in die neuen Methoden schafft. Da viele der neuen Teststrategien mehr als eine reine Testbatterie sind und deshalb mehr als die Summe ihrer Komponenten, wird es wichtig sein, die Prinzipien der Validierung von Teststrategien zu entwickeln, um Regulatoren weltweit von ihrer Machbarkeit, Verlässlichkeit und Relevanz zu überzeugen. Bisher fehlen solche Richtlinien für diese spezifischen Fragen in OECD GD34, und dies wird speziell entwickelt werden müssen.

Hypothese 11: Globalisierung von Alternativmethoden erfolgt gerade jetzt, weil verschiedene Antriebskräfte synchron wirksam werden

Sicher ist Globalisierung ein kontinuierlicher Prozess – sie ist ein allgemeines Phänomen. Die Globalisierung der Welt hat sich über die letzten beiden Jahrzehnte beschleunigt. Wie kommt es, dass das Gebiet der Alternativmethoden erst jetzt daran größeren Anteil nimmt?

Thomas L. Friedman (Friedman, 2006) hat aufgezeigt, dass gesellschaftliche Veränderungen nicht linear, sondern inkrementell stattfinden, wenn mehrere begünstigende Faktoren zusammenkommen. Dasselbe kann auf Alternativmethoden angewandt werden:

- Die Biotechnologie-Revolution hat uns die technologischen Mittel gegeben.
- Der grundsätzliche Beweis (*proof of principle*) der ersten erfolgreich akzeptierten Methoden zeigt die Machbarkeit.
- Druck durch Gesetzgebung fördert die weitere Entwicklung.
- Globale Industrien suchen internationale Harmonisierung der Sicherheitsstandards.
- Neue Technologien in der Wirkstoffsuche benötigen einen höheren Durchsatz, der mit traditionellen Methoden nicht erreicht werden kann.
- Neue Produkte (z.B. humane rekombinante Proteine und Antikörper, Nanopartikel) verlangen neue Ansätze.
- Die Limitationen der überfälligen Anpassung der Sicherheitsprüfung werden zunehmend wahrgenommen (z.B. die hohe Versagerrate von Substanzen, die in klinische Prüfungen gehen; die hohen falsch-positiven Raten von Ansätzen, die dem Vorsorgeprinzip folgen).
- Neue geographische Regionen werden in die Entwicklung von Ersatzmethoden involviert und bringen Ideen und neue Techniken.

Die Konvergenz dieser Antriebskräfte verlangt nach einer neuen Plattform, die mehr die horizontalen Aktivitäten betont, und verlangt deshalb nach der Entwicklung einer Internationalen Validierungseinrichtung. Um diese Einrichtung effizient zu machen, muss sie neue Technologien und Alternativmethoden mit den bereits existierenden international akzeptierten Testmethoden und Vorschriften kombinieren. Die zentrale internationale Organisation mit einem ausdrücklichen Bekenntnis zu Alternativmethoden scheint die OECD zu sein. Um die internationale Akzeptanz von Alternativmethoden und ihre Validierung zu beschleunigen, ist es von enormer Bedeutung, dass internationale Zu-

sammenarbeit breit verstärkt wird und dass die Etablierung einer internationalen Validierungseinrichtung gut verankert ist, sowohl in der Alternativbewegung als auch in der bestehenden internationalen Gemeinschaft der Regulatoren. Um wieder einmal Victor Hugo zu zitieren „Nichts ist so stark wie eine Idee, deren Zeit gekommen ist“. Dieses Mal scheint es eine globale Idee zu sein.

Literatur

Literaturverzeichnis siehe “References” Seite 261

Danksagung

Die ständige Diskussion mit unseren Kollegen innerhalb und außerhalb von ECVAM, die einige Ideen in diesem Artikel geformt hat, wird dankbar anerkannt. Besonders wollen wir Annett Janusch-Roi und Valerie Zuang für Beiträge zu Text und Abbildungen danken.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Thomas Hartung
IHCP-ECVAM
EU Joint Research Centre
Via E. Fermi 1
21020 Ispra
Italien
E-Mail: thomas.hartung@ec.europa.eu