

Animal Welfare Report 2015

Verband der forschenden
pharmazeutischen Firmen
der Schweiz



Die forschende Pharmaindustrie setzt sich dafür ein, neue Therapien und Medikamente für Patientinnen und Patienten zu finden. Im Verband der forschenden pharmazeutischen Firmen der Schweiz (Interpharma) hat sie sich zusammengeschlossen, um die gemeinsamen Interessen zu vertreten.

Interpharma arbeitet eng mit allen Beteiligten im Gesundheitswesen und den Interessenvertretungen der Pharmabranche im In- und Ausland zusammen. Wir informieren über die Belange, die für die Branche von Bedeutung sind, über den Pharmamarkt Schweiz, das Gesundheitswesen und die biomedizinische Forschung.

Impressum

5. Auflage, herausgegeben 2015 von

Interpharma

Verband der forschenden pharmazeutischen
Firmen der Schweiz
Petersgraben 35
Postfach
4009 Basel
Telefon +41 (0)61 264 34 00
E-Mail info@interpharma.ch

Redaktionsteam Interpharma:
Sara Käch, Carolin Lorber

Disponible en traduction française
Available in English

© Interpharma, 2015 Basel
Abdruck mit Quellenangabe erwünscht



Eric Cornut
Chief Ethics, Compliance and
Policy Officer, Novartis*

Vorwort

Vor fünf Jahren wurde die Tierschutzcharta von Interpharma ins Leben gerufen. Mit der Charta unterstreichen wir – die mehrheitlich in der Schweiz forschenden Pharmaunternehmen –, dass wir unserer ethischen Verpflichtung bei Tierversuchen nachkommen wollen. Wir verpflichten uns, die Bedingungen bei Tierversuchen und den Schutz der Labortiere weiter zu verbessern, möglichst viele Tierversuche zu ersetzen, die Zahl der Versuchstiere möglichst gering zu halten und deren Belastung zu verringern.

Wir setzen uns für die Verbesserung der Lebensqualität von Mensch und Tier ein, indem wir wirksamere Medikamente und genauere Diagnosemethoden entwickeln. Dabei achten wir auf hohe Qualität und setzen die fortschrittlichsten Technologien und Methoden ein.

Ein unverzichtbarer Teil in der Entwicklung und der Prüfung neuer Behandlungen ist die Forschung am Tier. Der angemessene Einsatz von Labortieren gewährt wichtige Einblicke in die Entstehung und die Mechanismen von schweren Krankheiten und stellt sicher, dass Arzneimittel sicher, wirksam und verträglich sind. Ohne dieses wichtige Fundament von Forschung und Entwicklung würde ein Grossteil der Arzneimittel und Behandlungen fehlen, von denen Gesellschaft und Patienten heute profitieren.

Wir sind uns bewusst, dass uns der Einsatz von Tieren in der Forschung gesetzlich und ethisch zur Anwendung höchster Standards verpflichtet, und nehmen unsere Verantwortung wahr. Einerseits unterstützen wir in unseren Unternehmen Projekte, die das Tierwohl über die gesetzlichen Anforderungen hinaus konkret verbessern. Andererseits pflegen wir einen stetigen Austausch mit Vertretern aus Akademie, Politik, Behörden und Tierschutzorganisationen und tragen zum Dialog mit der Öffentlichkeit bei. Der vorliegende Jahresbericht ist der fünfte seit der Unterzeichnung der Charta. Er dokumentiert die vielfältigen und kontinuierlichen Aktivitäten der Pharmaindustrie, um einen verantwortungsvollen Umgang mit Tieren in der Forschung sicherzustellen.

* Novartis feiert 2015 das 10-jährige Jubiläum ihrer globalen Animal Welfare Policy. Darin werden Tierschutzstandards und der ethisch verantwortungsvolle Umgang mit Labortieren festgelegt, die weltweit bei Novartis zum Einsatz kommen. Das 3R-Konzept (Reduction/Reduzierung, Refinement/Verbesserung und Replacement/Ersatz von Tierstudien), gut ausgebildetes Personal und das Einhalten von gesetzlichen Richtlinien bilden die Basis. Die Novartis Animal Welfare Organization mit ihren über 20 Animal Welfare Officers implementiert die Novartis-Richtlinien auf nationaler und internationaler Ebene und überwacht deren Umsetzung intern und bei externen Geschäftspartnern.

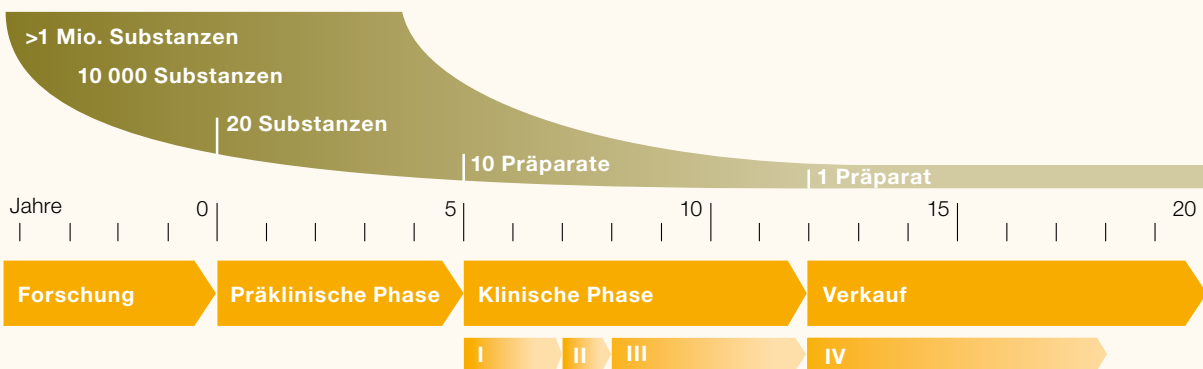
Der lange Weg zu einem neuen Medikament

Auf dem langen Weg zu neuen Medikamenten zum Wohl der Patientinnen und Patienten sind in vielen Fällen auch Versuche an und mit Tieren unerlässlich.* Auch modernste Technologien vermögen lebende Organismen in ihrer Gesamtheit und das Zusammenspiel von Organen und Organsystemen noch nicht genügend abzubilden. Um Krankheitsmechanismen zu verstehen und neue Behandlungen zu entwickeln und zu prüfen, ist die Forschung am Tier derzeit noch unverzichtbar.

Bei der Arzneimittelentwicklung ist der Tierversuch stets letzter Schritt, den ein Arzneimittelkandidat nimmt. Vorab liegt ein langer Weg tierfreier Experimente. Nur solche Arzneimittelkandidaten, die in diesen Experimenten besonders gute Ergebnisse bringen, werden dann gemäss den gesetzlichen Vorgaben auf Wirksamkeit und Sicherheit im Tier getestet. Die Übersicht zeigt den langen Weg zur Findung eines neuen Medikamentes und den gezielten Einsatz von Tieren in der Forschung in den verschiedenen (prä-)klinischen Entwicklungsphasen. ■

* Im Zusammenhang mit der Zulassung von Arzneimitteln und der Bewertung von chemischen Risiken ist der Tierversuch zur Beurteilung möglicher Gesundheitsrisiken für Menschen und Tiere im Rahmen internationaler standardisierter Prüfanforderungen häufig vorgeschrieben (vgl. ICH-Guidelines; International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use). Diese Richtlinien gelten sowohl für die Schweiz als auch für Europa, die USA und Japan.

Der Werdegang eines Medikamentes und der Einsatz von Tieren in der Forschung



Präklinische Phase

Chemische und biologische Forschung

- Wirkstoffsynthese
- Gezielter Wirkungsnachweis in biochemischen Experimenten und in Zellsystemen
- Wirksamkeitsbeweis positiv getesteter Medikamente im Tiermodell
- Untersuchung von Pharmakologie (Wissenschaft der Wechselwirkung zwischen Stoffen und Lebewesen) und Pharmakokinetik (Gesamtheit aller Prozesse, denen ein Arzneistoff im Körper unterliegt, wie Aufnahme, Verteilung, Abbau und Ausscheidung) am Tier.

Vorklinische Entwicklung

- Verträglichkeitsprüfung am Tier
- Teratologie (Ausschluss von Missbildungen bei Föten am Tier)
- Wirkstoffherstellung
- Entwicklung geeigneter Darreichungsformen

Klinische Phase I

- Sicherheit und Tolerabilität am Menschen
- Untersuchung von Pharmakologie und Pharmakokinetik am Menschen (Wirkstoffeffekte)
- Wirkung an gesunden Freiwilligen
- Wirkstoffherstellung in grossen Mengen

Klinische Phase II

- Pharmakologie und Pharmakokinetik an Patienten (chemische Veränderung des Wirkstoffes im Organismus)
- Wirkung an einer kleineren Zahl ausgewählter Patienten
- Fertilität (Wirkung auf Fortpflanzung beim Tier)
- Verträglichkeit über 6, 12 und mehr Monate am Tier

Klinische Phase III

- Wirkung an einer grösseren Zahl Patienten unter praxisnahen Bedingungen
- Ausschluss einer krebserzeugenden Wirkung nach Langzeitanwendung beim Tier
- Markteinführungsparameter
- Entwicklung der endgültigen Darreichungsformen
- Wirkstoffproduktion für die Einführung

Klinische Phase IV

- Nach der Einführung des Medikamentes: nach Bedarf weitere, gezielte klinische Prüfungen
- Überwachung des Medikamentes in der medizinischen Praxis
- Erfassung und Auswertung von Nebenwirkungen

Artikel 1 «Wir verpflichten uns, die Tierschutzprinzipien gemäss 3R*, Reduction (Reduzierung), Refinement (Verbesserung) und Replacement (Ersatz von Tierstudien), anzuwenden und aktiv zu fördern – insbesondere im Hinblick auf die Entwicklung und den Einsatz von Methoden und Techniken, um Tierversuche weiter zu ersetzen, die erforderliche Zahl der Tiere zu reduzieren oder die Belastung der Labortiere vor, während und nach dem Einsatz auf ein Minimum zu beschränken.»

Das 3R-Konzept wurde 1959 von Russell und Burch entwickelt.
www.forschung3r.ch
www.nc3rs.org.uk

3R-Förderungsprojekte und -programme

Stiftung Forschung 3R

Die Stiftung unterstützt die Forschung für bessere Methoden oder Alternativen zu Tierversuchen seit 1987 und wurde von Beginn an durch den Bund und Interpharma finanziert. Sie wird durch einen unabhängigen Stiftungsrat geleitet. In den letzten 28 Jahren hat die Stiftung rund 138 Forschungsprojekte aus rund 450 Beitragsgesuchen mit einem Betrag von insgesamt rund 18 Mio. Franken unterstützt. Diese Projekte sind von einem hoch qualifizierten Expertengremium beurteilt und begleitet worden. Ein wichtiger Indikator für die erfolgreiche Tätigkeit der Stiftung – und die damit einhergehende erhöhte Sensibilität für die Forschung an Alternativmethoden – ist, dass die Zahl an qualitativ guten Projekten, die heute jährlich eingereicht werden, in den letzten Jahren stetig gestiegen ist. Auf der Website der Stiftung sind alle geförderten Projekte aufgelistet und detailliert beschrieben.

NC3Rs «CRACK IT»

NC3Rs (National Centre for the Replacement, Refinement & Reduction of Animals in Research) ist eine unabhängige und vollständig von der Regierung Grossbritanniens finanzierte Organisation, die wissenschaftliche Aktivitäten rund um die 3R fördert. Unter dem Dach des «CRACK-IT»-Programms geht die Organisation wissenschaftliche Herausforderungen an. Forscher aus der Industrie veröffentlichen auf der NC3Rs-Homepage einen Aufruf z.B. für eine neue Alternativmethode. Daraufhin können sich akademische Gruppen, die sich mit dieser wissenschaftlichen Frage auseinandersetzen, um die Forschungsfinanzierung beim NC3Rs bewerben.

Eines der Projekte, das von Interpharma-Mitgliedsfirmen unterstützt wird, beschäftigt sich mit der Aufdeckung und Untersuchung von Nierentoxizität durch Zellmodelle. Das Modell konzentriert sich auf die Replikation der zellulären Architektur des Nierentubulus, da dies eine wichtige Stelle potenzieller arzneimittelinduzierter Nierentoxizität darstellt. Somit können toxische Wirkungen frühzeitig in der Arzneimittelentwicklung identifiziert werden.

IMI – Innovative Medicines Initiative

Die Initiative stellt die weltweit grösste Public-private Partnership im Lifesciences-Bereich dar. Sie verfolgt das Ziel, die nächste Generation von Impfstoffen, Medikamenten und Behandlungen zu entwickeln. Zusammen mit Unternehmen, Universitäten, öffentlichen Labors, innovativen kleinen und mittleren Unternehmen (KMUs), Patientengruppen und Regierungsbehörden sollen neue Therapien gefunden und die Zukunft der internationalen Wettbewerbsfähigkeit der europäischen Pharmaindustrie gesichert werden. IMI 1 wurde mit einem Budget von 2 Mrd. Euro für den Zeitraum von 2008 bis 2017 errichtet. IMI 2, welche von 2014 bis 2024 läuft, wird mit einem noch grösseren Budget von 3.276 Mrd. Euro ausgestattet. Die EU wird 1.638 Mrd. Euro aus dem EU-Rahmenprogramm für Forschung und Innovation «Horizon 2020» beisteuern. EFPIA, der europäische Dachverband der pharmazeutischen Industrie, hat sich im Umfang von 1.425 Mrd. Euro in Form von Sachleistungen verpflichtet.

Bei der Auswahl der Themen der IMI-Arbeitsprogramme sind 3R-Aspekte in die Planung eingeflossen. Beispielhaft kann hier das **eToX-Projekt** genannt werden. Hierbei werden innovative Methoden und Strategien sowie neuartige Software Tools entwickelt, um mögliche Toxizitäten für neue Arzneimittelkandidaten besser vorhersagen zu können. Es müssten folglich tierexperimentelle Untersuchungen nur bei optimierten Substanzen durchgeführt werden, was die Zahl der in präklinischen Studien benötigten Versuchstiere insgesamt senken kann. Das Projekt wurde mit einem Gesamtbudget von 18.7 Mio. Euro ausgestattet und läuft noch bis 2017.

Ein anderes Beispiel stellt das **StemBANCC-Projekt** dar. Es hat die Gewinnung und Charakterisierung von 1500 hochwertigen humanen induzierten pluripotenten Stammzelllinien (iPS-Zellen) aus 500 Patienten als Forschungsinstrument für die Wirkstoffentdeckung zum Ziel. Die iPS-Zellen werden verwendet, um humane Krankheitsmodelle *in vitro* zu entwickeln und um die Wirkstoffentwicklung in der Frühphase voranzubringen. Es können zudem für toxikologische Tests Leber-,

3R-Preise und Arbeitsgruppen

Herz-, Nerven- und Nierenzellen geschaffen werden. Die Zelllinien tragen dazu bei, den Prozess der Wirkstoffentwicklung zu verbessern und zu beschleunigen und die Toxizitätsuntersuchungen bei Tieren zu reduzieren. Bis jetzt konnten je 50 Patienten für Patientenkohorten rekrutiert werden für Krankheitsbilder wie Alzheimer, Neuropathie, Diabetes, Parkinson, Migräne und bipolare Störungen. Das Projektbudget umfasst 55.6 Mio. Euro und läuft bis 2017.

Private Unterbringung von Laborhunden

Eine unserer Mitgliedsfirmen führte 2015 ein Programm zur privaten Anschlussunterbringung von Laborhunden ein. Dadurch können die Hunde ab einem bestimmten Alter nach ihrer Zeit im Unternehmen ihren Lebensabend in einer Familie verbringen. Voraussetzungen für die private Unterbringung von Labortieren sind die sorgfältige Auswahl der Tiere im Hinblick auf deren Gesundheitszustand und Verhaltensweisen sowie die sorgfältige Auswahl der neuen Tierhalter.

Interne Awards

In einigen Mitgliedsfirmen werden regelmässig interne nationale und internationale 3R-Preise vergeben. Die Forschenden aus den verschiedenen Abteilungen haben die Möglichkeit, ihre Tätigkeiten und Entwicklungen einzugeben. In den letzten Jahren ist das Interesse, an den 3R-Preisverleihungen mitzumachen, stetig gestiegen. So konnte eine Mitgliedsfirma einen Anstieg der eingereichten Projekte um 30 Prozent verbuchen.

Neben den regelmässigen 3R-Preisverleihungen, die in den Mitgliedsfirmen stattfinden, gibt es bei einer Mitgliedsfirma seit einigen Jahren auch eine bereichsübergreifende Arbeitsgruppe sowie eine lokale abteilungsübergreifende 3R-Arbeitsgruppe.



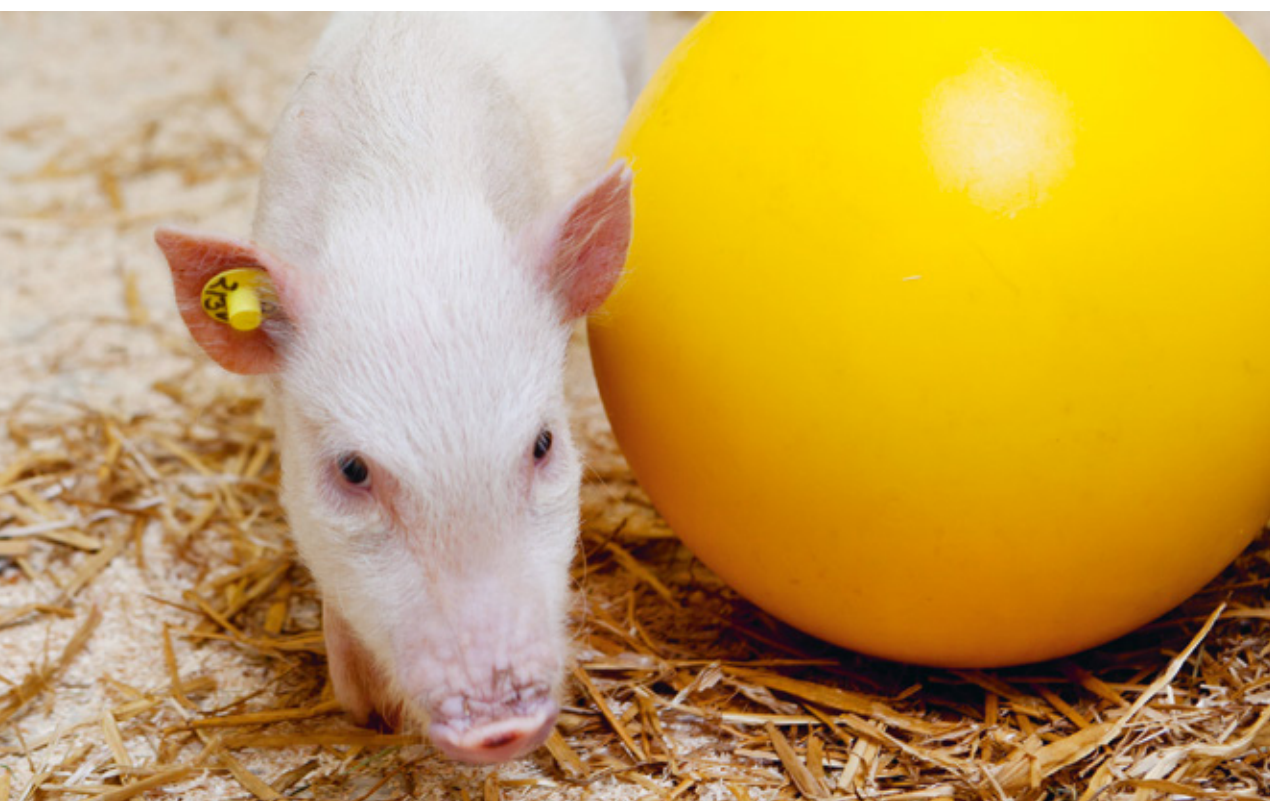
Beispiele für interne 3R-Preise

Kategorie Refinement: ein neues Hundemodell für die nicht invasive Gewinnung von Galle

In-vivo-Modelle für die Metabolitenbestimmung spielen eine wichtige Rolle, weil sie ein übersichtliches Bild vom gesamten metabolischen Schicksal vermitteln und Aufschlüsse über das Ausmass der direkten Elimination der unveränderten Substanz liefern. In diesem Zusammenhang wurde ein nicht invasives Hundemodell für die Gallegewinnung erstellt, um Metabolisierungsdaten für potenzielle Arzneimittelkandidaten bereits in der Frühphase der Wirkstoffentwicklung zu erhalten. Das bislang für die Gallegewinnung bei Hunden angewandte Verfahren beinhaltet die invasive Gallengangskatheterisierung, die mit einem Infektionsrisiko und einer längeren Erholungszeit von fünf Wochen verbunden ist. Das neue Modell bedient sich einer im Handel erhältlichen Vorrichtung, die beim Menschen zur nicht invasiven Gewinnung von Material aus dem oberen Magendarmtrakt verwendet wird. Mit diesem Modell könnte der Bauchwandschnitt durch ein nicht invasives Verfahren ersetzt werden, das nicht mit Schmerzen und Erholungszeiten verbunden ist.

Kategorie Replacement: humane Hautmodelle für die Impfstoffforschung

Humane Hautäquivalente und -explantate stellen für die Untersuchung von Hautinfektionen und die Aufklärung der Wirkungsweise von Impfstoffformulierungen eine echte Alternative zu Tiermodellen dar. Während Hautäquivalente leicht ausgedehnten Manipulationen unterzogen werden können, sind Hautexplantate eher ein reales Abbild der menschlichen Haut. Die Entwicklung der Hautäquivalente erfolgt unter Verwendung primärer oder immortalisierter humaner Keratinozyten, die an einer Luft-Flüssigkeit-Grenzfläche auf einer mit Fibroblasten besäten Typ-I-Kollagenmatrix kultiviert wurden. Histologie und Immunfluoreszenzfärbung für die Marker der Hautzellendifferenzierung ergaben, dass die Keratinozyten nach mehrtägigem Wachstum vollständig differenziert waren. Die Merkmale erschienen vergleichbar mit denjenigen, die bei im Rahmen operativer Verfahren entnommenen humanen Hautexplantaten festgestellt worden waren. Die Modelle könnten erfolgreich zur Untersuchung der Wirt-Erreger-Interaktion während der *Staphylococcus-aureus*-Infektion verwendet werden. ■





Werner Scheuer

Werner Scheuer wurde der Forschungspreis des Landes Rheinland-Pfalz 2014 zur Entwicklung von Alternativen zu Tierversuchen verliehen. Dem Krebsforscher und Biochemiker vom Gesundheitsunternehmen Roche ist es gelungen, eine Methode zu entwickeln, bei der das Tumorwachstum zu verschiedenen Zeitpunkten mit lichterzeugenden Wirkstoffen in Verbindung mit einer 3-D-Untersuchung gemessen werden kann.

Sie wurden mit dem Forschungspreis des Landes Rheinland-Pfalz 2014 zur Entwicklung von Alternativen zu Tierversuchen ausgezeichnet. Welchen Ansatz verfolgen Sie in Ihrer Forschung?

Ziel unserer Forschung war es, 1. die Verteilung eines Wirkstoffes im lebenden Tier (Biodistribution), 2. die Anreicherung eines Wirkstoffes im Tumor und 3. die antitumorale Effektivität simultan über die Zeit zu bestimmen. Dazu bedienen wir uns der Kombination verschiedener Methoden und Techniken.

Welche Methoden sind das und was leisten diese im Detail?

Die Bestimmung der antitumoralen Wirksamkeit gelingt durch die Verwendung von Tumorzellen, die mit dem Enzym Luciferase markiert wurden. Diese Zellen leuchten im Tier nur dann, wenn sie leben bzw. sich teilen, und somit kann das Wachstum des Tumors und die Metastasierung in andere Organe über eine Biolumineszenzmessung exakt verfolgt werden. Durch eine geeignete Modifikation der Luciferase ist es möglich, den Wirkeffekt auf die Tumorzellen detaillierter zu beschreiben. So können wir nun bestimmen, ob die zu untersuchenden Substanzen den Zelltod induzieren (Apoptose) oder die Aktivität von Kinasen blockieren. Die therapeutischen Wirkstoffe kann man in einfacher Weise mit einem Fluoreszenzfarbstoff markieren. Nach der Applikation kann man nun durch eine Fluoreszenzmessung die Verteilung im lebenden Tier, die Anreicherung im Tumor und durch eine gleichzeitige Biolumineszenzmessung die Effektivität des Wirkstoffs bestimmen. Darüber hinaus können die Blutspiegel der fluoreszenz markierten Wirksubstanz über eine Fluoreszenzmessung am Auge der Maus zu beliebigen

Zeiten bestimmt werden und damit sind keine Blutabnahmen mehr erforderlich. Diese gleichzeitige Bestimmung der Pharmakokinetik, der Biodistribution und der Pharmakodynamik im lebenden Tier über den Untersuchungszeitraum ermöglicht es nun, die für eine anti tumorale Wirkung optimale Dosierung des Wirkstoffes zu bestimmen.

«Die Technik der dreidimensionalen Fluoreszenzhistologie gewährleistet es, neue Wirkstoffe auf ihren Effekt hinsichtlich der Gefäßversorgung in einem Tumor detailliert zu beschreiben.»

Darüber hinaus haben wir eine Methode entwickelt, die es erlaubt, die Gefäßstruktur in einem Tumor exakt zu beschreiben. Im Gegensatz zur klassischen Immunhistochemie, wo arbeitsintensives und zeitaufwendiges manuelles Schneiden des Tumors notwendig ist, ermöglicht das neue Verfahren, optische Schnittbilder des Tumors zu gewinnen, ohne zu schneiden. Hierzu bedient sich die Methode eines speziellen Beleuchtungsverfahrens, welches eine einzelne hauchdünne Ebene des Tumors seitlich mithilfe von zwei sehr dünnen Laserlichtblättern ausleuchtet, die gegenüberliegend angeordnet sind. Das hierbei von Tumorgewebe, farbstoffmarkierten Blutgefäßen, Zelltypen und Wirkstoffen ausgestrahlte Fluoreszenzlicht wird von einer speziellen Kamera detektiert. Auf diese Weise wird der gesamte Tumor Schicht für Schicht mit Laserlicht angestrahlt und die in der jeweiligen Ebene erzeugten Fluoreszenzsignale aufgenommen. Das Scannen eines 5 mm



Stefan Weigt

grossen Tumors dauert deutlich weniger als eine halbe Stunde – ein extremer Vorteil, wenn es darum geht, den besten antiangiogenen Wirkstoff aus einer Reihe von Kandidaten herauszufiltern. Die auf diese Weise angefertigten optischen Schnittbilder (500 bis 1000 einzelne Schnittbilder) lassen sich mithilfe einer Visualisierungssoftware automatisch zu einem dreidimensionalen Bild zusammensetzen. Diese Technik und insbesondere die von uns erstellte Rekonstruktionssoftware erlauben es, in bisher nie beschriebener Weise unterschiedliche Gefässparameter in Tumoren und auch die Penetration von Antikörpern vom Gefässsystem in das Tumorgewebe zu quantifizieren.

Was sind die Vorteile der neuen Methode und welchen Einfluss hat sie auf die Tierzahlen?

Die Kombination von Biolumineszenz (Bestimmung des Tumorstadiums, der Metastasierung und der Wirksamkeit eines Therapeutikums) und Fluoreszenz (Nachweis der Verteilung eines therapeutischen Wirkstoffes im Tier und dessen Gehalt im Blut) erlaubt es, wichtige Merkmale eines Wirkstoffes (Pharmakokinetik und Pharmakodynamik) gleichzeitig über die gesamte Versuchsdauer nicht-invasiv zu bestimmen. Die Technik der dreidimensionalen Fluoreszenzhistologie gewährleistet es, neue Wirkstoffe auf ihren Effekt hinsichtlich der Gefässversorgung in einem Tumor detailliert zu beschreiben.

Diese beschriebenen Verfahren der *In-vivo*- und *Ex-vivo*-Bildgebung erlauben es, neue Wirkstoffe auf ihren Effekt hinsichtlich des Wachstums des Primärtumors, der Metastasierung und der Ausbildung der Tumorgefässe detailliert zu untersuchen. Zusätzlich zu der Reduzierung der Versuchstieranzahl gelingt es, präzisere Ergebnisse zu generieren, und vermeidbare Wiederholungsversuche werden vermindert. ■

Stefan Weigt wurde mit dem Hessischen Tierschutzforschungspreis 2014 ausgezeichnet. Der Toxikologe beim Darmstädter Pharma-, Chemie- und Life-Sciences-Unternehmen Merck hat eine *In-vitro*-Alternativmethode mit Fischeiern entwickelt, die erstmals alle zentralen Kriterien für die Testung auf Entwicklungstoxizität erfüllt.

Sie wurden mit dem Hessischen Tierschutzforschungspreis 2014 ausgezeichnet. Womit beschäftigen Sie sich in Ihrer Forschung?

In meiner Forschung am Zebrafischembryo habe ich mich mit einem Test beschäftigt, mit dem untersucht werden kann, ob eine Substanz das Potenzial hat, einen sich entwickelnden Embryo zu schädigen und zu Missbildungen zu führen (Entwicklungstoxizität). Der Schwerpunkt meiner Arbeit lag auf dem Aspekt der metabolischen Aktivierung. Es gibt Substanzen, die selbst kein oder nur ein geringes entwicklungstoxisches Potenzial haben, aber deren Abbauprodukte den Embryo schädigen.

Solche Substanzen, die ihre fruchtschädigende Wirkung erst durch Modifikation oder Verstoffwechslung – man spricht hier auch von metabolischer Aktivierung – entfalten, bezeichnet man als Proteratogene. Bis vor einigen Jahren war man noch davon ausgegangen, dass man im Zebrafischembryotest solche Proteratogene nur dann erfolgreich aktivieren bzw. testen kann, wenn man isolierte Bestandteile aus Rattenlebern, sogenannte Mikrosomen, mit ins Reagenzglas gibt. Im Rahmen meiner Forschungen konnte aber schliesslich gezeigt werden, dass Zebrafischembryonen zu metabolischer Aktivierung in der Lage sind und dass Substanzen, die erst nach Verstoffwechslung bzw. Aktivierung eine entwicklungsschädigende Wirkung hervorrufen, im Zebrafischembryo erfolgreich getestet werden können.

Mit der neuen Methode können Sie *in vitro* an Fischembryonen den Einfluss von Wirkstoffen auf die Entwicklung testen. Wie funktioniert das?

Die zu testende Substanz wird unmittelbar nach der Befruchtung zu den befruchteten Eiern dazugegeben. Als Medium wird hierbei ein spezieller Puffer verwendet, um einen physiologischen pH-Wert zu gewährleisten. Das ist deshalb wichtig, weil reaktive Abbauprodukte unter Umständen eine pH-Wert-abhängige Haltbarkeit zeigen. Die Embryonen werden dann über die gesamte Embryonalentwicklung von 3 Tagen exponiert und täglich mit dem Mikroskop auf Überleben und verschiedenste Missbildungen untersucht. Das im Vorgängertest verwendete Rattenlebergewebe brachte gewisse Probleme mit sich: Das Gewebe, und damit auch die Testsubstanz, musste bereits nach einer Stunde wieder aus dem Reaktionsgefäß entfernt werden, weil es sonst auch ohne Zugabe einer Testsubstanz zu Schädigung des Embryos kommt. Es ist so, dass die meisten Missbildungen sehr stark von der Expositionsdauer und/oder dem Expositionszeitpunkt abhängig sind. Mit dem weiterentwickelten Test ohne Rattenlebergewebe ist es nun möglich, die gesamte Embryonalentwicklung abzudecken.

«Der Zebrafischembryotest stellt eine *In-vitro*- oder Alternativmethode dar, die erstmals alle zentralen Kriterien für die Testung auf Entwicklungstoxizität erfüllt.»

Welche Vorteile hat der Einsatz der Methode und welchen Einfluss hat das auf die Tierzahlen?

Die Testung von Wirkstoffen auf mögliche Missbildungen bei Embryonen ist für die Zulassung von Medikamenten und zum Teil auch Chemikalien behördlich vorgeschrieben. Bisher wird die Entwicklungstoxizität in trächtigen Ratten und Kaninchen untersucht, wobei für die Testung einer Substanz jeweils 80 bis 100 Muttertiere pro Spezies und bis zu 600 Kaninchen- bzw.



Zebrafischembryo drei Tage nach Befruchtung

1400 Rattenföten eingesetzt werden müssen. Der Zebrafischembryotest stellt eine *in-vitro*- oder Alternativmethode dar, die erstmals alle zentralen Kriterien für die Testung auf Entwicklungstoxizität erfüllt: Es wird die komplette Embryonalentwicklung abgedeckt – von der befruchteten Eizelle bis zum fertig entwickelten Embryo. Zudem wird eine potenzielle Schädigung durch Abbauprodukte berücksichtigt, ohne dafür Säugetiergewebe einsetzen zu müssen. Es besteht somit auch kein indirekter Tierbedarf durch Organentnahmeversuche. Eine weitere grosse Stärke ist, dass sowohl die Art der Effekte als auch die Konzentrationen, bei denen sie ausgelöst werden, sehr ähnlich zum Menschen sind.

Da die Methode zurzeit noch nicht validiert ist, liegt ihr Haupteinsatzgebiet momentan im Screening von Pharmaentwicklungskandidaten, was auch schon zu einer Verringerung von Tierversuchen genutzt werden kann. ■

Artikel 2 «Wir verpflichten uns, eine hohe Qualität und den aktuellen Standard bei der Haltung und Pflege unserer Labortiere sicherzustellen und uns um eine stetige Verbesserung dieser Bedingungen zu bemühen.»

Internationale Richtlinien und Standards

EU-Direktive

Mit der Mitarbeit von Interpharma-Vertretern und Vertretern aus den Mitgliedsfirmen in der EFPIA-Arbeitsgruppe für Tierschutz werden auf europaweiter Ebene Anregungen für hohe Tierschutzstandards eingebracht. Seit 2010 wird diese europäische Gruppe von einer Vertreterin einer Interpharma-Mitgliedsfirma geleitet. Eine Hauptaufgabe der Gruppe ist die aktive Mitarbeit bei der Umsetzung und Implementierung der EU-Tierversuchsrichtlinie 2010/63 in den 28 Mitgliedsstaaten der Europäischen Union.

Zudem tritt die Gruppe für einen offenen Austausch und eine gute Zusammenarbeit mit anderen Organisationen ein, die sich für die Forschung im Bereich 3R einsetzen. Die EFPIA-Arbeitsgruppe setzt sich aus Experten in den Bereichen Toxikologie, Pharmakologie, Ethik, Public Affairs und Tierschutz, aber auch aus Beobachtern aus dem universitären und dem behördlichen Umfeld zusammen.

ICH

(The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use)

Dieses Projekt bringt Regulierungsbehörden von Europa, Japan und den Vereinigten Staaten und Experten aus der pharmazeutischen Industrie zusammen, um wissenschaftliche und technische Aspekte der pharmazeutischen Produktregistrierung zu diskutieren. Zweck der ICH ist es, Tests, die während der Forschung und Entwicklung von neuen Medikamenten zur Anwendung kommen, und technische Richtlinien und Anforderungen für die Produktregistrierung zu harmonisieren. Diese Vereinheitlichung soll zu einer wirtschaftlicheren Nutzung von Mensch, Tier und materiellen Ressourcen und zur Beseitigung von unnötigen Verzögerungen in der globalen Entwicklung und Verfügbarkeit neuer Medikamente führen. Gleichzeitig soll sie als Garantie für Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit fungieren.

Der Harmonisierungsprozess ist komplex und kann mehrere Jahre dauern. Er bezieht sich auf die Bereiche Qualität, Sicherheit (hier sind die Tierversuche verortet), Wirksamkeit und multidisziplinäre Bereiche. Das ICH-Steuerungskomitee trifft sich alle zwei Jahre für eine Woche; es nehmen 10–15 Arbeitsgruppen mit 200–300 Experten teil. Im Lenkungsausschuss ist der europäische Dachverband der pharmazeutischen Industrie (EFPIA) vertreten. EFPIA ist ein sehr aktiver Partner im Bereich Sicherheitsprüfungen und den Einsatz von Alternativmethoden zu Tierversuchen.

ICH-Steuerungskomitee



Ethische Standards

Eine Vertreterin einer Interpharma-Mitgliedsfirma nimmt ebenfalls einen Sitz in der Ethikgruppe von ICLAS, dem International Committee for Laboratory Animal Science, ein. Mit einem internationalen Netzwerk an Forschern/-innen, Universitäten und Instituten versucht ICLAS weltweit, durch ethische Richtlinien den Standard in der Versuchstierkunde zu verbessern. ■

Artikel 3 «Wir verpflichten uns, die Weiterbildung und Schulung für alle unsere Mitarbeitenden und unsere Partner, die in ihrer Tätigkeit mit Labortieren zu tun haben, weiterzuentwickeln, zu fördern und zu unterstützen.»

IQ Consortium – 3Rs Leadership Group

Verschiedene Mitgliedsunternehmen von Interpharma engagieren sich auch im IQ Consortium (International Consortium for Innovation and Quality) und wirken in der 3Rs Leadership Group mit. Die Gruppe wurde gegründet, um den Austausch und die Verwirklichung von hochqualitativen wissenschaftlichen Praktiken zu fördern. Das Prinzip der 3R soll bei Tierstudien in der Entdeckung und Entwicklung von neuen Arzneimitteln, Impfstoffen, Medizin- und Gesundheitsprodukten für die Anwendung bei Mensch und Tier vorangebracht werden.

Über die European Liaison Working Group der 3Rs Leadership Group des IQ Consortium bestehen offizielle Kontakte zu Interpharma. Diese Teilgruppe fördert den Austausch von 3R-Expertise und die gegenseitige Bereitschaft zum Austausch von 3R-relevantem Wissen sowie die auf gegenseitigem Interesse beruhende Überzeugung, dass in den USA ähnliche Ziele verfolgt werden wie in Europa. Man sucht den internationalen Schulterschluss in Erwartung eines gemeinsamen Mehrwerts.

Beispiele von aktuellen Aktivitäten

- **JAALAS-Spezialausgabe:** Unter der Mitarbeit der 3Rs Leadership Group wurde eine Spezialausgabe zum Thema 3R des JAALAS-Magazins (Journal of the American Association for Laboratory Animal Science) veröffentlicht (Titel: «Global 3Rs Efforts: Making Progress and Gaining Momentum»; März 2015).
- **Globales 3R-Award-Programm:** In Zusammenarbeit mit AAALAC International (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International) wurde ein globales 3R-Award-Programm initiiert. Das Programm richtet sich an Forscher aus Akademie und Industrie. Die Projekte können Änderungen an den bestehenden Forschungstechniken oder innovative Forschungsansätze umfassen, wie z.B. die Verbesserungen gegenüber Ganztiermodellen, gewebebasierte Modelle (Zelllinien, Gewebekulturen), molekulare Techniken, analytische und rechnerische Modelle, Studiendesign oder technische Verfeinerung (Stichprobentechniken, verbesserte Testverfahren) und translationale Medizinanwendungen.
- **3R Webinar:** gemeinsame Organisation mit der NJABR (New Jersey Association of Biomedical Research) von 3R Webinars. Die Webinar-Reihe umfasst in neun Sektionen die Grundprinzipien des 3R und zeigt ihre Bedeutung in Tierstudien bei der Wirkstoffforschung und in der Medikamentenentwicklung auf.

Interne und externe Weiterbildungen

- Bei einer Mitgliedsfirma werden in der Schweiz jedes Jahr 1 bis 2 offiziell anerkannte Weiterbildungstage angeboten, die es tierexperimentell tätigen Personen ermöglichen, ihre gesetzlich vorgeschriebene Weiterbildung zu absolvieren. Ein Teil dieser Veranstaltung umfasst Themen im Bereich der 3R, wie zum Beispiel die Präsentation der Beiträge, die für den 3R-Preis eingereicht wurden. Zu den Referenten zählen auch Vertreter des kantonalen Veterinäramtes, was sicherstellt, dass die Mitarbeiter über den aktuellen Stand der Gesetzgebung sowie über die Anliegen der Tierversuchskommission informiert werden.
- Eine der Mitgliedsfirmen richtete die Jahreshauptversammlung des SVBT (Schweizerischer Verband für Bildung in Tierpflege) aus. Im Anschluss daran waren die Teilnehmenden eingeladen, die Tierhaltungseinrichtungen des gastgebenden Unternehmens zu besichtigen. ■

Artikel 4 «Wir verpflichten uns, unsere Geschäftspartner vertraglich darauf zu verpflichten, unsere hohen Standards zum Schutz der Tiere einzuhalten, wenn sie für uns Tierstudien durchführen oder uns mit Tieren beliefern.»

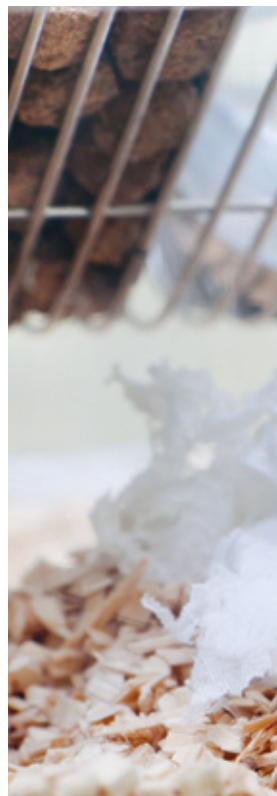
Weltweite Audits von Partner- und Tochterfirmen

Forschungsinstitutionen, welche im Auftrag von Interpharma-Firmen Tierversuche durchführen, sowie Partner- und Tochterfirmen müssen sich verpflichten, die vorgegebenen technischen Vorgaben und ethischen Massstäbe einzuhalten. Die einzelnen Mitgliedsfirmen von Interpharma führen regelmässig Audits bei externen Forschungspartnern auf der ganzen Welt

durch. Diese Audits dienen nicht nur dem Zweck der Angleichung von Standards und der Sicherstellung, dass diese eingehalten werden, sondern sie tragen auch zum Ausbau von Kapazitäten und Expertisen in Märkten bei, in denen die Forschung am Tier gesetzlich nur unzureichend oder gar nicht reguliert ist. ■

Was ist ein Audit?

Ein Audit ist definiert als eine systematische und unabhängige Untersuchung von Daten, Stellungnahmen, Aufzeichnungen, Vorgängen und Leistungen eines Unternehmens zu einem angegebenen Zweck. In einem Auditverfahren sichtet der Auditor das ihm zur Verfügung gestellte Material zur Prüfung, Verifizierung und Auswertung und kommt auf dieser Grundlage zu einer Einschätzung, die in einem Auditbericht niedergelegt wird. Um die Einhaltung der Standards zum Tierschutz weiter sicherzustellen, hat ein Mitgliedsunternehmen regelmässige Besuche der internen Labor- und Tierhaltungseinrichtungen initiiert, ebenso wie häufige informelle Treffen mit Personen, die mit Tierversuchen zu tun haben.



• Unter einem Audit bzw. einer Überprüfung im Zusammenhang mit der Charta für den Tierschutz (Charter on Animal Welfare) sind Verfahrensweisen und/oder (Kontroll) Prozesse zu verstehen, die eingerichtet wurden, um die Einhaltung einer Reihe von Voraussetzungen zu Unterbringung, Pflege und Umgang mit Tieren sicherzustellen, auf die sich die Unterzeichner der Charta verständigt haben. Diese bindenden Auflagen beinhalten als Mindestvoraussetzungen die gesetzlichen Standards zum Tierschutz wie im US-amerikanischen Tierschutzgesetz (US Animal Welfare Act [1966/2007]) niedergelegt, dessen Geltungsbereich auf alle Wirbeltiere ausgeweitet wurde (d.h. AW Act [9 USC §3] und die US Guides for the [1] Care and Use of Laboratory Animals and [2] Agricultural Animals in Agricultural Research and Teaching). Die Einhaltung wird überwacht vom US-amerikanischen Landwirtschaftsministerium USDA (United States Department of Agriculture) und seiner Unterorganisation APHIS (Animal and Plant Health Inspection Service) sowie der Tierschutzbehörde Animal Care Agency (www.nal.usda.gov/awic/legislat/usdaleg1.htm). Interpharma-Audits: In Ländern, in denen die gesetzlichen Bestimmungen über diese Mindestanforderungen hinausgehen, wird der Mindeststandard entsprechend angepasst.

Artikel 5 «Wir verpflichten uns, durch strenge interne Auditingssysteme* die Einhaltung der vereinbarten Standards zum Tierschutz sicherzustellen.»

Strenge interne Audits

Die Mitgliedsfirmen überprüfen in ihren eigenen Forschungsinstitutionen weltweit die Einhaltung definierter Qualitätsstandards jeweils im Rahmen individueller Verfahren. Alle von Firmen geprüften Kriterien sind schriftlich festgehalten und haben globale Gültigkeit.

Weltweiter interner Austausch

Um einen vertieften Einblick in die Standorte Asien und USA zu erhalten, hat eine Interpharma-Mitgliedsfirma ihre Animal Welfare Officers vom Standort Schweiz für einen 6-wöchigen Aufenthalt ins Ausland entsandt. Sie hatten dort die Möglichkeit, Einblick in die Arbeitsweisen der Kolleginnen und Kollegen zu erhalten und gesetzliche Vorgaben und Prozesse näher kennenzulernen. Die jeweiligen Standorte profitieren gegenseitig vom Know-how und von der Expertise der Animal Welfare Officers. ■



Artikel 6 «Wir verpflichten uns zu einem firmenübergreifenden und weltweiten Engagement mit dem Ziel, unsere externen Partner im Hinblick auf die Tierschutzstandards und deren Einhaltung einem Audit zu unterziehen.»

Gemeinsame Audits der Interpharma-Mitgliedsfirmen

Die Audit-Arbeitsgruppe von Interpharma wurde 2010 im Zuge der Etablierung der Animal Welfare Charta geschaffen. Der Grundgedanke dieser Arbeitsgruppe ist, bei Züchterfirmen, von denen die Interpharma-Mitgliedsfirmen Tiere beziehen, gemeinsame Audits vorzunehmen. Dabei dienen diese Audits dem Ziel, eventuelle Mängel im Tierschutzbereich frühzeitig zu entdecken und partnerschaftlich Verbesserungen zu realisieren. Der Austausch soll der optimalen Umsetzung der gesetzlichen Mindestvorgaben dienen und darüber hinausgehende Bemühungen zur Implementierung von 3R verbessern und vereinfachen. Das Ausarbeiten der entsprechenden Checklisten, Positionspapiere und einer gemeinsamen Regelung hat einige Zeit in Anspruch genommen und wurde in den letzten Jahren firmenübergreifend entwickelt. 2014 konnten die ersten Audits im europäischen Ausland erfolgreich durchgeführt werden.

Audits 2015

Im Berichtsjahr wurden insgesamt vier gemeinsame Audits durchgeführt. Zwei Audits erfolgten im europäischen Ausland und zwei zusätzliche bei gemeinsamen Züchtern in den USA. Die Audit-Ergebnisse werden innerhalb der Mitgliedsfirmen gemeinsam genutzt und vertraulich behandelt.

Komplexer Prozess und umfangreiche Checkliste

Ein Audit-Prozess ist sehr komplex und erfordert von allen Seiten fundiertes Detailwissen zu gesetzlichen Regelungen und tierhaltungsspezifischen Anforderungen.

Die nötigen Dokumente zum Ablauf vor Ort und die Checkliste werden im Vorfeld des eigentlichen Audits an den Züchter versandt. Dieser kann bereits vorab einige der Fragen beantworten und Nachweisdokumente vorbereiten. Beim tatsächlichen Audit vor Ort, das in der Regel zwei Tage in Anspruch nimmt, inspiziert das Interpharma-Audit-Komitee (in der Regel Vertreter von zwei bis drei Interpharma-Mitgliedsfirmen) die individuellen Tierhaltungseinrichtungen und trifft die Tierpfleger vor Ort, wie auch die zuständigen Tierärzte. Die gemeinsame Checkliste umfasst rund 200 Fragen zu folgenden Gebieten:

- Länderspezifischer Akkreditierungsstatus durch das jeweilige Veterinäramt
- Qualifikations- und Ausbildungsnachweis der Angestellten
- Art und Weise der Datensammlung
- Details der Tierzucht und Tierhaltung
- Futter- und Wasserversorgung
- Informationen zu Hygiene, Ungezieferbekämpfung, Reinigung der Käfige und Abfallbehandlung
- Richtlinien zu tierärztlicher Pflege, Krankheits- und Quarantänemassnahmen
- Gesundheits- und Sicherheitsprogramme für Angestellte
- Notfall- und Katastrophenplan
- Regelungen zu Versuchstiertransporten und -beschaffung
- Tierartspezifische Anforderungen

Weiteres Vorgehen und Abschluss

Nach dem eigentlichen Audit vor Ort verfasst das Audit-Komitee anschließend einen Audit-Report und listet im CAPA-Plan (Corrective Action, Preventive Action) im Detail mögliche Beanstandungen für die jeweiligen Bereiche auf und bestimmt das weitere Vorgehen. Der Züchter hat dann die Möglichkeit, auf den Report zu reagieren und mögliche Ergänzungen vorzunehmen.

In einer finalen Telefonkonferenz mit Interpharma und dem jeweiligen Züchter werden offene Punkte geklärt und abschließende Massnahmen definiert: zeitlicher Rahmen für korrektive Massnahmen, Definition der Kontaktpersonen, Ausspruch von Empfehlungen, weitere Nacharbeit und möglicher Wiederholungsbesuch.

Der ganze Prozess mit Vor- und Nachbereitung dauert in der Regel etwa drei Monate. Ziel ist es, die Audits bei den jeweiligen Züchtern im Abstand von zwei bis drei Jahren zu wiederholen. ■

Artikel 7 «Wir verpflichten uns, neben regelmässigen behördlichen Inspektionen die Entwicklung externer, unabhängiger Programme zu unterstützen, die unsere Standards und Einrichtungen zum Schutz der Tiere weltweit beurteilen.»

AAALAC International

Die private, nichtstaatliche Organisation fördert mithilfe freiwilliger Bewertungs- und Akkreditierungsprogramme die humane Behandlung von Tieren in der Wissenschaft. Bis jetzt haben sich mehr als 900 Organisationen, Institutionen und Unternehmen in 37 Ländern von AAALAC (Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care) akkreditieren lassen. Auch mehrere Standorte von Interpharma-Mitgliedsfirmen sind AAALAC-zertifiziert und werden durch ein Mitglied in der EFPIA (European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations) im AAALAC Board of Trustees vertreten. Interpharma nimmt seit 2013 ebenfalls im Board of Trustees einen Sitz ein und kann so direkt Einfluss nehmen, um die Förderung von unabhängigen Animal-Welfare-Zertifizierungsprogrammen voranzutreiben. Doch nicht nur unsere Mitgliedsfirmen, sondern vielfach auch deren Partner lassen sich von AAALAC inspizieren und bemühen sich, die verlangten Standards umzusetzen. Dies wiederum bietet eine der Grundlagen für eine gute Zusammenarbeit zwischen den Firmen und für die firmenübergreifende Einhaltung der Tierschutzstandards.

AAALAC Ad-hoc-Consultants

Zusätzlich dazu setzen sich unsere Mitgliedsfirmen mit professionellen Ad-hoc-Consultants ein, Akkreditierungen bei anderen Firmen, Institutionen und Organisationen im Sinne von AAALAC durchzuführen. AAALAC hat mehr als 300 Ad-hoc-Consultants, die Ausschussmitglieder bei Besuchen vor Ort begleiten und dem Ausschuss gegenüber Empfehlungen aussprechen. Viele dieser Consultants können Expertisen vorweisen, die über den Bereich der herkömmlichen Labortierspezies hinausgehen. Andere wiederum haben Kompetenzen in einem besonderen Fachgebiet wie z.B. in den angewandten Neurowissenschaften, Verhaltenswissenschaften, in Toxikologie, Pharmakologie oder Physiologie. Diese Spezialisten verleihen dem Team, das die Visite vor Ort durchführt, einen erweiterten Horizont und verstehen die Komplexität, wenn es darum geht, Forschungsaufträge mit Tierschutz in Einklang zu bringen.

CAAT

Einige Mitgliedsfirmen von Interpharma sind sowohl im europäischen wie auch im amerikanischen Vorstand von CAAT (Center for Alternatives to Animal Testing) vertreten. CAAT fördert die Entwicklung und Validierung von Alternativmethoden in der Forschung und der Medikamentensicherheit sowie in der Ausbildung. CAAT-Europe organisiert 2–4 Workshops und Think Tanks pro Jahr zu verschiedenen Themen mit jeweils 10–20 Experten. Die Experten sind führende Vertreter vonseiten Akademie, Regulierungsbehörden, Pharma-, Chemie-, Kosmetik- und Lebensmittelindustrie sowie der Tierschutzorganisationen. Sie kommen für 2–3 Tage zusammen, um ein bestimmtes Thema zu diskutieren, Lösungen zu finden und Empfehlungen auszusprechen. Die Ergebnisse der Workshops werden in der Regel im ALTEX-Journal publiziert.

Der CAAT Information Day fand dieses Jahr im Juni in Berlin statt. Eine Interpharma-Mitgliedsfirma war Hauptsponsor der Veranstaltung zum Thema «Biologieinspirierte Mikrosysteme» wie 3-D-Zellkulturen oder Organchips, die menschliche Organsysteme nachahmen sollen.

EPAA

Die Plattform EPAA (European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing), die als Partnerschaft zwischen der Europäischen Kommission und verschiedenen Industriesektoren darauf setzt, Wissen und Ressourcen auszutauschen, um so die Entwicklung und Validierung von tierfreien Versuchsmethoden zu verbessern, wird von Interpharma-Mitgliedern aktiv gefördert.

Die EU-Kommission und 35 Firmen aus sieben Industriesektoren (Chemie-, Pharma-, Kosmetik-, Parfum-, Seifen- und Reinigungsindustrie und Tiergesundheit) haben eine weitere 5-Jahres-Zusammenarbeit von 2016–2020 vereinbart. Der Fokus soll verstärkt auf der Kooperation mit internationalen Aufsichtsbehörden und nationalen Regulierungsbehörden liegen. EPAA möchte die internationale Harmonisierung von regulatorischen Sicherheitstestanforderungen, wann immer geeignet und möglich, weiterhin intensiv fördern. ■



Ursula Graf-Hausner

Das Kompetenzzentrum TEDD (Tissue Engineering – Drug Development) wird geführt von Prof. Dr. Ursula Graf-Hausner, Zürcher Hochschule für Angewandte Wissenschaften, Institut Chemie und Biologische Chemie, Wädenswil. TEDD bündelt und transferiert Wissen und Technologien, um die Weiterentwicklung und Anwendung der *In-vitro*-Zell- und -Gewebekultur voranzutreiben. Es ist Bestandteil der Technologieplattform Tissue Engineering des nationalen Forschungskonsortiums Biotechnet Switzerland und gehört damit zum national thematisierten Netzwerk (NTN) Swiss Biotech.

Wozu können dreidimensionale (3-D) Gewebemodelle in der Medikamentenentwicklung dienen?

Viele wissenschaftliche und medizinische Fragestellungen zur Erforschung und Behandlung von menschlichen Krankheiten können weder mit herkömmlichen Zellkulturen noch mit Tiermodellen bearbeitet werden. Beide stossen an ihre Grenzen, die komplexen biologischen Prozesse im menschlichen Körper widerzuspiegeln. Humane dreidimensionale (3-D) Gewebemodelle verfügen über ein grosses Potenzial, die Situation im lebenden Organismus realitätsnah zu simulieren. Sie sind einsetzbar für toxikologische Untersuchungen und für die Medikamentenentwicklung. Wirksamkeitseffekte können früh erkannt und der Entwicklungsprozess entscheidend optimiert werden. Da es sich um menschliches Material handelt, sind die Aussagen relevanter als die Resultate aus Tierversuchen. Als Alternativmethoden zu Tierversuchen tragen sie zur konkreten Umsetzung des 3R-Konzepts bei. Tierversuche, insbesondere belastende und schwer belastende Experimente, können markant reduziert werden.

Artikel 8 «Wir verpflichten uns, bei den Aufsichtsbehörden die Validierung und die Akzeptanz von Methoden zu fördern, welche geeignet sind, Tierstudien zu ersetzen, zu reduzieren oder zu verbessern.»

Können Sie Beispiele für einen erfolgreichen Einsatz geben?

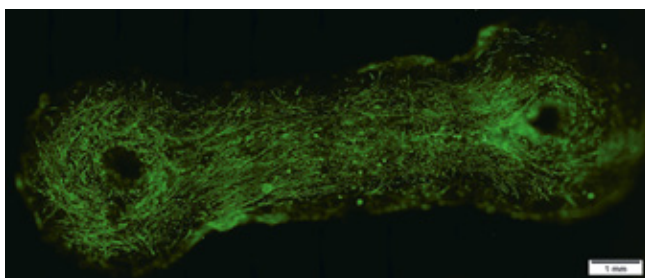
Die bereits etablierten, im Einsatz befindlichen Hautmodelle zur Testung von Kosmetika sind dazu ein eindrückliches Beispiel. Allerdings sind neben den Hautmodellen noch keine weiteren Gewebemodelle behördlich validiert worden. Trotzdem leisten z.B. Tumormodelle bereits sehr gute Dienste in der Untersuchung der Krankheit und der Entwicklung von Therapien. Da-

«Viele Modelle sind im Labormassstab bereits etabliert, aber eine reproduzierbare routinetaugliche Implementierung inklusive einer effizienten Analytik steht noch an.»

bei können patienteneigene Zellen zur Herstellung der Gewebemodelle verwendet werden, was eine personalisierte Strategie ermöglicht. Überzeugende Resultate liefern bereits auch Lebermodelle, an denen Nebenwirkungen von Medikamenten deutlich werden. Hochkomplexe organähnliche Modelle, ja sogar die Kombination von mehreren Organmodellen auf einem Multiorgansystem sind in Entwicklung. Ihre biologische Funktion und relevante Aussagekraft muss aber noch weitgehend gezeigt werden.

Worin liegen derzeit noch die Grenzen der Technologie?

Die Simulation der hohen Komplexität unserer Organe und ihres Zusammenspiels *in vitro* ist eine grosse Herausforderung. Innovative technologische Ansätze aus Mikrosystemtechnik, Bioprinting, Automation, Zellkultur und deren Kombination bieten zwar neue Möglichkeiten zur Herstellung von organähnlichen 3-D-Gewebemodellen. Aber die biologische Struktur und Funktionalität muss eindeutig nachgewiesen werden, bevor die Methoden zum verlässlichen Einsatz kommen können. Viele Modelle sind im Labormassstab bereits etabliert, aber eine reproduzierbare, routinetaugliche Implementierung inklusive einer effizienten Analytik steht noch an. Dazu gehört auch



In-vitro-3-D-Muskelmodell (Myosin-Heavy-Chain-Färbung). Humane Muskelzellen wurden mit 3-D-Bioprinting zusammen mit BioInk™ positioniert und während 7 Tagen differenziert. Die immunhistologische Färbung zeigt differenzierte Muskelfasern.

die ausreichende Validierung, um den hohen Anforderungen bezüglich Relevanz und Sicherheit für den Patienten in Pharma und Medizin gerecht zu werden. Die Lösung dieser anspruchsvollen Aufgaben ist nur in interdisziplinären Teams von Wissenschaft, Ingenieurwesen, Klinik und Industrie möglich.

Welchen Ansatz verfolgen die beteiligten Forscher und Industrievertreter bei TEDD?

Genau an diesem Punkt kommt das Kompetenzzentrum TEDD zum Einsatz. Das Netzwerk bringt kompetente Partner und Kompetenzen der gesamten Wertschöpfungskette zusammen. In Netzwerkprojekten bringen sie neue Technologien für 3-D-Gewebemodelle hervor, die bis zu ihrem routinemässigen Einsatz beim Endanwender, z.B. der Pharmaindustrie, durchdacht und einsetzbar sind. Als Beispiel kann ein laufendes KTI-Projekt von vier TEDD-Partnern angeführt werden. Hier wird Muskel/Sehnengewebe durch Bioprinting direkt in spezifisch entwickelte Multilochplatten geprintet, in denen der Einfluss von Wirkstoffen unmittelbar und in mittlerem Durchsatz analysiert werden kann (Chimia 2015, 69 Nr. 1/2). TEDD initiiert solche Netzwerkprojekte und sorgt für ausreichend Fördermittel. ■

Artikel 9 «Wir verpflichten uns, unseren Beitrag zu einem stetigen, offenen und konstruktiven Dialog über Tierversuche und Tierschutz zu leisten – einerseits mit der Öffentlichkeit im Allgemeinen und andererseits mit den Behörden, politischen Entscheidungsträgern und anderen interessierten Kreisen.»

Besuch in Tierhäusern

Für eine bessere Kommunikation und mehr Transparenz zwischen Industrie und politischen Entscheidungsträgern in der Schweiz und im Ausland bieten unsere Mitgliedsfirmen den politischen Entscheidungsträgern aus Bern und Brüssel die Möglichkeit zur Besichtigung ihrer Einrichtungen in Basel an. 2015 wurden bereits mehrere solcher Besichtigungstermine wahrgenommen. Mitglieder des Europäischen Parlamentes und deren Mitarbeiter nutzten die Gelegenheit, in Augenschein zu nehmen, wie die verschiedenen Spezies untergebracht sind, und um mehr über die zahlreichen Bemühungen der Schweizer Industrie zur Beförderung der 3R in der täglichen Praxis zu erfahren.

Runde Tische mit dem BLV – bundesrätlicher Bericht zu 3R

Zusammen mit Interessensvertretern aus Akademie, Tierschutz, Industrie und Behörden hat Interpharma an den runden Tischen des Bundesamtes für Lebensmittelsicherheit und Veterinärmedizin (BLV) teilgenommen. Die Gesprächsrunden dienten dem Ziel, die Zukunft der Stiftung 3R und der Forschung nach Alternativmethoden zu diskutieren. Interpharma unterstützt seit fast drei Jahrzehnten zusammen mit dem Bund die Stiftung Forschung 3R und begrüsst das Interesse rund um 3R.

Der Bundesrat hat im Juli 2015 einen Bericht zum Thema 3R veröffentlicht, der konkrete Massnahmen zur Stärkung von 3R beinhaltet. Eines der Kernelemente bildet die Erweiterung der Aus- und Fortbildung von Forschenden im Bereich 3R. Schon heute absolvieren Forschende, die Tierversuche durchführen, eine mehrtägige theoretische und praktische Ausbildung. Neu soll das Thema 3R im Curriculum der Studierenden aller naturwissenschaftlichen und medizinischen Studienrichtungen aufgenommen werden.

Als weitere zentrale Massnahme soll die Schaffung eines nationalen Kompetenzzentrums für 3R geprüft werden. Dieses soll die Forschung gezielt fördern und in Zusammenarbeit mit der Industrie und den Hochschulen die entsprechenden Ergebnisse nachhaltig umsetzen. Das Kompetenzzentrum könnte Dienstleistungen für die Vollzugsbehörden, die Industrie und die Hochschulen im Bereich der 3R-Aus-, -Weiter- und -Fortbildung erbringen. Zudem soll es 3R-relevante Daten wissenschaftlich aufarbeiten und den Forschungsgruppen zur Verfügung stellen, 3R-Methodenforschung und -validierung initiieren sowie die internationale wissenschaftliche Vernetzung sicherstellen. Ein klar definiertes Aufgabengebiet und eine stabile Finanzierung müssen die Basis dazu bilden.

Der Bericht kommt ebenfalls zum Schluss, dass die Stiftung Forschung 3R weiterhin einen wertvollen Beitrag zur Erforschung von Alternativmethoden leisten kann.

Derzeit suchen das Bundesamt für Lebensmittelsicherheit und Veterinärwesen und das Staatssekretariat für Bildung, Forschung und Innovation im Rahmen der verfügbaren Kredite gemeinsam nach Lösungen für die Umsetzung dieser Massnahmen.

Medizin und Tierversuche

Das Modul «Medizin und Tierversuche» fand auch dieses Jahr im Mai wieder für Medizinstudenten im 2. Studienjahr bei einem Mitgliedsunternehmen in der Schweiz in Zusammenarbeit mit der medizinischen Fakultät der Universität Basel und dem Vizepräsidenten der kantonalen Tierversuchskommission statt.

Die Studierenden beschäftigen sich vertieft mit den verschiedenen Aspekten von Tierversuchen in der Medizin (gesetzliche Grundlagen, Theorie und praktische Durchführung von Tierversuchen, ethische Aspekte des Umgangs des Menschen mit dem Tier, wissenschaftlicher Gewinn von Tierversuchen und Medikamentensicherheit). Nach dem Besuch der Tierhaltungseinrichtungen einer Mitgliedsfirma konnten die Studierenden einen Tag in einem Forschungslabor verbringen. Die Beurteilung fiel auch dieses Jahr wieder positiv aus. Sie fanden

Anerkennung für die offene Informationspolitik und die Möglichkeit, sich einen objektiven Eindruck durch wertvolle Einblicke in den Umgang (Haltung und Einsatz im Versuch) mit Versuchstieren zu verschaffen.

Basel Declaration

Das Ziel der Basel Declaration Society ist es, das Vertrauen der Öffentlichkeit in die tierexperimentelle biomedizinische Forschung zu stärken, die Kommunikation zwischen Forschenden und der Öffentlichkeit zu fördern und die Akzeptanz der Basler Deklaration zu steigern. Wie die Deklaration von Helsinki, in welcher die ethischen Grundsätze für die klinische Forschung am Menschen formuliert sind, will die Basel Declaration Society dazu beitragen, dass ethische Prinzipien, wie die 3R, in der tierexperimentellen Forschung weltweit angewendet werden. Interpharma und zwei Mitgliedsfirmen leisten seit Jahren finanzielle Unterstützung für dieses Vorhaben.

Die Basel Declaration Society veranstaltet alle zwei Jahre einen internationalen Kongress. Dieses Jahr fand er Anfang Oktober in Rom statt. Der Austragungsort war nicht zufällig gewählt, denn gerade in Italien hatte die Forschergemeinde in jüngster Vergangenheit mit radikalen Tierversuchsgegnern zu kämpfen, wodurch u.a. jahrelange Forschungsprojekte zu psychischen Erkrankungen mit einem Schlag zunichte gemacht wurden. Im Mittelpunkt des Kongresses stand deshalb, wie die Forschergemeinde mit solchen Übergriffen umgehen soll und die Öffentlichkeit mehr über den Nutzen von Tierversuchen in der Grundlagenforschung und der angewandten Forschung informieren kann. Diskutiert wurde, wie man Falschinformationen zu Tierversuchen behandeln soll, welche Strategien im Krisenfall umgesetzt werden können und wie man die Transparenz zum Thema Forschung mit Tieren steigern kann.

Schweizer Tierschutz

Seit gut vier Jahren steht Interpharma in einem Dialog mit dem Schweizer Tierschutz (STS). Zudem sind die Organisationen Animalfree Research und der Zürcher Tierschutz dem Dialog beigetreten. Die regelmässigen Treffen dienen dem gegenseitigen Verständnis und dem Zugang zu Fragen des Tierschutzes sowie der Erörterung von fachlichen Fragen zu Tierversuchen und zum Schutz der Labortiere.

Bei der 8. Tierversuchstagung des Schweizer Tierschutzes mit Vertretern aus Politik, Akademie und dem nationalen und internationalen behördlichen Umfeld hat eine Interpharma-Mitgliedsfirma einen Vortrag zum Thema «Animal Welfare und 3R – Perspektiven der Pharmaindustrie» gehalten. Dabei konnte die Ansprechperson vor Ort u.a. die global verbindliche Tierschutz-Policy vorstellen, den Aufgabenbereich der Animal Welfare Officers in einem internationalen Unternehmen darlegen und laufende interne und externe 3R-Initiativen vorstellen. Der Beitrag wurde in der anschliessenden Diskussion gelobt und man schätzte den Einblick in die Aktivitäten.

ILAR-Guide

Eine Vertreterin einer Interpharma-Mitgliedsfirma ist seit einigen Jahren im Ausschuss des Institute for Laboratory Animal Research der National Academies in den USA tätig. Der Ausschuss trifft sich zweimal im Jahr. Dieses Gremium ist verantwortlich für den «ILAR Guide», das amerikanische Leitregelwerk für Unterbringung, Haltung und Behandlung von Versuchstieren. Mit dieser Vertretung will Interpharma sicherstellen, dass die in der Schweiz und in Europa geführten Debatten auch in den USA Gehör finden. ■

Artikel 10 «Wir verpflichten uns, jährlich über die im Rahmen dieser Charta erzielten Fortschritte Bericht zu erstatten.»

Fünfter Jahresbericht

Der Jahresbericht 2015 ist der fünfte Bericht seit dem Verabschieden der Tierschutzcharta im Jahre 2010. Die Arbeitsgruppe für Tierschutz des europäischen Verbands EFPIA hat sich dazu entschlossen, nach diesem Beispiel ebenfalls einen Bericht zum aktuellen Stand der Tierschutzstandards auf europäischer Ebene zu verfassen. ■

Bestellung und Anregungen an info@interpharma.ch



Linksammlung der erwähnten Institutionen und weitere Informationen zur Forschung mit Tieren

ALTEX – Alternatives to Animal Experimentation

www.altex.ch

Animalfree Research

www.animalfree-research.org

Association for Assessment and Accreditation of Laboratory Animal Care International – AAALAC

www.aaalac.org

Basel Declaration

www.basel-declaration.org

European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations – EFPIA

www.efpia.eu

European Partnership for Alternative Approaches to Animal Testing – EPAA

www.ec.europa.eu/growth/sectors/chemicals/epaa

Federation of European Laboratory Animal Science Associations

www.felasa.eu

Institute for Laboratory Animal Research

www.dels.nas.edu/ilar

International Committee for Laboratory Animal Science

www.iclas.org

International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use – ICH

www.ich.org

International Consortium for Innovation and Quality

www.iqconsortium.org

Johns Hopkins University Center for Alternatives to Animal Testing – CAAT

<http://caat.jhsph.edu>

Kompetenzzentrum TEDD

www.project.zhaw.ch/de/science/tedd/vision.html

National Center of the Replacement, Refinement & Reduction of Animals in Research

www.nc3rs.org.uk

New Jersey Association for Biomedical Research

www.njabr.com

Schweizer Tierschutz STS

www.tierschutz.com

Stiftung 3R

www.forschung3r.ch

Understanding Animal Research

www.understandinganimalresearch.org.uk

vtk online

www.vtk-online.de

Zürcher Tierschutz

www.zuerchertierschutz.ch

