

Das Weißbuch für eine neue Chemikalienpolitik der EU: Bewertung der Chancen von *in vitro* Methoden aus der Sicht von ZEBET*

Horst Spielmann

Zentralstelle zur Erfassung und Bewertung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zum Tierversuch (ZEBET) im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV), D-Berlin

Zusammenfassung

Nach dem seit 20 Jahren geltenden Chemikalienrecht in der EU gibt es zwar ausreichende Informationen zu neuen Stoffen, aber praktisch keine zu den ca. 100.000 Altstoffen. Zur raschen Verbesserung der Situation schlägt die EU Kommission in ihrem neuen Weißbuch für eine neue Chemikalienpolitik vor, alte und neue Stoffe gleichzustellen und die fehlenden Informationen über Gesundheits- und Umweltgefährdung primär mit Hilfe von *in vitro* Methoden zu erarbeiten. Diese Abkehr von sicherheits- und umwelttoxikologischen Tierversuchen hin zu tierversuchsfreien *in vitro* Methoden ist nicht nur aus wissenschaftlicher und wirtschaftlicher Sicht zu begrüßen, sondern auch unter Umwelt- und Tierschutzaspekten. Eine Kostenrechnung zeigt, dass eine Prüfung aller Altstoffe in toxikologischen Tierversuchen allein aus finanziellen und zeitlichen Gründen unrealistisch ist. Deshalb werden, aufbauend auf Vorschlägen, die von mehreren Arbeitsgruppen des EU Validierungszentrums ECVAM erarbeitet wurden, Möglichkeiten zur Realisierung des Konzeptes des Weißbuches mit Hilfe von tierversuchsfreien Prüfmethode beschrieben, die aus ethischer und finanzieller Sicht realistisch und akzeptabel erscheinen. Dabei wird deutlich, dass zur Etablierung tierversuchsfreier Prüfmethode eine aktive Forschungsförderung durch die EU Kommission unerlässlich ist.

Summary: White Paper of the European Commission – strategy for a new chemicals policy.

The current chemicals regulation in EU member states provides sufficient data on new chemicals but almost none on the about 100.000 existing chemicals. To improve the situation the EU Commission is proposing in a recent White Paper on a strategy for a new chemicals policy to regulate new and existing chemicals in an identical manner. The Commission suggests to use *in vitro* methods to provide information rapidly on hazardous health and environmental properties of chemicals. The fundamental change in the testing strategy, which is relying on *in vitro* methods rather than testing in animals is most welcome not only from the scientific and economic point of view but also from the perspective of the protection of animals and the environment. A calculation of the costs and time for testing all existing chemicals in animal experiments shows that this task is unrealistic from a financial point of view and also when taking into account the time required for testing. Taking into account the proposals provided by several working groups of the EU validation centre ECVAM during the past year, a concept is described that will allow the testing of all existing chemicals applying only non-animal tests. Since the new testing strategy will be cheaper and faster it will be more acceptable from both the financial and the ethical point of view. Finally, establishing the proposed new *in vitro* tests in the safety testing strategy will require considerable funding of validation studies by the EU Commission.

Keywords: European Commission, chemicals, White Paper, toxicology, alternative methods, testing strategy, *in vitro* tests, animal experiments

1 Einleitung

Im Januar 2001 haben die für die Umweltpolitik und Wirtschaftspolitik der EU zuständigen Generaldirektionen der EU Kommission eine grundsätzliche Neuordnung der Chemikalienpolitik der EU beschlossen, die seit Inkrafttreten im Jahr 1982 praktisch nicht verändert worden war. In den vergangenen

20 Jahren hat die geltende EU Gesetzgebung bedauerlicherweise zu Informationsdefiziten geführt, die keinen wirksamen Schutz von Mensch und Umwelt gegen Risiken von chemischen Stoffen ermöglichen. Es ist zwar erfreulich, dass aufgrund der EU Gesetzgebung ein toxikologischer Grunddatensatz für die ca. 2500 neuen chemischen Stoffe, die in Mengen von mehr als 10 kg in Ver-

kehr gebracht wurden, von den Herstellern den Behörden der EU Mitgliedsstaaten vorgelegt wurden. Jedoch werden nur wenige dieser neuen Stoffe in größeren Mengen von mehr als 1000 t pro Jahr hergestellt. Andererseits ist es bedauerlich, dass für die etwa 100.000 sog. Altstoffe, die bereits bei Inkrafttreten der EU Gesetzgebung vor 20 Jahren vermarktet wurden, keine ver-

* In Anlehnung an einen Vortrag auf dem Kongress „Linz 2001“, der als 10. Internationaler Kongress über Alternativen zu Tierversuchen der ZET und zu-

gleich als 7. Jahrestagung der MEGAT in Linz (Österreich) vom 28.-30. September 2001 stattfand

gleichbaren toxikologischen Daten vorhanden sind. Dies ist vor allem bedenklich, weil die Altstoffe ca. 99% der Industriechemikalien ausmachen, die in Europa vermarktet werden und in die Umwelt gelangen.

Bei kritischer Würdigung musste die EU Kommission feststellen, dass im Rahmen der Chemikaliengesetzgebung der EU in den vergangenen 20 Jahren nur für 4 der ca. 100.000 offiziell registrierten Altstoffe von Herstellern und Behörden ausreichende Informationen zu ihrer Umwelt- und Gesundheitsgefährlichkeit beigebracht wurden. Die Umweltdirektion der EU hat deshalb im Frühjahr 2001 ein sog. „Weißbuch für eine neue Chemikalienpolitik“ vorgelegt, um auch über die Altstoffe ausreichende Informationen für eine Risikobewertung und für Schutzmaßnahmen zu erhalten. Die inzwischen vom Ministerrat der EU Mitgliedstaaten verabschiedeten Ratschlussfolgerungen folgen weitgehend den Vorschlägen des Weißbuches, das im Internet unter folgender URL abrufbar ist: http://europa.eu.int/comm/environment/chemicals/0188_de.pdf (EU Kommission 2001a).

2 Grundsätze der geltenden Chemikalienpolitik der EU

Seit 1982 müssen in der EU Hersteller oder Importeure bei der Vermarktung neuer chemischer Stoffe bei den nationalen Zulassungsbehörden der EU Mitgliedsstaaten Prüfunterlagen mit Informationen über physikalisch-chemische, toxikologische und umweltgefährdende Eigenschaften vorlegen. Diese Gesetzgebung gilt grundsätzlich für alle chemischen Stoffe, wie z.B. Industriechemikalien, Pflanzenschutzmittel und Kosmetika, mit Ausnahme der Arzneimittel. Der Prüfumfang steigt stufenweise in Abhängigkeit von der jährlich vermarkteten Menge, z.B. 10 kg (Anmeldung fast ohne toxikologische Daten), 1-100 t (Prüfungen der Grundstufe), 100-1.000 t (Prüfungen der Stufe 1) und >1000 t pro Jahr (Prüfungen der Stufe 2). Die Tierverbrauchszahlen, die bei den einzelnen Stufen der Vermarktung erforderlich sind, werden in Tabelle 1 erläutert.

Seit 1982 wurden ca. 2.500 neue Stoffe in Mengen der Grundstufe mit den entsprechenden toxikologischen Daten in der EU auf den Markt gebracht. Insgesamt ist jedoch die vermarktete Menge der neuen Stoffe so gering, dass ihre jährliche Gesamtmenge kaum mehr als 1-2% aller Chemikalien in der EU ausmacht. Es werden also in der EU zu 99% Altstoffe verkauft, die bereits vor 1982 auf dem Markt waren, und für die nur in Einzelfällen ausreichende toxikologische Daten vorliegen.

Wider Erwarten hat das vor etwa 10 Jahren etablierte Altstoffprogramm der EU die Situation praktisch nicht verbessert, denn bei der Gesamtzahl von 100.000 offiziell registrierten Altstoffen wurden nur für 4 besonders gefährliche Altstoffe ausreichende wissenschaftliche Daten bei der zuständigen Behörde, dem *European Chemicals Bureau* (ECB), eingereicht. Diese unbefriedigende Situation ist vor allem darauf zurückzuführen, dass im Rahmen des geltenden Chemikalienrechtes die Behörden der EU Mitgliedsstaaten nur wenn bei einem Stoff konkrete Anhaltspunkte auf gefährliche Eigenschaften vorliegen, von der Industrie die Vorlage zusätzlicher toxikologischer Prüfergebnisse verlangen können.

3 Grundsätze der neuen Chemikalienpolitik der EU

Das Weißbuch für die zukünftige Chemikalienpolitik der EU schlägt deshalb fol-

gende Verbesserungen vor:

1. Die Altstoffe sollen rechtlich den neuen Stoffen gleichgestellt werden mit dem Ziel, dass für alle chemischen Stoffe - also sowohl neue wie alte -, die in der EU vermarktet werden, von der Industrie den zuständigen Behörden im gleichen Umfang Informationen über ihre gesundheits- und umweltschädigenden Eigenschaften vorgelegt werden müssen.
2. Die Erfahrungen der vergangenen 20 Jahre haben gezeigt, dass nur etwa 30.000 der ca. 100.000 offiziell registrierten Altstoffe derzeit in der EU wirklich vermarktet werden. Die zahlenmäßige Diskrepanz ist darauf zurückzuführen, dass 1982 bei Inkrafttreten der EU Chemikaliengesetzgebung von der Industrie den Behörden sämtliche Chemikalien zur Registrierung gemeldet wurden einschließlich der Laborchemikalien, und dass alle bis 1982 gemeldeten Stoffe nach der EU Gesetzgebung als sogenannte „Altstoffe“ gelten, für die bislang keine toxikologischen Daten vorgelegt werden müssen.
3. Eine wesentliche Änderung betrifft den Prüfumfang, der in Zukunft neben dem Produktionsvolumen von der Exposition abhängig sein soll und nicht mehr wie bisher allein von der jährlich vermarkteten bzw. produzierten Menge. Die Prüfanforderungen werden sich in Zukunft deshalb nicht mehr wie bisher nach einem standardisierten Prüfschema in Abhängigkeit von der Produktionsmenge richten, sondern überwiegend nach der Exposition. Das heißt, es

Tab. 1: Tierzahlen, Prüfdauer und Kosten pro Stoff in den einzelnen Prüfstufen

1. Grundstufe (ca. 30.000 Altstoffe)
Tierzahlen - 210 Tiere (davon 42 Fische);
Prüfdauer - ca. 8 Monate;
Kosten - 60.000 Euro
2. Stufe 1 (ca. 5600 Altstoffe)
Tierzahlen - ca. 602 Tiere (davon 362 Fische);
Prüfdauer - ca. 1 Jahr;
Kosten - 150.000 Euro
3. Stufe 2 (ca. 2600 Altstoffe)
Tierzahlen - 1168 Tiere (davon 420 Fische);
Prüfdauer - ca. 2,5 Jahre;
Kosten - 700.000 Euro

Quelle: EU Kommission 2001, Weißbuch für eine neue Chemikalienpolitik und IEM (2001a)

sind künftig vor allem der Expositionsweg - über Nahrung, Atmung oder Haut - und das Anwendungsprofil zu berücksichtigen, und zwar von der Herstellung und Verarbeitung, über die Anwendung in verbrauchernahen Produkten bis hin zum Abbau bzw. zur Anreicherung in der Umwelt. Die Prüfdaten müssen daher für jeden Stoff individuell gestaltet werden und Hersteller bzw. Importeur müssen detaillierte Informationen über Anwendungsmuster des Stoffes vorlegen. Dieses Vorgehen bedeutet eine grundsätzliche Abkehr von der bisherigen Prüfpraxis und ist unter wissenschaftlichen, finanziellen und nicht zuletzt unter Tierschutzaspekten nachdrücklich zu begrüßen.

4. Die neue Chemikalienpolitik der EU sieht außerdem eine Umkehr der Beweislast zur Vorlage von Prüfvorschriften für sämtliche chemischen Stoffe – alte und neue Stoffe im Sinne der EU Chemikaliengesetzgebung - vor: Künftig soll die Verantwortung primär auf die Industrie verlagert werden, die auch in Haftungsfragen zuständig sein wird. Die Behörden andererseits werden bei Nichtvorlage ausreichender toxikologischer Prüfunterlagen ein Vermarktungsverbot aussprechen können. Die Prüfungen in der Grundstufe sollen sowohl für alte als auch für neue Stoffe grundsätzlich mit *in vitro* Methoden erfolgen, und die Durchführung von Tierversuchen ist nur in begründeten Fällen gestattet. Gleich-

zeitig soll die Vermarktungsmenge, bei der Prüfnachweise der Grundstufe vorzulegen sind, von 1t auf 10t pro Jahr angehoben werden. Die EU Kommission geht davon aus, dass das Heraufsetzen der Tonnenschwellenwerte aufgrund des geringen Produktionsvolumens der Stoffe, die nun nicht mehr registriert werden müssen, nicht zu einer Beeinträchtigung von Umwelt- und Verbraucherschutz führt.

5. Da die toxikologische Prüfung der Grundstufe für alte und neue Stoffe primär mit *in vitro* Methoden durchgeführt werden soll, wird im Weißbuch nachdrücklich eine verstärkte Förderung der Forschung zur Entwicklung und Validierung von Ersatzmethoden zu toxikologischen Tierversuchen durch die EU Kommission herausgestellt. Deshalb sollte sie im 6. Rahmenprogramm der Forschungsförderung der EU von 2002-2006 als Schwerpunkt festgeschrieben werden. In diesem Zusammenhang unterstreicht das Weißbuch die wichtige Rolle des europäischen Validierungszentrums ECVAM bei der behördlichen Anerkennung neuer Alternativmethoden.
6. Schließlich soll der Prüfumfang auch von der Gefährlichkeit der einzelnen Stoffe abhängen. Eine umfassende Prüfung ist für Stoffe mit gesundheitsgefährdenden Eigenschaften vorgesehen, die zu irreversiblen Schäden führen können, weil sie erbgutverändernde, krebserzeugende und embryotoxische

Eigenschaften aufweisen. In gleicher Weise sollen umweltgefährdende Stoffe umfassend geprüft werden, wenn sie sich wie z.B. Organochlorverbindungen in der Umwelt anreichern und nur schwer abgebaut werden.

4 Zeiträumen und Prüfumfang zur Verwirklichung der Zielsetzung des Weißbuches für eine neue Chemikalienpolitik

Nach dem Weißbuch soll bis zum Jahr 2012 die Prüfung sämtlicher Altstoffe abgeschlossen sein. Die Prüfung soll schrittweise erfolgen, beginnend mit den ca. 2600 Stoffen der Stufe 2, die in großen Mengen von mehr als 1000 t pro Jahr produziert werden. Ihre Prüfung soll bis zum Jahr 2005 abgeschlossen sein. Im nächsten Schritt sollen die 5600 Stoffe der Stufe 1 mit einer Jahresproduktion von 100 t-1000 t bis zum Jahr 2008 geprüft werden. Bis zum Jahr 2012 soll dann das EU-Programm für die verbleibenden 22.000 Stoffe mit den Prüfungen der Grundstufe abgeschlossen sein. Bei diesen Zielvorstellungen sind die unterschiedlich großen Versuchstierzahlen der drei Prüfstufen zu berücksichtigen sowie die erforderlichen Laborkapazitäten und nicht zuletzt die erheblichen Kosten. Da die Industrie für die Altstoffprüfungen keine Laborkapazitäten zur Verfügung stellen kann, müssen Auftragsforschungsinstitute die erforderlichen Prüfungen durchführen.

Da es die EU Kommission versäumt hat, die konkreten Folgen der neuen Umweltgesetzgebung abzuschätzen, hat die britische Regierung beim Umweltinstitut (IEH *Institute of Environmental Health*) der Universität Lester eine Studie durchführen lassen, die für das Altstoffprogramm erschreckende hohe Tierzahlen und Kosten ergab, wie aus den Tabellen 1 und 2 deutlich wird (IEH, 2001a).

Diese Zahlen lassen bereits erahnen, dass die Prüfung aller Altstoffe nicht nur eine finanzielle Herausforderung darstellt, mit der die Industrie belastet wird, sondern vor allem aus ethischen Gründen unter Tierschutzaspekten nicht akzeptabel ist. Die Zahlen in den Tabellen 1 und 2 belegen sehr eindrucksvoll, dass es allein aus Kapazitäts- und logistischen Grün-

Tab. 2: Tierzahlen, Laborkapazität Kapazität pro Prüfinstitut und Gesamtkosten für alle Altstoffe, wenn keine zusätzlichen Prüfinstitute in der EU etabliert werden

1. Grundstufe (ca. 30.000 Stoffe)
Tierzahlen – 6.3 Mio. Tiere;
Laborkapazität – 171 Studien pro Labor pro Jahr bis 2012;
Kosten – 1.9 Mrd. Euro
2. Stufe 1 (ca. 5600 Stoffe)
Tierzahlen – ca. 3.3 Mio. Tiere;
Laborkapazität – 50 Studien pro Labor pro Jahr bis 2008;
Kosten – 0.8 Mrd. Euro
3. Stufe 2 (ca. 2600 Stoffe)
Tierzahlen – 3.1 Mio. Tiere;
Laborkapazität – 41 Studien pro Labor pro Jahr bis 2005;
Kosten – 1.7 Mrd. Euro

Gesamtkosten ca. 4.5 Mrd. Euro, Quelle: IEH (2001a)

den unmöglich ist, mit der vorhandenen Laborkapazität in allen Auftragsforschungsinstituten der EU die im Weißbuch geforderten toxikologischen Prüfungen in dem geplanten Zeitrahmen durchzuführen.

5 Möglichkeiten und Grenzen tierversuchsfreier Methoden zur toxikologischen Risikoabschätzung im Rahmen der neuen Chemikalienpolitik der EU

Beim EU Validierungszentrum ECVAM hat eine Arbeitsgruppe entsprechend den Vorgaben des Weißbuches im März 2001 eine neue Prüfstrategie für alte und neue Stoffe erarbeitet, bei der primär tierversuchsfreie Daten erhoben werden (ECVAM Working Group on Chemicals, 2002). Die Arbeitsgruppe stützt sich vor allem auf Empfehlungen des Wissenschaftlichen Beirates von ECVAM, ESAC (ECVAM Scientific Advisory Committee), der seit 1998 die in Tabelle 3 aufgeführten, experimentell validierten *in vitro* Tests für behördliche Zwecke in den EU Mitgliedsstaaten empfohlen hat. Außerdem hat die ECVAM Arbeitsgruppe versucht abzuschätzen, welche toxikologischen *in vitro* Tests bei ausreichender finanzieller Förderung soweit entwickelt und validiert werden, dass sie für behördliche Zwecke in der EU akzeptiert werden können. In Tabelle 4 sind die Teilgebiete der Toxikologie aufgelistet,

in denen wahrscheinlich in den nächsten fünf Jahren validierte *in vitro* Methoden zur Verfügung stehen werden.

Wie bereits betont, wird nach der im Weißbuch beschriebenen neuen Chemikalienpolitik der EU innerhalb einer Produktionsvolumen-Gruppe der Prüfumfang für alte und neue Stoffe primär von der Exposition bestimmt, und das bisher übliche Abarbeiten eines festgelegten Prüfplans wird aufgegeben. Außerdem sollen die für die Risikoabschätzung für Mensch und Umwelt erforderlichen Prüfdaten sofern möglich ohne Tierversuche erhoben werden. Diese Vorgaben werden in dem stufenweisen Prüfprogramm berücksichtigt, das schematisch in Abbildung 1 beschrieben wird, und das von den Teilnehmern eines ECVAM Workshop zur Entwicklung einer integrierten *in vitro/in vivo* Teststrategie entwickelt wurde (Blaauboer et al., 2002). Bei alten Stoffen soll primär auf die bereits in den Firmen vorhandenen Prüfdaten zurückgegriffen werden. Die Industrie muss diese Daten in Zukunft den Behörden für die toxikologische Bewertung zur Verfügung stellen. Die aus Arbeitsschutzgründen für alle Stoffe in der Industrie vorhandenen Stoffdatenblätter enthalten neben physikalisch-chemischen Daten auch Prüfdaten für lokale Verträglichkeitsprüfungen.

Abbildung 1 macht deutlich, dass in der Grundstufe der Prüfungen praktisch auf Tierversuche verzichtet werden kann, wenn auf die Durchführung des 28-Tage

Tests verzichtet wird, der nach der geltenden Chemikaliengesetzgebung der EU die einzige toxikologische Prüfung mit Mehrfachgabe der Prüfsubstanz ist. Eine erste Auswertung der 28-Tage Tests für die 2500 seit 1982 in der EU angemeldeten Stoffe im BgVV hat gezeigt, dass durch diese Informationen die toxikologische Bewertung der Stoffe, die bereits aufgrund der akuten Toxizitätsprüfung vorgenommen wurde, praktisch nicht geändert wird (persönliche Mitteilung von Ingrid Gerner und Thomas Höfer, BgVV).

Wir haben in den letzten Jahren zum Ersatz der akuten oralen Toxizitätsprüfung (früher LD₅₀ Test) ein biometrisch fundiertes Modell vorgestellt. Damit wird es möglich, mit Hilfe von Zytotoxizitätsdaten mit großer Wahrscheinlichkeit die akute Toxizität so gut vorauszusagen, dass mit großer Sicherheit eine korrekte Einstufung in die Toxizitätsklassen der EU möglich ist (Halle und Spielmann, 1992; Halle et al., 1997; Spielmann et al., 1999). Das US-amerikanische Validierungszentrum ICCVAM hat den von uns entwickelten Ansatz positiv aufgegriffen und will ihn in Kürze in einer Validierungsstudie experimentell prüfen lassen, mit dem langfristigen Ziel, bei der akuten Toxizitätsprüfung auf Tierversuche zu verzichten und die Einstufung und Kennzeichnung primär ohne Tierversuche allein aufgrund von Zytotoxizitätsdaten durchzuführen (NTP 2001).

Kritisch ist außerdem in der Grundstufe die Prüfung auf sensibilisierende Eigen-

Tab. 3: ECVAM und sein wissenschaftlicher Beirat ESAC sehen folgende toxikologischen Alternativmethoden bis heute als wissenschaftlich validiert an

1. Phototoxizität: 3T3 NRU Phototoxizitätstest ^{a,b}
2. Ätzwirkung an der Haut: Rattenhaut transepithelialer Widerstand (TER) Test ^{a,b}
3. Ätzwirkung an der Haut: EPISKIN™ Test ^{a,b}
4. Ätzwirkung an der Haut: EpiDerm™ Test ^{a,b}
5. Ätzwirkung an der Haut: Corrositex™ Test nur für bestimmte Stoffe ^b
6. Hautpenetration: *Ex vivo* Test mit menschlicher Haut ^b
7. Teratogenität: Micromass (MM) Embryotoxizitätstest (Maus) ^c
8. Teratogenität: Embryonaler Stammzell Test (EST) (Maus) ^c
9. Teratogenität: *Whole embryo culture (WEC) test* (Ratte) ^c

^a: bereits in die EU Gesetzgebung aufgenommen

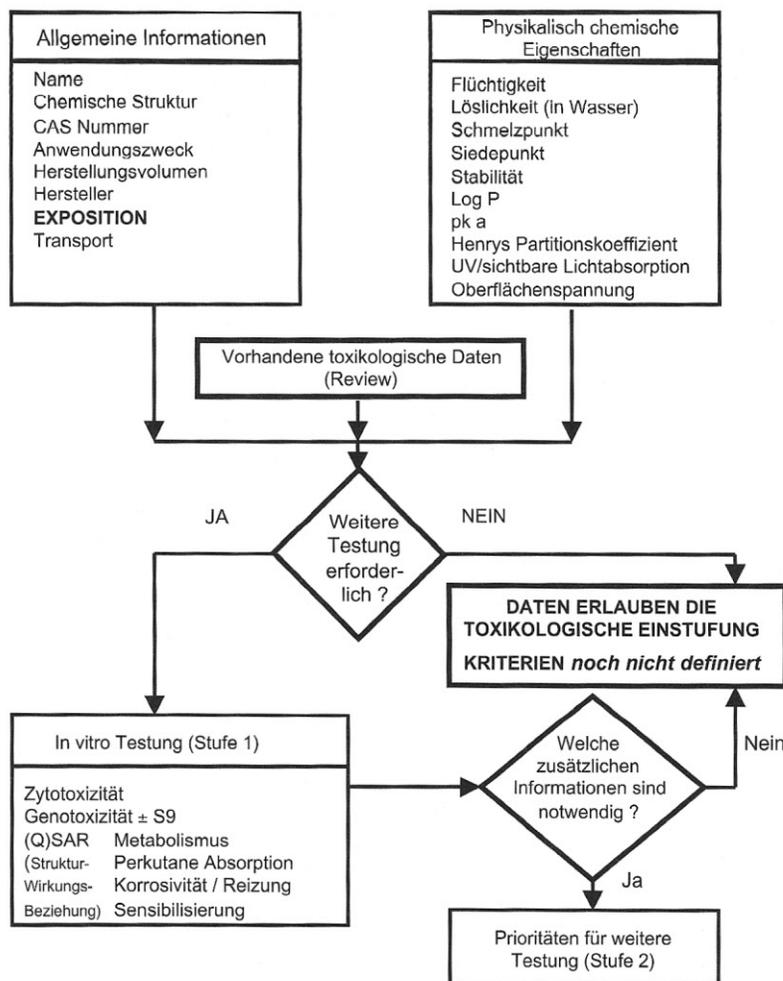
^b: Prüfung durch die OECD Mitgliedsstaaten noch nicht abgeschlossen

^c: Validierungsstudie abgeschlossen, zur Begutachtung ECVAM und ESAC vorgelegt

Tab. 4: In den nächsten 5 Jahre könnten auf folgenden Gebieten validierte Ersatzmethoden zur Verfügung stehen

1. Augenreizung
2. Hautreizung
3. Hautpenetration
4. Sensibilisierung der Haut
5. Nephrotoxizität
6. Hepatotoxizität
7. Neurotoxizität
8. Blut-Hirn-Schranke (Modelle)
9. Teratogenität/Embryotoxizität
10. Chemische Karzinogenese

Quelle: ECVAM, 2002



According to „ECVAM Workshop „Prediction of systemic toxicity of chemicals integration of data on structural properties, biologically-based *in vitro* tests and biokinetic and toxicodynamic modelling“, Blaauboer et al. 2002

Abb. 1 : Weißbuch der EU für eine neue Chemikalienpolitik: Eine neue integrierte Teststrategie für alte und neue Stoffe

schaften zu werten, da diese Prüfung aus Arbeits- und Gesundheitsschutzgründen innerhalb der Prüfungen der Grundstufe unerlässlich ist, und da bisher keine tierversuchsfreie Prüfmethode zur Verfügung steht. Erfreulicherweise haben ECVAM und ESAC kürzlich den gering belastenden und experimentell erfolgreich validierten *Local Lymph Node Assay* (LLNA) an der Maus für behördliche Zwecke akzeptiert, so dass jetzt eine neue, validierte und schonendere Methode zur Verfügung steht als der Magnusson-Kligman Meerschweinchen Test (ECVAM, 2000; IEH, 2002b).

6 Vorteile der neuen EU Chemikalienpolitik

Es ist offensichtlich, dass der beschriebene Ansatz eine raschere Erarbeitung toxikologischer Daten ermöglichen wird, weil die *in vitro* Tests billiger sind und schneller zu Ergebnissen führen. Außerdem sind die Kosten für die Industrie geringer und damit erträglicher, so dass eine Umsetzung des Konzeptes deshalb realistisch erscheint. Die nach dem neuen Konzept erarbeiteten Daten werden in einem akzeptablen Zeitraum eine bessere Risikoabschätzung für Altstoffe ermögli-

chen und somit einen effektiveren Schutz gegen mögliche Risiken, die von diesen Stoffen für Mensch und Umwelt ausgehen könnten. Gleichzeitig verlangt das neue Konzept ein Umdenken bei Behörden und Industrie, da die Ergebnisse von tierversuchsfreien Prüfmethoden die Grundlage für die Risikoabwehr bilden werden, wofür bisher nur Tierversuchsdaten benutzt wurden.

Aus der Sicht des wissenschaftlichen Tierschutzes ist es zu begrüßen, dass die für Forschung zuständige Direktion der EU Kommission im Rahmen des 6. Rahmenprogramms für Forschungsförderung verstärkt Mittel für die Forschung zum Ersatz von Tierversuchen nach dem Prinzip der 3R von Russell und Burch (1959) zur Verfügung stellen wird (EU Kommission, 2001b). Es ist zu erwarten, dass durch die Förderung der EU vor allem die Methoden zur Kultivierung menschlicher Zellen und Gewebe verbessert werden und somit generell das Methodenspektrum der Alternativmethoden deutlich erweitert wird. Schließlich sind aus ethischer Sicht die modernen tierversuchsfreien toxikologischen Prüfmethoden im Vergleich zu den bisherigen stark belastenden Tierversuchen humaner und ethisch akzeptabel.

7 Positive Reaktionen von Industrie, Behörden und Verbänden

Da für die tierversuchsfreie toxikologische Risikoabschätzung neue Konzepte erarbeitet werden müssen, ist offensichtlich, dass die neue Umweltpolitik der EU von allen am Vollzug des Chemikaliengesetzes Beteiligten ein Umdenken erfordert. Auf einer Veranstaltung des Bundesumweltministeriums BMU im Frühjahr 2001 stellte Minister Trittin das hier beschriebene Grundkonzept für eine neue Chemikalienpolitik vor. Grundsätzlich stimmten ihm alle anwesenden Interessenverbände zu, d.h. vom Verband der chemischen Industrie (VCI) über die Gewerkschaften, die Umweltverbände Greenpeace und BUND bis hin zu den Tierschutzverbänden. Bedenken gegen das neue Konzept wurden eigentlich nur von Behördenseite geäußert, weil durch die Anhebung der Prüfschwelle in der Grundstufe von 1 t auf 10 t und den Ersatz

toxikologischer Tierversuche durch *in vitro* Methoden eine Einschränkung des Verbraucherschutzes befürchtet wird.

Das veranstaltende Umweltbundesministerium konnte am Ende der Anhörung eine weitgehende Übereinstimmung aller Teilnehmer feststellen. Das gilt insbesondere für die chemische Industrie, die in Zukunft sehr viel mehr Verantwortung tragen wird. Falls zu einem der im Weißbuch genannten Termine die erforderlichen Prüfunterlagen nicht vorliegen, darf ein Stoff nicht weiter vermarktet werden. Die chemische Industrie stimmte dieser schwerwiegenden Maßnahme zu, weil sie auch für Produzenten außerhalb der EU gilt. Kontrovers war grundsätzlich der vollständige Verzicht auf Tierversuche bei der geringsten Produktionsmenge, weil die häufigste Eigenschaft chemischer Stoffe die Sensibilisierung ist, mit der Arbeiter in der chemischen Industrie konfrontiert werden, noch bevor diese Stoffe den Verbraucher erreichen. Wir konnten in der Anhörung deutlich machen, dass in diesem Monat die OECD international eine Alternativmethode zur Prüfung auf sensibilisierende Eigenschaften akzeptieren wird, den sogenannten *Local Lymph Node Assay* (LLNA), der in England und den USA entwickelt und validiert wurde. Für das Gebiet der akuten Toxizität wird man wahrscheinlich dem oben beschriebenen Vorschlag der ZEBET folgen, die Einstufung in verschiedene Giftigkeitsklassen mit Hilfe von Zytotoxizitätsdaten vorzunehmen (Spielmann et al., 1999). Wie erwähnt, haben inzwischen auch die amerikanischen Behörden diesen Vorschlag aufgegriffen (NTP, 2001).

Das EU Validierungszentrum ECVAM sieht ähnlich wie ZEBET die neue Chemikalienpolitik der EU als große Chance für eine Etablierung tierversuchsfreier Prüfmethoden in der Sicherheitstoxikologie an. Diese Herausforderung wird ohne intensive Forschungsförderung zur Entwicklung und Validierung neuer Prüfmethode innerhalb des 6. Rahmenprogramms zur Forschungsförderung der EU nicht möglich sein. Gegenüber der ursprünglichen Planung hat die EU Kommission daher als flankierende Begleitmaßnahme die Forschungsförderung im Bereich der Alternativmethoden in der Sicherheitstoxikologie aufgestockt (EU Kommission, 2001b).

Auf nationaler Ebene in Deutschland, aber auch innerhalb der EU, sieht die chemische Industrie die neue Gesetzgebung als Chance und nicht als Behinderung an. Diese Meinung wird erfreulicherweise von der Mehrzahl der EU-Mitgliedstaaten sowie der Verbraucher-, der Umwelt- und Tierschutzverbände geteilt.

Im Weißbuch der EU kommt nicht nur ein Umdenken auf dem Gebiet der Chemikalienpolitik zum Ausdruck, sondern auch im Bereich des Tierschutzes. Noch vor fünf Jahren erschien es unmöglich, auch nur auf einen einzigen der behördlich vorgeschriebenen Tierversuche zu verzichten. Nach der zukünftigen EU Chemikalienpolitik muss im Einzelfall begründet werden, warum die Risikoabschätzung allein mit *in vitro* erarbeiteten Daten unter Verbraucher- und Umweltschutzaspekten nicht möglich ist.

Literatur

- Blaauboer, B. J., Balls, M., Barratt, M. D. et al. (2002). Prediction of systemic toxicity of chemicals: integration of data on structural properties, biologically-based *in vitro* tests and biokinetic and toxicodynamic modelling. Report of an ECVAM workshop. *ATLA*, in Vorbereitung
- ECVAM (2000). Statement on the validity of the local lymphnode assay for skin sensitisation testing. *ATLA* 28, 365-367.
- ECVAM Working Group on Chemicals (2002). The ECVAM initiative on alternative methods for chemicals testing. *ALTA*, in Vorbereitung
- EU Kommission (2001a). Weißbuch für eine neue Chemikalienpolitik. Brüssel, Belgien im Internet: http://europa.eu.int/comm/environment/chemicals/0188_de.pdf
- EU Kommission (2001b). 6. Rahmenprogramm für die Forschungsförderung. Brüssel, Belgien, 2001, im Internet: <http://europa.eu.int/com/research/FP6.htm>
- Halle, W. and Spielmann, H. (1992). Two procedures for the prediction of acute toxicity (LD₅₀) from cytotoxicity data. *ATLA* 20, 40-49.
- Halle, W. und Spielmann, H. (1992). Zur

Qualität der Vorhersage der akuten Toxizität (LD₅₀) aus der Zytotoxizität IC_{50x} für eine Gruppe von 26 Neuroleptika aufgrund der Daten des „Erweiterten Registers der Zytotoxizität“. *ALTEX* 11, 148-153.

Halle W., Liebsch, M., Traue, D. und Spielmann, H. (1997). Reduktion der Tierzahlen bei der Einstufung von Stoffen in die EU-Toxizitätsklassen für akute orale Toxizität mit Hilfe von Daten aus dem Register die Zytotoxizität (RC). *ALTEX* 14, 8-15.

Institute for Environment and Health (IEH) (2001). Testing requirements for proposals under the EC White Paper „Strategy for a future chemicals policy“. Web Report W6, Leicester UK, 2001, ISBN 1 899110 65 8 <http://www.le.ac.uk/ieh/webpub>

Institute for Environment and Health (IEH) (2001). Assessment of the feasibility of replacing current regulatory *in vivo* toxicity tests with *in vitro* tests within the framework specified in the EC White Paper „Strategy for a future chemicals policy“. Web Report W10, Leicester UK, 2001, ISBN 1 899110 69 0, <http://www.le.ac.uk/ieh/webpub>

National Toxicology Program NTP (2001). Report of the International Workshop on *In Vitro* Methods for Assessing Acute Systemic Toxicity. NIH Publication No. 01-4499-2001, National Toxicology Program, Research Triangle Park (USA).

Russell, W, M, S. and Burch, R. L. (1959). *The principles of humane experimental technique*. London UK: Methuen.

Spielmann, H., Genschow, E., Liebsch, M. and Halle, W. (1999). Determination of the starting dose for acute oral toxicity (LD₅₀) testing in the Up and Down Procedure (UDP) from cytotoxicity data. *ATLA* 27, 957-966.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Horst Spielmann
 Direktor und Professor
 Leiter ZEBET im BgVV
 Diedersdorfer Weg 1
 D-12277 Berlin
 Tel: +49-0-1888-412 2270
 Fax: +49-0-1888-412 2958
 E-mail: spielmann.zebet@bgvv.de