

## **Schriftliche Kleine Anfrage**

des Abgeordneten Stephan Jersch (DIE LINKE) vom 18.02.19

### **und Antwort des Senats**

**Betr.: Alternativmethoden zu Tierversuchen: Was ist in Hamburg der Anspruch und was ist die Realität?**

*Zu dem Thema Tierversuche gibt es in der letzten Zeit verschiedene Meldungen, die sich zu widersprechen scheinen. Die Pressestelle des Hamburger Senats berichtet am 14.01.19 von der Verleihung des 2. Hamburger Forschungspreises für Alternativen zum Tierversuch in Höhe von 20 000 Euro durch die Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz (BVG) und der Behörde für Wissenschaft und Gleichstellung. Preisträger ist das Projekt „Human Engineered Heart Tissue Technology“ des UKE. Überzeugt habe, so der Senat, der eingereichte Vorschlag mit einem künstlich hergestellten Herzgewebe, durch das die Anzahl in Versuchen eingesetzter Tiere „reduziert werden könnte“. Die Wissenschaftsstaatsrätin wird in der Pressemeldung mit der Aussage zitiert, dass mit dem ausgezeichneten Verfahren „eindrucksvoll gezeigt werde“, wie man Forschung mit einem besseren Tierschutz verbinden kann. Das Projekt „Human Engineered Heart Tissue Technology“ soll nach Mitteilung des Senats verschiedene kardiale Untersuchungen ersetzen. So weit – so konjunktiv.*

*Dieser sicherlich positiven Meldung steht die Meldung des „Hamburger Abendblatts“ vom 04.02.19 mit der Schlagzeile „Tierversuche: Hamburg ist bundesweit „Spitze““ gegenüber. Demnach wurden in der Freien und Hansestadt Hamburg im Jahr 2017 an 167 635 Tieren Versuche zu „wissenschaftlichen Zwecken“ durchgeführt. Quelle dafür sei eine Anfrage des Deutschen Tierschutzbundes an das Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft. Hamburg sei gemeinsam mit Berlin führend, gemessen am „Pro-Kopf-Verbrauch“.*

*Dazu frage ich den Senat:*

Die Freie und Hansestadt Hamburg und das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf setzen sich dafür ein, die Zahl der in der Wissenschaft verwendeten Forschungstiere zu verringern (siehe Drs. 21/7594 und 21/12241). In der Wissenschaft sind Tierversuche unter engen gesetzlichen Voraussetzungen zulässig und notwendig, um mit den Forschungsergebnissen Krankheiten zu heilen und Menschenleben zu retten. So liefern Tierversuche wichtige Informationen darüber, ob und wie Medikamente wirken und wie sich gesundheitliche Schäden für den Menschen vermeiden oder heilen lassen, wenn keine anderen Methoden zur Verfügung stehen. Nicht für jeden Tierversuch stehen jedoch bereits heute Ersatz- oder Ergänzungsmethoden zur Verfügung. In der medizinischen Forschung – insbesondere in der Grundlagenforschung und biomedizinischen Forschung – kann derzeit noch nicht gänzlich auf Tierversuche verzichtet werden. Bei Betrachtung absoluter Zahlen liegt Hamburg deutschlandweit im Mittelfeld (2017: Baden Württemberg 467 000, Berlin 222 000, Hamburg 168 000, Brandenburg

14 000, Quelle: Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft). Hamburg setzt sich dafür ein, die Zahl und die Belastung der in der Wissenschaft verwendeten Forschungstiere so weit wie möglich zu verringern (siehe Drs. 21/7594 und 21/12241).

Dies vorausgeschickt, beantwortet der Senat die Fragen teilweise auf der Grundlage von Auskünften des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf (UKE) wie folgt:

1. *Welche Verfahren, die bisher unter dem Einsatz von Tierversuchen an der Forschungstierstation des UKE stattfanden, sollen durch das Projekt „Human Engineered Heart Tissue Technology“ ersetzt werden?*

Die kardiale Grundlagenforschung und translationale Forschung basierte in der Vergangenheit auf der Verwendung von tierischen Herzzellen und -geweben, um die Effekte von Wirkstoffen und genetischen Veränderungen zu analysieren. Zusätzlich wurden tierische Modelle eingesetzt, um Effekte von Wirkstoffen und genetischen Veränderungen am gesamten Organismus zu untersuchen. Die innerhalb von zwei Kooperationsprojekten zwischen UKE und TUHH weiterentwickelte und von der BWFG über einen Zeitraum von insgesamt acht Jahren geförderte Engineered-Heart-Tissue(EHT)-Technologie ermöglicht die automatisierte Analyse von Kontraktionskraft an einem künstlichen (aus menschlichen Stammzell-Kardiomyozyten hergestellten) streifenförmigen Herzmuskelgewebe. Mit dieser Technologie lassen sich Effekte von Wirkstoffen und der Einfluss von genetischen Veränderungen auf die Kontraktionskraft analysieren. Hiermit ergibt sich ein Einsparpotential insbesondere für die Verwendung von tierischen Herzzellen und -geweben. Durch die Entwicklung und Anwendung entsprechender Messverfahren im Rahmen der Erforschung neuer Medikamente ließen sich Tierversuche vermeiden. Effekte auf einen gesamten Organismus lassen sich mit der EHT-Technologie jedoch nicht darstellen. Nach Auskunft des UKE zeigen die bisherigen Analysen eine große Ähnlichkeit von künstlichen menschlichen Herzgeweben (EHTs) und natürlichen menschlichen Herzgeweben. Das Institut für Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie am UKE hat seit Jahrzehnten einen wissenschaftlichen Schwerpunkt im Bereich Herzkreislauf-Forschung. In der Vergangenheit wurden hierfür verschiedene Tiermodelle etabliert und Forschungstiere für Versuche verwendet. Nach Auskunft des UKE hat die Verfügbarkeit der EHT-Technologie zu einer substantiellen Verringerung der eingesetzten Forschungstiere beigetragen (gegenüber dem Stand vor acht Jahren etwa um 50 – 60 Prozent).

2. *Wie viele Tiere und welche wurden im Bereich „verschiedener kardiale Untersuchungen“ an der Tierversuchstation des UKE bisher benutzt?*
3. *Wie hoch ist im Tierversuchsbereich „verschiedene kardiologische Verfahren“ die „Verlustquote“ an Versuchstieren am UKE? Bitte für die letzten fünf Jahre aufzählen.*

Die Planung und Durchführung von Tierversuchen am UKE wird unter maßgeblicher Berücksichtigung der sogenannten 3R-Prinzipien (Replacement, Reduction, Refinement) durchgeführt. In den Vorüberlegungen eines jeden wissenschaftlichen Projekts stehen zunächst die Fragen nach der geeigneten Methodik zur Erzielung von Forschungsergebnissen im Mittelpunkt. In vielen Fällen kommen tierversuchsfreie Methoden zum Einsatz – der Ersatz von Tierversuchen (Replacement). Neuere medizinische Forschungsverfahren können den positiven Nebeneffekt haben, dass sie Tierversuche entbehrlich machen. In diesem Zusammenhang ist die EHT-Technologie beispielhaft: Sie ermöglicht die Anwendung und Erforschung neuer Medikamente an künstlich erzeugtem Gewebe von Herzmuskelstreifen, eines sogenannten Herzmuskelgenerators.

Mäuse machen den größten Anteil der am UKE in Versuchen verwendeten Tiere aus. Durch aufwendige Maßnahmen zur Standardisierung der Versuche ist es der Forschungstierhaltung möglich, die Zahl der Tiere, die zum Erreichen signifikanter Ergebnisse notwendig sind, stark zu reduzieren (Reduction). Die Wirksamkeit dieses Ansatzes zeigt sich auch daran, dass die Zahl der verwendeten Forschungstiere am UKE trotz erhöhter Forschungsaktivität nicht entsprechend ansteigt. Sind Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler davon überzeugt, Teile der Fragestellung nur mit einem Tierversuch beantworten zu können, erläutern sie dies ausführlich in einem Antragschreiben. Das Projekt wird dann von den Tierschutzbeauftragten des UKE eingehend

geprüft. So wird sichergestellt, dass Alternativmethoden tatsächlich nicht zur Verfügung stehen und dass nur so viele Tiere in den geplanten Versuchen verwendet werden, wie unbedingt notwendig.

Die Maßnahmen zur Verbesserung der Tierversuche, also zur Verminderung der Belastung der Tiere im Versuch (Refinement), haben ebenfalls einen hohen Stellenwert am UKE. Diese stützen sich auf drei Säulen, nämlich die Aus-, Fort- und Weiterbildung, die intensive Planung der Projekte und die Verlaufskontrollen durch Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie Tierschutzbeauftragte.

Fragen grundsätzlicher Art werden vom Tierschutzausschuss des UKE beraten, dessen Festlegungen bei der Durchführung von Tierversuchen am UKE verbindlichen Charakter haben. Die Forschungstierhaltung biete regelmäßig Aus- und Weiterbildungsveranstaltungen für alle tierexperimentell tätigen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des UKE an. Dabei wird der professionelle und schonende Umgang mit Versuchstieren gelehrt. Neue Entwicklungen im Rahmen der 3R werden aufgegriffen und umgesetzt.

Bei der Planung von Tierversuchsprojekten wird intensiv geprüft, ob tierversuchsfreie Methoden zur Verfügung stehen und wie das jeweilige Projekt mit möglichst wenigen Tieren zu verwirklichen ist. Darüber hinaus finden moderne Operationstechniken sowie Anästhesie- und Analgesieverfahren Anwendung. Mindestens einmal tägliche Kontrollen der Tiere im Versuch durch die beteiligten Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter zusammen mit einer fortlaufenden Dokumentation des Gesundheitszustands der Tiere runden die Maßnahmen zur Vermeidung unnötigen Tierleids im Versuch ab. Die Kontrollen erlauben ein sofortiges Eingreifen bei Behandlungsbedarf oder unerwarteten Vorkommnissen. Die Aufzeichnungen der Versuchsdurchführungen sowie die Durchführung selbst werden zudem stichprobenartig unangemeldet durch die Tierschutzbeauftragten und die Aufsichtsbehörde kontrolliert. Nach Auskunft des UKE werden am Ende der jeweiligen Forschungsfrage alle Tiere umfassend untersucht. Da diese Untersuchungen in der Regel auch die eingehende Analyse der vom Versuch betroffenen Organe und Einflüsse sowie auf andere physiologische Zusammenhänge einschließt, müssen die Tiere in der Regel getötet werden. Dies ist keine Besonderheit des UKE. Das Verfahren zur Tötung eines Forschungstiers ist nach Maßgabe der Tierschutz-Versuchstierverordnung durchzuführen, wobei das Verfahren anzuwenden ist, das unter Berücksichtigung aller Umstände mit der geringsten Belastung für das Tier verbunden ist.

Die Zahlen in den Forschungsfeldern „Kardiovaskuläres System (Blut- und Lymphgefäße)“ (Grundlagenforschung) und „Kardiovaskuläre Erkrankungen des Menschen“ (translationale Forschung) am UKE in den vergangenen fünf Jahren stellen sich wie folgt dar:

Anzahl der verwendeten Forschungstiere im Themengebiet Herz-Kreislauf am UKE im Zeitraum 2013-2017					
	2013*	2014	2015	2016	2017
Grundlagenforschung	4 887	7 811	6 263	7 459	6 424
Translationale Forschung	-	326	600	454	340

\* Aufgrund der zu diesem Zeitpunkt geltenden Versuchstiermeldeverordnung ist keine Unterscheidung zwischen Grundlagenforschung und translationaler Forschung möglich.

**4. Welche Medikamente oder Therapieverfahren gingen aus der Forschung oben genannter Tierversuchsverfahren am UKE hervor, die eine Genehmigung zur Anwendung bei Menschen erhielt?**

Die Wirkstoffentwicklung ist keine Domäne der akademischen Forschung, sondern der pharmazeutischen Industrie. Medikamentenentwicklung ist daher nicht primäres Ziel der EHT-Technologie. Im Übrigen beschränkt sich die Forschung an der EHT-Technologie nicht nur auf die Etablierung eines menschlichen Testsystems, sondern es werden in einem weiteren separaten Forschungsfeld menschliche EHTs mit regenerativen Zielsetzungen eingesetzt, um bei Patientinnen und Patienten mit fortgeschrittenen Herzerkrankungen Herzmuskelgewebe wieder aufzubauen („Herzmuskelpflaster“). Die Wirksamkeit dieser innovativen Therapie kann nur im ganzen Tier untersucht werden. Daher werden zurzeit auch Versuche mit Herzmuskelpflastern an Tieren im

UKE, in Hannover und in Göttingen durchgeführt. Nach Auskunft des UKE haben diese wissenschaftlichen Studien den Erfolg dieser Therapiemöglichkeit am Versuchstier gezeigt. Auf dieser Basis sei eine erste klinische Studie an Patienten mit schwerer Herzmuskelschwäche für Anfang 2020 geplant.

5. *In welchem Stadium befindet sich das vom Senat ausgezeichnete Projekt „Human Engineered Heart Tissue Technology“, das heißt, wann ist mit einem Einsatz des Verfahrens zu rechnen und welche Schritte sind für dessen Einsetzbarkeit noch notwendig?*

Die EHT-Technologie wurde 1994 im Institut für Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie am UKE erfunden und seitdem kontinuierlich weiterentwickelt. Aufgrund der Nachfrage von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus der akademischen Forschung und der pharmazeutischen Industrie wurden 2015 das UKE SpinOff EHT-Technologies GmbH gegründet und die Technologie hiermit international verfügbar gemacht. Nach Auskunft des UKE wurden in den letzten vier Jahren Komponenten zur Herstellung von EHTs an mehr als 50 Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler und das Testsystem zur automatisierten Kontraktionskraftmessung an zehn Kunden verkauft. Unter diesen zehn Kunden waren sieben akademische Labore, zwei pharmazeutische Firmen und die amerikanische Regulierungsbehörde Food and Drug Administration (FDA). Das breite Interesse an dieser Technologie unterstreicht die Vielseitigkeit dieses Testsystems. Inwieweit die EHT-Technologie zukünftig in der präklinischen Forschung zum Einsatz kommt, werden die Studien der nächsten fünf bis zehn Jahre ergeben, die ganz wesentlich im Institut für Experimentelle Pharmakologie und Toxikologie am UKE durchgeführt werden.

6. *Kommt das Verfahren „Human Engineered Heart Tissue Technology“ bereits im klinischen Alltag, außerhalb der Forschung, zum Einsatz?*

a. *Wenn ja, wo?*

Siehe Antworten zu 1., 4. und 5.

b. *Wenn nein, wie ist zumindest seitens des UKE die Erwartungshaltung dazu?*

Nach Auskunft des UKE wird sich der Forschungsschwerpunkt zur EHT-Technologie in den nächsten fünf bis zehn Jahren mit der weiteren Optimierung der experimentellen Bedingungen beschäftigen, um relevante Fragestellungen und Herausforderungen in der präklinischen kardialen Wirkstoffentwicklung sowie der kardialen Grundlagen- und translationalen Forschung mit diesem System zu beantworten. Es steht zu erwarten, dass eine erfolgreiche Umsetzung den Weg für einen häufigen Einsatz dieser Technologie eben wird.

7. *Welche „Einsparungserwartung“ bezüglich der eingesetzten Versuchstiere und Versuchsverfahren werden dem Einsatz der Anwendung zugrunde gelegt?*

Basierend auf statistischen Angaben, dass 2016 in Deutschland circa 190 000 Tiere für die kardiovaskuläre Grundlagen- und translationale Forschung und für regulatorische Verfahren eingesetzt wurden und hiervon circa zwei Drittel auf kardiale und nicht vaskuläre Forschung entfallen (circa 127 000 Tiere pro Jahr), könnten nach Einschätzung des UKE beim Nachweis des sinnvollen Einsatzes der EHT-Technologie zwischen 10 Prozent und 20 Prozent dieser Tierversuche in Deutschland entfallen (circa 13 000 – 26 000 Forschungstiere pro Jahr). Im Übrigen hat sich der Senat hiermit nicht befasst.

8. *Wie stellt sich die Kostensituation für die Anwendung des Verfahrens „Human Engineered Heart Tissue Technology“ im Vergleich zu den bisherigen Tierversuchsverfahren in diesem Bereich dar?*

Nach Einschätzung des UKE liegen im akademischen Bereich die Kosten für die kardiale Analyse mit der EHT-Technologie etwas über den Kosten für eine kardiale Analyse von Geweben/Zellen von Versuchstieren. Ein deutlich größerer Unterschied lasse sich im kommerziellen Bereich feststellen, da viele Aspekte der aus menschl-

chen Stammzellen hergestellten Kardiomyozyten noch durch Patente geschützt seien und damit Lizenzgebühren wesentlich zu höheren Gesamtkosten beitragen würden.