Die Prüfung von Tierversuchs-Anträgen

Eine Analyse zu Ethik, Recht und Praxis

Drr. Matthias Eggel und Univ.-Prof. Dr. Herwig Grimm

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

messerli Stiftung · vetmeduni vienna · Medizinische Universität Wien · universität wien

Was kann und soll „Ethik“ in der Prüfung von Tierversuchs-Anträgen leisten?

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Programm

1.Tierversuche in Richtlinie 2010/63/EU

2.Ethik innerhalb geltenden Rechts

---

3. Prüfung der Verhältnismäßigkeit (SNA)

4. Prüfung der Erforderlichkeit (3R)

5. Prüfung der Zweckeignung

6. Schlussfolgerungen und Zusammenfassung

Theorie
Ethik und Recht

Praxis

Tierversuche sind genehmigungspflichtig

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Die verwendeten Tiere haben einen **intrinsischen Wert** und ihre **Interessen** müssen berücksichtig werden.

Gleichzeitig gilt das Prinzip der **Forschungsfreiheit**.

Forschungsfreiheit vs Tierschutz als gesetzlich geschützte Güter

Deshalb ist eine **Rechtfertigung** für ihren Gebrauch in der Forschung notwendig

Genehmigungsverfahren

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Artikel 38 (2) Richtlinie 2010/63/EU: Projektbeurteilung

a) „eine Beurteilung der **Projektziele**, des **erwarteten wissenschaftlichen Nutzens** oder des pädagogischen Werts;

Zweckeignung

b) eine Bewertung des Projekts im Hinblick auf die Erfüllung der Anforderungan **Replacement**, **Reduction** und **Refinement**;
c) eine **Bewertung** und **Zuordnung** der Einstufung des **Schweregrads** der Verfahren;

Erforderlichkeit

b-c: Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit (u.a. 3R)

Prüfung der finalen Unerlässlichkeit

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Artikel 38 (2) Richtlinie 2010/63/EU: Projekt Evaluierung

d) [...] eine **Schaden-Nutzen-Analyse des Projektes**, in deren Rahmen bewertet wird, ob die **Schäden** für die Tiere in Form von Leiden, Schmerzen und Ängsten **unter Berücksichtigung ethischer Erwägungen** durch das **erwartete Ergebnis gerechtfertigt** sind und letztlich Menschen, Tieren oder der Umwelt zugutekommen **können**“

Schaden-Nutzen-Analyse

Verhältnismässigkeit

Prüfung der Unerlässlichkeit

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

3 Bedingungen für ethisch vertretbare Tierversuchsforschung:

Nur wenn Wissenschaft valide Daten liefert kann TV ethisch vertretbar sein („Good scientific practice“)	**Zweckeignung**
Nur wenn Tiere nicht unnötig Leiden kann TV ethisch vertretbar sein („Animal Welfare“, 3R)	**Erforderlichkeit**
Nur wenn der Nutzen das Leid und den Schmerz der Tiere überwiegt kann der TV ethisch gerechtfertigt sein	**Verhältnis-mässigkeit**

Prüfung der „Verhältnismässigkeit“

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

- **Verantwortung zur Prüfung/Genehmigung liegt bei zuständigen Behörden, welche oft durch Ethik-Kommissionen beraten werden**

„[...] eine **Schaden-Nutzen-Analyse des Projektes**, in deren Rahmen bewertet wird, ob die **Schäden** für die Tiere in Form von Leiden, Schmerzen und Ängsten **unter Berücksichtigung ethischer Erwägungen** durch das **erwartete Ergebnis gerechtfertigt** sind und letztlich Menschen, Tieren oder der Umwelt zugutekommen **können**“

Der Begriff „ethische Erwägungen“ ist nicht definiert in der Richtlinie

Ethik innerhalb geltenden Rechts

Was könnte mit ethischen Erwägungen gemeint sein?

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Begründung des moralischen Status von Tieren

- Tiere haben einen intrinsischen Wert/moralischen Status
- Wir müssen **Tiere um ihrer selbst willen achten**

(12) Tiere haben einen intrinsischen Wert, der respektiert werden muss. Auch bestehen seitens der Öffentlichkeit ethische Bedenken hinsichtlich der Verwendung von Tieren

Richtlinie 2010/63/EU

Ethik innerhalb geltenden Rechts

Was könnte mit ethischen Erwägungen gemeint sein?

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Begründen von Ansprüchen

- Wenn Tiere **moralischen Status** haben, so müssen ihre Anliegen **Berücksichtigung** finden.
- **Aber wie wird man dem moralischen Status von Tieren gerecht?**

Um diese Frage zu beantworten, müssen wir verstehen in was für einem **normativen Rahmen** wir uns bewegen?

Ethik innerhalb geltenden Rechts

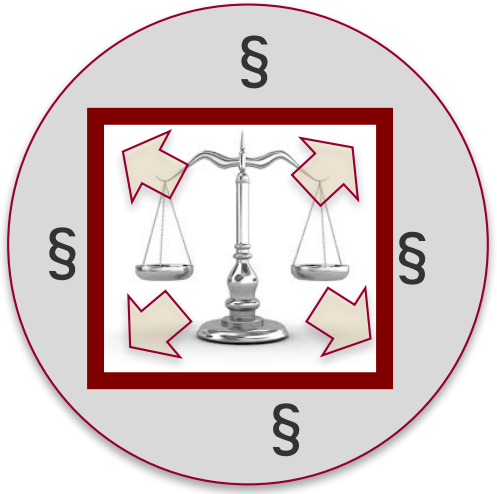
Was könnte mit ethischen Erwägungen gemeint sein?

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Ethik im Kontext geltenden Rechts

- **Legalitätsprinzip** sieht vor, dass **Behörden** nur auf der Grundlage und im Rahmen **geltenden Rechts** entscheiden dürfen
- "ethische Erwägungen" müssen **im Kontext des Tierversuchsrechts** interpretiert werden



Verständnis der Ethik

- **nicht über das Recht hinausgehend**
- Schaden-Nutzenanalyse muss im **rechtlich vorgegebenen Rahmen** durchgeführt werden

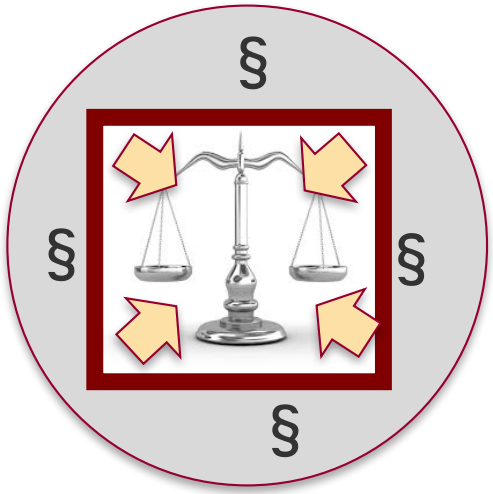
Ethik innerhalb geltenden Rechts

Was könnte mit ethischen Erwägungen gemeint sein?

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Ethik innerhalb rechtlicher Grenzen!



Es geht **in diesem Kontext NICHT** um...

- **ethische Theorien**, wie Tierrechtstheorie, Präferenzutilitarismus, moralischer Individualismus...
- Ethik als **Kritik rechtlicher Grenzen**
- Ethik, als **öffentliche Meinung**

(außer es ist rechtlich verbrieft)

...all das verbietet das Legalitätsprinzip.

Ethik innerhalb geltenden Rechts

Was könnte mit ethischen Erwägungen gemeint sein?

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Begründen von Ansprüchen

- Wenn Tiere **moralischen Status** haben, so müssen ihre Anliegen **Berücksichtigung** finden.
- **Aber wie wird man dem moralischen Status von Tieren gerecht?**

Der normative Rahmen der Richtlinie:

- **Konsequentialistisch**
  - Ob eine Handlung moralisch korrekt ist hängt von den Konsequenzen einer Handlung ab
  - Es ist die Handlung zu bevorzugen, die den meisten Nutzen für die grösstmögliche Zahl Individuen bedingt
- **Pathozentrisch**
  - **Negative, subjektive Erfahrungen**
  - Tiere vor Schaden und Leid schützen

Ethik innerhalb geltenden Rechts

Was könnte mit ethischen Erwägungen gemeint sein?

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Ethische Erwägungen und Beurteilung innerhalb eines pathozentrischen und konsequentialistischen normativen Rahmens

- Behörden und Mitglieder von Ethik-kommissionen sind an diesen normativen Rahmen gebunden

Praktische Konsequenzen: ”genetic disenhancement of rodents”

Gedankenexperiment:

- Angenommen, wir wären in der Lage, Ratten/Mäuse genetisch so zu verändern, dass sie kein (oder ein stark reduziertes) Schmerzempfinden hätten?

Praktische Konsequenzen: ”genetic disenhancement of rodents”

Richtlinie 2010/63/EU

- Belastungen in Form von Schmerzen und Leiden wären verringert (3R)
- In einer SNA müsste weniger Schmerz und Leiden durch Nutzen aufgewogen werden.

Pima Facie scheint es gute Gründe zu geben, warum das innerhalb des normativen Rahmens der Richtlinie erlaubt wäre

Praktische Konsequenzen: ”genetic disenhancement of rodents”

Was bedeutet das für Einwände basierend auf:

- “Natürlichkeit”
- Religion, Glauben
- Deontologische Einwände, e.g. Tiere dürfen nicht als Mittel für unsere Zwecke gebraucht werden
- Würde des Tieres

Sind diese Einwände relevant innerhalb der Projektbeurteilung?

Praktische Konsequenzen: ”genetic disenhancement of rodents”

Schweizer Tierschutzgesetz:

Artikel 3: Würde:

Eigenwert des Tieres, der im Umgang mit ihm geachtet werden muss. Die Würde des Tieres wird missachtet, wenn eine Belastung des Tieres nicht durch überwiegende Interessen gerechtfertigt werden kann. Eine Belastung liegt vor, wenn dem Tier insbesondere Schmerzen, Leiden oder Schäden zugefügt werden, es in Angst versetzt oder **erniedrigt wird**, wenn tief greifend in sein **Erscheinungsbild** oder seine **Fähigkeiten** eingegriffen oder es **übermässig instrumentalisiert** wird;

Praktische Konsequenzen: ”genetic disenhancement of rodents”

Richtlinie:

Fokus auf negative subjektive Erfahrungen (Schmerz und Leid)

Schweizer Tierschutzgesetz

Negative, subjektive Erfahrungen (Schmerz und Leid) auch zentral

ABER: darüber hinaus, werden auch „objektive“ Arten von Belastungen berücksichtigt, i.e. Würde des Tieres (Erniedrigung, Eingriff in Erscheinungsbild und Fähigkeiten und übermäßige Instrumentalisierung)

Ethik innerhalb geltenden Rechts

Was könnte mit ethischen Erwägungen gemeint sein?

Universität Zürich[UZH]

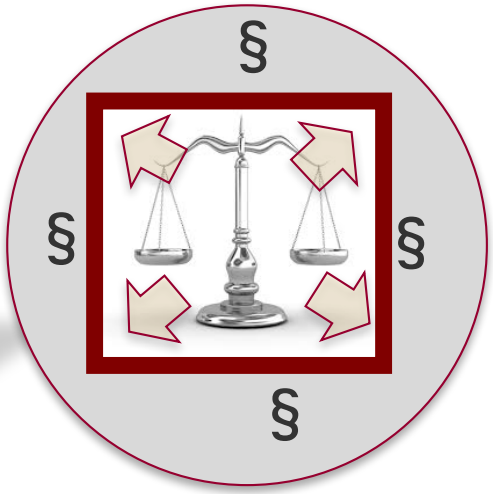
messerli Research Institute

- Behörden und Mitglieder von Ethik-kommissionen sind an den normativen Rahmen des geltenden Gesetzes gebunden

ABER

- **Entscheidungen basieren oft auf "Intuition und persönliche Meinung"**
- 25% der Befragten waren der Meinung, dass die Ausbildung in Ethik ungenügend ist und die Evaluierungskriterien nur ungenügend klar sind

Behörden und Ethik-Kommissionen sind sich dieser Einschränkung nicht immer bewusst



Kolar et al. 2007

Was kann und soll die Behörde/Ethik-Kommission in einer Güterabwägung leisten?

Conclusio 1

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Ethik innerhalb der Richtlinie 2010/63/EU

- “Ethische Abwägungen” müssen innerhalb geltenden Rechts geschehen
- Die Richtlinie basiert auf pathozentrischer und konsequentialistischer Moraltheorie
- Prüfung und Genehmigung muss innerhalb dieses normativen Rahmens geschehen

Was kann und soll die Behörde/Ethik-Kommission in einer Güterabwägung leisten?

Conclusio 1

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Ethik innerhalb der Richtlinie 2010/63/EU

- "Ethische Abwägungen" müssen innerhalb geltenden Rechts geschehen
- Die Richtlinie basiert auf pathozentrischer und konsequentialistischer Moraltheorie
- Prüfung und Genehmigung muss innerhalb dieses normativen Rahmens geschehen
- Kommissionsmitglieder sind sich dieser gesetzlichen Limitierung aber nicht immer bewusst
- Projektbeurteilung nicht "der Ort" für Grundsatzkritik an Tierversuchen

- **Eine institutseigene Ethik-Kommission hat aber natürlich einen ganz anderen Spielraum!**

Was kann und soll die Behörde/Ethik-Kommission in einer Güterabwägung leisten?

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Programm

1.Tierversuche in Richtlinie 2010/63/EU

2.Ethik innerhalb geltenden Rechts

---

3. Prüfung der Erforderlichkeit

4. Prüfung der Zweckeignung

5. Prüfung der Verhältnismässigkeit

6. Schlussfolgerungen und Zusammenfassung

Theorie
Ethik und Recht

Praxis

Prüfung der Unerlässlichkeit

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Artikel 38 (2) Richtlinie 2010/63/EU: Projektbeurteilung

a) „eine Beurteilung der **Projektziele**, des **erwarteten wissenschaftlichen Nutzens** oder des pädagogischen Werts;	**Zweckeignung**
b) eine Bewertung des Projekts im Hinblick auf die Erfüllung der Anforderung der **Vermeidung**, **Verminderung** und **Verbesserung**; c) eine **Bewertung** und **Zuordnung** der Einstufung des **Schweregrads** der Verfahren;	**Erforderlichkeit**
d) [...] eine **Schaden-Nutzen-Analyse des Projektes**, in deren Rahmen bewertet wird, ob die **Schäden** für die Tiere in Form von Leiden, Schmerzen und Ängsten **unter Berücksichtigung ethischer Erwägungen** durch das **erwartete Ergebnis gerechtfertigt** sind und letztlich Menschen, Tieren oder der Umwelt zugutekommen **können**“	**Verhältnis-mässigkeit**

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Erforderlichkeit

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Artikel 38 (2) Richtlinie 2010/63/EU: Projekt Evaluierung

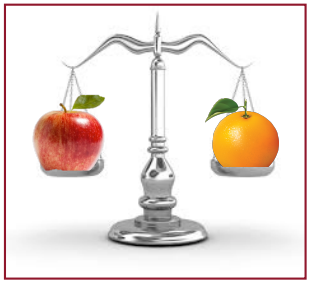
b) eine Bewertung des Projekts im Hinblick auf die Erfüllung der Anforderung an **Replacement**, **Reduction** und **Refinement**;
c) eine Bewertung und Zuordnung der **Einstufung** des **Schweregrads** der Verfahren;

Die “Schadenseite” der SNA:

- 3R Prinzip: Vermeidung von unnötigem Leiden
- Die Bewertung und Einstufung des Versuchs in Schweregrade

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Erforderlichkeit



Richtlinie 2010/63/EU: Anhang VIII

1. Gering

a) Durchführung einer Narkose mit Ausnahme von Narkosen zum alleinigen Zweck der Tötung;

b) Pharmakokinetische Studie, bei der eine einzige Dosis verabreicht wird und eine begrenzte Anzahl von Blutabnahmen durchgeführt wird (insgesamt < 10 % des Kreislaufvolumens), wenn nicht zu erwarten ist, dass die Substanz nachweisbare nachteilige Auswirkungen zeigt;

c) Nichtinvasive bildgebende Verfahren bei Tieren (z. B. MRI) mit entsprechender Sedierung oder Narkose;

d) Oberflächliche Verfahren z. B. Ohr- und Schwanzbiopsien, nichtoperative subkutane Implantation von Minipumpen und Transpondern;

e) Anwendung externer Telemetriegeräte, die die Tiere nur geringfügig beeinträchtigen oder normale Tätigkeiten und normales Verhalten nur leicht einschränken;

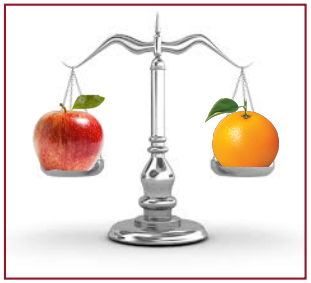
f) Verabreichung von Substanzen auf subkutanem, intramuskulärem, intraperitonealem Weg, mit Magensonde oder intravenös in oberflächliche Blutgefäße, wobei die Substanz nur geringe Wirkung auf das Tier zeigt und das Volumen auf die Art und Größe des Tieres abgestimmt ist;

g) Induktion von Tumoren oder spontanen Tumoren, die keine nachweisbaren klinischen Auswirkungen haben (z. B. kleine subkutane nichtinvasive Knötchen);

h) Züchtung von genetisch veränderten Tieren, bei denen ein Phänotyp mit nur geringen Auswirkungen zu erwarten ist;

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Erforderlichkeit



2. Mittel

a) Häufige Verabreichung von Testsubstanzen, die mäßige klinische Wirkung zeigen sowie Blutabnahmen (> 10 % des zirkulierenden Blutvolumens) bei einem Tier bei vollem Bewusstsein innerhalb weniger Tage ohne Volumenersatz;

b) Studien zur Ermittlung des Dosisbereichs mit akuter Wirkung, Tests auf chronische Toxizität/Karzinogenität mit nichtletalen Endpunkten;

c) chirurgische Eingriffe unter Vollnarkose mit angemessenen Schmerzmitteln, die mit postoperativen Schmerzen, Leiden oder Beeinträchtigung des Allgemeinzustands einhergehen. Beispiele dafür sind: Thorakotomie, Kraniotomie, Laparotomie, Orchidektomie, Lymphadenektomie, Thyroidektomie, orthopädische Chirurgie mit effektiver Stabilisierung und Wundversorgung, Organtransplantation mit wirksamer Behandlung der Abstoßung, chirurgische Implantation von Kathetern oder biomedizinischen Geräten (z. B. Telemetriesendern, Minipumpen usw.);

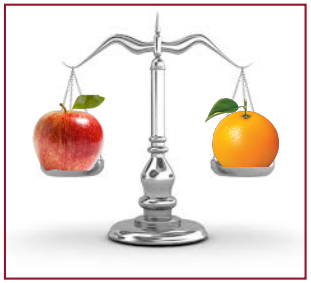
d) Modelle zur Induktion von Tumoren oder spontanen Tumoren, bei denen zu erwarten ist, dass sie mittelstarke Schmerzen oder mittelschwere Ängste verursachen oder zu einer mittelschweren Beeinträchtigung des normalen Verhaltens führen;

e) Bestrahlung oder Chemotherapie mit einer subletalen Dosis oder mit einer sonst tödlichen Dosis, jedoch mit Wiederherstellung des Immunsystems. Es ist zu erwarten, dass die nachteiligen Auswirkungen gering oder mittelschwer sind und kurzfristig auftreten (< 5 Tage);

f) Züchtung von genetisch veränderten Tieren, bei denen zu erwarten ist, dass sie nur zu einem Phänotyp mit mittelschweren Auswirkungen führen;

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Erforderlichkeit



3. Schwer

a) Toxizitätstests, bei denen der Tod der Endpunkt ist oder Todesfälle zu erwarten sind und schwerwiegende pathophysiologische Zustände herbeigeführt werden. Beispielsweise Versuche zur Bestimmung der akuten Toxizität einer einzigen Dosis (siehe Versuchsleitlinien der OECD);

b) Testen von Geräten, deren Versagen starke Schmerzen, schwere Ängste oder den Tod des Tieres verursachen kann (z. B. Herzunterstützungsgeräte);

c) Wirksamkeitstests von Impfstoffen, die durch eine dauerhafte Beeinträchtigung des Zustands des Tieres und fortschreitende zum Tode führende Krankheit mit lang andauernden mittelstarken Schmerzen, mittelschweren Ängsten oder Leiden gekennzeichnet sind;

d) Bestrahlung oder Chemotherapie mit tödlicher Dosis ohne Wiederherstellung des Immunsystems oder Wiederherstellung mit Erzeugung einer Graft-versus-Host-Reaktion;

e) Modelle mit Induktion von Tumoren oder spontanen Tumoren, bei denen zu erwarten ist, dass sie eine fortschreitende tödliche Krankheit mit lang andauerndem mittelstarkem Schmerz, mittelschweren Ängsten oder Leiden verursachen. Beispielsweise Kachexie verursachende Tumore, invasive Knochentumore, metastasierende Tumore und Tumore, die bis zur Geschwürbildung belassen werden;

f) Chirurgische und andere Eingriffe bei Tieren unter Vollnarkose, bei denen zu erwarten ist, das sie zu starken oder dauerhaften mittelstarken postoperativen Schmerzen, schweren oder dauerhaften mittelschweren postoperativen Leiden oder Ängsten oder zu schwerer und dauerhafter Beeinträchtigung des Allgemeinzustands der Tiere führen, Herbeiführung instabiler Frakturen, Thorakotomie ohne entsprechende Schmerzmittel oder Trauma zur Herbeiführung multiplen Organversagens;

g) Organtransplantation, bei der zu erwarten ist, dass die Abstoßung voraussichtlich zu schweren Ängsten oder Beeinträchtigung des Allgemeinzustands der Tiere führt (z. B. Xenotransplantation);

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Erforderlichkeit

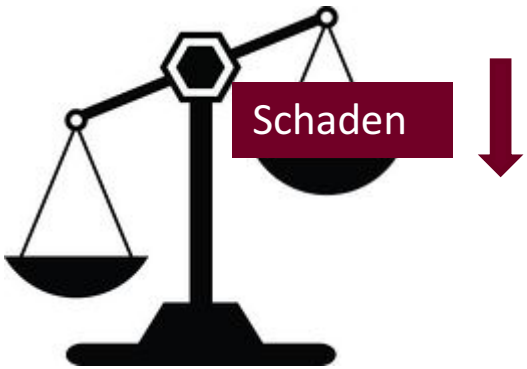
Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

“Schadenkonzept” relativ gut und weit entwickelt:

- „Animal Welfare“ als Leitmotiv ethisch vertretbarer Forschung
- Einteilung in Schweregrade mit Hilfe expliziter Beispiele und Kriterien
- 3R zentraler Bestandteil für die Evaluierung der Schaden-Seite und effektiv in der Vermeidung von unnötigem Tierleid

Ein gut operationalisierbares “Schadenkonzept”



Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Erforderlichkeit

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

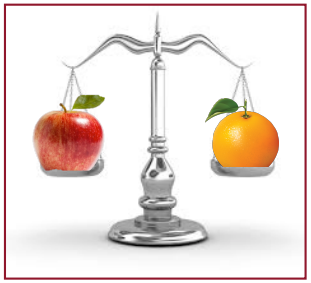
Grenzen der 3R:

- Reichweite beschränkt sich primär auf die Schaden-Seite der SNA
- 3R und „animal welfare“ ist nur eine notwendige, aber keine hinreichende Bedingung für ethisch vertretbare Forschung
- „Nutzen“ von Forschung zweiter Bestandteil ethisch vertretbarer Forschung

Ähnliches Konzept fehlt auf der Nutzenseite:

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung



Artikel 38 (2) Richtlinie 2010/63/EU: Projektbeurteilung

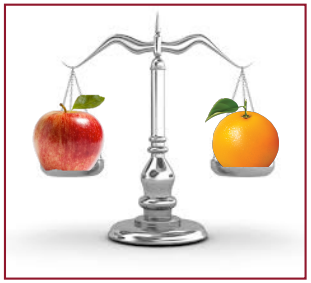
a) „eine Beurteilung der **Projektziele**, des **erwarteten wissenschaftlichen Nutzens** oder des pädagogischen Werts;

d) [...] eine **Schaden-Nutzen-Analyse des Projektes**, in deren Rahmen bewertet wird, ob die **Schäden** für die Tiere in Form von Leiden, Schmerzen und Ängsten **unter Berücksichtigung ethischer Erwägungen** durch das **erwartete Ergebnis gerechtfertigt** sind und letztlich Menschen, Tieren oder der Umwelt zugutekommen **können**“

Richtlinie lässt ungeklärt was genau Nutzen ist?

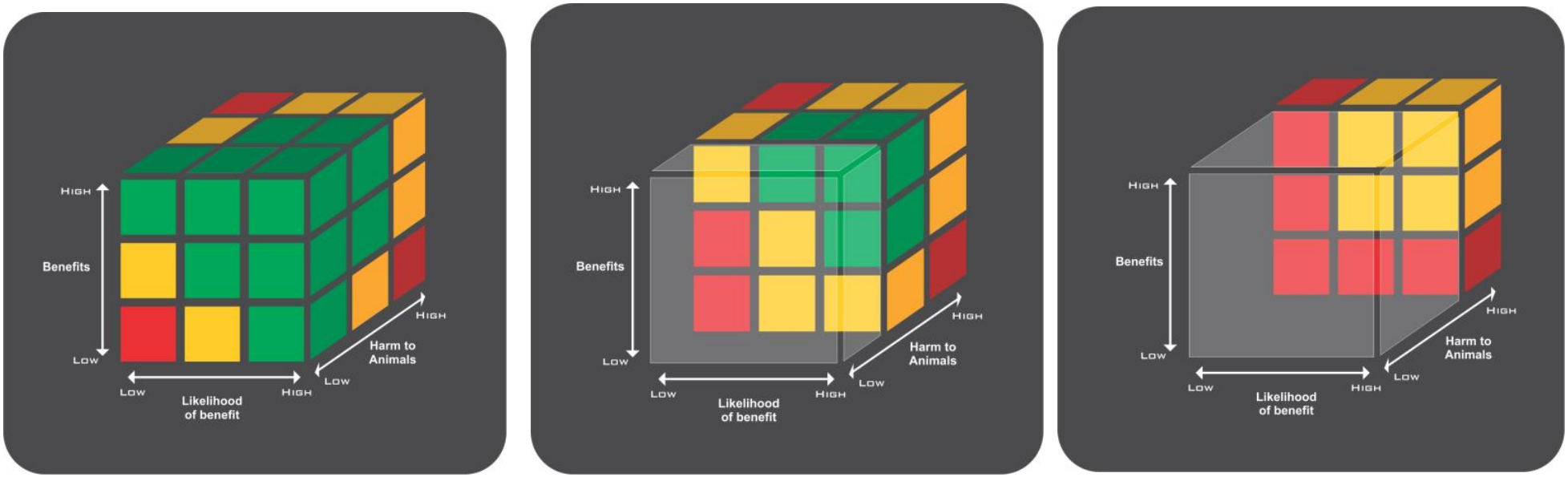
Prospektive Evaluierung von Nutzen

Analyse verschiedener ”Nutzenkonzeptionen”



Methoden für SNA: e.g. Bateson Cube

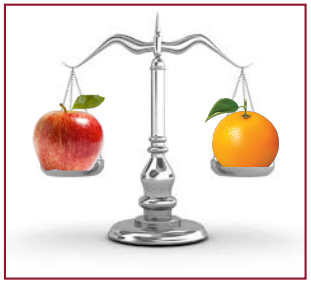
$$\text{Justification} = \frac{\text{Importance of objectives} \times \text{Probability of achievement}}{\text{Harms to animals}}$$



P. Bateson. Ethics and behavioural biology. Advances in the Study of Behavior, 35 (2005), pp. 211–233
Bateson, P. When to experiment on animals. *New Scientist* 30–32 (1986).

Prospektive Evaluierung von Nutzen

Analyse verschiedener ”Nutzenkonzeptionen”



Matrix basierend auf dem Bateson cube

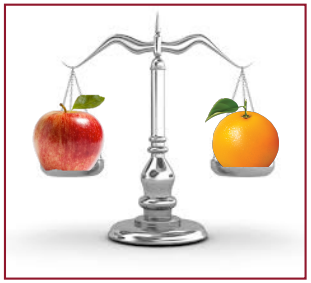
			Harm		
Benefit	Scientific	Societal	Mild	Moderate	Severe
	Low	Low			
		Moderate			
		High			
	Moderate	Low			
		Moderate			
		High			
	High	Low			
		Moderate			
		High			

Wer profitiert? **Wann** wird nutzen realisiert? **Auf welche Art/Wie** werden Menschen, Tiere und die Umwelt profitieren? **Warscheinlichkeit**, dass sozialer Nutzen generiert wird?

Bout, H. J., van Vlissingen, J. M. F. & Karssing, E. D. Evaluating the ethical acceptability of animal research. *Lab Animal* (2014).

Prospektive Evaluierung von Nutzen

Analyse verschiedener ”Nutzenkonzeptionen”



8-Stufen Evaluierung von Stafleu et al.

Step one: formulation of the ultimate aim of the experiment

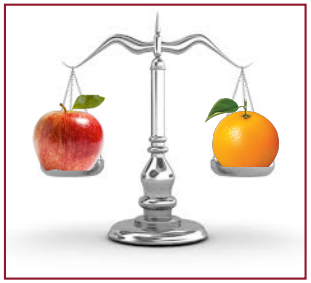
Step two: dermination of the weight of the human interest

Score gains in health interest		Score gains in knowledge interest		Score gains in economical interest	
Item	*Possible score*	*Item*	*Possible score*	*Item*	*Possible score*
Suffering? Mortality? Morbidity?	H (0 - 10)	Hypothesis? Originality? Problem worth solving?	K (0 - 5)	Effect industry? Effect national economy? Effect human welfare?	E (0 - 5)

Stafleu, F. R., Tramper, R., Vorstenbosch, J. & Joles, J. A. The ethical acceptability of animal experiments: a proposal for a system to support decision-making. *Laboratory Animals* (1999).

Die SNA als “mission impossible”

sozialer Nutzen vs. epistemischer Nutzen

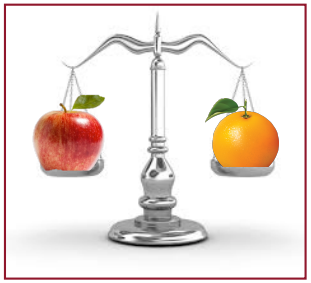


Das „Versprechen“ sozialen Nutzen zu generieren wiegt mehr – ist wichtiger als die Generierung von Wissen

- Die meisten SNA Methoden bevorzugen sozialen Nutzen gegenüber Erkenntnisgewinn
- Erkenntnisgewinn per se hat nur sekundären Wert
- Der Wert von Erkenntnisgewinn ist bestimmt durch sein Potential zu sozialem Nutzen zu werden.
- Die meisten Methoden beurteilen auch die Wahrscheinlichkeit der Erzielung von sozialem Nutzen

Die SNA als “mission impossible”

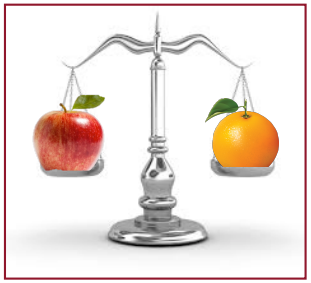
sozialer Nutzen vs. epistemischer Nutzen



Sozialer Nutzen als direkte Folge von Forschung?

- **Beispiel**: “neues Krebsmedikament”:
  - Antrag-> Genehmigung->Experimente -> **Erkenntnisgewinn**-> klinische Trials-> Zulassung-> Produktion-> Markteinführung-> Patient-> verbessere Gesundheit (= sozialer **benefit)**
- Forschung liefert Erkenntnisgewinn, niemals direkt sozialen Nutzen
- Gilt für Grundlagenforschung, aber genauso für angewandte Forschung.

Ipilimumab and Ivacaftor

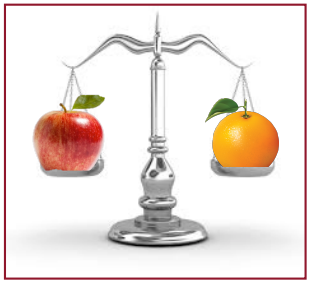


Studie von Williams et al. zeigt die Schwierigkeit einer prospektiven Abschätzung von sozialem Nutzen von Tierversuchen

- Herstellung und Entwicklung des Krebsmedikaments **Ipilimumab** baute auf den Ergebnissen von **433 Publikationen** über einen Zeitraum von **46 Jahren** auf.
- Herstellung und Entwicklung eines Medikaments gegen zystische Fibrose (Ivacaftor) baute auf den Ergebnissen von **355 Publikationen** über einen Zeitraum von **47 Jahren** auf.
- Diese Zählungen inkludieren nur die „Einflussreichsten“ Publikationen (kleinere Beiträge werden hier sogar weggelassen)

Williams, S.R.; Lotia, S.; Holloway, A.K.; Pico, A.R. From scientific discovery to cures: Bright stars within a galaxy. *Cell* **2015**, *163*, 21–23.

Ipilimumab and Ivacaftor



Studie von Williams et al. zeigt die Schwierigkeit einer prospektiven Abschätzung von sozialem Nutzen von Tierversuchen

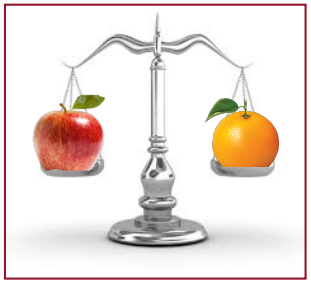
- Herstellung und Entwicklung des Krebsmedikaments **Ipilimumab** baute auf den Ergebnissen von **433 Publikationen** über einen Zeitraum von **46 Jahren** auf.
- Herstellung und Entwicklung eines Medikaments gegen zystische Fibrose (Ivacaftor) baute auf den Ergebnissen von **355 Publikationen** über einen Zeitraum von **47 Jahren** auf.
- Diese Zählung inkludiert nur die „Einflussreichsten“ Publikationen (kleinere Beiträge werden hier sogar weggelassen)

Für die meisten dieser Studien wäre es wohl unmöglich gewesen einen sozialen Nutzen prospektiv abzuschätzen.

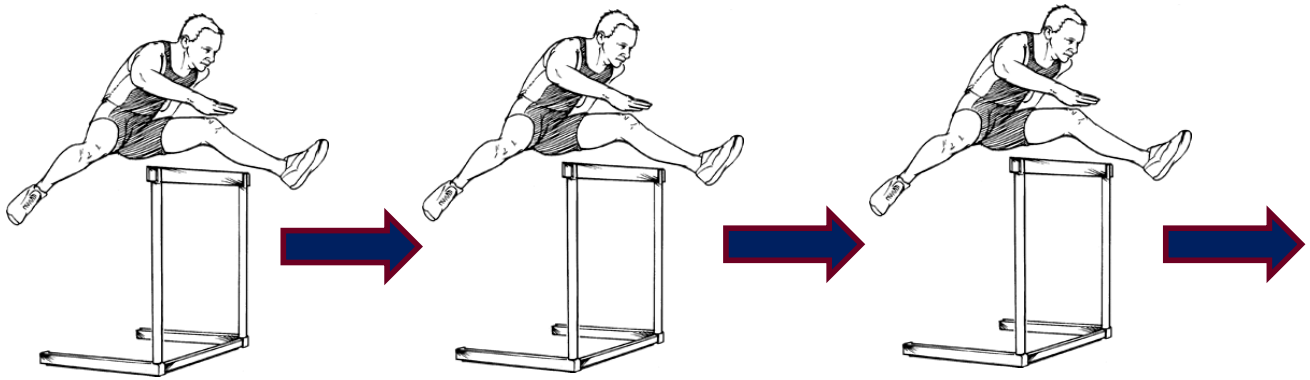
Williams, S.R.; Lotia, S.; Holloway, A.K.; Pico, A.R. From scientific discovery to cures: Bright stars within a galaxy. *Cell* **2015**, *163*, 21–23.

Die SNA als “mission impossible”

sozialer Nutzen vs. epistemischer Nutzen



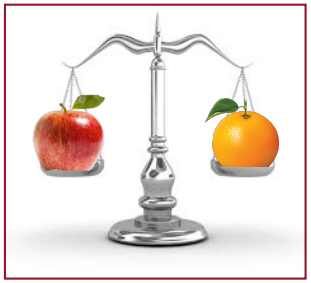
Die prospektive Beurteilung von sozialem Nutzen muss verschiedene Hürden meistern



Sozialer Nutzen

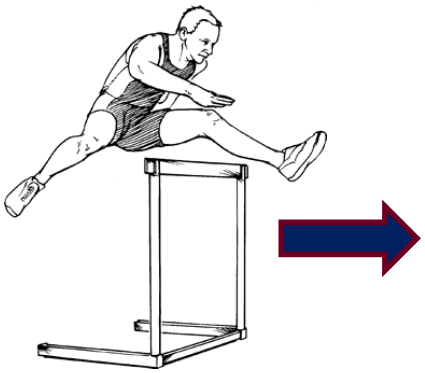
Die SNA als “mission impossible”

Die Hürden prospektiver Beurteilung



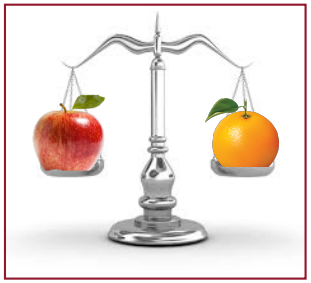
1. “Logische Hürde”

- Prospektive Beurteilung von sozialem Nutzen hängt sehr stark von der Verifizierung der Hypothese ab
- Es liegt aber in der Natur der Sache, dass dies immer unklar ist
- Nur falls ich schon im voraus wissen würde, was rauskommt, könnte man den sozialen Nutzen abschätzen
- **Inhärente Unsicherheit** von hypothesen-gestützter Forschung



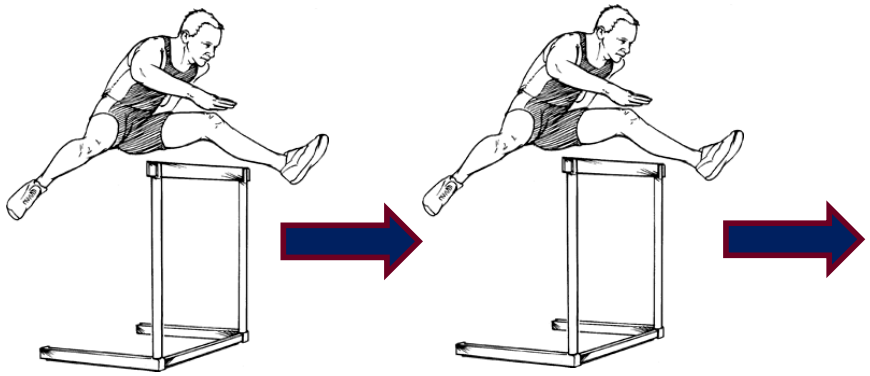
Die SNA als “mission impossible”

Die Hürden prospektiver Beurteilung



2. Methodologische Hürde: Übertragbarkeit von Forschungsresultaten

- **Übertragbarkeit** der Ergebnisse von Tier auf den Menschen ist eine notwendige Bedingung für die Realisierung von sozialem Nutzen
- Die Übertragbarkeit ist eine Funktion der Ähnlichkeit des Tiermodels zum Menschen.
- Aber Model und Zielgruppe sind nie 100% identisch – daher wird es immer Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit der Resultate geben



Was darf und soll die Behörde bei der Güterabwägung leisten?

Conclusio 2

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Was kann prospektiv überhaupt beurteilt werden?

- "Nutzen" nicht oder nur vage definiert in der Richtlinie
- Prospektiv kann "nur" Erkenntnisgewinn abgeschätzt werden kann
- Eine Evaluierung der "Zweckeignung" sollte sich daher darauf konzetrieren, sicherzustellen, dass valide Daten produziert werden
- Ethik im Behörenverfahren:

  In der Verbesserung der Prüfung der Zweckeignung liegt das grösste Potential die ethische Vertretbarkeit von TV zu steigern

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Artikel 38 (2) Richtlinie 2010/63/EU: Projekt Evaluierung

a) eine Beurteilung der Projektziele, des erwarteten **wissenschaftlichen Nutzens** oder des pädagogischen Werts;

Die **Eignung abhängig** von

- Aussagekraft (d.h. Reproduzierbarkeit und Generalisierbarkeit)
- Beantwortbarkeit der Fragestellung

-Wahl des Tiermodells

-Operationalisierung (d.h. wie wird Fragestellung messbar gemacht)

-geeigneter Versuchsplan

-Kriterien der guten wissenschaftlichen Praxis u.a. bezüglich

-Randomisierung, Stichprobenberechnung, statistischer Auswertung

SAMW Güterabwägung bei Tierversuchsanträgen, 2017

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

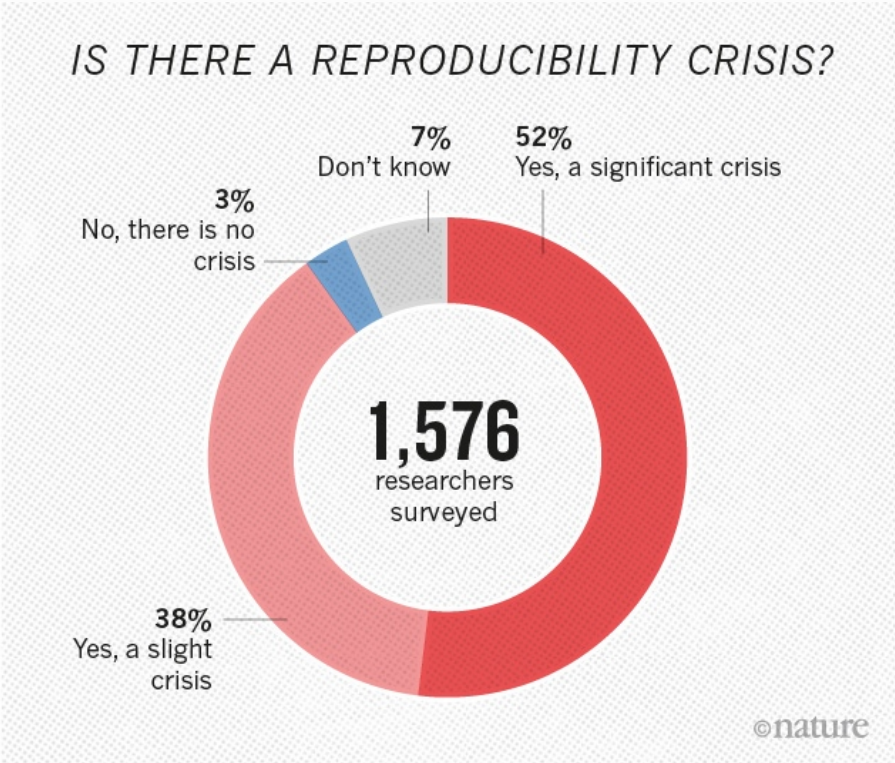
Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Wieso brauchen wir ein Analog zu den 3R für Nutzenbeurteilung?

Reproducibility crisis?



Ist Forschungsqualität zum Teil Mangelhaft?

Wenn ja, sollte dies nicht schon in der Prüfung der Eignung erkennbar sein?

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Wieso brauchen wir ein Analog zu den 3R für Nutzenbeurteilung?

Analyse von 1277 Tierversuchanträgen in der Schweiz:

Aus Gesuchen nicht erkennbar ob Experimente höchsten wissenschaftlichen Standards genügen, weil zum Teil wichtige Informationen fehlen, z.B. Informationen bez. Good scientific practice, Massnahmen gegen „bias“, z.b. randomization, blinding, sample size calculation etc.

Kontrolle von scientific rigor?

META-RESEARCH ARTICLE

Authorization of Animal Experiments Is Based on Confidence Rather than Evidence of Scientific Rigor

Lucile Vogt[1☯], Thomas S. Reichlin[1☯], Christina Nathues[2], Hanno Würbel[1]*

1 Division of Animal Welfare, Veterinary Public Health Institute, Vetsuisse Faculty, University of Bern, Bern, Switzerland, **2** Division of VPH-Epidemiology, Veterinary Public Health Institute, Vetsuisse Faculty, University of Bern, Liebefeld, Switzerland

RESEARCH ARTICLE

The Researchers' View of Scientific Rigor—Survey on the Conduct and Reporting of *In Vivo* Research

Thomas S. Reichlin, Lucile Vogt, Hanno Würbel*

Division of Animal Welfare, Veterinary Public Health Institute, Vetsuisse Faculty, University of Bern, Bern, Switzerland

* hanno.wuerbel@vetsuisse.unibe.ch

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Projektanträge CH,DE, A

Fokus liegt auf Überprüfung der **3R**.

Es werden nur **ungenügend Informationen** abgefragt zu:

- **Scientific rigor** and risk of bias (blinding, randomization, allocation, etc.)
- Statistik?
- Validität der Hypothese
- Methode und Model zur Beantwortung der Forschungsfrage
- **Reproduzierbarkeit**
- **Generalisierbarkeit**

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Beispiel Antragsformular Österreich:

ANGABEN ZUM NUTZEN:

B) Wie groß ist der **erwartete wissenschaftliche Nutzen** oder **pädagogische Wert** des Projekts?

☐ gering
☐ mittel
☐ groß

C) Wem können die **Ergebnisse** des Projekts **letztlich zugutekommen**? (Mehrfachauswahl möglich)?

☐ Menschen
☐ Tieren
☐ Umwelt

Begründung der Angabe zu den **Kriterien B) und C)** durch Beschreibung der getätigten Angaben sowie den dahinterstehenden, **ethischen Erwägungen** oder durch Verweis auf den Projektvorschlag (gegebenenfalls Gutachten) Seite bzw. Punkt:

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Beispiel Antragsformular Österreich:

D) Wie groß ist der erwartete **Nutzen** aus dem Projekt **für andere wissenschaftliche oder pädagogische Zwecke**?

☐ Kriterium nicht anwendbar
☐ gering
☐ mittel
☐ groß

E) Wie hoch ist der Stellenwert des Projekts innerhalb der einschlägigen **internationalen Forschungslandschaft**?

☐ Kriterium nicht anwendbar
☐ gering
☐ mittel
☐ groß

Begründung der Angabe zu Kriterium E) durch Beschreibung der getätigten Angabe oder durch Verweis auf den Projektvorschlag (gegebenenfalls Gutachten)

Seite bzw. Punkt:

F) Wie sieht der Beitrag des Projekts zur Vermeidung („**Replacement**") **zukünftiger** Tierversuche aus?

☐ Kriterium nicht anwendbar
☐ Ein solcher Beitrag ist gering
☐ Ein solcher Beitrag ist mittel
☐ Ein solcher Beitrag ist groß

Begründung der Angabe zu Kriterium F) durch Beschreibung der getätigten Angabe oder durch Verweis auf den Projektvorschlag (gegebenenfalls Gutachten)

Seite bzw. Punkt:

G) Wie sieht der Beitrag des Projekts zur Verminderung („**Reduction**") der Tierzahl in **zukünftigen** Tierversuchen aus?

☐ Kriterium nicht anwendbar
☐ Ein solcher Beitrag ist gering
☐ Ein solcher Beitrag ist mittel
☐ Ein solcher Beitrag ist groß

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Beispiel Antragsformular Österreich:

H) Wie sieht der Beitrag des Projekts zur Verbesserung („**Refinement**") der Bedingungen für die Zucht, Unterbringung, Pflege und Verwendung von Tieren in **zukünftigen** Tierversuchen aus?

☐ Kriterium nicht anwendbar
☐ Ein solcher Beitrag ist gering
☐ Ein solcher Beitrag ist mittel
☐ Ein solcher Beitrag ist groß

I) Können die Ergebnisse des Projekts auch **auf andere Tierarten bzw. den Menschen übertragbar** sein?

☐ Kriterium nicht anwendbar
☐ NEIN, eine Übertragbarkeit der Ergebnisse ist nicht zu erwarten.
☐ JA, eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Tierarten bzw. den Menschen ist zu erwarten.

J) Werden die Ergebnisse des Projekts zu einem wissenschaftlichen, praktischen oder pädagogischen Nutzen führen?

☐ Nein
☐ Ja

Begründung der Angabe zu Kriterium J) durch Beschreibung der getätigten Angabe oder durch Verweis auf den Projektvorschlag (gegebenenfalls Gutachten)

Seite bzw. Punkt:

K) Wie hoch ist die **Wahrscheinlichkeit, den erwarteten Nutzen** des Projektes zu **generieren**?

☐ gering
☐ mittel
☐ groß

Begründung der Angabe zu Kriterium K) durch Beschreibung der getätigten Angabe oder durch Verweis auf den Projektvorschlag (gegebenenfalls Gutachten)

Seite bzw. Punkt:

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Wie kann Nutzenbeurteilung verbessert werden?

Analog zu den 3R, die 3V in die Projekt-Evaluierung integrieren:

- Interne Validität (iV)
- Konstrukt validität (cV)
- Externe Validität (eV)

Hanno Würbel, DFG Handreichung

Ähnliche Konzepte:

- Arrive: Animal Research: Reporting of In Vivo Experiments
- Prepare: Planning Research and Experimental Procedures on Animals: Recommendations for Excellence
- 6R (Robustness, Reporting, Registration)

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Interne Validität (iV)

- Bezeichnet die Qualität der postulierten Ursache-Wirkungs-Beziehung
- “Scientific rigor“, Blinding, Randomisierung, Allocation, Wahl der Kontrolgruppen, etc.
- Statistik, Wahl der Stichprobengrösse
- Standardisierte Versuchsbedingungen (Inzuchtlinien, Käfig, Futter, etc.)

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Construct Validity (cV)

- Bezeichnet die Qualität, mit der ein Test misst, was er messen soll (e.g. forced swim test, tail suspension test als Tests für Depression?)
- Bezieht sich auf die Qualität eines Modells oder einer Methode eine spezifische Fragestellung zu untersuchen
- Ist entscheidend für die Generalisierbarkeit von Ergebnissen

- Tiermodel-Mensch Unterschiede, Behandlungszeitpunkte, Krankheitsbild, akut vs chronisch?

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Externe Validität (eV)

- Bezieht sich darauf, wie genetische und umweltbedingte Standardisierung die Generalisierbarkeit und Reproduzierbarkeit von Ergebnissen einschränken können,
- Heterogenisierung relevanter Variablen

- Multi-lab studies?
- „Standardization fallacy“
- Replikation in verschiedenen Arten/Stämmen, Haltungsbedingungen, Tests, Alter, Behandlungszeitpunkten und Schwere der Krankheit etc.

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Die 3V zur Evaluierung der Eignung

a) eine Beurteilung der Projektziele, des erwarteten **wissenschaftlichen Nutzens** oder des pädagogischen Werts;

Die Eignung abhängig von

- Aussagekraft (d.h. Reproduzierbarkeit und Generalisierbarkeit (iV, cV, eV))
- Beantwortbarkeit der Fragestellung

  -Wahl des Tiermodells (cV)

  -Operationalisierung (d.h. wie wird Fragestellung messbar gemacht (iV, cV, eV)

  -geeigneter Versuchsplan

  -Kriterien der guten wissenschaftlichen Praxis u.a. bezüglich

  -Randomisierung, Stichprobenberechnung, statistischer Auswertung (iV)

SAMW Güterabwägung bei Tierversuchsanträgen, 2017

Bedeutung der 3V für die Anwendung der 3R

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

“Konflikte” zwischen 3R und 3V

- Relative replacement vs cV und eV
- Standardisierung und Reduction vs eV
- Wiederholungsversuche, Replizierbarkeit (eV) vs Reduction
- Explorations- und Pilotstudien vs Stichprobenberechnung

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Vorteile des 3V Prinzips:

- **3R** nur eine **notwendige**, **keine hinreichende** Bedingung für ethisch vertretbare Forschung
- **Validität** der Daten ist eine zweite **notwendige** Bedingung für einen **ethisch gerechtfertigten** Tierversuch

- Bessere, aussagekräftigere, reproduzierbarere und generalisierbare Forschung -> **Maximierung von epistemischem Nutzen**

- 3V eine notwendige Vorbedingung, für eine sinnvolle Anwendung des 3R Prinzip („Gefahr“ der 3R für Validität)

- Die 3V entscheidend für Nutzenseite der SNA
- 3R und 3V gemeinsam notwendig für eine sinnvolle SNA

Prüfung der finalen Unerlässlichkeit

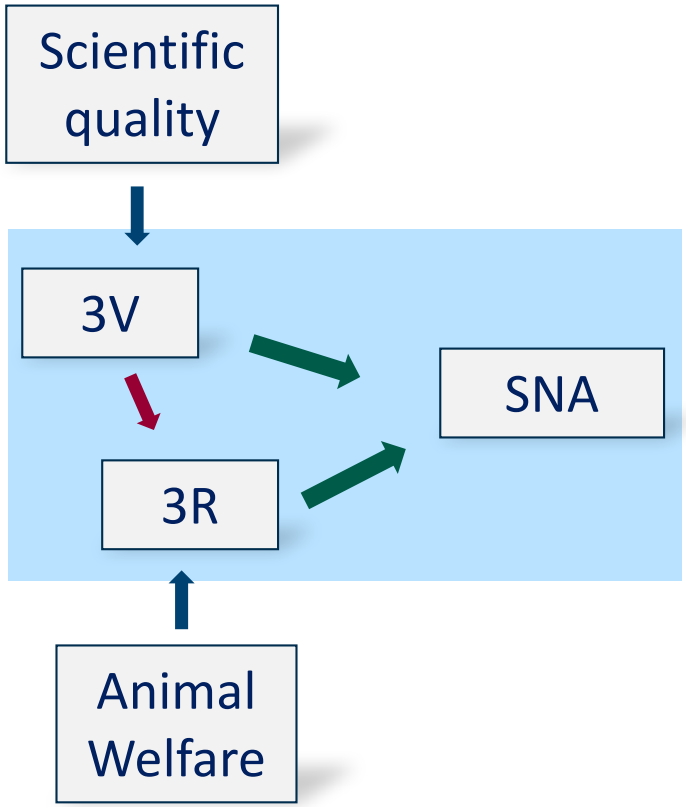
Evaluierung der Verhältnismässigkeit

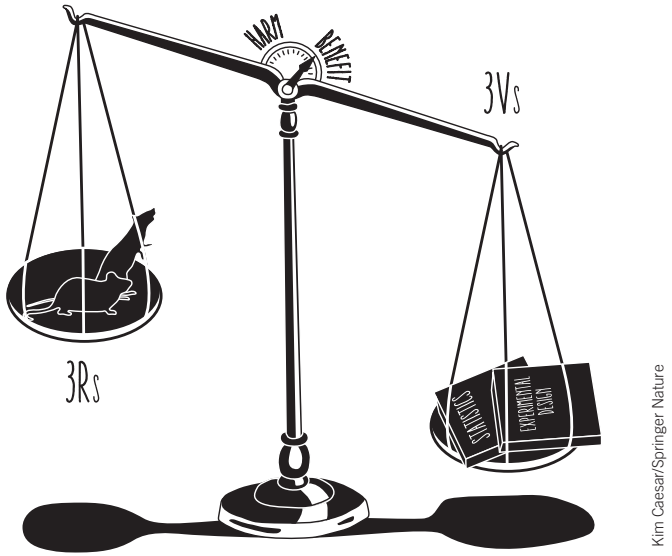
Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

3R, 3V und SNA

Trias für Projektbeurteilung





Würbel, 2017

Chancen einer institutseigenen Ethik-Kommission

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Zusammenfassung:

- Nur bedingt durch den normativen Rahmen des geltenden Gesetzes eingeschränkt
- Implementierung eigener Werte in die Praxis, i.e. „Ethisch vertretbare Forschung“
- Verbesserung des Prüfungsverfahrens (e.g. 3V)

Vielen Dank für ihre Aufmerksamkeit

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

messerli Stiftung

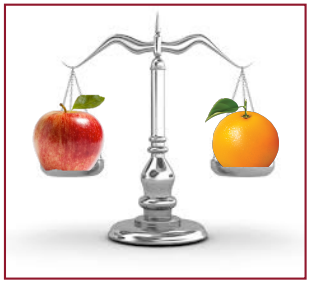
vetmeduni vienna

Medizinische Universität Wien

universität wien

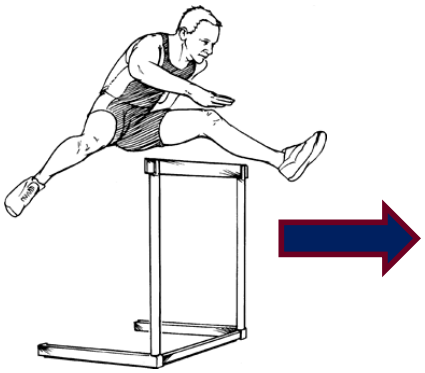
Die SNA als “mission impossible”

Die drei Hürden prospektiver Beurteilung



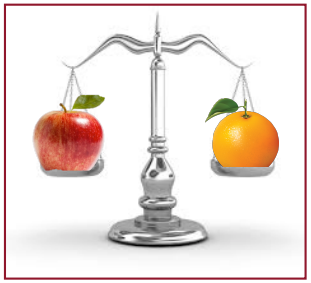
1. “Logische Hürde”

- Prospektive Beurteilung von sozialem Nutzen hängt sehr stark von der Verifizierung der Hypothese ab
- Es liegt aber in der Natur der Sache, dass dies immer unklar ist
- Nur falls ich schon im voraus wissen würde, was rauskommt, könnte man den sozialen Nutzen abschätzen
- **Inhärente Unsicherheit** von hypothesen-gestützter Forschung



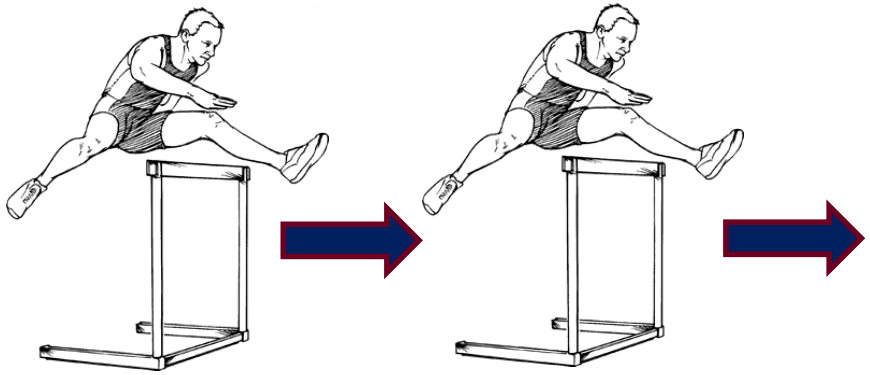
Die SNA als “mission impossible”

Die drei Hürden prospektiver Beurteilung



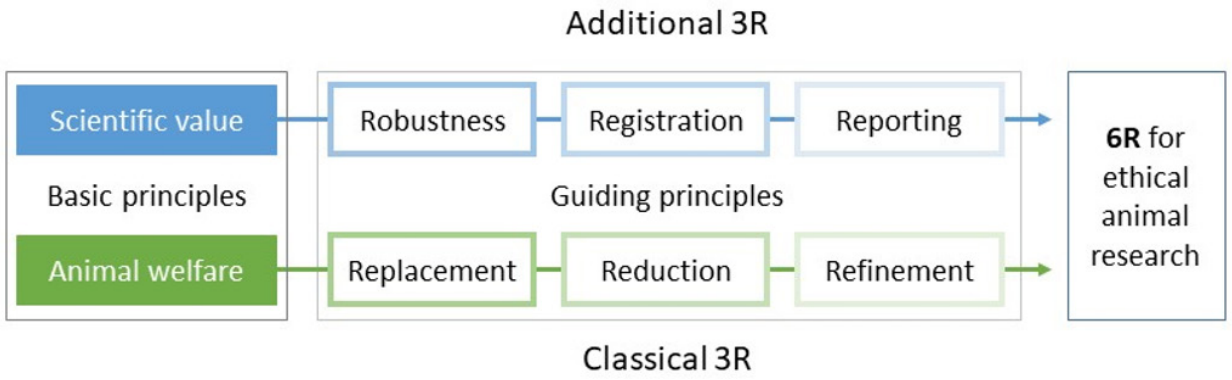
2. Methodologische Hürde: Übertragbarkeit von Forschungsresultaten

- **Übertragbarkeit** der Ergebnisse von Tier auf den Menschen ist eine notwendige Bedingung für die Realisierung von sozialem Nutzen
- Ein gutes Konstrukt/Model liefert valide Daten für ”target species”
- Die Übertragbarkeit ist eine Funktion der Ähnlichkeit des Tiermodels zum Menschen.
- Aber Model und Zielgruppe sind nie 100% identisch – daher wird es immer Unsicherheit bezüglich der Übertragbarkeit der Resultate geben



3R missing

scientific value



Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Beispiel Antragsformular Nord-rheinwestfalen:

1.1.2	**Wissenschaftlich begründete Darlegung der Unerlässlichkeit des Versuchsvorhabens unter Berücksichtigung des jeweiligen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnisse (§ 7a Abs. 2 Nr. 1 TierSchG i. V. m. § 31 TierSchVersV)** *B)* - bitte Anlage Projektzusammenfassung beifügen (§ 31 Abs. 2 TierSchVersV); nicht erforderlich bei Anzeigen -
	Erläuterungen:
	Hier wird eine übersichtliche, keine Fachkenntnisse voraussetzende, verständliche und wissenschaftlich begründete Darstellung des Problems und des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes erwartet. Beschreiben Sie in nachvollziehbarer, allgemein verständlicher Weise, wie der Tierversuch angelegt ist und wie damit die offenen Wissenslücken geschlossen bzw. das dargestellte Problem gelöst werden können. *Stellen Sie dies bitte möglichst auf maximal 2 Seiten (DIN A4) dar. Hilfreich ist es oft, den wissenschaftlichen Hintergrund, beispielsweise komplexe Signalkaskaden, anhand von Graphiken und Bildern darzustellen.*

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Beispiel Antragsformular Nord-rheinwestfalen:

1.1.5.1	**Vorgesehene Tierarten, Begründung für die Wahl der Tierarten, Alter, ggf. Gewicht und Geschlecht(§ 31 Abs. 1 Satz 2 Nr. 1cTierSchVersV*E*). Beschreibung der Linien und deren Bezeichnung nach der internationalen Nomenklatur** - ggf. Anlage „Abschlussbeurteilung genetisch veränderter Zuchtlinien" beifügen -
	Erläuterungen:
	Bitte geben Sie die vorgesehene Tierart, Rasse/ Stamm mit der genauen Stammbezeichnung gemäß der internationalen Nomenklatur (keine internen Bezeichnungen, also nicht BL6, sondern C57BL/6J), an und verwenden Sie diese durchgängig im weiteren Text und in der Abschlussbeurteilung genetisch veränderter Zuchtlinien. Begründen Sie die Wahl der Tierart. Was zeichnet diese Tierart für den Versuchszweck aus? Machen Sie bitte Angaben zum Alter und/ oder Gewicht und Geschlecht der Tiere und begründen Sie dies. Die Wahl des Geschlechts sollte vor dem Hintergrund der Fragestellung erläutert werden und ggf. auf Literatur verwiesen werden.

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Beispiel Antragsformular Nord-rheinwestfalen:

	Angaben zur biometrischen/statistischen Planung
	Die Anzahl der in Versuchen verwendeten Tiere muss so niedrig wie möglich, jedoch auch so hoch wie nötig sein. Hierzu ist eine ausführliche biometrische Planung unter Angabe der Berechnung sowie des dieser zugrundeliegenden Hauptzielparameters für das aktuell vorliegende Versuchsvorhaben erforderlich. *Die Planung der Tierzahl pro Versuchs- bzw. Kontrollgruppe sollte unter Einsatz biometrischer Verfahren vorgenommen werden. Die Gruppengröße muss so gewählt bzw. errechnet werden, dass die Power groß genug ist, um den erwarteten Mittelwertunterschied bei einem möglichst kleinen Fehler 1. Art bestimmen zu können.*

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Beispiel Antragsformular Schweiz:

Ziffer 51.2: Begründung für die Wahl der Methode unter Darstellung der Besonderheiten/Vorteile

Zweck der Angabe: Beurteilung des Gesuchs bezüglich der Eignung der Methode (vgl. Art. 137 Abs. 3 TSchV).

Inhalt: Warum wurde diese **bestimmte Methode** bzw. dieses Modell gewählt?
Im Vergleich zu anderen möglichen Methoden sind die Besonderheiten und/oder Vorteile bezüglich des Versuchsziels und der den Tieren entstehenden Belastungen darzustellen. Es sind Angaben zu machen über die Relevanz des Tiermodells und die Wiederholbarkeit der Messungen. Es ist aufzuzeigen, inwieweit eine Verallgemeinerung resp. Extrapolation auf andere Tierarten / den Menschen möglich ist.

- Wahl Tiermodel
- Reproduzierbarkeit
- Generalisierbarkeit

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Beispiel Antragsformular Schweiz:

Ziffer 54.4: Begründung für die vorgesehenen Tierzahlen pro Versuch/Versuchsserie inkl. der statistischen Behandlung der Daten. Darlegung der Hypothese und biologischen Relevanz.

Zweck der Angabe: Beurteilung des Gesuchs nach Art. 137 Abs. 4 TSchV.

Inhalt:

Mit welcher Methode wurde die vorgesehene Tierzahl pro Versuch/Versuchsserie berechnet respektive festgelegt?

Formulieren der zu testenden Hauptforschungshypothese pro Versuch/Versuchsserie und allfälliger Nebenhypothesen. Welches ist der gemessene primäre Endpunkt (primäre Zielvariable)? Welches sind allfällige sekundäre Endpunkte (sekundäre Zielvariablen)?

Wie ist die zu erwartende Verteilung dieser Variablen? Bei zu erwartender Normalverteilung (direkt oder nach Transformation): wie ist die Streuung (Varianz, Standardabweichung)?

Richtung des zu verwendenden Tests für die statistische Analyse (ein-seitig, zwei-seitig). Was ist das zu erwartende Basisresultat (Kontrollgruppe)?

- Statistik

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Beispiel Antragsformular Österreich:

ANGABEN ZUM NUTZEN:

B) Wie groß ist der **erwartete wissenschaftliche Nutzen** oder **pädagogische Wert** des Projekts?

☐ gering
☐ mittel
☐ groß

C) Wem können die **Ergebnisse** des Projekts **letztlich zugutekommen**? (Mehrfachauswahl möglich)?

☐ Menschen
☐ Tieren
☐ Umwelt

Begründung der Angabe zu den **Kriterien B) und C)** durch Beschreibung der getätigten Angaben sowie den dahinterstehenden, **ethischen Erwägungen** oder durch Verweis auf den Projektvorschlag (gegebenenfalls Gutachten) Seite bzw. Punkt:

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Beispiel Antragsformular Österreich:

D) Wie groß ist der erwartete **Nutzen** aus dem Projekt **für andere wissenschaftliche oder pädagogische Zwecke**?

☐ Kriterium nicht anwendbar
☐ gering
☐ mittel
☐ groß

E) Wie hoch ist der Stellenwert des Projekts innerhalb der einschlägigen **internationalen Forschungslandschaft**?

☐ Kriterium nicht anwendbar
☐ gering
☐ mittel
☐ groß

Begründung der Angabe zu Kriterium E) durch Beschreibung der getätigten Angabe oder durch Verweis auf den Projektvorschlag (gegebenenfalls Gutachten)

Seite bzw. Punkt:

F) Wie sieht der Beitrag des Projekts zur Vermeidung („**Replacement**") **zukünftiger** Tierversuche aus?

☐ Kriterium nicht anwendbar
☐ Ein solcher Beitrag ist gering
☐ Ein solcher Beitrag ist mittel
☐ Ein solcher Beitrag ist groß

Begründung der Angabe zu Kriterium F) durch Beschreibung der getätigten Angabe oder durch Verweis auf den Projektvorschlag (gegebenenfalls Gutachten)

Seite bzw. Punkt:

G) Wie sieht der Beitrag des Projekts zur Verminderung („**Reduction**") der Tierzahl in **zukünftigen** Tierversuchen aus?

☐ Kriterium nicht anwendbar
☐ Ein solcher Beitrag ist gering
☐ Ein solcher Beitrag ist mittel
☐ Ein solcher Beitrag ist groß

Prüfung der instrumentellen Unerlässlichkeit

Evaluierung der Eignung

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Beispiel Antragsformular Österreich:

H) Wie sieht der Beitrag des Projekts zur Verbesserung („**Refinement**") der Bedingungen für die Zucht, Unterbringung, Pflege und Verwendung von Tieren in **zukünftigen** Tierversuchen aus?

☐ Kriterium nicht anwendbar
☐ Ein solcher Beitrag ist gering
☐ Ein solcher Beitrag ist mittel
☐ Ein solcher Beitrag ist groß

I) Können die Ergebnisse des Projekts auch **auf andere Tierarten bzw. den Menschen übertragbar** sein?

☐ Kriterium nicht anwendbar
☐ NEIN, eine Übertragbarkeit der Ergebnisse ist nicht zu erwarten.
☐ JA, eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf andere Tierarten bzw. den Menschen ist zu erwarten.

J) Werden die Ergebnisse des Projekts zu einem wissenschaftlichen, praktischen oder pädagogischen Nutzen führen?

☐ Nein
☐ Ja

Begründung der Angabe zu Kriterium J) durch Beschreibung der getätigten Angabe oder durch Verweis auf den Projektvorschlag (gegebenenfalls Gutachten)

Seite bzw. Punkt:

K) Wie hoch ist die **Wahrscheinlichkeit, den erwarteten Nutzen** des Projektes zu **generieren**?

☐ gering
☐ mittel
☐ groß

Begründung der Angabe zu Kriterium K) durch Beschreibung der getätigten Angabe oder durch Verweis auf den Projektvorschlag (gegebenenfalls Gutachten)

Seite bzw. Punkt:

Was darf und soll die Behörde bei der Güterabwägung leisten?

Outlook

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

ABER:

- “Reproducibility crisis”
- “Authorization of Animal Experiments is based on confidence rather than evidence of scientific rigor” (Vogt et al. 2016)
- Stärken und Grenzen der 3R
- Erweiterung des 3R Konzepts

Vielen Dank für die Aufmerksamkeit

Dank an Prof. Herwig Grimm

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

messerli Stiftung | vetmeduni vienna | Medizinische Universität Wien | universität wien

Ethik innerhalb geltenden Rechts

Was könnte mit ethischen Erwägungen gemeint sein?

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Begründen von Ansprüchen

- Wenn Tiere **moralischen Status** haben, so müssen ihre Anliegen **Berücksichtigung** finden.
- **Aber wie wird man dem moralischen Status von Tieren gerecht?**

Um diese Frage zu beantworten, müssen wir wissen in was für einem **normativen Rahmen** wir uns bewegen?

Was kann und soll die Behörde bei der Güterabwägung leisten?

Eine Analyse zu Ethik, Recht und Praxis

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Was kann/darf (juristisch) die Behörde bei der Güterabwägung leisten?

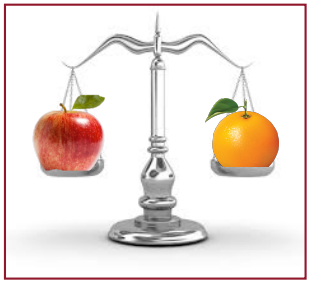
- Ethik innerhalb geltenden Rechts

Was kann/soll (praktisch und ethisch) die Behörde bei der Güterabwägung leisten?

- Das Nutzenkonzept in Richtlinie 2010/63/EU und in publizierten Methoden zur Durchführung einer SNA
- Die Grenzen prospektiver Beurteilungen
- 3V zur Prüfung der Zweckeignung

Die SNA als “mission impossible”

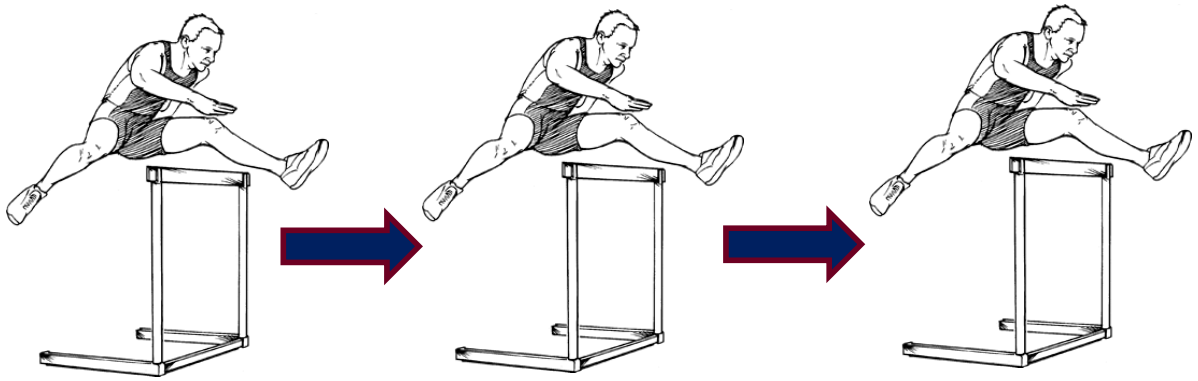
Die drei Hürden prospektiver Beurteilung



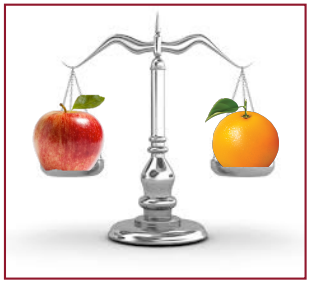
3. Hürde: ausser-wisseenschaftliche Faktoren

E.g.:

- **Wirtschaftliches Potential eines neuen Medikaments:** es gibt zugelassene Medikamente die gar nicht erst auf den Markt kommen, oder aber aus wirtschaftlichen Gründen zurückgezogen werden.
- **“Patient compliance”**, etc.
- **Zugang** zu den Medikamenten



Der Insulin Inhalator “Exubera”



Inhalation von insulin als Ersatz-Methode zu subkutaner Injektion

- Gutes, medizinisches Design, gute Penetration zur Lunge
- ähnlich Effektiv wie subkutane Injektion
- Sicher
- Es wird keine Nadel gebraucht

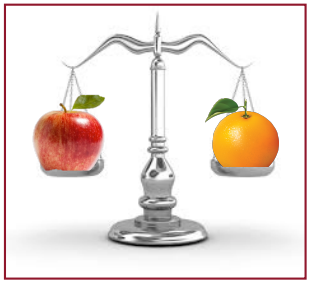
Wurde nach nur einem Jahr vom Markt genommen!!

- Finanzieller Flop wegen mangelnder “patient compliance”
- Inhalator war zu gross, zu umständlich, „insufficient discretion when applied in public“

https://www.researchgate.net/publication/318877435_Advantages_of_inhaled_insulin_over_insulin_injection/figures?lo=1

Die SNA als “mission impossible”

“promising too much”



Folgen:

Übertreibungen? Spekulationen?

Anträge die “zu viel” sozialen Nutzen versprechen?

- Prüfung anhand von Spekulationen
- Unnötiges Tierleid
- Erodierung des Vertrauens in die Wissenschaft

False Positives

Anträge die “zuwenig” sozialen Nutzen beschreiben?

- Ablehnung von „False Negatives“

False Negatives

Was darf und soll die Behörde bei der Güterabwägung leisten?

Conclusio 2

Universität Zürich[UZH]

messerli Research Institute

Nutzenkonzept in Richtlinie 2010/63/EU und publizierten SNA Methoden

- "Nutzen" nicht oder nur vage definiert in der Richtlinie
- Prospektiv "nur" Erkenntnisgewinn abgeschätzt werden kann

Was dürfen wir von "guter" Forschung erwarten?

- Gute Wissenschaft produziert valide Daten
- Die Generierung von Wissen als notwendige, aber keine hinreichende Bedingung für die Generierung von sozialem Nutzen

Wie kann man sicherstellen, dass "gute Wissenschaft" betrieben wird?