

16. September 2024

NAMs: Mehr als nur „Alternativen zu Tierversuchen“

Neuartige Methodiken für die gesundheitliche Risikobewertung von Nanomaterialien

Die Bewertung gesundheitlicher Risiken von Lebens- und Futtermitteln, Chemikalien und Verbraucherprodukten erfordert derzeit an vielen Stellen noch immer Ergebnisse aus Tierstudien. Allerdings arbeiten seit langem viele Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler weltweit entsprechend dem so genannten 3R Prinzip daran, Tierversuche vollständig zu ersetzen (Replacement) und wo dies (noch) nicht möglich ist, die Zahl der Tiere (Reduction) und ihr Leiden in Versuchen (Refinement) soweit möglich zu reduzieren. Neuartige Methodiken (englisch: New Approach Methodologies, NAMs), welche eine Vielzahl anderer Technologien und Methoden wie Zellkulturen, (bio-) chemische Tests und Computersimulationen nutzen, spielen dabei eine zentrale Rolle.

Im Forschungsverbundprojekt NAMS4NANO, finanziert von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA), haben Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler von insgesamt zehn Institutionen unter Federführung des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) die derzeit existierenden NAMs für die gesundheitliche Risikobewertung von Nanomaterialien (NM) systematisch untersucht. Sie haben mehr als 260 einzelne NAMs identifiziert, von denen einige bereits verlässliche Ergebnisse für die Risikobewertung von NM liefern könnten. Dennoch werden viele dieser NAMs bislang nur eingeschränkt im Rahmen von Risikobewertungen eingesetzt, da sie in der Mehrzahl noch nicht validiert und somit nicht als Prüfrichtlinien (englisch: test guidelines, TG) der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) vorliegen. Die Entwicklung und Verabschiedung solcher OECD TGs ist zeit- und ressourcenintensiv.

Daher schlägt das NAMS4NANO Konsortium darüber hinaus ein erstes Konzept vor, wie die bereits vorhandenen NAMs schneller in der Risikobewertung eingesetzt werden könnten. Die Forschenden empfehlen die Einführung eines beschleunigten Anerkennungsverfahrens, in welchem ein Expertengremium der EFSA den

regulatorischen Reifegrad der Methode prüfen könnte. Wenn die vorliegenden Daten ausreichen, um die Zuverlässigkeit und Eignung der Methode zu belegen, könnte eine Anerkennung für eng definierte Einsatzbereiche (englisch: „contexts-of-use“) für konkrete Fragen der Risikobewertung von NM in Lebens- und Futtermitteln erfolgen. Diese so genannte „Qualifizierung“ erlaubt zudem, die Methodenentwicklung gezielter zu begleiten, da im Rahmen des Qualifizierungsprozesses Empfehlungen zur weiteren Optimierung von noch nicht ausreichend ausgereiften Methoden ausgesprochen werden können. Auf diese Weise können neue Methoden in ausgewählten Bereichen deutlich schneller als bisher zumindest in bestimmten, integrierten Verfahren der Risikobewertung eingesetzt werden und dort helfen, die Zahl der Tierversuche weiter zu reduzieren.

Trotzdem lassen sich Tierversuche in der Risikobewertung voraussichtlich nicht in kurzer Zeit vollständig durch NAMs ersetzen, betont das NAMS4NANO-Team. Bestimmte Zusammenhänge und Fragen müssen auf absehbare Zeit auch weiterhin in einem lebenden Organismus untersucht werden.

1 New Approach Methodologies (NAMs)

Neue methodische Ansätze (New Approach Methodologies, NAMs) umfassen eine Vielzahl neuartiger Ansätze wie *In-silico*-, *In-chemico*-, *In-vitro*- und *Ex-vivo*-Methoden, mit dem Ziel Tierversuche zu ersetzen. *In-silico*-Methoden setzen dabei auf Computer-Simulationen und mathematische Modelle, um beispielsweise die Wirkung oder die Verteilung von bestimmten Stoffen im Organismus vorherzusagen. *In-chemico*-Methoden untersuchen chemische Reaktionen, um beispielsweise das Reaktions- oder Interaktionsverhalten eines Stoffes zu untersuchen. *In-vitro*-Methoden verwenden Zellkulturen, also Zellen, die in einer künstlichen Umgebung, wie einer Petrischale, außerhalb des Organismus kultiviert werden. *Ex-vivo*-Methoden verwenden direkt aus einem lebenden Organismus entnommene Gewebe, die dann außerhalb des Organismus auf bestimmte Chemikalienwirkungen analysiert werden. Tierstudien werden dagegen als *In-vivo*-Methoden bezeichnet.

Obwohl in jüngerer Vergangenheit der Begriff NAMs immer größere Verbreitung gefunden hat, existiert keine harmonisierte / verbindliche Definition. Daher hat das NAMS4NANO-Konsortium in einem ersten Schritt zunächst einmal eine Arbeitsdefinition für den Begriff New Approach Methodologies (NAMs) erarbeitet. Die Arbeitsdefinition beinhaltet NAMs für die Beurteilung der Gefährdung und der Exposition. Darüber hinaus sollten speziell für Nanomaterialien (NM) auch Methoden zur physikochemischen Charakterisierung als NAMs betrachtet werden.

2 Nutzung von NAMs bei der Risikobewertung von Nanomaterialien

NAMs haben ein großes Potenzial, die derzeitige Praxis der Risikobewertung grundlegend zu verbessern. Die Nutzung von NAMs ist insbesondere bei der Bewertung von NM naheliegend. Denn zu den entsprechenden, nicht nanoskaligen Ausgangssubstanzen existiert

meist schon eine große Anzahl von Daten, viele davon aus qualitativ hochwertigen Tierstudien. Allerdings gibt es zu einer Ausgangssubstanz häufig zahlreiche NM-Varianten, die sich in bestimmten physikalisch-chemischen Eigenschaften wie Form, Größe/Größenverteilung oder Oberflächenchemie unterscheiden. Diese hohe Anzahl von Varianten erfordert neue Ansätze zur Bewertung ihrer Sicherheit. Es ist nicht effizient, jede einzelne NM-Variante auf alle denkbaren gesundheitlichen Wirkungen mit Hilfe von herkömmlichen Tierstudien zu bewerten. Bestimmte Aspekte der NM Risikobewertung lassen sich zudem mittels NAMs technisch besser umsetzen als im Tierversuch, z. B. die Untersuchung des NM-Transports unter Verwendung von biologischen Modellen, die menschliche Körperbarrieren simulieren oder die Untersuchung der NM Aufnahme in bestimmte Zellmodelle. Im Rahmen der Risikobewertung von NM können NAMs deshalb eine wichtige Rolle spielen, um dort wo möglich auf zusätzliche, nanospezifische Tierstudien zu verzichten. In anderen Fällen sind NAMs wichtig als Orientierungshilfe, um die notwendigen Tierstudien gezielter zu gestalten und damit effizient zu planen, so dass die Anzahl der Tierversuche auf ein essentielles Maß beschränkt bleibt.

Die Vorteile von NAMs sind jedoch nicht nur auf ethische Erwägungen beschränkt. NAMs sind im Vergleich zu Tierversuchen in vielen Fällen deutlich einfacher und auch flexibler einsetzbar. Sie liefern schneller größere Mengen an Daten. So lassen sich zum Beispiel verschiedene Zellmodelle oder verschiedene Parameter parallel bzw. z. T. auch kombiniert untersuchen. Weiterhin erlauben NAMs wichtige Einblicke in die zu Grunde liegenden Toxizitätsmechanismen. Dadurch könnten sie für die Risikobewertung effizienter und informativer sein als Tierstudien. Zudem lassen sich in einigen Fällen Ergebnisse von Tierstudien aufgrund von physiologischen Speziesunterschieden nicht auf den Menschen übertragen während NAMs menschliche Zellmodelle verwenden. NAMs bieten somit in vielerlei Hinsicht Potenzial, die gängige Praxis der Risikobewertung zu verbessern, was auch durch den Begriff Risikobewertung der nächsten Generation (next generation risk assessment) zum Ausdruck kommt.

3 Einsatzreife von existierenden NAMs

Für konventionelle Chemikalien gibt es bereits jetzt eine Anzahl validierter und behördlich anerkannter NAMs. Dagegen haben die meisten NAM-basierten Instrumente und Methoden für NM bisher noch nicht einmal den Status der Validierung erreicht. Es gibt einige wenige Ausnahmen, beispielsweise einige ISO- oder ASTM-Normen (z. B. solche zur Bewertung der Zelllebensfähigkeit nach Behandlung von Zellmodellen mit NM). Daher sind insbesondere für NM noch zahlreiche weitere Anstrengungen und Ressourcen erforderlich, um NAMs für nanospezifische Bewertungen angemessen zu entwickeln und zu validieren.

Bereits validierte und behördlich anerkannte NAMs, welche für Chemikalien bereits als OECD-Prüfrichtlinien (OCED TGs) zur Verfügung stehen, und zwar konkret für die Bereiche Erbgutschädigung (Genotoxizität), Phototoxizität, Haut- oder Augenreizung/Ätzung und Hautsensibilisierung, können in der Mehrzahl auch für die Risikobewertung von NM verwendet werden – allerdings nur, sofern die erforderlichen nanospezifischen Anpassungen vorgenommen wurden, wie im Bericht des NAMS4NANO-Konsortiums erläutert.

Die größere Anzahl von NAMs für NM befindet sich aktuell noch im Stadium der Forschung und Entwicklung. Dennoch könnten einige bereits jetzt zur Unterstützung der

Risikobewertung von NM, vor allem in sogenannten integrierten bzw. gestuften Ansätzen geeignet sein, selbst wenn diese noch nicht validiert und regulatorisch anerkannt sind.

4 Qualifizierung von NAMs als Ergänzung zur Validierung

Trotz der Fortschritte, die in den letzten Jahrzehnten bei der Entwicklung von NAMs in zahlreichen Forschungsprojekten erzielt wurden, ist ihr regulatorischer Einsatz nach wie vor begrenzt und entspricht nicht dem Stand der wissenschaftlichen Entwicklung. Eines der größten Hindernisse ist der hohe zeitliche und ressourcenintensive Aufwand bei der Standardisierung und Validierung.

Für den breiten Einsatz in der Risikobewertung ist eine Validierung und die Anerkennung der Methode als OECD TG notwendig. Existiert keine TG, können die entsprechenden Methoden zwar auch, aber nur eingeschränkt im Rahmen von regulatorisch vorgeschriebenen Risikobewertungen verwendet werden. Weiterhin erfordert eine Risikobewertung, die Daten aus nicht standardisierten Prüfverfahren enthält, eine zeitaufwändige und komplexe Einzelfallbewertung. Da für die Risikobewertung von NM viele OECD TGs noch nicht an nanospezifische Besonderheiten angepasst wurden bzw. noch in der Anpassung befindlich sind, ist derzeit jede Risikobewertung für NM komplex und zeitintensiv.

Die Erstellung einer OECD TG ist ein formeller und zeitaufwändiger Prozess. Er ermöglicht es jedoch, dass die gemäß der TG gewonnenen Daten international anerkannt werden und in unterschiedlichen Ländern in regulatorischen Verfahren verwendet werden können. Bisher sind nur wenige NAMs validiert und als OECD TG für die Umsetzung im regulatorischen Kontext etabliert. Bis eine neue Methode als OECD TG anerkannt wird, dauert es meist mehrere Jahre.

Das NAMS4NANO-Konsortium wurde von der EFSA beauftragt, einen Rahmen für ein Qualifizierungssystem für die chemische Risikobewertung im Lebens- und Futtermittelsektor vorzuschlagen, um damit die regulatorische Nutzung von NAMs zu beschleunigen. Das NAMS4NANO-Konsortium hat deshalb ein erstes Konzept für die Ausgestaltung eines Qualifizierungssystem für NAMs entwickelt, welches in einem separaten Dokument veröffentlicht wurde. Die Autorinnen und Autoren schlagen die Einrichtung eines EFSA-Expertengremiums vor, welches den regulatorischen Reifegrad von einzelnen NAMs für konkrete Verwendungen prüfen könnte. Wenn die vorliegenden Daten ausreichen, um die Zuverlässigkeit und die Eignung der Methode zu belegen, dann könnte eine Anerkennung der jeweiligen Methode in einem eng begrenzten Anwendungsrahmen erfolgen. Diese sogenannte „Qualifizierung“ wäre beschränkt auf den Einsatz in integrierten Verfahren in einem eng definierten Einsatzbereich („context-of-use“ Konzept). Vergleichbare Qualifizierungssysteme existieren bereits für die Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln.

Das Konsortium beschreibt auch die nötigen Bewertungskriterien zur Beurteilung des regulatorischen Reifegrads. Von zentraler Bedeutung ist eine detaillierte Beschreibung der gesamten Prüfmethode in allen Einzelschritten, vorzugsweise in Form von Standardarbeitsanweisungen (SOPs), die den Aufbau der NAMs einschließlich ihrer Anwendungs- und Bewertungsphase abdecken. Darüber hinaus muss die wissenschaftliche Validität, d. h. die Zuverlässigkeit (Robustheit) und die Eignung (Relevanz) für den Anwendungskontext, nachgewiesen werden. Dafür wird jedoch ein weniger strenges

Verfahren als bei OECD TGs vorgeschlagen. Das NAMS4NANO Konsortium schlägt zudem vor, ein solches Qualifizierungssystem zunächst nur zur Unterstützung der Risikobewertung von NM einzuführen, in sehr enger Orientierung an den vorhandenen EFSA-Leitfäden zur Risikobewertung von NM (<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2021.6768> und <https://www.efsa.europa.eu/en/efsajournal/pub/6769>). Allerdings könnte eine Qualifizierung auch für andere NAMs für andere Anwendungen interessant sein. Bei dem hier veröffentlichten Dokument handelt es sich um eine Zwischenversion, die zunächst dafür gedacht ist, eine breitere Diskussion unter Fachleuten und Interessenvertretungen zu ermöglichen. Daher sind interessierte Stakeholder eingeladen, Rückmeldungen und Kommentare zum vorgeschlagenen Konzept zu geben.

5 Hintergrund zum NAMS4NANO-Forschungsprojekt:

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) beschäftigt sich bereits seit vielen Jahren mit der Entwicklung und dem Einsatz von tierversuchsfreien Forschungsmethoden. So ist am BfR das Deutsche Zentrum zum Schutz von Versuchstieren (Bf3R) integriert.

Das Forschungsverbundprojekt NAMS4NANO ist ein von der Europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA) finanziertes Projekt zur Ausschreibung „NAMS4NANO - Integration of New Approach Methodologies results in chemical risk assessments (case studies addressing nanoscale considerations (GP/EFSA/MESE/2022/01))“. Das Konsortium wird federführend koordiniert vom Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR). Darüber hinaus arbeiten Expertinnen und Experten verschiedener Partnerorganisationen aus Italien (Istituto Superiore di Sanità, ISS), Belgien (Sciensano), Frankreich (French Agency for Food, Environmental and Occupational Health & Safety, ANSES), den Niederlanden (Dutch National Institute for Public Health and the Environment, RIVM sowie Wageningen Food Safety Research, part of Wageningen University and Research, WFSR) und Luxemburg (Luxembourg Institute of Science and Technology, LIST) am Projekt mit. Das Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) ist über einen Unterauftrag involviert. Mit der Lebensmittelbehörde aus Singapur (Singapore Food Agency, SFA) ist außerdem auch ein außereuropäischer Partner in das Projekt eingebunden. Weiterhin beteiligt sich die gemeinsame Forschungsstelle der Europäischen Kommission (Joint Research Centre, JRC) am Projekt.

NAMS4NANO ist auf insgesamt vier Jahre angelegt. Übergeordnet geht es um ein tieferes Verständnis der Möglichkeiten, Herausforderungen und verbleibenden Unsicherheiten bei der Verwendung von NAMs in der Risikobewertung von NM. Das Projekt umfasst mehrere Teilprojekte. Im ersten Teilprojekt wurden als erstes Zwischenergebnis nach einem Jahr Arbeit zwei Dokumente veröffentlicht: ein Übersichtsartikel zu den derzeit verfügbaren NAMs für NM und ein detaillierter Vorschlag für die Einführung eines eingeschränkten Qualifizierungsverfahrens für NAMs, letzteres als vorläufiger Bericht zur öffentlichen Kommentierung. Beide Dokumente werden von der EFSA veröffentlicht, stellen aber keine offizielle Stellungnahme der EFSA dar.

In einem zweitem Teilprojekt (ebenfalls unter Federführung des BfR) werden ausgewählte / priorisierte NAMs aktuell in Risikobewertungsfallstudien erprobt. In einem dritten Teilprojekt (unter Federführung von ISS) werden einzelne Methodiken weiterentwickelt.

Veröffentlichungen:

Review of New Approach Methodologies for Application in Risk Assessment of Nanoparticles in the Food and Feed Sector: Status and Challenges

<https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2024.EN-9008>

Proposal for a qualification system for New Approach Methodologies (NAMs) in the food and feed sector: example of implementation for nanomaterial risk assessment

<https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2024.EN-8826>

Weitere Informationen zu Nanomaterialien auf der BfR-Website:

FAQ Nanomaterialien: Winzige Partikel verleihen

vielfältige Eigenschaften:

<https://www.bfr.bund.de/cm/343/nanomaterialien-winzige-partikel-verleihen-vielfaeltige-eigenschaften.pdf>

Forschung zu Nanomaterialien

https://www.bfr.bund.de/de/forschung_zu_nanomaterialien-8077.html

Gesundheitliche Risikobewertung von Nanomaterialien

https://www.bfr.bund.de/de/gesundheitliche_risikobewertung_von_nanomaterialien-30413.html

Über das BfR

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) ist eine wissenschaftlich unabhängige Einrichtung im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL). Es berät die Bundesregierung und die Bundesländer zu Fragen der Lebensmittel-, Chemikalien- und Produktsicherheit. Das BfR betreibt eigene Forschung zu Themen, die in engem Zusammenhang mit seinen Bewertungsaufgaben stehen.

Impressum

Herausgeber:

Bundesinstitut für Risikobewertung

Max-Dohrn-Straße 8-10

10589 Berlin

T +49 30 18412-0

F +49 30 18412-99099

bfr@bfr.bund.de

bfr.bund.de

Anstalt des öffentlichen Rechts

Vertreten durch den Präsidenten Professor Dr. Dr. Dr. h.c. Andreas Hensel

Aufsichtsbehörde: Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft

USt-IdNr: DE 165 893 448

V.i.S.d.P: Dr. Suzan Fiack



gültig für Texte, die vom BfR erstellt wurden

Bilder/Fotos/Grafiken sind ausgenommen, wenn nicht anders gekennzeichnet

BfR | Risiken erkennen –
Gesundheit schützen