

## Umdenken bei Tierversuchen

**Am 22. September 2010 wurde die neue EU-Tierversuchsrichtlinie des Europäischen Parlaments und des Rates beschlossen. Diese wurde am 1. Februar in Deutschland mit dem neuen Tierschutzgesetz umgesetzt. Am 7. Juni 2013 stimmte der Bundesrat auch der vom BMELV vorgelegten neuen Tierschutz-Versuchstierverordnung zu. Diese gesetzlichen Regelungen haben Auswirkungen sowohl auf die Industrie als auch auf die Forschung. Während der letzten Jahre wurden immer mehr Alternativmethoden entwickelt, die anstelle von Tierversuchen eingesetzt werden können. Dr. Nina Hasiwa, Geschäftsführerin von AtaX-Advice - Alternatives to animal Xperiments in Konstanz, ist Expertin auf diesem Gebiet. Im Interview mit Anna Weiß für die BIOPRO erläutert sie die Auswirkungen der EU-Richtlinie, nennt den Monozyten-Aktivierungstest (MAT, auch bezeichnet als In-vitro-Pyrogentest (IPT) oder human whole blood pyrogen test) als Beispiel für eine erfolgreiche Tierversuchersatzmethode und äußert sich zu möglichen Zukunftsaussichten.**

Frau Dr. Hasiwa, welche Auswirkung hat die EU-Tierversuchsrichtlinie Ihren Erfahrungen nach bisher und in der Zukunft auf die Forschung, auf Hersteller von Chemikalien und auf die Tiere?

Die EU-Tierversuchsrichtlinie macht für die Hersteller von Chemikalien keinen großen Unterschied. Forscher, die mit Tierversuchen arbeiten, haben jetzt jedoch mehr Aufwand bei der Genehmigung von Versuchen mit Tieren. Außerdem sind die Tiere, speziell Menschenaffen, besser geschützt. Der größte Fortschritt der Richtlinie besteht wohl darin, dass Entwicklung und Anerkennung von Alternativmethoden finanziell und gesellschaftlich mehr gefördert werden.

Das ist sehr wichtig, denn nur, wenn es gut entwickelte, validierte Methoden gibt, die aussagekräftiger sind als der Tierversuch, werden Industrie, Forschung und auch Gesetzgebung umschwenken. Jede gesetzliche Handhabe ist ein Fortschritt, weil sie die Alternativen gesellschaftsfähiger und förderungswürdiger macht. Je enger die Vorschriften für Tierversuche sind, desto eher werden sich Industrie und Forschung auf die Verwendung von innovativen, versuchstierfreien Methoden einlassen. Das Hauptaugenmerk vieler Forscher liegt deshalb schon heute auf der Entwicklung und Validierung von tierfreien Alternativmethoden.

Warum setzen nach wie vor viele Pharmakonzerne auf Tierversuche, obwohl Alternativverfahren teilweise günstiger wären und somit kostensparender für Unternehmen?



Dr. Nina Hasiwa, Geschäftsführerin von AtaX-Advice - Alternatives to animal Xperiments, ist spezialisiert auf Alternativmethoden zu Tierversuchen.

© Dr. Nina Hasiwa

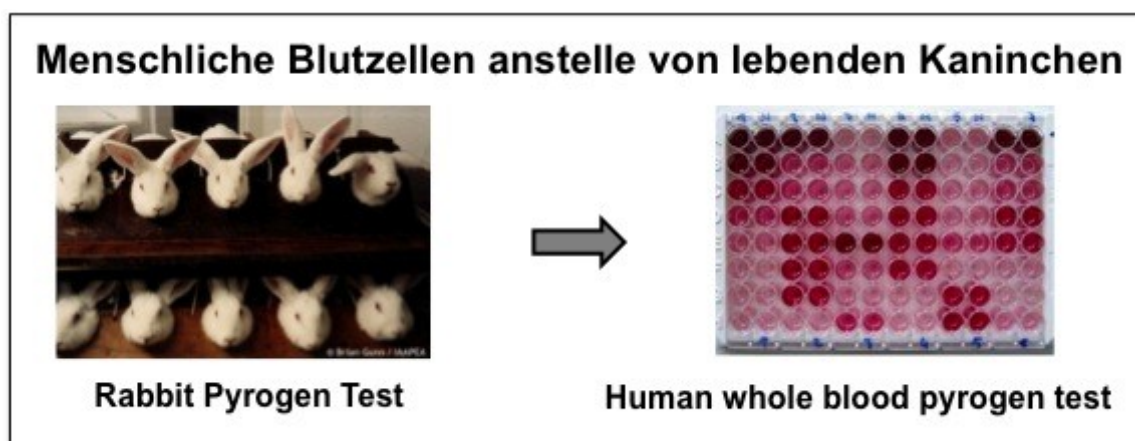
Pharmakonzerne haben das Problem, dass die Entwicklung eines Medikaments kostspielig und extrem aufwendig ist. Fehlentscheidungen können zum Ruin der Firma führen. Daher verlassen sie sich gern auf althergebrachte Methoden, die sich gut mit den Daten aus vorherigen Experimenten vergleichen lassen.

Gibt es dann kein Interesse an Alternativmethoden in der Pharmaindustrie?

Doch, gerade im Pharmabereich findet seit Jahren ein großes Umdenken statt. Viele Pharmafirmen haben sich für Kooperationen geöffnet, entwickeln aktiv humanprädiktive In-vitro-Methoden, die sie auf internationalen Konferenzen vorstellen und somit das Alternativmethodenfeld aktiv mit vorantreiben.

Gerade in der Kooperation mit CAAT-Europe (Center for Alternatives to Animal Testing an der Universität Konstanz) lässt sich diese Entwicklung gut beobachten. Vertreter der Pharmaindustrie bereichern die angebotenen Experten-Workshops, stellen ihre Forschung vor und sind bereit mit Fördermitteln Initiativen zu unterstützen. Hier hat CAAT, zusammen mit den gesetzgebenden Autoritäten und der Industrie (speziell Pharma, Chemie und Kosmetik), einen sehr großen Beitrag geleistet, der uns dem Ziel, sichere Testmethoden ohne Tierversuche zu entwickeln, ein großes Stück näherbringt.

Wie lange dauert es in der Regel, neue Methoden wie beispielsweise den Pyrogentest als neuen Standard zu validieren?



Der Pyrogentest dient zur Entdeckung von entzündlich wirkenden Stoffen. Er basiert auf einer immunologischen Reaktion im menschlichen Vollblut.

© Dr. Nina Hasiwa

Die Entwicklung und Validierung eines neuen Testsystems dauert etliche Jahre, was oftmals der Qualität des Tests zugute kommt. Am Beispiel des In-vitro-Pyrogentests, der unter anderem an der Universität Konstanz entwickelt wurde, kann man den zeitlichen Aufwand sehr gut darstellen. Der Pyrogentest dient zur Entdeckung von entzündlich wirkenden Stoffen in Arzneimitteln und Medizinprodukten. 1995 wurde er das erste Mal publiziert, 2005 von ECVAM (European Centre for the Validation of Alternative Methods) validiert und 2009/ 2010 im Arzneibuch "Europäische Pharmakopöe" gesetzlich verankert. Im großen Stil angewendet wird er aber immer noch nicht.

Was ist der Grund dafür?

Der Monozyten-Aktivierungstest, der auch als In-vitro-Pyrogentest bekannt ist, wurde während der Validierung auf Verunreinigungen mit gramnegativen Bakterien ausgiebig getestet - allerdings ohne Kontaminationen anderer Herkunft, wie beispielsweise durch grampositive Bakterien, Hefen oder Pilze, in Betracht zu ziehen. Daher wird sehr oft noch als zusätzliche Absicherung der "Rabbit Pyrogen Test" angewendet. Dieser basiert auf der Temperaturmessung bei Kaninchen, nachdem sie eine sterile Lösung mit der zu prüfenden Substanz verabreicht bekommen haben.

## Worin bestehen die Unterschiede zwischen dem Pyrogentest und dem bis jetzt standardmäßig verwendeten LAL(Limulus-Amöbocyten-Lysat)-Test?

Beim In-vitro-Pyrogentest vermischt man menschliches Vollblut mit der zu testenden Substanz, inkubiert und misst Zytokine, Botenstoffe des Körpers, mittels derer eine beginnende Entzündungsreaktion erkannt werden kann.

Das Grundprinzip des LAL-Tests basiert auf einem anderen Hintergrundmechanismus als der Pyrogentest. Arzneimittel werden auf eventuelle Verunreinigungen getestet, indem Pfeilschwanzkrebse (Limulus polyphemus) Hämolymphe, das Äquivalent zum Säugetierblut, abgenommen wird. Der zu testende Wirkstoff wird mit der Hämolymphe vermischt. Befinden sich Spuren von gramnegativen Bakterien (z.B. von Stäbchenbakterien) in dem Wirkstoff und die Hämolymphe verklumpt, ist er verunreinigt. Gramnegative Stäbchenbakterien sind eine Gruppe von Bakterien, die mit einer dünnen, einschichtigen Zellwand versehen sind. Die Hämolymphe gerinnt allerdings auch bei anderen Substanzen, die für den Menschen ungefährlich sind. Ein weiterer Nachteil des LAL-Tests ist, dass es bei anderen Molekülen, die für den Menschen jedoch schädlich sein könnten, zu keiner Gerinnung kommt. Dadurch wird der Test unsicher, weil viele Pyrogene nicht entdeckt werden.

## Der LAL-Test bietet also gar nicht die gewünschte Sicherheit?

Der LAL-Test war sicherlich in den Anfängen der Pyrogentestung eine hervorragende Alternative zum Kaninchentest, da erstmals pyrogene Verunreinigungen größenmäßig gemessen werden konnten. Aber da der LAL-Test keine vollständige Vorhersagekraft für den Menschen bietet, ist er unzuverlässig. Die Lösung liegt in der Anwendung des Monozyten-Aktivierungstests. Der Vorteil des In-vitro-Pyrogentests ist, dass er auf alles reagiert, was im menschlichen Vollblut eine immunologische Reaktion, also eine Reaktion auf ein Antigen auslöst. Abschließend kann man sagen, dass man im In-vitro-Pyrogentest das ganze Spektrum an möglichen Verunreinigungen messen kann, was mit dem LAL-Test nicht möglich ist.

## Glauben Sie, dass es in 10 oder 20 Jahren keine Tierversuche mehr geben wird?

Die Zukunft der Alternativmethoden sehe ich durchweg positiv. Je mehr Geld und Zeit in die Entwicklung von neuen und innovativen Methoden fließen, desto eher werden humanprädiktive Tests entwickelt werden, die dem Tierversuch deutlich überlegen sind. Wann es keine Tierversuche mehr geben wird, kann man so nicht sagen. Aber ich bin mir sicher, dass man mit jeder Neuentwicklung dem Ziel ein Stückchen näher kommen kann.

### **Gesetzliche Regelungen:**

Im November 2012 trat die Richtlinie 2010/63/EU des Europäischen Parlaments und des Rats vom 22. September 2010 zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere in Kraft (**EU-Tierversuchsrichtlinie**). Diese soll mehr Schutz für Tiere bieten, welche für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden und gleiche Rahmenbedingungen für Industrie und Forschung schaffen. Insbesondere regelt die Richtlinie die konsequente Umsetzung des „3R-Prinzips“ (Replacement, Reduction, Refinement). Bis zum November 2012 hatten die EU-Mitgliedsstaaten Zeit, die Inhalte umzusetzen. Nachdem der Deutsche Bundestag im Dezember 2012 die Reform

des **Tierschutzgesetzes** beschlossen hatte, stimmte der Bundesrat am 1. Februar 2013 der Novelle zu. Damit wurde sie in Kraft gesetzt. Am 7. Juni 2013 stimmte der Bundesrat auch der vom BMELV vorgelegten neuen **Tierschutz-Versuchstierverordnung** zu. Diese enthält neben den weiterhin im Tierschutzgesetz vorgesehenen Grundsätzen detaillierte Vorschriften zum Schutz von Versuchstieren - etwa strenge Anforderungen an die Haltung, Zucht und Verwendung von Versuchstieren.

(Quellen:

[https://www.gesundheitsindustrie-bw.de/www.bundesrat.de/nn\\_8396/DE/service/thema-aktuell/13/20130201-Tierschutznovelle.html](https://www.gesundheitsindustrie-bw.de/www.bundesrat.de/nn_8396/DE/service/thema-aktuell/13/20130201-Tierschutznovelle.html)

<https://www.gesundheitsindustrie-bw.de/www.bmelv.de/SharedDocs/Rechtsgrundlagen/Entwuerfe/EntwurfDrittesGesetzAenderungTierschutzgesetz.html>)

---

## Fachbeitrag

07.08.2013

Anna Weiß

BioLAGO

© BIOPRO Baden-Württemberg GmbH

---

## Weitere Informationen

AtaX-Advice - Alternatives to animal Xperiments

Dr. Nina Hasiwa (Geschäftsführerin)

Schwaketenstraße 9

78467 Konstanz

E-Mail: [nina.hasiwa\(at\)atax-advice.eu](mailto:nina.hasiwa@atax-advice.eu)

---

## Der Fachbeitrag ist Teil folgender Dossiers



Tierversuche: Alternativen dringend gesucht

