

Versuchstier des Jahres 2021: **Das Kaninchen**



Foto: Adobe Stock/projects_5

Seit 2003 ernennt der Bundesverband Menschen für Tierrechte das „Versuchstier des Jahres“. Damit sollen Tierversuche an einer bestimmten Tierart öffentlich gemacht werden. Wir zeigen auf, welche Leiden den Tieren im Labor zugefügt werden und erörtern, welche tierleidfreien Möglichkeiten bereits existieren. Das Jahr 2021 ist dem Kaninchen gewidmet. Kaninchen werden nach wie vor in einer Vielzahl von Forschungsbereichen als Versuchstiere eingesetzt. Aber es gibt Erfolge zu vermelden!

Inhalt

Versuchstier des Jahres 2021: Das Kaninchen

Grußwort von Prof. Dr. Thomas Hartung	3
1. Einführung	4
2. Das Kaninchen im Gesetz	4
2.1. Verschiedene Gesetzgebungen für Kaninchen	5
2.2. Folgen der beengten Haltung für die Tiere	6
3. Die Versuchstierstatistik	6
3.1. Versuche an Kaninchen	6
3.2. Schweregrade	9
3.3. Forschungsbereiche	10
4. Das Kaninchen in der regulatorischen Testung	11
4.1. Kaninchen in der Antikörperproduktion	11
4.1.1. Es geht auch anders: Herstellung ohne Tiere	11
4.2. Kaninchen als zweite, Nichtnager-Spezies in der Giftigkeitstestung	12
4.3. Der Draize Test	13
5. Pyrogentest	14
5.1. Der Erfolg des Pyrogentests	15
5.1.1. Medical Devices	15
5.1.2. Vakzine	15
6. Anhang: Persönliche Erinnerungen von Dr. Stefanie Schindler an die Entwicklung des In Vitro Pyrogentests IPT	16
7. Lektionen für die Zukunft	18
8. Literatur	19

Grußwort von Prof. Dr. Thomas Hartung

Kaninchen – gewidmet dem Versuchstier des Jahres

Als ich gefragt wurde, ob ich als Schirmherr für das Versuchstier des Jahres – das Kaninchen – fungieren würde, habe ich nicht lange überlegt. Nicht nur dass ich im chinesischen Sternzeichen des Kaninchens geboren wurde. Vermutlich ist meine einzige Chance auf einen Platz auf Wolke 7, wenn Gott ein Kaninchen ist...



Foto: privat

Nach der aktuellen EU-Statistik verbrauchen wir rund 350,000 Kaninchen in Europas Laboren pro Jahr. Es gibt ein paar Tierversuche, die wirklich viele Versuchstiere verbrauchen. Der Kaninchen-Pyrogentest gehört bzw. inzwischen darf man erfreulicherweise sagen: gehörte (zumindest in Europa) dazu. Hier habe ich mir meine Sporen für Alternativmethoden verdient. 2008 hat dieser Test allein in Europa 170,000 Kaninchen verbraucht – mehr als die gesamte Chemikaliertestung oder Pestizidprüfung. 2017 waren es noch 37,000, rund 80% weniger, und die Zahlen fallen weiter, wie einzelne Mitgliedsstaaten zeigen.

Warum testen wir auf Pyrogene? Im Wesentlichen hat das mit Paul Ehrlich zu tun und seiner Erfindung von Salvarsan im Jahr 1910, dem ersten Medikament für Syphilis. Das musste gespritzt werden, da es nicht im Magen-Darm-Trakt aufgenommen wird. Damit kamen injizierte Medikamente (Parenteralia) insgesamt in eine breitere Anwendung. Bei solchen Injektionen beobachtete man immer wieder Fieberreaktionen, auch wenn das Material steril war. Man schrieb dies damals nicht identifizierten Pyrogenen zu („Feuer-generierend“). Kaninchen kamen dann schnell als Stellvertreter des Menschen zum Einsatz, obwohl wir heute wissen, dass es auch einige Unterschiede in ihrer Reaktion gibt. Sie sind z. B. zehnmal weniger empfindlich als Menschen und reagieren weniger stark auf Pyrogene von Gram-positiven Bakterien.

Seit fast 30 Jahren beschäftige ich mich wissenschaftlich mit dem Thema, wie man für die Pyrogentestung stattdessen die menschliche Fieberreaktion verwenden kann. Ich würde mir wünschen, ich könnte sagen, dass Albrecht Wendels und mein gemeinsam entwickelter Pyrogentest von 1995 für die massive Einsparung von Kaninchen verantwortlich ist. Leider nein, aber er war meine Motivation dafür, eine Validierungsstudie für alle Pyrogentests auf der Basis der menschlichen Fieberreaktion auf die Beine zu stellen. Ich glaube immer noch, dass „mein Baby etwas schöner ist als andere“, aber ich weiß, dass das allen Eltern so geht. Dies war eine Reise, die mein Verständnis des Ersatzes von Tierversuchen geprägt hat (für Details^{1,2}). Ein paar Beispiele: Ersatzmethoden – insbesondere, wenn sie auf menschlichen Zellen und relevanten Pathomechanismen basieren – können besser sein als der Tierversuch, den sie ersetzen. Insbesondere eröffnen sie komplett neue Anwendungen; es ist verblüffend, dass diese auch nach Jahrzehnten kaum genutzt werden, in unserem Fall bei der Testung von Pyrogenen in der Luft, Zelltherapien oder auf Implantaten. Unsere Prozesse der Validierung, Akzeptanz und Implementierung dauern viel zu lang – mehr als 20 Jahre in unserem nicht untypischen Fall. In einer globalen Wirtschaft hat keine Methode eine Chance, die nicht in allen wesentlichen Märkten akzeptiert ist. Überhaupt ist die ganze Diskussion viel mehr ökonomisch als ethisch oder technisch. Dazu gehört auch der Widerstand einer Industrie, die

ihren Markt, ihre Produkte und ihre etablierten Sicherheitsprüfungen verteidigt – manchmal mit Messern und Zähnen, auf alle Fälle mit jeder Menge schmutziger Tricks.

Der Pyrogentest ist nicht der einzige Bereich, in dem wir Fortschritte gemacht haben. Das Kaninchen als Quelle für polyklonale Antikörper kann zunehmend durch rekombinante Verfahren ersetzt werden. Die Verwendung von Kaninchen als zweite Spezies für Entwicklungs- und Reproduktionstoxikologie kann hoffentlich bald durch Stammzelltests ersetzt werden.



An Ideen mangelt es nicht. Wenn man einmal anfängt, darüber nachzudenken, wie man Tierversuche ersetzen kann, dann kommen die Ideen. Wie John Steinbeck sagte: "Ideen sind wie Kaninchen. Man bekommt zwei und lernt, wie man sie angeht, und ziemlich schnell hat man ein Dutzend."³ Lassen wir uns wünschen, dass im Jahr des Kaninchens weitere Fortschritte zum Ersatz der verbleibenden Versuchskaninchen dazu kommen.

1. Einführung

Seit 2003 nominiert der Bundesverband Menschen für Tierrechte das Versuchstier des Jahres. Ziel ist, auf Missstände und die Entwicklung und Umsetzung von Alternativmethoden zum Tierversuch hinzuweisen. Bereits 2015 wurde das Kaninchen vorgestellt.⁴ Damals lag noch einiges im Argen. Wir haben das Kaninchen wieder aufgegriffen, weil es neue Entwicklungen gibt, die Mut machen. 2015 fragten wir, warum trotz praxisreifer versuchstierfreier Verfahren die Zahlen nicht rückläufig sind, wie das eigentlich zu erwarten wäre. Wir präsentieren die neuen Zahlen.

2. Das Kaninchen im Gesetz

Hauskaninchen unterscheiden sich in ihrem Verhaltensrepertoire nicht von Wildkaninchen⁵, zeigen einzelne Verhaltensweisen jedoch mit unterschiedlicher Intensität und Häufigkeit. Kaninchen werden bei uns als Haustiere, als Mastkaninchen und als Labortiere gehalten. Obwohl es sich in allen Fällen um dieselbe Tierart mit den prinzipiell gleichen Bedürfnissen handelt (wichtig ist hier vor allem das ausgeprägte Bewegungsverhalten in Form von Hoppelsprüngen. Jungtiere brechen in spontane Aktivität aus), unterliegt es verschiedenen Gesetzgebungen. Gemeinsam ist allen, dass das Kaninchen in seiner Bewegungsfreude stark eingeschränkt wird.

2.1. Verschiedene Gesetzgebungen für Kaninchen

	Physiologisch ⁴	Mast ⁶	Labor ⁷
Futteraufnahme	Über mehrere Stunden (Gras, Kräuter) mit hohem Rohfasergehalt	Heu/Stroh Pellets	- Pellets
Nagen	Äste und Wurzeln	+	- (als enrichment) ⁸
Platz	unbegrenzt	Mindestens 700 cm ² (ab 25 Tiere) ⁷	Mindestens 3.500 cm ² für ein oder zwei Tiere unter 3 kg ⁷
Sozialkontakt	+	+ (Einzelhaltung in Ausnahmefällen möglich)	+/-
Graben	+	-	-
Aufrichten auf den Hinterläufen	+	-	-
Gegenseitige Körperpflege	+	+/-	+/-
Ruhen/Rückzug	+	-	+
Klettern/Aufsuchen eines geschützten erhöhten Platzes	+	+	+
Bodenbeschaffenheit	Weich/elastisch	Perforierte Böden (Loch- oder Spalten)	Rostsysteme oder geschlossene Böden



Kaninchen in Gruppenhaltung im Drahtkäfig. Unter Laborbedingungen ist auch die dauerhafte Einzelhaltung möglich.

2.2. Folgen der beengten Haltung für die Tiere⁹

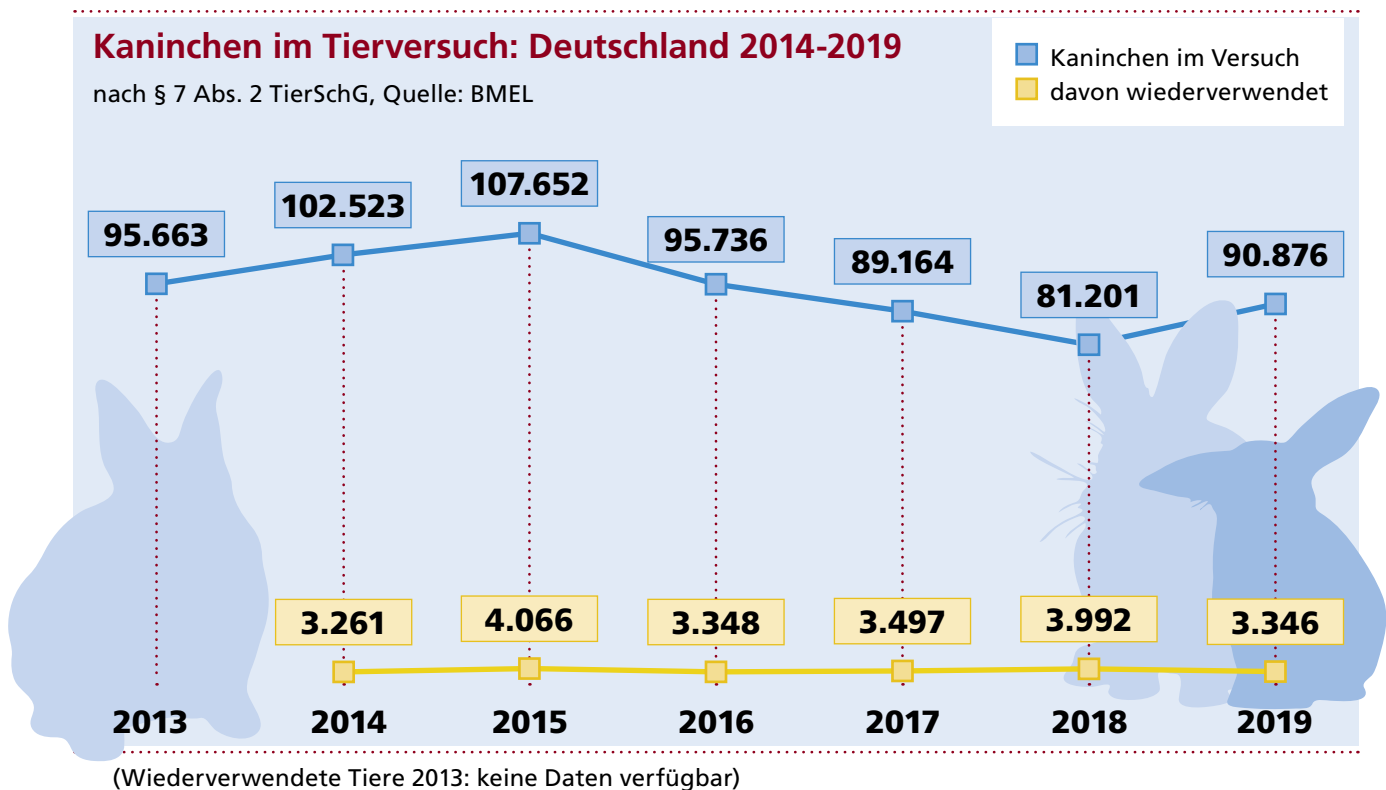
Die Strukturierung eines Käfigs in Futter-, Aufenthalts-, Ruhe- und Rückzugsbereiche ist generell nur bedingt möglich. Dies schränkt das natürliche Bewegungs- und Sozialverhalten der Kaninchen ein. In Mastställen leben die Kaninchen in den Käfigen weiterhin direkt über ihren Ausscheidungen, was zu Augen- und Schleimhautreizungen führen kann. Dahingegen gibt es im Labor vorgeschriebenes Lüftungsmanagement von 15-20 Luftwechseln pro Stunde (keine Zugluft).

Auf rauem Untergrund bzw. Lochblechen kann es zu Verletzungen/Entzündungen der Pfoten kommen. Die sogenannte ad libitum Fütterung (Futter steht Tag und Nacht zur freien Verfügung, Langeweile aufgrund Isolation von Artgenossen, reizarmem Umfeld und Bewegungsmangel führen zu Übergewicht, was die Belastung der Pfoten noch zusätzlich erhöht.

3. Die Versuchstierstatistik

Das Bundesamt für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) gibt jährlich eine detaillierte Statistik heraus. Die neuesten Zahlen stammen von 2019.

3.1. Versuche an Kaninchen in Deutschland: Entwicklung seit 2013¹⁰



Eine Wiederverwendung von Versuchstieren ist nur erlaubt, wenn der tatsächliche Schweregrad des vorherigen Verfahrens höchstens bei „gering“ oder „mittel“ lag, die Gesundheit und das Wohlbefinden des Tieres vollständig wiederhergestellt ist, und das folgende Verfahren als „gering“, „mittel“ oder „keine Wiederherstellung der Lebensfunktion“ eingestuft wird.⁷

Die Datenbank animaltestinfo¹¹ wurde im November 2014 vom Bundesamt für Risikobewertung BfR ins Leben gerufen. Sie enthält allgemeinverständliche anonyme Projektzusammenfassungen der genehmigten Tierversuchsvorhaben in Deutschland. Nach Genehmigung des Vorhabens übermittelt die zuständige Behörde die Projektzusammenfassung an das BfR, wobei die Verantwortung für die Korrektheit der Angaben beim Antragsteller liegt.

Beispiele für Versuche mit Kaninchen (genehmigt)¹¹:

Jahr: 2019 – Tierzahl: 225

Titel: Antikörperentwicklung in Kaninchen

Zweck

- Translationale und angewandte Forschung

Nutzen

Der Antragsteller plant in diesem Versuchsvorhaben, für die Entwicklung von neuartigen monoklonalen Antikörpern (mAk), Immunisierungen in Kaninchen durchzuführen. Die mAks dienen dabei zum einen als essentielle Detektionsreagenzien für diagnostische oder analytische Fragestellungen, zum anderen als biologische Therapeutika zur Behandlung von Krankheitszuständen des Menschen. Therapeutische Antikörper werden derzeit mit großem Erfolg für eine Vielzahl von Anwendungsgebieten entwickelt oder schon eingesetzt, so z. B. zur Behandlung von Krebserkrankungen, Entzündungserkrankungen, Infektionskrankheiten, neurodegenerativen Erkrankungen, metabolischen Erkrankungen, etc.

Schäden

Durch die Injektionen der ausgewählten Immunogene (Antigene) kommt es bei den Tieren im Verlauf der Immunreaktion zur Bildung von Antikörpern, vergleichbar mit einer Schutzimpfung beim Menschen. Durch die Injektion (geringgradig), die daraufhin einsetzende Immunreaktion (gering bis mäßig) sowie durch die Blutabnahme (je nach Volumina geringgradig bis mäßig) können die Tiere im Anschluss vermehrt müde sein, und es kann an der Injektionsstelle bei einzelnen Tieren zu einer Schwellung (mäßig) kommen. Vor der Milzentnahme wird intravenös wässriges Immunogen verabreicht (gering bis mäßig). Die Gesamtbelastung der Tiere kann zusammenfassend als geringgradig bis mäßig beschrieben werden mit einer maximalen Dauer von bis zu 7 Tagen. Im Anschluss an den Versuch werden die Tiere fachgerecht euthanasiert.

Jahr: 2019 – Tierzahl: 27

Titel: Evaluierung Medizinprodukt am Aneurysma-Modell

Zweck

- Translationale und angewandte Forschung

Verwendung zu regulatorischen Zwecken und Routineproduktion

Nutzen

Ziel des Versuchsvorhabens ist es, qualitative Daten für eine Zulassung als Medizinprodukt zu generieren. Das Medizinprodukt findet vorrangig bei vaskulären Eingriffen, wie der Behandlung von zerebralen Aneurysmen, Anwendung. Dabei erhöht sich die Sicherheit bei Gefäßoperationen, da es eine schnelle Kontrolle der Durchblutung ermöglicht. Durch die Verwendung des Medizinproduktes können sich für den Patienten zahlreiche Vorteile ergeben, dazu gehören die Vermeidung von z.T. schwerwiegenden Komplikationen, die Verringerung des Risikos einer weiteren Operation und daraus resultierend eine schnellere Heilung und kürzere Krankenhausaufenthalte. Des Weiteren bietet das Medizinprodukt durch seine digitalen und robotischen Funktionen eine Vielzahl an Möglichkeiten, um den bestmöglichen Therapieerfolg zu erzielen und die behandelnden Ärzte zu entlasten.

Schäden

Durch die chirurgische Induktion des Aneurysma-Modells werden die Tiere mittelgradig belastet. Die analgetische Behandlung während und nach dem Eingriff soll diese Belastung minimieren. Die Evaluierung des Medizinproduktes erfolgt in einem finalen Versuchsschritt ohne Wiederherstellung der Lebensfunktion. Geringe Belastungen werden durch bis zu zwei Sonographien am wachen Tier sowie verschiedene Injektionen (subkutan, intravenös und intramuskulär im Zuge der Eingriffe bzw. zur Nachbehandlung erwartet.

Jahr: 2019 – Tierzahl: 1354

Titel: Metabolomuntersuchung im trächtigen Kaninchen

Zweck

- Verwendung zu regulatorischen Zwecken und Routineproduktion

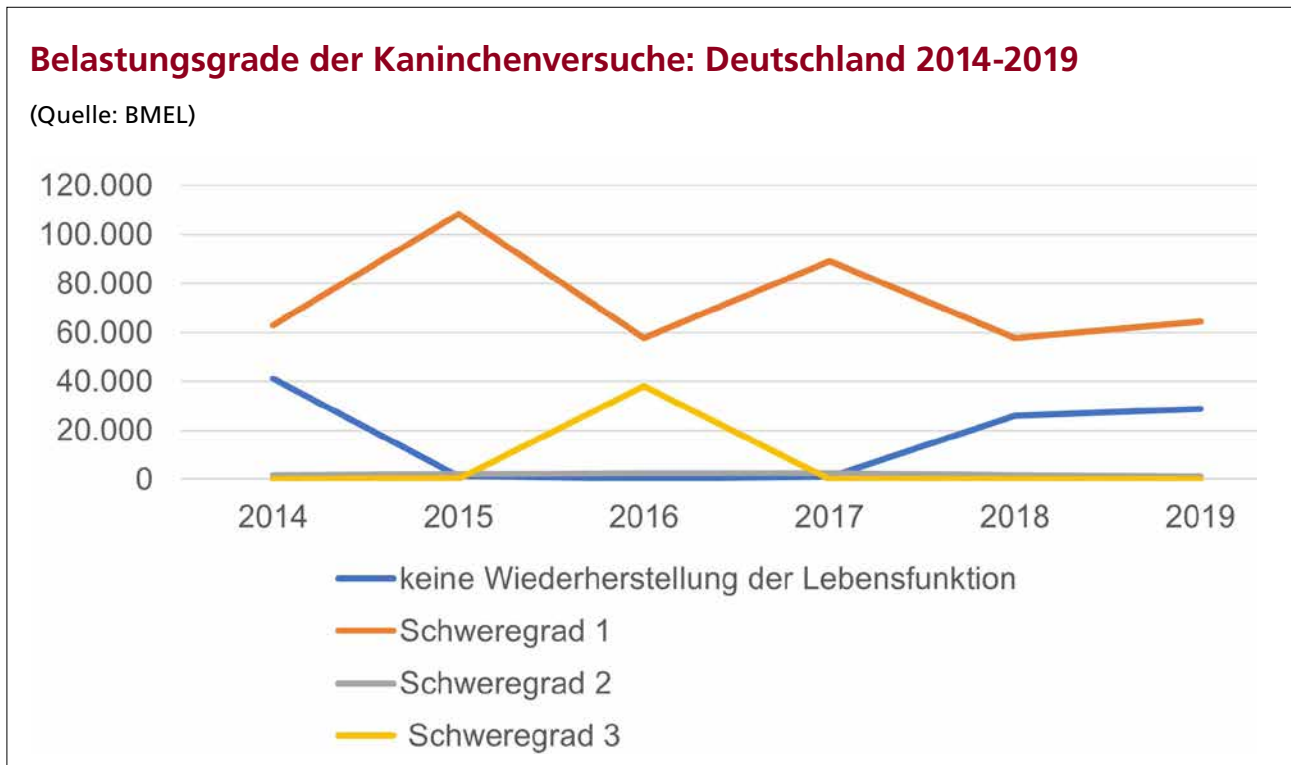
Nutzen

Mithilfe von neuen Methoden (wie Metabolomuntersuchungen im Plasma) soll das Ausmaß von Effekten von Substanzen auf das trächtige Kaninchen in Routinestudien gemäß OECD 414 Richtlinie genauer definiert werden. Metabolom- und Mikrobiomuntersuchungen sollen in Routinestudien etabliert werden, um gastrointestinale Imbalancen im trächtigen Kaninchen und deren Auswirkungen auf die Nachkommen besser zu erfassen. Eine Reduzierung der täglichen, angebotenen Futtermenge und eine Gabe einer Referenzsubstanz spiegeln die Imbalancen im Magen-Darm-Trakt wider und führen zu einer verminderten Futteraufnahme. Neben Untersuchungen im Blut werden nicht invasiv Kotproben zur Aufklärung von Effekten auf die Mikroflora des Gastrointestinaltraktes (Mikrobiom) gesammelt und untersucht. Diese neuen Methoden ergänzen somit die aktuell regulatorisch verwendeten Parameter in der Bewertung der beobachteten Effekte im Tier und ermöglichen deren sensitivere Erfassung und Betrachtung.

Schäden

Die Belastung wird gemäß EU-Richtlinie 2010/63 als mittelgradig eingestuft. Aus der Literatur geht hervor, dass bei einer Futterreduktion in diesem Ausmaß keine erhebliche Belastung zu erwarten ist. Das gleiche gilt für die Referenzsubstanzgabe. Alle anderen Eingriffe (z. B. GnRH-Behandlung und Blutabnahme) sind geringgradig einzustufen. Abbruchkriterien sind im Rahmen einer SOP (standard operating procedure) festgelegt. Es sind keine länger anhaltenden oder sich wiederholende erhebliche Schmerzen oder Leiden bei dieser Studie zu erwarten. Die Tiere werden am Ende vor Erwachen aus der Narkose getötet.

3.2. Schweregrade im Versuch



Erläuterung der Belastungs-/Schweregrade im Versuch⁷

Keine Wiederherstellung der Lebensfunktion: Verfahren, die gänzlich unter Vollnarkose durchgeführt werden, aus der das Tier nicht mehr erwacht.

Schweregrad 1 „gering“: Verfahren, bei denen zu erwarten ist, dass sie bei den Tieren kurzzeitig geringe Schmerzen, Leiden oder Ängste verursachen sowie Verfahren ohne wesentliche Beeinträchtigung des Wohlergehens oder des Allgemeinzustands.

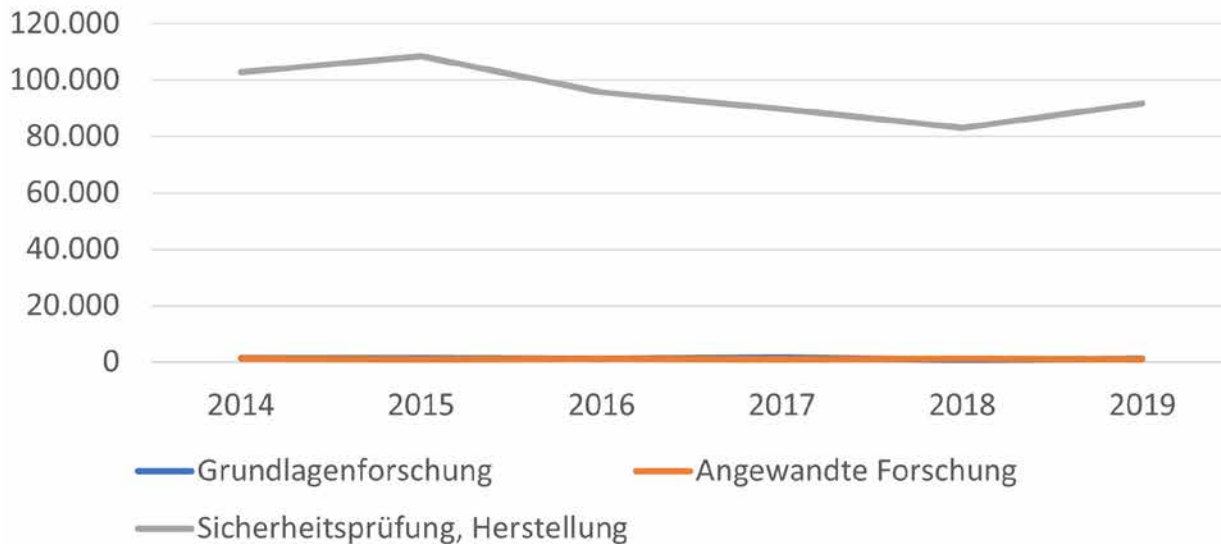
Schweregrad 2 „mittel“: Verfahren, bei denen zu erwarten ist, dass sie bei den Tieren kurzzeitig mittelstarke Schmerzen, mittelschwere Leiden oder Ängste oder langanhaltende geringe Schmerzen verursachen sowie Verfahren, bei denen zu erwarten ist, dass sie eine mittelschwere Beeinträchtigung des Wohlergehens oder des Allgemeinzustands verursachen.

Schweregrad 3 „hoch“: Verfahren, bei denen zu erwarten ist, dass sie bei den Tieren starke Schmerzen, schwere Leiden oder Ängste oder langanhaltende mittelstarke Schmerzen, Leiden oder Ängste verursachen sowie Verfahren, bei denen zu erwarten ist, dass sie eine schwere Beeinträchtigung des Wohlergehens oder des Allgemeinzustands der Tiere verursachen.

3.3. Forschungsbereiche

Kaninchen in diversen Forschungsbereichen: Deutschland 2014-2019

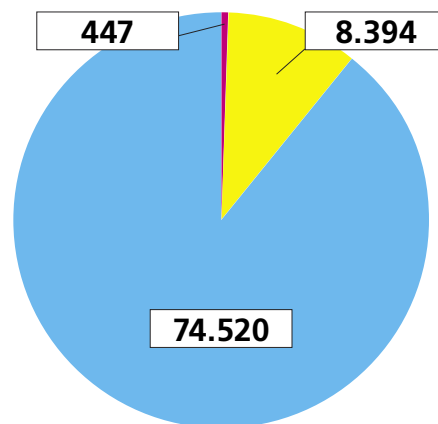
(Quelle: BMEL)



Verwendung von Kaninchen im Bereich der Regulatorischen Testung/Routineproduktion 2019

(Quelle: BMEL)

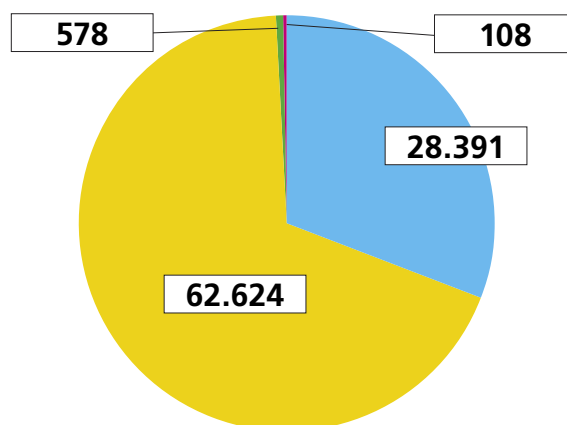
- Produktion
- Pyrogentestung
- Qualitätskontrolle



Verwendung von Kaninchen im Bereich der Regulatorischen Testung/Routineproduktion* 2019 Schweregrade

(Quelle: BMEL)

- Keine Wiederherstellung der Lebensfunktion
- Schweregrad 1
- Schweregrad 2
- Schweregrad 3



4. Das Kaninchen in der Regulatorischen Testung

Unter der Routineproduktion* ist die Herstellung, Gewinnung, Aufbewahrung oder Vermehrung von Stoffen, Produkten oder Organismen gemäß § 8a Abs. 1 Nr. 3 Tierschutzgesetz¹² zu verstehen. Dabei laufen die Behandlungen nach einem bereits bekannten und erprobten Verfahren ab.¹³ Stoffe und Produkte, die hier gemeint sind, sind vor allem monoklonale sowie polyklonale Antikörper, für die noch immer vor allem Kaninchen und Mäuse genutzt werden.

4.1. Kaninchen in der Antikörperproduktion

Gegen Oberflächenstrukturen von Viren, Bakterien oder anderen körperfremden Erregern (Antigenen) reagiert das Immunsystem, indem sogenannte B-Zellen Antikörper bilden. Die Antikörper können so verhindern, dass Erreger an Zellstrukturen binden und in Zellen eindringen. Antikörper können aber auch als Signal andere Immunzellen aktivieren, so z. B. Phagozyten, die den Erreger verdauen, oder natürliche Killerzellen, die den Erreger abtöten. Eine gute Übersicht bietet die Seite Antikörper online.de.¹⁴

Antikörper werden aber auch zu Forschungs-, diagnostischen oder therapeutischen Zwecken hergestellt und noch immer werden dabei z. B. Kaninchen als Lebendproduzenten genutzt. Antikörperbasierte Methoden wie ELISA, FACS, Western Blot, Immunhistochemie, und andere sind in der heutigen Laborarbeit nicht mehr wegzudenken.¹⁵ Polyklonale Antikörper wurden von verschiedenen B-Zellen eines Wirts produziert. Als Gruppe von Antikörpern richten sie sich gegen unterschiedliche molekulare (antigene) Strukturen (Epitope) eines Erregers.^{16,17} Monoklonale Antikörper dagegen binden sich hoch spezifisch nur an eine einzige.¹⁸ Proteine sind hochkomplex, und besitzen eine hohe Zahl von antigenen Strukturen. Da monoklonale Antikörper nur einzelne Epitope detektieren, kreuzreagieren sie seltener mit anderen Proteinen.

Adjuvantien

Um die Wirkung zu verstärken und schneller zu den gewünschten Ergebnissen zu kommen, werden sogenannte Adjuvantien eingesetzt. Das Adjuvans bewirkt eine Verstärkung und Verlängerung der Immunantwort, z. B. durch Anlocken diverser Immunzellen zum Antigen und verzögerter Freisetzung durch Depotbildung. Durch Zusatz eines geeigneten Adjuvans kann die einzusetzende Menge an Antigen und/oder die Zahl an Applikationen reduziert werden.^{19,20} Insbesondere das sogenannte Freund-Adjuvans ist bei der Antikörper-Herstellung für das Tier besonders belastend. Durch Verursachung lokaler Gewebereizungen und -zerstörungen wird der Hilfsstoff als schwerbelastender Versuch eingestuft.

4.1.1. Es geht auch anders: Herstellung ohne Tier

Als Alternative zu poly- und monoklonalen Antikörpern dienen auch rekombinante Antikörper. Es gibt mehrere Möglichkeiten, Antikörper ohne Tier herzustellen, mit Hilfe des Phagen-Displays oder z. B. durch in vitro Immunisierung.

Rekombinante Antikörper

Rekombinante Antikörper werden mit gentechnologischen Methoden hergestellt. Die erforderlichen Gene werden in E. coli-Bakterien, Hefen, eukaryotischen Zellen oder auch in transgenen Pflanzen exprimiert. Die rekombinante Technologie ermöglicht, Antikörpermoleküle theoretisch gegen jedes beliebige Antigen herzustellen, ohne ein Tier immunisieren zu müssen.²¹

Phagen-Display

Die Antikörper werden durch Selektion aus Antikörper-Genbibliotheken gewonnen, die Proteinsynthese erfolgt dann meist in Bakterien. Mit dieser Methode lassen sich große Mengen an Antikörpern in gleichbleibender Qualität produzieren.²² Eine Phagen-Display-Bibliothek enthält ein umfangreiches Repertoire an Peptiden oder Proteinen, die als rekombinante Moleküle auf der Oberfläche von genetisch veränderten Bakteriophagen exprimiert werden.²³

Eine „unsterbliche“ und unerschöpfliche Antikörper-Biobank aus rekombinanten Antikörpern gegen jedes menschliche Protein ist bereits heute technisch machbar.

In vitro-Immunisierung

Neben der Herstellung von Antikörperprototypen mit Bakterien und Bakteriophagen lassen sich auch Prototypen mit humanen Immunzellen in der Petrischale herstellen. Bei dem Verfahren der sogenannten In-vitro-Immunisierung werden z. B. humane B-Lymphozyten in der Petrischale zur Bildung der spezifischen Antikörper angeregt. Nach einigen Tagen Kultivierung finden sich spezifische Antikörper im Kulturmedium. Diese werden isoliert und gereinigt.²⁴

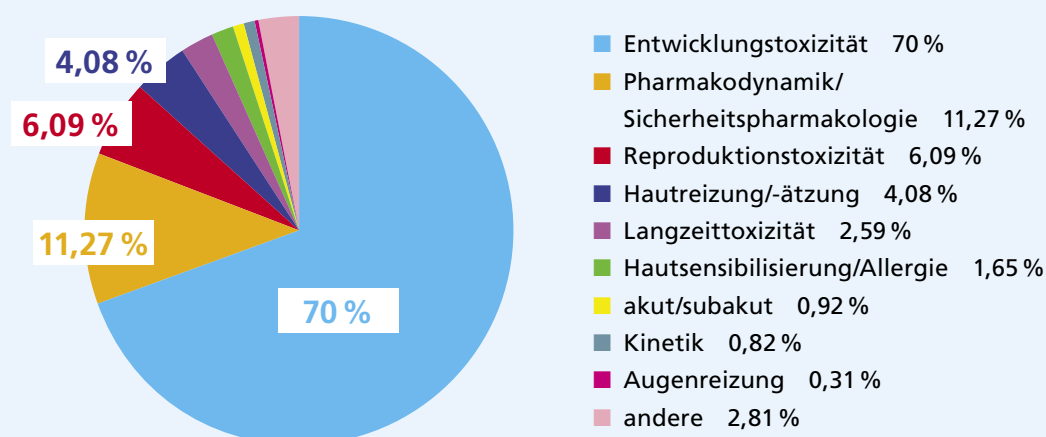
4.2. Kaninchen als zweite, Nichtnager-Spezies in der Giftigkeitstestung

An Kaninchen werden vor allem gesetzlich vorgeschriebene Versuche nach den OECD-Testrichtlinien durchgeführt, bei der mögliche Substanzwirkungen auf die Entwicklung eines Embryos bewertet werden. Im Jahr 2019 waren dies knapp 70% aller Kaninchen, die in den Giftigkeitstestungen eingesetzt worden sind, um z. B. Missbildungen zu untersuchen. Dabei wird trächtigen Muttertieren die Substanz verabreicht und zu verschiedenen Zeiten die ungeborenen Feten im Laufe der Trächtigkeit untersucht, um zum einen den Verlauf der Entwicklung zu beschreiben und behandlungsbedingte Effekte zu verschiedenen Stadien zu erkennen.

In anderen Fällen werden Kaninchen auch in toxikologischen Studien zur Bewertung von Pflanzenschutzmitteln eingesetzt. Neben anderen Tieren wie Ratten, Mäusen, Hunden und Fischen wird auch Kaninchen die Testsubstanz verabreicht, um die sogenannte maximale tolerierbare Dosis zu ermitteln, der das Tier ausgesetzt sein kann, ohne dass sich eine Schädigung des Organismus ergibt. Da jedoch der Mensch mit dem Pflanzenschutzmittel umgeht, wird diese Unbedenklichkeitsdosis nicht einfach 1:1 auf den Menschen übertragen, sondern ein Sicherheitsfaktor für den Artunterschied in die Berechnungen mit aufgenommen, sodass die Dosis, die der Mensch ausgesetzt sein darf, am Ende um ein Vielfaches geringer ist.

Kaninchen in Toxizitätstests 2019

Quelle: BMEL

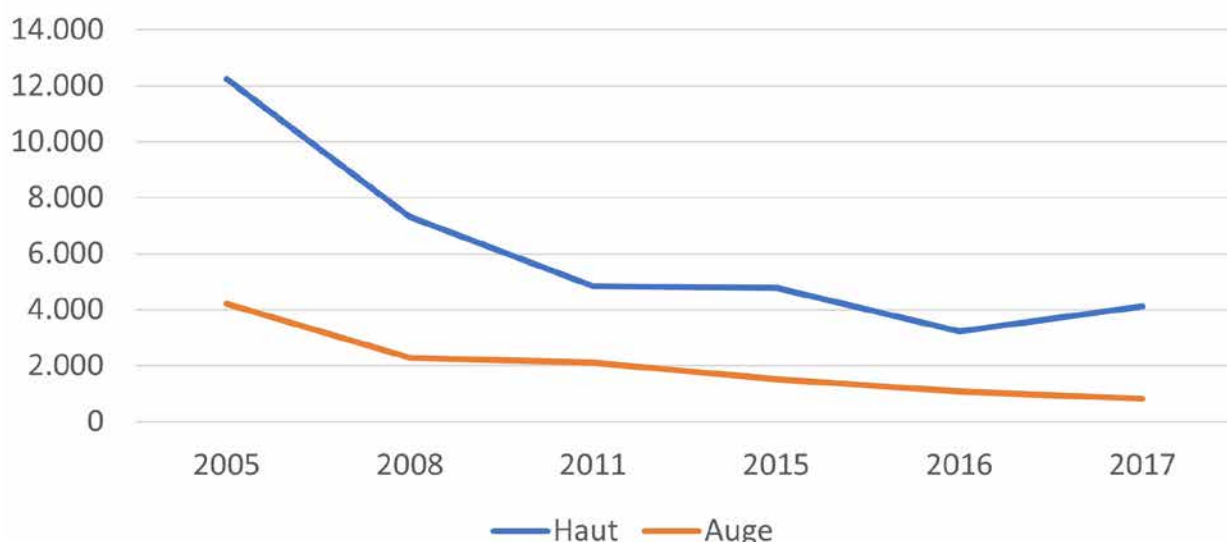


Zu 70% wurden Kaninchen in Entwicklungstoxizitätstests eingesetzt, bei denen die Auswirkungen auf den sich entwickelnden Embryo oder Fötus untersucht werden. Sicherheitspharmakologische Untersuchungen nach den Richtlinien des International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH) folgen mit etwas mehr als 10%, bei denen die Wirkung eines Arzneimittels im Körper untersucht wurde. An dritter Stelle steht die Reproduktionstoxikologie, gefolgt von Hautreizungs-/Hautätzungstests.

Im Bereich der Reproduktionstoxikologie und der Entwicklungstoxikologie gibt es derzeit noch keine Methodenkombination, die anerkannt ist und den Tierversuch ersetzen könnte. Jedoch gibt es seit Jahren Ersatzverfahren in den Bereichen Augen- und Hautreizung und -ätzung, Hautsensibilisierung/Allergie und Augenreizung. So ist es unverständlich, dass noch immer Kaninchenversuche in diesen Bereichen durchgeführt werden, wenn auch nicht mehr so häufig.

4.3. Der Draize-Test

Draize-Test (Irritation/Korrosion) in der EU 2005-2017



Draize-Test am Kaninchen: Irritation/Korrosion an Haut oder Auge

Dass der Draize-Test nicht ideal ist, war von Anfang an bekannt. Die Haut von Kaninchen und Mensch entsprechen sich in ihrer Struktur nicht und reagieren daher unterschiedlich empfindlich auf reizende Substanzen.^{25,26}

Umso intensiver wird an Ersatzverfahren gearbeitet. Im „Versuchstier des Jahres 2015“ haben wir Ihnen die verfügbaren in vitro Methoden vorgestellt. Seit 2005 wurden Teilerfolge erzielt, wenn auch die Zahl der Haut-Tests wieder anzusteigen scheint (siehe Grafik) – und dies trotz anerkannter Alternativen (!). Ein Grund dafür könnte sein, dass sich der Markt für Medical Devices stark vergrößert hat und noch weiter vergrößert (siehe entsprechendes Kapitel). Die Bemühungen gehen momentan in Richtung Kombination der verschiedenen Ansätze, um den Erfordernissen der diversen Gesetzgebungen Genüge zu tun und den Tierversuch zu ersetzen oder wenigstens zu minimieren.^{27,28}

5. Pyrogentest

Der Kaninchenpyrogentest beschäftigt uns in dieser Broschüre besonders, weil er veranschaulicht, wie lange es dauern kann, bis eine tierversuchsfreie Methode Fuß fasst und Erfolge zeitigt. 2015 schrieben wir noch: Die konsequente europaweite Umsetzung des MAT würde das Leiden von ca. 200.000 Kaninchen pro Jahr beenden. Hier beschrieben wir auch kurz den MAT. Zur Erinnerung: Der Test wurde 2010 unter der Bezeichnung Monozyten-Aktivierungstest in das Europäische Arzneibuch aufgenommen. Es handelt sich hierbei um einen Sammelbegriff für mehrere Testsysteme, die mit humanem Vollblut, isolierten weißen Blutzellen oder mit Zell-Linien arbeiten. Grundlage des Tests ist der Monozyt, ein Blutzelltyp, der auf fieberauslösende Partikel (Pyrogene), bspw. durch bakterielle Kontaminationen, Botenstoffe freisetzt. Diese Botenstoffe werden gemessen und dienen als Nachweis für die Pyrogene.⁴

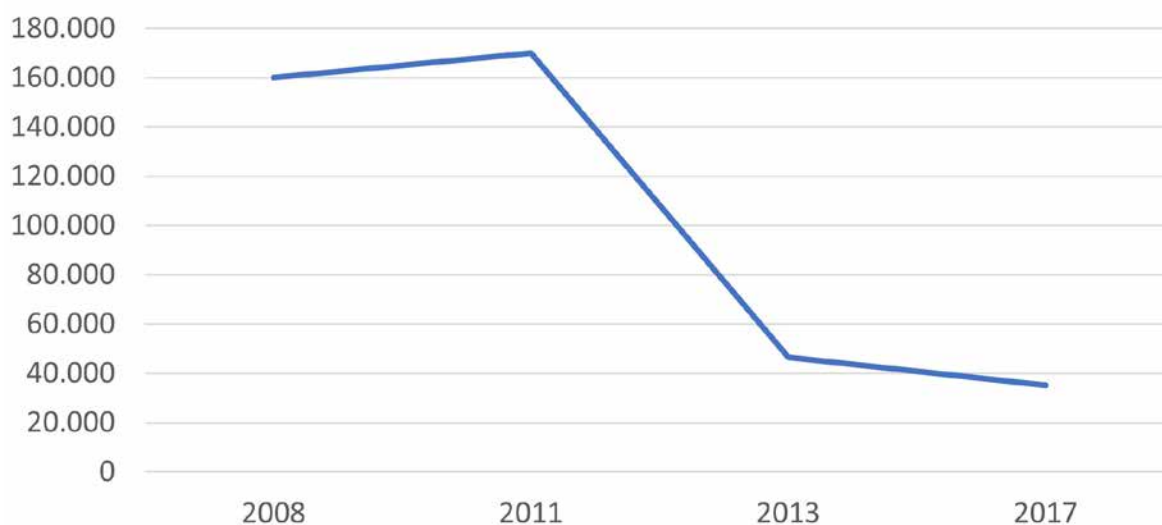
Heute zeigt sich, dass sich Erfolge sehr schnell einstellen können. Nach Einführung des MAT ins Europäische Arzneibuch ging die Zahl der Testungen rasant zurück.^{2,29}

Warum sich die Erfolgskurve nach 2013 nicht wie erwartet fortsetzte, bleibt Gegenstand der Spekulation, da regulatorische Versuche nicht öffentlich gemacht werden müssen. Denkbar ist bspw., dass es sich um Hersteller handelte, deren Kunden im aussereuropäischen Ausland den Tierversuch als Qualitätskontrolle ausführlich verlangten. Dies zeigt auch, wie wichtig es ist, dass ein tierfreier Test möglichst weltweit akzeptiert wird.



Kaninchen im Pyrogentest; Dauer: drei Stunden

Kaninchen im Pyrogentest: Europäische Union 2008-2017



5.1. Der Erfolg des Pyrogentests

5.1.1. Medical Devices

Die EU-Richtlinie 93/42/EEC sowie die Association of Medical Instrumentation 2001 verlangte für Medical Devices (bspw. Injektionsnadeln, OP-Handschuhe, Prothesen, Stents, Implantate) eine Pyrogentestung.³⁰ Hier hat der MAT offensichtliche Vorteile, da man diese Gegenstände nicht direkt im Kaninchen bzw. im LAL testen kann.³¹ Dies erfordert ein Eluat, von dem man nicht weiß, welcher Anteil der Verunreinigung überhaupt ins Eluat gelangt ist, oder ob Lösungsmittel im Eluat mit den Testsystemen interferieren. Man erhält also bestenfalls einen indirekten Hinweis auf den Grad der Verunreinigung. Zudem wird dieses Eluat seinerseits wieder im Kaninchen (Hautirritation) getestet! Dies ist in der Richtlinie ISO 10993 festgelegt.

2016/2017 wurde der EpiDerm Skin Irritation Test for Medical Devices (EPI-200-SIT-MD kit) für diesen Zweck validiert.³²

Der MAT wurde erfolgreich mit diversen Medical Devices getestet.^{33,34} Diese werden in Gefäße eingesetzt, um bei einer Verengung den ungestörten Blutfluss weiter zu gewährleisten. 2017 wurde der MAT zudem für die Messung pyrogen aktiver Substanzen empfohlen, die nicht auf Verunreinigungen zurückzuführen sind, sondern eine Eigenschaft des Implantatmaterials selbst sind.³⁵ All diese Entwicklungen im Bereich Alternativmethoden zum Tierversuch sind um so interessanter, als der Markt für Medical Devices für 2018 bei 426 Milliarden US-Dollar lag und für 2025 auf 613 Milliarden geschätzt wird.³⁶ All dies darf natürlich nicht zu einem Wiederanstieg beim Kaninchenpyrogentest führen.

5.1.2. Vakzine

Die Testung von Impfstoffen auf unerwünschte Kontaminationen im MAT hat sich in den letzten Jahren sehr erfreulich entwickelt. Die Dauer und die Kosten des Tierversuchs sind ein Problem, mehr noch aber die hohe Rate an sowohl falsch-positiven als auch falsch-negativen

Resultaten. Dies führt zur Verknappung der Verfügbarkeit von Impfstoffen.³⁷ Die Eignung des MAT für Gelbfieber- und FSME-Vakzine konnte erfolgreich demonstriert werden.^{38,39} Bei Impfstoffen gegen bakterielle Erreger gelang dies im Falle von Meningokokken⁴⁰ und *Neisseria meningitidis*⁴¹, gefürchteten Erregern von Hirnhautentzündung. Bei der Vielzahl der verfügbaren Vakzine gibt es aber naturgemäß noch sehr viel zu tun.

6. Anhang

Persönliche Erinnerungen von Dr. Stefanie Schindler an die Entwicklung des In vitro Pyrogentests IPT

Der IPT wurde in Konstanz (weiter-) entwickelt und in einer internationalen Kollaboration validiert. Ich hatte das Vergnügen, damals als Doktorandin dabei sein zu dürfen.

2000-2005: Die Aufgabe

Als ich im Jahr 2000 an der Universität Konstanz bei Thomas Hartung anfang, war das Ziel, eine Methode zu entwickeln, die einen Tierversuch vollständig ersetzen kann. Dies war der in vitro Pyrogentest IPT, der mit menschlichem Vollblut (frisch oder gefroren) arbeitet und einer der heute akzeptierten MATs ist. Besonderes Augenmerk lag auf der Validierung und Implementierung. Validierung bedeutet kurz gesagt, dass der entwickelte Test in der Qualität mindestens gleichwertig zum Tierversuch ist, Gefahren für die menschliche Gesundheit zuverlässig vorhersagt und in anderen Labors nach ausreichender Schulung sowie detaillierter Anleitung mit den gleichen Ergebnissen durchgeführt werden kann. Die Validierung ist Voraussetzung für die Akzeptanz durch die verantwortlichen Behörden, wie bspw. die Europäische Pharmacopoeia. Gleichzeitig lag das Augenmerk auf der Kommerzialisierung, um eine (im Idealfall weltweite) Verfügbarkeit des Tests zu gewährleisten. Was sich für mich als Laie in der Toxikologie/Sicherheitsprüfung und Berufsanfängerin erst einmal sehr machbar klang, entpuppte sich sehr bald als äußerst umfangreiche Aufgabe.

Um dem Arbeitsaufwand gerecht zu werden, gab es innerhalb der Arbeitsgruppe das sogenannte „Pyrogenteam“ das sich ausschließlich mit den Möglichkeiten des neuen tierfreien Pyrogentests beschäftigte. Denn das Potenzial war enorm. Der ursprüngliche Kaninchenpyrogentest muss bei allen Parenteralia (also Substanzen, die zur Injektion, Infusion oder Implantation bestimmt sind) zur Testung auf Verunreinigungen angewendet werden. Dazu zählen alle Medikamente, die injiziert werden, inklusive Impfstoffe, Infusionslösungen, Blutprodukte, Antibiotika, wie später auch die Medical Devices (Implantate wie Prothesen, Stents...), zelluläre Therapeutika, und luftgetragene Pyrogene bspw. aus kontaminierten Luftfiltern/Klimaanlagen. Vieles davon lässt sich im Kaninchen nicht oder nur sehr unzuverlässig testen. Die Möglichkeiten des MAT auszuloten und gleichzeitig die Anwendung weiter im Hinblick auf die kommende Validierung zu optimieren war tatsächlich eine Herkulesaufgabe. Da der MAT nicht nur die „Konstanzer Methode“ sondern auch andere Ansätze mit isolierten weißen Blutzellen und Zell-Linien umfassten, lernten wir auch deren Anwendung im Hinblick

auf die kommende Validierung, wo mehrere Labors unabhängig voneinander denselben Test durchführen müssen. Aber wir zogen alle am selben Strang und Thomas (Hartung) war ein Chef, der unermüdlich motivierte und immer neue Ideen hatte, wenn etwas nicht klappen wollte. Für ihn war es eine Herzensangelegenheit – und für uns auch! Hier möchte ich nochmals ausdrücklich meinen engsten Mitstreitern im Pyrogenteam Konstanz (insbesondere Ina, Gregor, Ilona, Armin, Heidrun und Stefan) Tribut zollen. In seinem Paper von 2015 hat Thomas Hartung ein kleines „Who-is-who“ der nationalen und internationalen Kooperationspartner und involvierten Personen zusammengefasst.¹

2010: Erfolg!

Im Jahre 2010 wurde der MAT in die Europäische Pharmacopoeia aufgenommen. Zu diesem Zeitpunkt war die Validierung längst abgeschlossen und veröffentlicht, das Pyrogenteam hatte sich in alle Winde zerstreut und ich arbeitete bei einer Tierschutzorganisation in der Schweiz als Expertin für Ersatzmethoden zum Tierversuch. Das Thema Pyrogentest war für uns abgeschlossen. Und: Wir alle waren hochzufrieden, denn die Gesetzeslage ist eindeutig. Ein Tierversuch muss unerlässlich sein. Das bedeutet, wenn eine adäquate tierfreie Ersatzmethode zur Verfügung steht, darf der Tierversuch nicht mehr durchgeführt werden.^{7,12} Der Kaninchenpyrogentest war also Geschichte!

Zu früh gefreut?

Umso größer wurden die Irritationen, als die Tierzahlen keinerlei Anstalten machten, sich nach unten zu bewegen. Der Kaninchenpyrogentest wurde einfach weiter durchgeführt. Offenbar fehlte der gesetzliche und öffentliche Druck, um in der Praxis tatsächlich etwas zu bewegen. In einem Artikel 2015 anlässlich des 20. Geburtstages des MAT (1995 wurde die Grundidee des Tests erstmals publiziert) kam Thomas Hartung zu dem Ergebnis, dass die Zahl der in der EU verwendeten Kaninchen zwischen 2008 und 2011 nicht nur nicht gesunken, sondern um 10.000 auf 170.000 pro Jahr gestiegen war!²

Dies ist nicht weniger als ein Skandal und ein Verstoß gegen nationales und internationales Recht.

Glücklicherweise blieb es nicht bei diesem ernüchternden Ergebnis. In einem Artikel fast genau 5 Jahre später gab es dann doch noch gute Neuigkeiten.²

- Gesetzliche Akzeptanz: Mit Stand 2021 hat die amerikanische Food and Drug Administration FDA den MAT akzeptiert; 2018 wurde er in die russische sowie die indische Pharmacopoe aufgenommen; in Brasilien und Japan wird der Test aktuell evaluiert. Es scheint in Richtung weltweite Akzeptanz zu gehen, was auch dem Argument international agierender Institutionen den Wind aus den Segeln nehmen würde, sie müssten den Tierversuch leider weiter durchführen, weil ihre Geschäftspartner dies so verlangten.
- Zunehmende Kommerzialisierung und Verfügbarkeit des MAT: Neben Merck vertreiben nun u.a. auch Lonza, Saquin, Solvias und diverse andere Versionen des MAT.⁴²⁻⁴⁵
- Verkündigung des deutschen Paul Ehrlich Institutes (PEI) im März 2019, dass der Kaninchenpyrogentest als Methode für deutsche Behörden nicht mehr länger akzeptabel sein darf.
- Die Arbeit von Tierschutzorganisationen/Aufbau öffentlichen Drucks. Auch wenn der MAT produktspezifisch validiert werden muss, sind nunmehr 10 Jahre dafür Zeit gewesen, wie in der schriftlichen Anfrage von Christian Hierneis (B90/Die Grünen) an den bayerischen Landtag sehr klar dargelegt wird.⁴⁶

Einen Tag vor der Finalisierung dieses Textes erreichte uns diese Nachricht:

Die Europäische Pharmacopoeia (EP) will innerhalb von 5 Jahren den Kaninchenpyrogentest endgültig abschaffen. Auf ihrer 170. Sitzung beschloss die Kommission (Ph. Eur. Commission) eine entsprechende Strategie, um dieses Ziel zu erreichen. Trotz diverser Anstrengungen, Verwender vom Kaninchenpyrogentest auf den MAT umzustellen, blieb der Tierversuch in vielen Fällen Mittel der Wahl. Momentan beziehen sich 59 Texte der Europäischen Pharmacopoeia (bspw. Testung von Impfstoffen, Blutprodukte, Antibiotika u.v.m. auf den Kaninchenpyrogentest und müssen entsprechend abgeändert werden. Die Kommission der EP hat sich verpflichtet, sich bei all diesen Bereichen für die Anwendung einer tierfreien Methode einzusetzen. In der Zwischenzeit werden die Verwender aktiv ermuntert, sich mit Alternativen auseinanderzusetzen – mit dem MAT als beste Option.⁴⁷

Bitte erlauben Sie uns an dieser Stelle einen Aufruf: Eine weitere Frist von fünf Jahren ist zu lang. Unterschreiben Sie daher die Online-Petition der Ärzte gegen Tierversuche unter: 6.000 Kaninchen retten – Pyrogentest stoppen! (aerzte-gegen-tierversuche.de), damit der Tierversuch umgehend verboten wird – und nicht erst 2026!

7. Lektionen für die Zukunft

Der MAT kann durchaus als Blaupause für ein künftiges Vorgehen dienen. Die wichtigste Lektion: Papier allein reicht nicht; Webseiten und Datenbanken auch nicht. Es muss einen zeitnahen Informationsaustausch geben, und zur Not müssen Fristen für die Umstellung gesetzt werden. Die 3R-Zentren können hier eine wichtige Rolle spielen, indem sie als Multiplikatoren entsprechende Informationen an die Anwender bringen und beratend tätig werden. Sollte die Eignung eines tierfreien Tests für eine bestimmte Anwendung noch nicht nachgewiesen sein, könnte diese Arbeit an ein Auftragslabor ausgelagert werden. Es muss Druck seitens der Politik aufgebaut werden, aber auch vor Ort: Genehmigende Behörden und Tierschutzbeauftragte der jeweiligen Institutionen müssen allzeit informiert sein und entsprechende Vorhaben kritisch hinterfragen. Flankierend wäre über Maßnahmen wie „Rehoming“ nachzudenken, also Adoption der überflüssig gewordenen Versuchstiere.

Der MAT zeigt: **Es geht.**



8. Literatur

- 1 Hartung T. The human whole blood pyrogen test – lessons learned in twenty years. ALTEX 2015, 32:79-100. doi:10.14573/altex.1503241
- 2 Hartung T. Pyrogen testing revisited on occasion of the 25th anniversary of the whole blood test. ALTEX 2021, 38:3-19. doi: 10.14573/altex.2101051.
- 3 „Ideas are like rabbits. You get a couple and learn how to handle them and pretty soon you have a dozen“ 1947 in einem Interview with Robert van Gelder zitiert in “John Steinbeck: A Biography“ (1994) von Jay Pari-ni.
- 4 Versuchstier des Jahres 2015: Das Kaninchen – tierrechte.de – menschen für tierrechte – bundesverband der tierversuchsgegner e.v.
- 5 Kraft R. 1979. Vergleichende Verhaltensstudien an Wild- und Hauskaninchen. I. Das Verhaltensinventar von Wild- und Hauskaninchen. Z. Tierz Züchtungsbiol 95:140-162.
- 6 TierSchNutzV - Verordnung zum Schutz landwirtschaftlicher Nutztiere und anderer zur Erzeugung tierischer Produkte gehaltener Tiere bei ihrer Haltung (gesetze-im-internet.de)
- 7 EU Richtlinie 2010/63
- 8 2020-03_Kaninchenhaltung.pdf (gv-solas.de)
- 9 Rechtslage zur Kaninchenhaltung - Kaninchen - Nutztiere - Themen - Kampagnen & Themen - VIER PFOTEN in Deutschland (vier-pfoten.de)
- 10 BMEL - Tierschutz - Verwendung von Versuchstieren im Jahr 2019
- 11 AnimalTestInfo
- 12 https://www.gesetze-im-internet.de/tierschg/___8a.html
- 13 Hirt, Maisack, Moritz: Tierschutzgesetz. 2. Auflage
- 14 <https://www.antikoerper-online.de/resources/16/1208/antikoerper/>
- 15 <https://www.antikoerper-online.de/resources/16/1208/antikoerper/>
- 16 <https://www.antikoerper-online.de/antibody/polyclonal/>
- 17 <https://de.wikipedia.org/wiki/Epitop>
- 18 <https://www.antikoerper-online.de/antibody/monoclonal/>
- 19 Luttmann, W., Bratke, K., Küpper, M. & Myrtek, D. (2009). Immunologie. Spektrum Verlag.
- 20 vfa. Die forschenden pharma-Unternehmen (2009). Adjuvantien: Wirkverstärker in Impfstoffen. <https://www.vfa.de/de/patienten/artikel-patienten/adjuvantien-wirkverstaerker-in-impfstoffen.html>
- 21 Spektrum.de (o. j.). Lexikon der Biologie. Rekombinante Antikörper. <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/rekombinante-antikoerper/56157>
- 22 Shim, H. (2017). Antibody Phage Display. Adv Exp Med Biol, pp.1053:21-34
- 23 Spektrum.de (o. j.). Lexikon der Biologie. Rekombinante Antikörper. <https://www.spektrum.de/lexikon/biologie/rekombinante-antikoerper/56157>
- 24 Wand, I.; Holzlöhner, P.; Neupert, S. et al. (2011): Cooperation of dendritic cells with naive lymphocyte populations to induce the generation of antigen-specific antibodies in vitro. J Biotechnol 156:173–181.
- 25 Marzulli F.N. und Maibach, H.I. (1975). The rabbit as a model for evaluating skin irritants: A comparison of results obtained on animals and man using repeated skin exposures. Food Cosmet Toxicol 13, pp 533-540
- 26 Scott, R.C., Corrigan, M.A., Smith, F. and Mason H. (1991): The influence of skin structure on permeability: An intersite and interspecies comparison with hydrophilic penetrants. J Invest Dermatol 96, pp 921-925.
- 27 Graham, K.C., Wilt, N., Costin, G.-E., et al. (2018). Evaluation of a tiered in vitro testing strategy for assessing the ocular and dermal irritation/corrosion potential of pharmaceutical compounds for worker safety Cutan Ocul Toxicol 37, pp. 380-390.
- 28 Kolle, S.N., Rey Moreno, M.C., Mayer, W. et al. (2015). The EpiOcular™ Eye Irritation Test is the Method of Choice for the In Vitro Eye Irritation Testing of Agrochemical Formulations: Correlation Analysis of EpiOcular Eye Irritation Test and BCOP Test Data According to the UN GHS, US EPA and Brazil ANVISA Classification Schemes. Altern Lab Anim 43, pp. 81-98.
- 29 Busquet, F., et al. (2020): New European Statistics on Laboratory Animal Use – What really counts! ALTEX 37(2), pp 167-186
- 30 AAMI-Association for the Advancements of Medical Instrumentation (2001). AAMI Standards and Recommended Practices. Vol 3. Arlington: American National Standards Institute
- 31 Hasiwa, N., Kullmann, K., von Aulock, S. et al. (2007). An in vitro pyrogen safety test for immune-stimulating components on surfaces. Biomaterials 28, pp. 1367-1375.
- 32 Skin Irritation Test Medical Devices (ISO 10993) - MatTek Corporation
- 33 Kindinger, I., Daneshian, M., Baur, H. et al. (2005). A new method to measure air-borne pyrogens based on human whole blood cytokine response. J Immunol Methods 298, pp 143-153.
- 34 Mazzotti, F., Beuttler, J., Zeller, R. et al. (2007). In vitro pyrogen test – a new test method for solid medical devices. J Biomed Mater Res 80, pp 276-282.
- 35 Borton, L.K. and Coleman, K.P. (2017). Material-Mediated Pyrogens in Medical Devices: Applicability of the In Vitro Monocyte Activation Test

- 36 <https://fortunebusinessinsights.com/industry-reports/medical-devices-market-100085>
- 37 Valentini, S., Santoro, G., Baffetta, F., et al. (2019): Monocyte-activation test to reliably measure the pyrogenic content of a vaccine: An in vitro test to overcome in vivo limitations. *Vaccine* 37, pp. 3754-3760.
- 38 De Mattos, K.A., Navega, E.C.A., Silva, V.F., et al. (2018): Applicability of the monocyte activation test (MAT) in the quality control of the 17DD yellow fever vaccine. *Altern Lab Anim* 46, pp. 23-37
- 39 Etna, M.P., Giacomini, E., Rizzo, F., et al. (2019). Optimization of the Monocyte Activation Test for evaluating pyrogenicity of tick-borne encephalitis virus vaccine.
- 40 Vipond, C., Sutherland, J., Nordgren, K., et al. (2019). Development and validation of a monocyte activation test for the control/safety testing of an OMV-based meningococcal B vaccine. *Vaccine*, pp. 3747-3753
- 41 Stoddard, M.B., Pinto, V., Keiser, P.B., et al. (2010). Evaluation of a whole blood cytokine release assay for use in measuring endotoxin activity of Group B *Neisseria meningitidis* vaccine made from Lipid A acylation mutants. *Clin Vaccine Immunol* 17, pp 98-107.
- 42 PyroMAT™ | Merck (merckmillipore.com)
- 43 Pyrogen testing with the Monocyte Activation Test | Lonza
- 44 MAT kits (sanquin.org)
- 45 MAT: a validated in vitro assay for detection of all pyrogens (solvias.com) (Pyrogentest (landtag.de))
- 46 Pyrogentest (landtag.de)
- 47 European Pharmacopoeia to put an end to the rabbit pyrogen test | EDQM - European Directorate for the Quality of Medicines

Wir freuen uns, dass Sie sich für unsere Arbeit interessieren. Um die Abschaffung des Tierversuchs zu erreichen, sind wir als gemeinnütziger Verein auf Ihre Mithilfe angewiesen.

Bitte unterstützen Sie unsere Arbeit mit einer Mitgliedschaft oder Spende.
Vielen Dank!



Tiere haben Rechte – wir fordern sie ein!

Trotz Tierschutzgesetz und Staatsziel Tierschutz leiden jeden Tag Millionen Tiere in Tierversuchen, in der industriellen Landwirtschaft, auf Transporten und Schlachthöfen. Hinzu kommen artwidrig gehaltene Haus- und Wildtiere in Privathaushalten, in Zoo und Zirkus, „Pelztiere“ und unzählige Tiere, die jährlich Opfer der Jagd werden. Um dieses millionenfache Leid zu beenden, setzen wir uns aktiv für den Ausstieg aus dem Tierversuch und der „Nutztier“-Haltung sowie gegen jeglichen Missbrauch von Tieren ein. Um diesen Systemwechsel einzuleiten, brauchen wir einen Masterplan für den Abbau von Tierversuchen und eine Kehrtwende in der Landwirtschaft von der tierischen zur pflanzlichen Eiweißproduktion. Unser langfristiges Ziel: Das Mensch-Tier-Verhältnis muss sich grundsätzlich ändern. Tiere haben ein Recht auf Leben, auf Freiheit und auf Unversehrtheit. Der Weg zur Anerkennung dieser Rechte ist beschwerlich – wir gehen ihn pragmatisch, schrittweise und konsequent.

Unterstützen Sie uns bei unserem Kampf für die Tiere! Werden Sie Mitglied oder unterstützen Sie unsere Arbeit durch eine Spende! Danke!

BLEIBEN SIE INFORMIERT

Abonnieren Sie unter: www.newsletter.tierrechte.de unseren Tierrechte-Newsletter und folgen Sie uns auf Facebook: www.facebook.com/menschenfuertierrechte

SPENDEN

Der Bundesverband ist seit über 30 Jahren als gemeinnützig und besonders förderungswürdig anerkannt. Spenden und Mitgliedsbeiträge sind steuerlich absetzbar.

Sparkasse Aachen
IBAN DE02 3905 0000 0016 0079 73
SWIFT-BIC AACSD33

KONTAKT

Geschäftsstelle:
Severinusstr. 52 | 53909 Zülpich
Tel. 02252 - 830 12 10 | Fax 02252 - 830 12 11
info@tierrechte.de | www.tierrechte.de

 **Menschen für Tierrechte**
Bundesverband der Tierversuchsgegner e. V.