

Beim sogenannten Pyrogentest werden die Kaninchen in kleinen Kästen fixiert. Dann wird ihnen die Testsubstanz in eine Ohrvene injiziert.  
Foto: iStockphoto/ unoL



Versuchstier des Jahres 2021:

## Das Kaninchen im Pyrogentest

*Der Bundesverband hat das Kaninchen im Pyrogentest zum Versuchstier des Jahres 2021 gekürt. Und dies aus gutem Grund: Denn in 2019 wurden bundesweit immer noch über 6.000 Kaninchen in Pyrogentests verwendet, obwohl bereits vor 25 Jahren eine zuverlässige tierversuchsfreie Methode entwickelt wurde. Dies ist nicht nur ein Tierschutz-Skandal, sondern auch ein Verstoß gegen nationales und internationales Recht. Daraus müssen wir Lehren für die Zukunft ziehen.*

Jedes Jahr leiden und sterben in Deutschland 6.457 Kaninchen für sogenannte Pyrogentests, auch Rabbit Pyrogen Test (RPT) genannt. Dies entspricht mehr als sieben Prozent aller in Deutschland eingesetzten Kaninchen. Und das, obwohl es längst eine tierversuchsfreie Testmethode gibt. Dieser sogenannte Monozyten-Aktivierungstest (MAT) arbeitet mit menschlichem Blut statt mit Kaninchen. Er wurde vor 25 Jahren entwickelt, 2005 international validiert und 2010 in das Europäische Arzneibuch aufgenommen. Doch warum werden immer noch so viele Kaninchen in diesem Test eingesetzt?

### Was passiert im Tierversuch?

Zunächst zum Hintergrund: Pyrogene sind fieberauslösende Substanzen, die beispielsweise von Bakterien, Viren, Hefen oder Pilzen abgegeben werden. Da Pyrogene dem Menschen schaden können, muss sichergestellt sein, dass Produkte, die mit dem Blutkreislauf in Kontakt kommen, nicht mit Pyrogenen verunreinigt sind. Dazu zählen alle Medikamente, die injiziert werden, Impfstoffe, Infusionslösungen, Blutprodukte, sogenannte Medical Devices wie Prothesen und Stents, zelluläre Therapeutika, Immunglobuline sowie luftgetragene Pyrogene, die beispielsweise aus kontaminierten Luftfiltern/ Klimaanlage stammen. Die Kontamination mit fieberer-

zeugenden Partikeln kann schon während des Herstellungsprozesses erfolgen. Nach dem Europäischen Arzneibuch (ISO-Norm 10993) müssen Medizinprodukte deswegen vorher in Sicherheitstests auf mögliche Verunreinigungen durch Pyrogene überprüft werden.

### Standardmäßig durchgeführt: der Pyrogentest

Seit Jahrzehnten wird hierzu standardmäßig ein Tierversuch durchgeführt, der sogenannte Pyrogentest. Und dies, obwohl der Test am Kaninchen als unzuverlässig gilt. Für den Test werden die Kaninchen für mehrere Stunden in kleinen Kästen so fixiert, dass sie völlig bewegungsunfähig sind. Schon allein dies ist für die besonders bewegungsfreudigen Tiere eine Qual. Dann wird ihnen die Testsubstanz in eine Ohrvene injiziert. Rektal befindet sich ein Fieberthermometer, das kontinuierlich die Temperatur der Tiere misst. So müssen die Kaninchen für mehrere Stunden ausharren. Wenn sie Fieber entwickeln, ist klar, dass die Produktionseinheit mit Fremdkörpern verunreinigt ist. Sie kann nicht für den Verkauf freigegeben werden. Die Tiere werden mehrfach in diesen Test wie ein lebendes Messinstrument verwendet. Nach einer gewissen Zeit werden sie getötet.

### Längst vorhanden: Tierversuchsfreies Verfahren

Dabei gibt längst eine tierversuchsfreie Alternative zu dem Test am Kaninchen, den sogenannten in-vitro-Pyrogentest, auch Monozyten-Aktivierungstest (MAT) genannt. Entwickelt wurde die „Konstanzer Methode“ von der Arbeitsgruppe um Prof. Thomas Hartung und Prof. Albrecht Wendel am Doerenkamp-Zbinden Lehrstuhl für Alternativmethoden in Konstanz. Sie arbeitet mit menschlichem Blut und nutzt eine humane Immunreaktion. Dazu wird die Probe mit dem Blut in Kontakt gebracht und bei 37 Grad in einem Brutschrank kultiviert. Wenn die Probe mit Pyrogenen verunreinigt ist,

### 6.000 Kaninchen retten – Pyrogentest stoppen!

Damit kein Kaninchen in Deutschland mehr für den überholten Tierversuch leiden und sterben muss, unterstützen wir die Petition unseres Partnervereins „Ärzte gegen Tierversuche e.V.“.

Unterzeichnen können Sie die Unterschriftensammlung unter:

[www.aerzte-gegen-tierversuche.de](http://www.aerzte-gegen-tierversuche.de) > Kampagnen > 6.000 Kaninchen retten – Pyrogentest stoppen!

wird eine Abwehrreaktion ausgelöst. Als Anzeiger wirkt der weiße Blutzelltyp (Monozyt beziehungsweise Makrophage). Es wird kein Fieber ausgelöst wie beim Kaninchen, sondern es bilden sich bestimmte Entzündungsbotsstoffe (Zytokine) im Blut. Dieser Botenstoff kann dann mit einer Farbreaktion sichtbar gemacht werden. Damit ist die Verunreinigung mit den schädlichen Pyrogenen belegt.

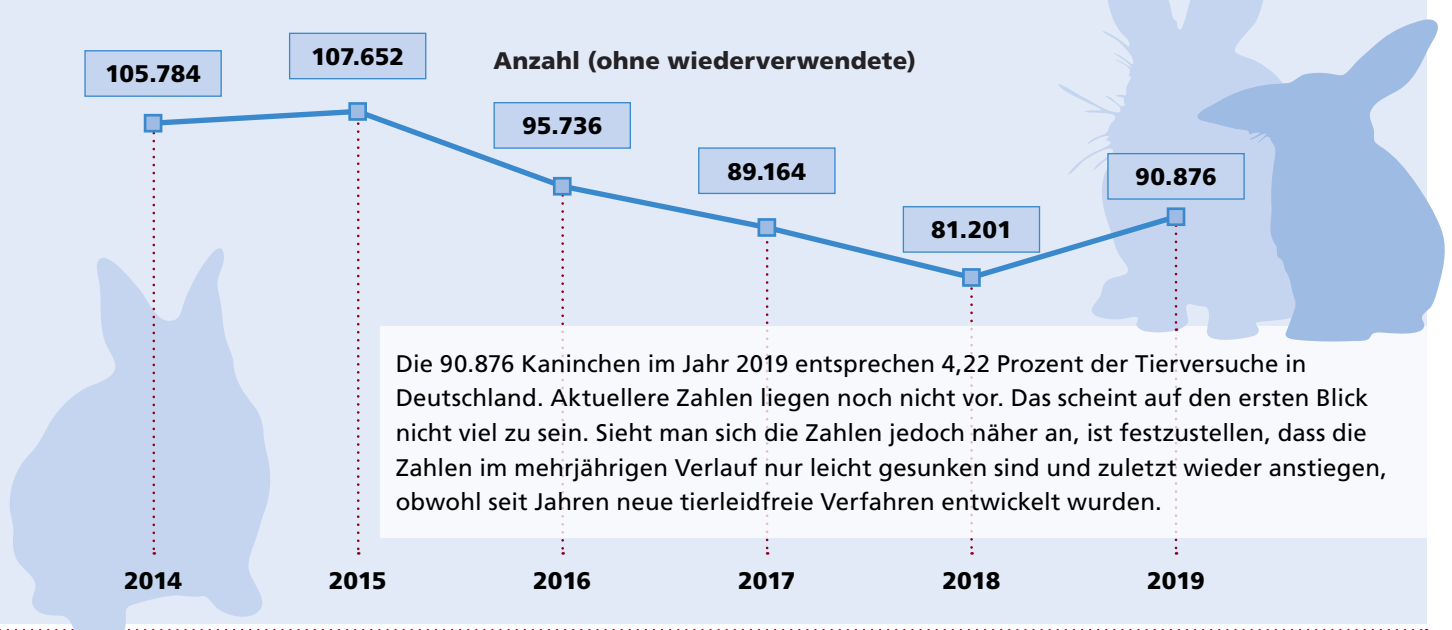
### Skandalös: Tests am Tier laufen weiter

Doch obwohl der MAT 2005 validiert und 2010 in das Europäische Arzneibuch aufgenommen wurde, gingen die Tierzahlen nicht zurück. Im Gegenteil: Statt zu sinken, stieg die Zahl der in der EU verwendeten Kaninchen zwischen 2008 und 2011 um 10.000 auf 170.000 pro Jahr. Der Kaninchenpyrogentest wurde einfach weiter durchgeführt. Dabei war die Gesetzeslage eindeutig: Ein Tierversuch muss unerlässlich sein. Das bedeutet, wenn eine adäquate tierfreie Ersatzmethode zur Verfügung steht, darf der Tierversuch nicht mehr durchgeführt werden. Damit hätte der Kanin-



## In Tierversuchen verwendete Kaninchen 2014-2019

nach § 7 Abs. 2 TierSchG, Quelle: BMEL





chenpyrogentest eigentlich sofort Geschichte sein müssen. Dass er trotzdem weiter durchgeführt wurde, war einerseits ein Tierschutzskandal, andererseits ein klarer Verstoß gegen nationales und internationales Recht. Doch wie ist dies möglich? Offenbar fehlte der gesetzliche und öffentliche Druck. Hinzu kam die Behauptung mancher Forscher, der in-vitro-Test würde nicht alle Arten von pyrogenen Verunreinigungen nachweisen können. Zudem sei der MAT für bestimmte Stoffe nicht geeignet. Aus der Industrie kam wiederum das Argument, man müsse den Tierversuch leider weiter durchführen, weil die Geschäftspartner dies so verlangten.

## Richtung weltweite Akzeptanz

Glücklicherweise blieb es nicht dabei: Die offizielle Statistik der EU-Kommission für 2017 wies für den Pyrogentest in der EU 35.172 Kaninchen aus. Dies waren natürlich immer noch viel zu viele. Besonders in Österreich und Spanien wurde der Pyrogentest besonders häufig durchgeführt. Dennoch entsprach dies – verglichen mit 170.000 Tieren im Jahr 2011 – einer Reduktion um 80 Prozent. Im Frühjahr 2019 verkündete das Paul Ehrlich Institut (PEI), dass der Kaninchenpyrogentest als Methode für deutsche Genehmigungsbehörden nicht mehr länger akzeptabel sein dürfe. Aktuell hat auch die amerikanische Food and Drug Administration (FDA) den MAT akzeptiert. Im Jahr 2018 wurde er auch in die russische sowie die indische Pharmakopöe aufgenommen, derzeit wird er in Brasilien und Japan evaluiert. Die Entwicklung geht nach 25 Jahren endlich in Richtung weltweite Akzeptanz. Dies wird dadurch verstärkt, dass der MAT mittlerweile ein Geschäftsmodell ist. Neben dem Pharmariesen Merck vertreiben unter

anderem das Schweizer Chemie- und Pharmaunternehmen Lonza und der Auftragsentwickler Solvias weitere Versionen des MAT. Durch diese zunehmende Kommerzialisierung ist der Test besser verfügbar.

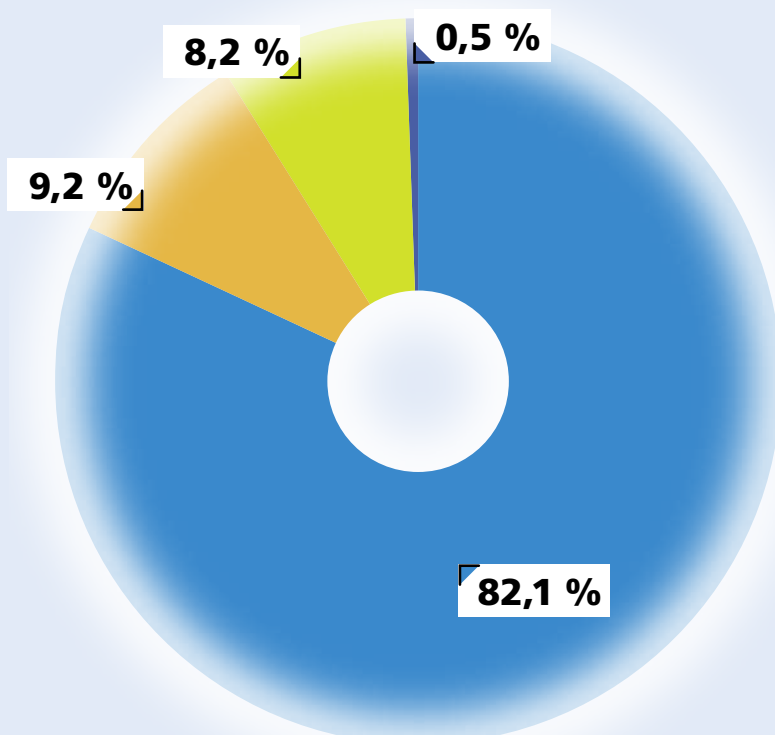
## Lektionen für die Zukunft

Dennoch ist die lange Übergangsphase bis zur endgültigen Ablösung des Tierversuchs völlig inakzeptabel, ebenso wie die Tatsache, dass noch immer Kaninchen für diesen Test ihr Leben lassen. Die Tierzahlen sinken zwar, in Anbetracht der Tatsache jedoch, dass mit dem MAT ein leistungsfähiges tierfreies Verfahren existiert, ist jedes Tier, das sein Leben für die Testung von Pyrogenen lassen muss, eines zu viel. Doch um Fehler in der Zukunft zu vermeiden, kann der MAT als Blaupause für die künftige Entwicklung tierversuchsfreier Verfahren dienen. Die wichtigste Lektion: Papier allein reicht nicht. Webseiten und Datenbanken auch nicht. Es muss einen zeitnahen Informationsaustausch geben, zur Not müssen verbindliche Fristen für die Umstellung gesetzt werden, deren Nichteinhaltung konsequent sanktioniert wird.

## Es darf nie wieder so lange dauern!

Die Politik muss in Zukunft ihrer Aufgabe gerecht werden und den nötigen Druck auf Industrie, Entwickler und Auftragslabore aufbauen. Aber auch die Genehmigungsbehörden und die Tierschutzbeauftragten der jeweiligen Institutionen müssen informiert sein und entsprechende Forschungsvorhaben kritisch hinterfragen. Um den Einsatz eines tierfreien Verfahrens voranzubringen, können auch die 3R-Zentren eine wichtige Rolle spielen. Sie können als Multi-

## Gesetzlich vorgeschriebene Tierversuche und Routineproduktion mit Kaninchen 2019



- Routineproduktion
- Qualitätskontrolle, inkl. Batch- und Potenztestung
- Toxizitäts- und pharmakologische Tests
- Effizienz- und Toleranztests

Die meisten Kaninchen wurden 2019 bei gesetzlich vorgeschriebenen Tierversuchen und in der Routineproduktion eingesetzt. Der Pyrogentest fällt unter den Bereich der Qualitätskontrollen.

Quelle: BMEL

Foto: istockphoto/Mary Swift



## Statistik: Tierversuche mit Kaninchen nehmen zu

Insgesamt litten im Jahr 2019 über 90.000 Kaninchen in deutschen Laboren – Tendenz steigend. Vor dem Hintergrund, dass außer dem in-vitro-Pyrogentest in den letzten 15 Jahren weitere tierversuchsfreie Verfahren praxisreif entwickelt wurden, hätten die Tests an Kaninchen eigentlich deutlich zurückgehen müssen. Doch zuletzt stiegen die Zahlen sogar wieder an.

Die meisten Kaninchen wurden 2019 bei gesetzlich vorgeschriebenen Tierversuchen und in der Routineproduktion (97 Prozent) eingesetzt. Letztere sind Tests, die beispielsweise im Rahmen der Herstellung von Antikörpern oder Produkten auf Blutbasis (Arzneimittel auf Serumbasis) an Kaninchen durchgeführt werden. Dabei stehen auch zur Herstellung von Antikörpern längst tierleidfreie Methoden, wie beispielsweise das sogenannte Phagen-Display, zur Verfügung.

plikatoren dienen und Anwender informieren und beraten. Muss die Anerkennung eines tierfreien Tests – wie beim MAT – produktspezifisch erfolgen, sollte diese Arbeit künftig gezielt an ein Auftragslabor vergeben werden, damit es keine Verzögerungen gibt. Der MAT zeigt: Es geht. Aber es darf nie wieder so lange dauern. Wir brauchen dringend neue und effiziente Strukturen, damit neue tierleidfreie Methoden auch tatsächlich schnell angewendet werden und Tierleben retten können. Dafür wird sich der Bundesverband auch in Zukunft einsetzen.

*Dr. Dr. Stefanie Schindler  
Dr. Christiane Hohensee  
Christina Ledermann*

## Sinnloser Tod für Qualitätskontrollen

Der Pyrogentest fällt unter den Bereich der Qualitätskontrollen, zu denen auch sogenannte Chargen-Unbedenklichkeits-Prüfungen gehören. Mit ihnen wird überprüft, ob in einer Produktionscharge einerseits genug Wirkstoff (z.B. Impfstoff), jedoch auch nicht zu viel davon oder gar eine Verunreinigung enthalten ist. Ebenfalls zu den gesetzlich vorgeschriebenen Tierversuchen zählen sogenannte Toxizitäts- und pharmakologische Tests von Medizinprodukten. Dazu werden die Kaninchen unter anderem in pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudien oder Giftigkeitstests (Screenings) eingesetzt, die ebenfalls äußerst belastend sind. In den Medizinproduktetests wiederum werden Stoffe, die mit Körperoberflächen oder dem Körperinneren in Kontakt kommen wie beispielweise Zahnimplantate, am Tier getestet. Eher selten werden die Tiere in der Grundlagenforschung (1,3 Prozent), in der translationalen und angewandten Forschung (1,3 Prozent) oder in der Aus-, Fort- und Weiterbildung (0,3 Prozent) eingesetzt.



Foto: Pixabay/HolgersFotografie

## Kaninchen in der Natur und im Labor

Kaninchen leben von Natur aus in Gruppen mit enger sozialer Bindung mit einigen erwachsenen Weibchen, einem Bock und den Nachkommen. Sie entwickeln eine stabile Rangordnung. In der Natur beträgt das Territorium einer Wildkaninchen-Kolonie circa 20 Hektar (circa 28 Fußballfelder). Die Tiere graben unterirdische Bauten mit weit verzweigten Röhrensystemen. Gruppenaktivitäten und Sozialkontakte wie gemeinsames Graben, Weiden, gegenseitige Körperpflege und Ruhen mit Körperkontakt nehmen einen großen Teil des Tages ein. Kaninchen liegen gern auf einem geschützten und erhöhten Platz mit guter Übersicht und verbringen täglich mehrere Stunden mit der Futteraufnahme. Sie fressen Gras und Kräuter und benagen Äste und Wurzeln.

Im Labor wird den geselligen Tieren alles verwehrt, was ein tiergerechtes Leben ausmacht. Nach der EU-Tierversuchsrichtlinie steht jungen und ausgewachsenen Kaninchen über 10 Wochen lediglich ein Lebensraum von 3.500 Quadratzentimeter (das klassische Poster-Kunstdruckformat) bis 4.200 bzw. 5.400 Quadratzentimeter (die Größe einer Babywickelaufgabe) zu. Sie werden häufig einzeln in Käfigen gehalten. Damit sie einfach zu reinigen sind, sitzen die Tiere häufig auf perforierten Böden ohne Einstreu. Sich bewegen und graben können sie nicht. Sie leiden unter Langeweile und Einsamkeit. Das Futter besteht aus energiereichen Pellets oder Ähnlichem. Dies entspricht nicht dem natürlichen Futter, das grob strukturiert ist und über Stunden aufgenommen wird. Auch das Nagebedürfnis kann in der Laborhaltung meist nicht befriedigt werden.



Mit derartigen Mikrotiterplatten wird der In-vitro-Pyrogentest durchgeführt. Enthält die Lösung fiebererzeugende Substanzen, kommt es zu einem Farbumschlag. Dessen Intensität lässt sich präzise messen.

Foto: istockphoto/tonaquatic