

Im Schatten der Berichterstattung:

Routinetests an Affen



Während Vielen noch die Bilder über Makaken in Primatenstühlen der Kognitionsforscher vom Max-Planck-Institut im Gedächtnis sind, gerät leicht in den Hintergrund, dass diese Versuche nur einen Bruchteil der Affenversuche ausmachen. Neunzig Prozent der in Tierversuchen eingesetzten Affen leiden in Routinegiftigkeitstests – und ein Ende ist nicht in Sicht.

Februar 2016

Inhalt

Im Schatten der Berichterstattung: Routinetests an Affen	3
Affenverbrauch nach der neuen Statistik	3
Welche Arten von Affen werden verwendet?	4
Tierversuche: Wo werden Affen eingesetzt?	5
Weshalb nutzen Forscher vor allem Affen in Arzneimitteltests?	5
Arzneimittelprüfung	6
Einsatz zur Erforschung menschlicher Erkrankungen	6
Langzeitversuche in der Medikamentenentwicklung	6
Rechtsgrundlagen zur Prüfung von Arzneimitteln	7
Verpflichtend: Die nichttechnische Projektzusammenfassung	8
Giftigkeitsprüfungen: Am Ende steht meist der Tod	8
Was steckt hinter den Begriffen	8
Nicht ausreichend geregelt: Das Rehoming	10
Chancen und Hindernisse tierversuchsfreier Verfahren	11
Schwer zu simulieren: Schädigung der Fortpflanzungsfähigkeit	11
Problem: Kurze Lebensdauer von Zellkulturen	11
Mini-Organismus ermöglicht Giftigkeitstests ohne Tierversuche	12
Potenzial für ein Ende der Tierversuche in der Grundlagenforschung	12
ReProTect: Forschungsprogramm kombiniert Einzeltests	13
Seurat: Entwicklung von tierversuchsfreien Langzeitstudien	13
Sicherheitsbewertung auf Basis humanspezifischer Daten	14
In der Entwicklung: Computer-Vorhersagemodelle	14
Industrie hat Interesse an tierfreien Vorhersagemodellen	14
Fortschritte bei der Sicherheitsbewertung	15
Vielversprechend: EU-Projekt ToxRisk	15
Fazit: Forschungserfolge strahlen auf andere Bereiche aus	16
Ausblick: Wege aus der Sackgasse	16
Glossar	18
Literaturverzeichnis	20
Anhang	22

Im Schatten der Berichterstattung: Routinetests an Affen

Während Vielen noch die Bilder über Makaken in Primatenstühlen der Kognitionsforscher vom Max-Planck-Institut im Gedächtnis sind, gerät leicht in den Hintergrund, dass diese Versuche nur einen Bruchteil der Affenversuche ausmachen. Neunzig Prozent der in Tierversuchen eingesetzten Affen leiden in Routinegiftigkeitstests – und ein Ende ist nicht in Sicht.

Affen sind sehr kostspielige „Labortiere“. Dennoch führen Tierversuchslabore gesetzlich vorgeschriebene Giftigkeitstests für die Zulassung und Vermarktung von medizinischen Produkten an ihnen durch. Warum? Da Affen mit ihren hoch entwickelten Sinnesorganen dem Menschen aus pharmakologischer Sicht ähnlicher sind als andere Tierarten, wird an ihnen beispielsweise die Wirkung von Arzneimitteln auf den Körper getestet.

Affenverbrauch nach der neuen Statistik

Seit 2013 gelten in Deutschland die neuen Bestimmungen der EU-Tierversuchsrichtlinie. Dafür musste die Tierversuchsmeldeverordnung angepasst werden. Für 2014 wurden die Tierversuchszahlen erstmals nach der neuen Meldeverordnung erhoben. Sie sind deshalb mit den Zahlen des Vorjahres nur bedingt vergleichbar. Dennoch lässt sich sagen: In 2014 wurden insgesamt 2.842 Affen und Halbaffen verwendet. Damit fanden insgesamt 0,1 Prozent der Versuche an Affen statt. Dabei schließt der Begriff Tierversuch eine Blutentnahme ebenso ein wie einen operativen Eingriff oder einen Arzneimitteltest. In der Statistik veröffentlicht ist derzeit nur der erfasste Einsatz, Informationen über eine mehrfache Verwendung wurden vom Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft (BMEL) bislang nicht veröffentlicht (1).

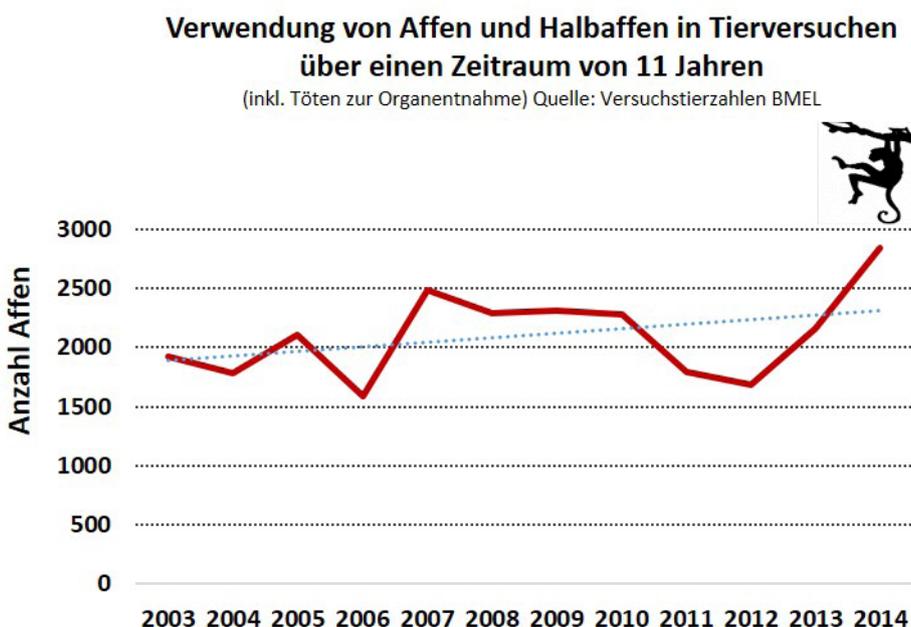


Abb. 1: Affeneinsatz in Tierversuchen im zeitlichen Verlauf.
Mit berücksichtigt wurden Tötungen zur Organentnahme

Über 11 Jahre betrachtet hat die Verwendung von Affen in Tierversuchen zugenommen (Abb. 1). Lediglich in den Jahren 2006 und 2011 sowie 2012 gab es einen Rückgang der jährlichen Verbrauchszahlen. Kritiker bemängeln, dass nach der neuen Erfassung 2014 auch nicht-invasive Untersuchungen, also zum Beispiel Verhaltensstudien, mitgezählt würden, was zu einem Anstieg der Versuchszahlen beiträgt. Ein Blick in die nichttechnischen Projektzusammenfassungen zeigt jedoch, dass mit Affen wenig verhaltensbiologische Untersuchungen durchgeführt werden. Auch wenn die 19 Tötungen zur Organentnahme herausgerechnet werden, besteht immer noch die Tendenz einer Zunahme der Tierversuchszahlen.

Welche Arten von Affen werden verwendet?

Für Giftigkeitsprüfungen werden am häufigsten Javaneraffen, gefolgt von Marmosetten, vereinzelt auch Tamarine und Rhesusaffen eingesetzt. Javaner- und Rhesusaffen, Paviane und Menschenaffen werden als Altweltaffen bezeichnet, weil sie aus der „alten Welt“ (Afrika, Asien, Europa) stammen.

Etwa 10 Prozent der Altweltaffen (Javaneraffen) stammen aus registrierten Einrichtungen in Deutschland, 20 Prozent aus einem EU-Mitgliedstaat und 50 Prozent aus einem nicht europäischen Staat. Marmosetten und Tamarine dagegen sind Neuweltaffen (aus Süd- und Mittelamerika).



Javaneraffe (Macaca fascicularis), Weißbüschelaffe (Callithrix jacchus) und Mausmaki (Microcebus myoxinus) als typische Vertreter im Tierversuch.

Foto links: Sakurai Midori (links), Foto Mitte: Raimond Spekking, Foto rechts: bikeadventure.

Neuweltaffen wie Marmosetten oder Tamarine stammen zu 98 Prozent aus registrierten Einrichtungen (Versuchstierzuchten) in Deutschland.

Gelegentlich werden auch Halbaffen (z. B. Mausmakis) aus Madagaskar verwendet. Für die Grundlagenforschung kommen hin und wieder auch Paviane in den Versuch. Menschenaffen – hier geht es ausschließlich um Schimpansen – werden in Deutschland seit 1991 nicht mehr verwendet. Doch anders als die Niederlande, Österreich, Schweden und Neuseeland hat Deutschland Versuche an Menschenaffen nicht verboten (2). In den USA werden seit September 2015 invasive Versuche an Schimpansen nicht mehr durchgeführt.

Tierversuche: Wo werden Affen eingesetzt?

86 Prozent der Affen litten 2014 in sogenannten regulatorischen Tests. Sie beinhalten gesetzlich vorgeschriebene Giftigkeitsprüfungen von Medikamenten oder Tests zur Qualitätskontrolle von medizinischen Produkten und Geräten. Chemikalien werden laut Statistik nicht mehr an Affen getestet. Der letzte Test eines Produkts für die Landwirtschaft fand im Jahre 2003 an vier Neuweltaffen statt.

Einsatz von Affen in Tierversuchen

(Quelle: Versuchstierstatistik 2014 BMEL)

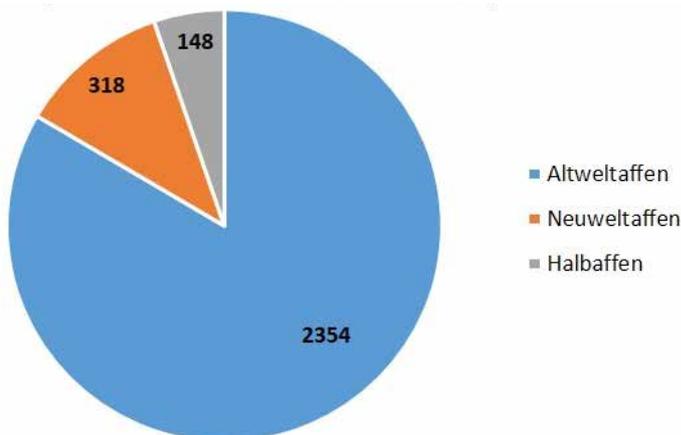


Abb. 2: Deutlich zu sehen ist, dass weit mehr als Dreiviertel aller Affenversuche an Altweltaffen stattfindet. Dabei handelt es sich hauptsächlich um Javaneraffen (*Macaca fascicularis*).

9,3 Prozent der Affen beanspruchte die reine Grundlagenforschung, u. a. zu Versuchen im Bereich der Kognitionsforschung (sogenannte "Primatenstuhlversuche"). 3,5 Prozent der Affen leiden für die praxisorientierte Grundlagenforschung (auch als angewandte und translationale Forschung bezeichnet). 0,5 Prozent der Affen wurden für Aus-, Fort- und Weiterbildungszwecke benutzt und 0,7 Prozent wurden getötet, um ihre Organe zu Forschungszwecken zu nutzen (kein Tierversuch im engeren Sinne).

Weshalb nutzen Forscher vor allem Affen in Arzneimitteltests?

Affen sind für die Labore sehr kostenintensiv. Anders als Mäuse werden Affen deshalb gezielt in Versuchen eingesetzt, für die andere Tiere nicht in Frage kommen. Eine Testspezies ist dann pharmakologisch relevant, wenn das zu testende Molekül eine ähnliche Pharmakologie in der Petrischale mit den Zellen/Gewebe und im Körper der Testspezies zeigt wie im Menschen (3). Da Affen dem Menschen aus pharmakologischer Sicht ähnlicher sind als andere Versuchstierarten, wird an ihnen die Wirkung von Arzneimitteln auf den Körper getestet (Pharmakodynamik). Zudem werden die Tiere zur Prüfung der toxischen Wirkung von Inhaltsstoffen und medizinischen Produkten eingesetzt. Bevor ein Tierversuch durchgeführt wird, werden die Substanzen mit tierversuchsfreien Verfahren überprüft (in-silico am Computer und in-vitro mit geeigneten Zellkulturen und Geweben). Pharmazeutisch wirksame Substanzen werden für die Arzneimittelentwicklung zunächst an Ratten getestet. Aufgrund bedeutender Artunterschiede zwischen Mensch und Nagetier sind die Testergebnisse bekanntlich schwierig auf den Menschen zu übertragen (4). Aus diesem Grunde schreibt der Gesetzgeber

vor, dass Arzneimittel noch an einer weiteren Nicht-Nagetierart getestet werden müssen, wie Hunde oder Affen. Einen Vergleich der toxikologischen Studien mit Halbaffen, Neu- und Altweltaffen über einen Zeitraum von 11 Jahren entnehmen Sie den Grafiken 3 sowie 13-14 im Anhang.

Affen in der Arzneimittelprüfung

In der Arzneimittelprüfung werden Affen vor allem eingesetzt, um folgende Fragen zu klären: Zeigen sich Auswirkungen auf Augen und weibliche Geschlechtsorgane? Tritt Übelkeit auf? Werden Blutgerinnung oder Antikörperentwicklung beeinflusst? Zeigen sich psychoaktive Wirkungen? Treten Schädigungen der Nachkommen auf (5)? Schmerzmittel erhalten die Tiere nur bei invasiven Untersuchungen, nachdem sie die Testsubstanz bereits im Körper verstoffwechselt haben und sich keine Wechselwirkungen ergeben. Werden die Testsubstanzen über langandauernde Infusionen verabreicht, werden die Affen in sogenannten Applikationsstühlen fixiert. Bei Untersuchungen, beispielsweise an den Augen, werden die Tiere zum Teil mit Beruhigungsmitteln sediert. Die Entnahme von Hirn-Rückenmarksflüssigkeit erfolgt unter Narkose.

Einsatz zur Erforschung menschlicher Erkrankungen

Affen werden besonders zur Erforschung menschlicher Erkrankungen eingesetzt. Dazu zählen Herz-Kreislaufkrankungen, Krebserkrankungen, Infektionserkrankungen, Erkrankungen des Nervensystems, Stoffwechselerkrankungen (z. B. Diabetes), Immunerkrankungen (z. B. HIV/Aids) und andere menschliche Erkrankungen. Die Erforschung von Erkrankungen am Tier ist unterrepräsentiert. Die Unterschiede beim Einsatz in Tierversuchen zwischen den drei Affengruppen entnehmen Sie den Grafiken 7-9 im Anhang.

Langzeitversuche in der Medikamentenentwicklung

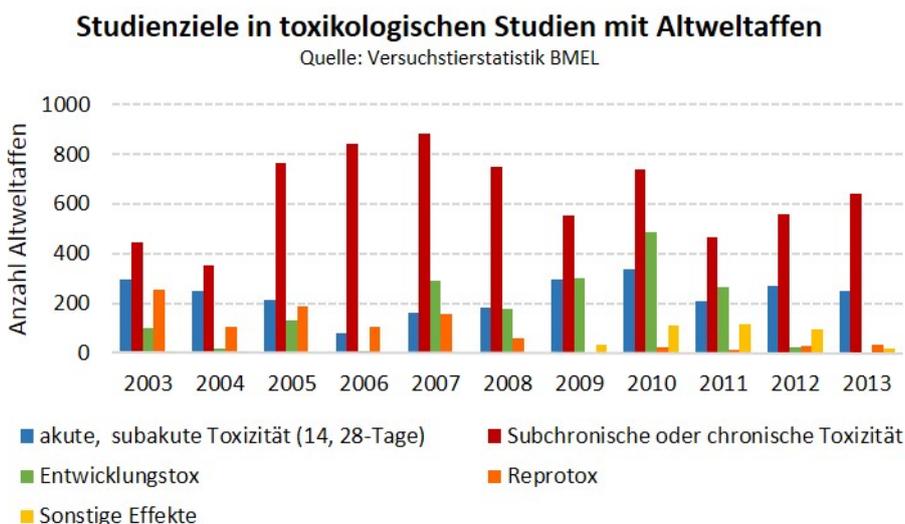


Abb. 3:
In Langzeitversuchen (chronische Toxizität) werden vor allem Javaneraffen eingesetzt. Grafiken zu Studienzielen mit Halb- und Neuweltaffen entnehmen Sie dem Anhang (Abb. 13-14)

Es sind wiederum Javaneraffen, die vor allem in Langzeitversuchen (chronische Toxizität) leiden. Dabei wird das Testmedikament in niedriger Dosis meist täglich bis zu 39 Wochen verabreicht (Abb. 3, roter Balken). Weit weniger Tiere werden in akuten Toxizitätstests über einige

Tage eingesetzt, hier wird das Medikament üblicherweise in hoher Dosierung einmalig verabreicht. Die Hersteller argumentieren, dass Computersimulationen und in-vitro-Untersuchungen derzeit nur nach bereits bekannten möglichen Wirkungen einer Substanz suchen könnten. Der Tierversuch dagegen könne auch bisher unbekannte Substanzeffekte aufdecken (6).

Rechtsgrundlagen zur Prüfung von Arzneimitteln

Gesetzliche Grundlagen für die Verwendung von Affen in der Arzneimittelprüfung liefern die EU-Rats-Direktive 2001/83/EEC zur Schaffung eines Gemeinschaftskodex für Humanarzneimittel und die Richtlinien der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA). Als Europa, USA und Japan sich auf die Harmonisierung der Prüfungsvorschriften verständigt hatten, wurden die Richtlinienbestimmungen der EMA (sogenannte Safety-Guidelines) veröffentlicht.



Europäische Arzneimittel-Agentur in London. Foto: mattbuck

Sie legen fest, wie die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Arzneimitteln zu bestimmen sind. So regelt die Safety-Guideline S4 die chronischen Toxizitätsstudien an Nagetieren und Nicht-Nagetieren, während S8 Immuntoxizitätsstudien für Arzneimittel für den Menschen umfasst. S6 betrifft biotechnologisch hergestellte Pharmazeutika und führt aus, dass die Entwicklungstoxizitätsstudien an Affen erst dann durchzuführen sind, wenn es keine andere relevante Tierspezies gibt (7).

Dauer 12 Jahre von der Entwicklung bis zu Zulassung.
Die Kosten liegen bei > 1 Mrd. Euro

Entwicklungsphase	Entwicklungsdauer (Jahre)	Anzahl Substanzen	Details
Zulassung	12		Phase IV-Studien
Entwicklung	10	1	Klinische Testphase I bis III
	5	5	In vivo-Tests: An Ratten bzw. Mäusen und einer Nicht-Nagetierspezies je nachdem Hunde, Schweine oder nicht-humane Primaten.
Forschung	3	250-300	In vitro: Test biologischer Reaktionen an Zellkulturen, die zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen können. 95 bis 97 Prozent sind unbrauchbar und werden nicht weiter getestet.
	1	10.000	In silico: 10.000 Substanzen werden in-silico untersucht, finden und Molekül optimieren am Computer (Computational Chemistry mit z.B. 3-D-Vorhersagemodellen)

Verpflichtend: Die nichttechnische Projektzusammenfassung

Seit Oktober 2014 ist die nichttechnische Projektzusammenfassung (NTP) verpflichtender Bestandteil eines Tierversuchsantrages. Grundlage für die NTPs ist Art. 37, Absatz 1, b und Art. 43 der Richtlinie 2010/63/EU. Wegen der Rechte auf geistiges Eigentum und vertraulicher Informationen dürfen die NTPs nach Art. 43 Absatz 1 der Europäischen Tierversuchsrichtlinie keine Namen oder Adressen des Antragstellers oder Personals beinhalten. Dennoch müssen die NTPs inhaltliche Angaben enthalten, beispielsweise zu den Projektzielen, des zu erwartenden Schadens und „Nutzens“ sowie zu Art und Anzahl der verwendeten Tiere. Der Antragsteller ist für den Inhalt selbst verantwortlich. Bislang gibt es offensichtlich keine einheitlichen Qualitätskriterien. So enthalten die NTPs teilweise sehr lange Texte über den zu erwartenden „Nutzen“, jedoch wenig Information zu den zu erwartenden Schäden.

Giftigkeitsprüfungen: Am Ende steht meist der Tod

Forscher haben therapeutische Antikörper für die Krebstherapie, zur Behandlung Multipler Sklerose und neurodegenerativer Erkrankungen entwickelt. Die neuen humanisierten Antikörper stammen ursprünglich von der Maus und wurden genetisch verändert. Ihre Wirkungen werden an Ratten und Makaken (Javaneraffen/Rhesusaffen) ermittelt. Beispiel für eine Giftigkeitsprüfung eines entwickelten therapeutischen Antikörpers: Hierzu erhalten fünf Testgruppen von Tieren die Antikörperlösung in unterschiedlich hohen Dosierungen. In der Kontrollgruppe wird das Lösungsmittel ohne den Antikörper gespritzt. Mit diesen Testreihen wird die Giftigkeit der Substanz bestimmt, ihre Wirkung und Verteilung im Tierkörper sowie ihre Auswirkungen auf das Immunsystem. Den Affen wird die Antikörperlösung intravenös gespritzt, es folgen wöchentliche Blutuntersuchungen. Nach Ablauf der akuten Studie (Einmalgabe) werden die Affen durch eine Injektion getötet und ihre Organe untersucht. Während der Langzeitstudie erfolgen ebenfalls regelmäßige Blutabnahmen, um die Bindung des Antikörpers an die Immunzellen zu untersuchen (8). Die Tötung der ersten Affen erfolgt 14 Tage nach Versuchsbeginn, um die Organe auf krankhafte Veränderungen des Gewebes zu untersuchen.

Was steckt hinter den Begriffen...

➤ ... akute Toxizitätsstudie:

Beobachtung einer möglichen Giftigkeit (nach einmaliger Gabe)

Beispiel aus dem Bereich der translationalen und angewandten Forschung mit Makaken: Testen einer neuen Substanz, die vermarktet werden soll. Nach oraler Gabe wird bis zu 48 Stunden gewartet, dann erfolgt die Untersuchung der (Darm) Resorption, Verteilung der Substanz im Körper, Umwandlung des Moleküls und Ausscheidung der neuen Forschungssubstanz meist über den Harn. Der Eingriff beim Tier besteht aus der Substanzapplikation (z. B. oral oder intravenös), Blutentnahme und im Einzelfall einer Versuchsdurchführung im Ausscheidungskäfig, wo Urin und Kot gesammelt werden. Hier sollen u. a. die Grenzen der oberen Konzentration ermittelt werden, bis zu der die Substanz noch nicht toxisch wirkt, und die untere Grenze der Konzentration, ab der die Substanz überhaupt wirkt.

➤ **... subakute Toxizitätsstudie (4-Wochen)**

Beispiel mit Makaken: Testen eines Arzneistoffs zur Behandlung der Alzheimererkrankung, Studium der Verträglichkeit für den bzw. Anreicherung im Organismus, Resorption und Ausscheidung (Pharmakokinetik). Die Tiere werden am Ende der Prüfung schmerzlos eingeschläfert und die Zielorgane zur histopathologischen Untersuchung entnommen.

Langzeitstudien mit wiederholter Verabreichung (repeated dose-Studies)

➤ **... subchronische Toxizitätsstudie (13-Wochen)**

Beispiel mit Makaken: Antikörper-Behandlung gegen rheumatoide Arthritis. Untersucht wird, wie der Wirkstoff aufgenommen wird oder ob er toxisch wirkt. Gesucht wird u. a. die höchste Konzentration, bei der (noch) keine giftige Wirkung beobachtet werden kann. Dabei wird den Tieren die Substanz täglich verabreicht. Die Behandlungsdauer erstreckt sich über eine relativ kurze Zeit im Vergleich zur Gesamtlebensdauer der Spezies. Am Ende der Untersuchung werden die Tiere getötet und die Organe histopathologisch auf krankhafte Veränderung von Geweben untersucht.

In anderen Fall soll die Behandlung einer neurodegenerativen Erkrankung (Huntington-Krankheit) mit einer Testsubstanz über einen Zeitraum von 13 Wochen erfolgen. Sie wird unter Betäubung in den Subarachnoidalraum gespritzt, dem Bereich des Gehirns, wo sich die Gehirnflüssigkeit befindet. Zunächst wird diese Prozedur einmal 14-tägig, dann einmal monatlich vorgenommen und jeweils nach Behandlung Blutdruck- und EKG gemessen, Urin gesammelt und untersucht sowie Augenuntersuchungen vorgenommen. Ferner werden Blut und Cerebrospinalflüssigkeit abgenommen und untersucht. Über den weiteren Verbleib der Tiere ist nichts bekannt.

➤ **... chronische Toxizitätsstudie (39-Wochen)**

Über einen langen Zeitraum täglich verabreichte Gabe einer Substanz in kleiner Dosis zum Testen auf toxische Wirkung. Akut würde die Substanz nicht toxisch wirken, aber manche Stoffe können durch die regelmäßige Exposition aufgrund der Ansammlung im Organ mit der Zeit toxisch wirken (sogenannte Bioakkumulation). Nach der ICH Guideline richtet sich die Dauer der Langzeitstudien mit wiederholter Gabe nach der Dauer der später vorgesehenen Behandlung am Menschen. Wenn die Behandlungsdauer zwei Wochen beträgt, dauert die Studiendauer sowohl in der Nager- als auch in der Nicht-Nager-Spezies vier Wochen. Soll die therapeutische Anwendung ein bis drei Monate betragen, beträgt sowohl die Nager- als auch die Nicht-Nagetierstudie sechs Monate, im Falle einer vorgesehenen Anwendung von länger als drei Monaten, beträgt die Dauer der Nagetierstudie sechs Monate, die mit der Nicht-Nagetierart (in diesem Fall der Affe) neun Monate (4). Deshalb findet man in den NTPs für Affen 26- bzw. 39-Wochen-Studien (9). Die 39 Wochen entsprechen dem Zeitraum einer Schwangerschaft, so dass neben der Anhäufung im Zielorgan gleichzeitig auch neurologische, immunologische sowie fortpflanzungsspezifische Wirkungen untersucht werden.

Beispiel mit Makaken: Testsubstanz dreimal pro Tag lokal über 39 Wochen lokal verabreicht (vermutet: im Auge appliziert). Es erfolgen EKG- und Blutdruckmessungen, intensive Augenuntersuchungen erfolgen unter Betäubung. Zur weiteren Untersuchung wird Blut abgenommen. Über den Verbleib der Tiere ist nichts bekannt.

Nicht ausreichend geregelt: Das Rehoming

Was passiert mit den Affen nach dem Tierversuch, die nicht getötet werden? Nach dem deutschen Tierschutzgesetz ist es verboten, ein Tier ohne vernünftigen Grund zu töten (Art. 1). Die EU-Tierversuchsrichtlinie 63/2010/EU ermöglicht eine private Unterbringung (sogenanntes Rehoming).



Berberaffen in der niederländischen Auffangstation Stichting AAP, Almere. Foto: Christiane Hohensee

Im Erwägungsgrund Nr. 26 der europäischen Tierversuchsrichtlinie 2010/63/EU heißt es: „Am Ende des Verfahrens sollte im Hinblick auf die Zukunft des Tieres die angemessenste Entscheidung auf Grundlage des Wohlergehens der Tiere und der möglichen Risiken für die Umwelt getroffen werden.“ Im Falle einer Unterbringung müssen Züchter, Lieferanten und Verwender über ein Programm für die private Unterbringung verfügen (Art. 29 der europäischen Tierversuchsrichtlinie 2010/63/EU). Dabei sind jedoch die Finanzierung der Sozialisierung und die langfristige Unterbringung nicht geregelt.

Über Rehoming-Projekte für Affen ist wenig bekannt. Ein Fall war die Unterbringung der Baxter-Laborschimpansen im ehemaligen Safaripark in Gänserndorf bei Wien, finanziert durch den Pharmahersteller Baxter, übernommen von Gut-Aiderbichl im Jahr 2009 (10). Eine belgische Arzneimittelfirma hat von dieser Möglichkeit ebenfalls Gebrauch gemacht und ihre ehemaligen Laboraffen bei der Einrichtung Stichting AAP in Almere untergebracht. Auch mit Hepatitis und HIV infizierte Laboraffen aus den Niederlanden haben in einem abgetrennten Teil des Geländes eine Bleibe gefunden (11). Doch „Stichting AAP“ kann keine weiteren Affen aufnehmen. Um die Tiere privat unterzubringen, fehlt eine ausreichende Finanzierung.

Über die Unterbringung von Affen aus deutschen Einrichtungen ist nichts bekannt. Der Pharmahersteller Bayer informiert auf der Firmenwebsite, dass „geeignete Tierarten, wie Hunde oder Katzen im Anschluss an die Versuche in ein Adoptionsprogramm aufgenommen werden.“ (12). Dazu gibt es Kooperationen mit Tierheimen und Tierschutzvereinen (13). Möglicherweise werden die Affen, die im Versuch waren, wiederholt verwendet oder getötet, um ihnen die Organe zu entnehmen (§4, Abs. 3, Satz 2, Nr. 1 und/oder 2 Tierschutzgesetz, Töten zu wissenschaftlichen Zwecken).

Chancen und Hindernisse tierversuchsfreier Verfahren

Der Hauptgrund, warum so viele Affen in den Tierversuch gehen, ist, dass es derzeit noch keine praxisreifen tierversuchsfreien Verfahren gibt, um die gesetzlich vorgeschriebenen Giftigkeitsprüfungen durchzuführen.

Nach der EU-Tierversuchsrichtlinie 2010/63/EU und dem Arzneimittelgesetz (AMG) §26, Abs. 1, müssen Tierversuche durch andere Prüfverfahren ersetzt werden, wenn dies nach dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse im Hinblick auf den Prüfungszweck vertretbar ist. Doch bisher wurden nur Verfahren zur lokalen Toxikologie wie z. B. Haut- und Augenreizungstests gesetzlich anerkannt. Für den Bereich der systemischen Toxikologie, die die Auswirkungen auf den gesamten Organismus untersucht, fehlen ausgereifte Methoden ohne Tiereinsatz völlig. Doch es gibt zahlreiche Forschungsinitiativen, die in eine Zukunft ohne Tierversuche weisen.

Schwer zu simulieren: Schädigung der Fortpflanzungsfähigkeit

Das Kernproblem bei der Entwicklung neuer tierfreier Testmethoden ist, die komplexen Vorgänge und Wechselwirkungen im Körper nachzubilden. Beispiel Fortpflanzung: Die Untersuchung einer möglichen schädlichen Wirkung auf die Reproduktion besteht aus unzähligen Bausteinen. Um eine Antwort auf die Frage zu erhalten, ob sich eine Substanz schädlich auf Fruchtbarkeit und Nachkommen auswirkt, werden bisher umfangreiche Tests u. a. auf Störung der männlichen und weiblichen Fruchtbarkeit, Schädigungen der Organ-Entwicklung der Nachkommen in der Früh- und Spätphase der Schwangerschaft und nach der Geburt durchgeführt. Auch die Entwicklung und die Fruchtbarkeit der Jungtiere selbst wird in weiteren Tests untersucht. Diese Versuche werden nicht nur mit Ratten, sondern auch mit Kaninchen und in bestimmten Fällen mit Rhesus- oder Cynomolgus-Affen gemacht. Nach Erfahrungen wie dem Contergan-Skandal schreibt der Gesetzgeber Testreihen an verschiedenen Tierarten vor. Der Grund: Der Contergan-Wirkstoff Thalidomid hatte bei Nagern keine Auswirkungen, beim Menschen jedoch zu gravierenden Missbildungen geführt.

Problem: Kurze Lebensdauer von Zellkulturen

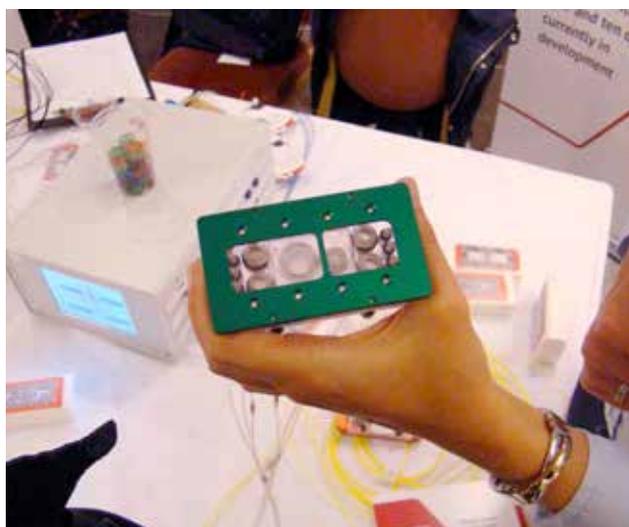
Abgesehen von der Mammutaufgabe, die komplizierten Wirkungen auf die Entwicklung der Nachkommen abzubilden, stehen Wissenschaftler bei der Entwicklung tierversuchsfreier Verfahren auch vor ganz profanen Problemen: In der Langzeittoxikologie ist die Abschaffung

von Tierversuchen auch deswegen schwierig, weil die Untersuchungen teilweise über ein Jahr und länger dauern. Zellkulturen können jedoch nicht so lange am Leben erhalten werden. Bisher können Zell- oder Organkulturen rund vier Wochen genutzt werden, um zuverlässige Messergebnisse zu erzielen. Ähnliche Probleme gibt es bei der Entwicklung tierversuchsfreier Verfahren im Bereich der sogenannten Pharmakokinetik. Diese umfasst die Gesamtheit aller Prozesse, denen ein Arzneistoff im Körper unterliegt, wie Aufnahme, Verteilung, Um- und Abbau sowie Ausscheidung. Hier gibt es zwar In-silico-Ansätze, also Computersimulations- bzw. -vorhersageprogramme. Doch bisher ist der Tierversuch in den Richtlinien noch vorgeschrieben. Problematisch bei diesen Programmen ist, dass die Daten-Qualität, die diesen Programmen zugrunde liegen, fragwürdig ist, da sie überwiegend auf Tierversuchen basiert.

Mini-Organismus ermöglicht Giftigkeitstests ohne Tierversuche

Trotz des derzeitigen Mangels an tierversuchsfreien Verfahren gibt es einige vielversprechende wissenschaftliche Entwicklungen, die zeigen, dass es auch im Bereich der hochkomplexen Toxikologie möglich ist, Verfahren ohne Tiereinsatz zu entwickeln, wenn hier konsequent investiert und geforscht wird. Ein kleiner Chip könnte hier zukünftig eine große Wirkung erzielen: Die sogenannte Human-on-a-Chip-Technologie. Sie ermöglicht die Durchführung systemisch-toxikologischer Untersuchungen ohne Tiere. Ihr Ziel ist es, zukünftig alle Giftigkeitstests ohne Tierversuche durchführen zu können. So kann schon jetzt die Zahl der Tierversuche im Bereich der Giftigkeitstests deutlich reduziert werden. Bei dieser neuen Technologie werden die wichtigsten menschlichen Organe im Miniaturformat auf einem bankkartengroßen Chip abgebildet. So können die Organreaktionen des menschlichen Organismus in mehrwöchigen Giftigkeitstests simuliert werden. Seit 2014 sind die Wissenschaftler in der Lage, vier Miniorgane (Darm, Leber, Niere und Haut) auf einem Chip über kleinste Mikrokanäle zu verbinden ("ADME-Chip"). Bis 2018 will das Unternehmen TissUse die zehn wichtigsten menschlichen Organe oder mehr auf einem bankkartengroßen Chip abbilden können. Der ADME-Chip der Firma TissUse wird in der kosmetischen und der pharmazeutischen Industrie schon eingesetzt und löst Tierversuche im Bereich der Pharmakokinetik ab. Derzeit sind die Chips noch nicht regulationsbehördlich anerkannt. Die ersten Validierungsstudien für die Technologie sollen 2018 beginnen, wenn zehn oder mehr Organe auf dem Chip vereint sind.

Potenzial für ein Ende der Tierversuche in der Grundlagenforschung



Auch andere internationale Forschergruppen arbeiten an Organ- bzw. Human-on-a-Chip-Technologien und werden in Zukunft die Möglichkeiten der tierfreien Langzeitgiftigkeitstests erweitern. Auch die Industrie hat ein großes Interesse an dieser neuen Technologie, weil sie im Hochdurchsatzverfahren standardisiert eingesetzt werden kann. Große automatisierte Pipettieranlagen mit unzähligen Human-on-a-Chip-Systemen können tausende Proben gleichzeitig in kürzester Zeit testen. Dies spart Zeit und Geld (14).

*Technologie für den 4-Organ-Chip von TissUse.
Foto: Christiane Hohensee*

Noch fehlen dem Miniaturkörper jedoch noch wichtige Eigenschaften. Trotz feinsten Kanälchen, die die Organ-ähnlichen Gebilde miteinander verbinden, fehlt z. B. das menschliche Blut mit all seinen Eigenschaften wie Immunzellen und Proteinen. Wenn die Technologie ausgereift ist, haben die Organsysteme jedoch das Potenzial, auch viele Tierversuche im Bereich der Grundlagenforschung zu beenden. Dies wäre ein Quantensprung für die Entwicklung der tierversuchsfreien Forschung.

ReProTect: Forschungsprogramm kombiniert Einzeltests

Führend bei der Entwicklung von tierversuchsfreien Verfahren im Bereich der Reproduktionstoxikologie ist das EU-Projekt ReProTect. Von 2009 bis 2015 arbeiteten 35 Partner aus Forschung, Industrie und Regierungsinstitutionen an der Entwicklung neuer tierfreier Verfahren. Das Ergebnis: Bisher gibt es eine Vielzahl an Einzeltests. Die schädliche Wirkung auf die weibliche und männliche Fruchtbarkeit von Säugetieren kann bisher mit 15 tierfreien Verfahren untersucht werden. Eine Übersicht vermittelt die Website von ReProTect (15). Die Tests vermögen bisher jedoch nicht, die Kompliziertheit der Mechanismen der Reproduktionstoxikologie abzudecken, sie können nur einzelne Aspekte des Reproduktionszyklus simulieren. Anhand einer Kombination aus 14 Einzeltests war man 2010 in der Lage, die schädigenden Wirkungen von zehn Testchemikalien auf die Fortpflanzung zuverlässig mit tierversuchsfreien Methoden zu ermitteln (16). Trotzdem reichen die Ergebnisse noch nicht aus, um den Tierversuch auf dem sehr komplizierten Feld der Reproduktionstoxikologie grundsätzlich zu verdrängen.

Seurat: Entwicklung von tierversuchsfreien Langzeitstudien

Ein Aufschwung bei der Entwicklung neuer Verfahren wurde durch das von Tierschutzorganisationen erreichte EU-weite Vermarktungsverbot von an Tieren getesteter Kosmetik angestoßen. Das Verbot wurde auf Druck der Industrie in Etappen eingeführt. Die letzte Stufe trat in 2013 in Kraft. In 2009 führte das Vermarktungsverbot zur Gründung der Forschungsinitiative Seurat. Der Forschungscluster entwickelte selbst zwar keine praxisreifen Verfahren, aber er erforschte mögliche tierfreie Teststrategien zum Ersatz der Langzeittoxizität und der systemischen Toxizität, d.h. es wurde die Wirkung der Stoffe im Organismus untersucht. Die Forschungsinitiative wurde mit je 25 Millionen Euro vom Wissenschaftsetat der EU und von „Cosmetics Europe“, einem Zusammenschluss der Kosmetikhersteller, finanziert.

Das Projekt lief Ende 2015 aus, die Auswertungen und Veröffentlichungen laufen noch. Der Forschungscluster bestand aus den folgenden Einzelprojekten:

- Menschliche Stammzellen für in-vitro-Modelle zur Testung von Arzneimitteln und kosmetischen Inhaltsstoffen
- Die Suche nach sogenannten Biomarkern (Surrogatmarkern) in menschlichen Zellen, um die Giftigkeit im menschlichen Organismus zu prognostizieren
- Die Entwicklung von sogenannten Bioreaktoren (einem Behältnis zur Kultivierung von Zellen) für Leberzelltests
- Ein computerbasiertes Projekt, das in die Vorhersagemodelle für die Langzeittoxizität von Kosmetika integriert wird sowie ein weiteres in-silico-Projekt, das Langzeittoxizitäts-Effektvorhersagen auf der Basis von Organkulturen ermöglichen soll
- Ein weiteres Verfahren befasst sich mit unterstützenden Datenanalysen

Im Falle von Forschungserfolgen könnten die Ergebnisse auch auf andere Bereiche wie der Pharmaforschung, Nahrungsmittelproduktion und der Sicherheitsbewertung von Chemikalien, Bioziden und Pestiziden übertragen werden, um auch hier den Tierversuch abzulösen.

Sicherheitsbewertung auf Basis humanspezifischer Daten

Um Vorhersage- und Schätzungsmodelle zuverlässiger zu machen, arbeitete die Forschungsinitiative Seurat an einer neuen Definition des Begriffs „Schaden“ auf zellulärer und molekularer Ebene. Die Sicherheitsbewertung der Gefährdung für den Menschen soll zukünftig auf Basis humanspezifischer Daten erfolgen. Um eine zuverlässige Gesamtkonzeption zu erreichen, ist die Kombination verschiedener Verfahren nötig. Dies ist ein komplexes System stabiler menschlicher Zelllinien und Organ-simulierender Geräte sowie Verfahren aus der Chemoinformatik und der Systembiologie. Alle Einzelkomponenten müssen zuverlässig und reproduzierbar sein (17).

In der Entwicklung: Computer-Vorhersagemodelle

Es gibt derzeit auch noch kein tierfreies Modell, das die behördlich geforderten Untersuchungen zu Pharmakokinetik und Stoffwechsel (Metabolismus) sowie die komplexen Interaktionen von Organsystemen ausreichend abbilden oder vorhersagen kann. Es wird aber an entsprechenden Computer-Vorhersagemodellen gearbeitet. Mit Hilfe von Computerprogrammen (z. B. von der Firma PharmaInformatik) lassen sich bereits Tierversuche reduzieren. Nach Angaben des Herstellers sind die Vorhersagen des Expertensystems präziser als präklinische Versuche an Tieren (18). Dieses Computermodell deckt jedoch nur Untersuchungen zu Aufnahme und Stoffwechsel ab. Verteilung und Abgabe von überflüssigen Stoffwechselprodukten aus dem Körper an die Umwelt fehlen. Dem Hersteller zufolge lassen sich die orale Bioverfügbarkeit – eine pharmakologische Messgröße, die angibt, wie schnell und in welchem Umfang der Stoff aufgenommen wird und am Wirkort zur Verfügung steht, im Menschen viel genauer und verlässlicher einschätzen als bei Untersuchungen in Tieren. Zudem könnten so potenzielle Substanzen für die pharmazeutische Wirkstoffentwicklung bereits vor einer Testung erkannt und damit Entwicklungskosten gesenkt werden. Da die Datengrundlagen auf früheren Tierversuchen basieren, lässt sich mit Computer-Vorhersagemodellen möglicherweise der Einsatz von Tieren schon im Vorfeld reduzieren (Screening). Das Modell ist zwar noch nicht offiziell anerkannt, wird aber von einigen Firmen schon hausintern genutzt.

Industrie hat Interesse an tierfreien Vorhersagemodellen

Wenn Modelle hauptsächlich auf öffentlich zugänglichen Quellen wie Publikationen basieren, können sich Probleme ergeben, da die Qualität der Daten nicht ausreichend geprüft werden kann. Hinzu kommt, dass negative Ergebnisse aus tierexperimentellen Testreihen nicht publiziert werden, wodurch es zu Fehlern in den Modellen kommen kann. Aus diesem Grunde engagieren sich Pharmakonzerne wie z. B. Bayer u. a. beim Projekt eTOX, bei dem bioinformatische und chemoinformatische Ansätze zur Entwicklung von Expertensystemen entwickelt werden. Das Ziel von eTOX ist es, genauere in-silico-Prädiktionsmodelle für toxische Reaktionen zu entwickeln (19). Da es sich um einen Zusammenschluss der pharmazeutischen Industrie handelt (europäische Innovative Medicines Initiative), haben die Forscher Zugang zu den wichtigen nicht publizierten Daten und zu Negativdaten.

Fortschritte bei der Sicherheitsbewertung

Fortschritte gibt es auch auf dem Gebiet der Bewertung von tierversuchsfreien Verfahren. Es wurden Machbarkeitsstudien durchgeführt, um zu zeigen, wie eine Risikobewertung eines kosmetischen Inhaltsstoffes ohne Tierversuch durchgeführt werden kann. Es wurden Werkzeuge und Methoden entwickelt, die die Sicherheitsbewertung bei der Regulierung von Kosmetika unterstützen können. Das Ganze wurde in einem Katalog zusammengefasst. Jedoch ist weitere Forschungsarbeit nötig, um das neue Konzept technisch umsetzen zu können. Nur so kann es bei der täglichen Arbeit der Sicherheitsbewertung tatsächlich zum Einsatz kommen (20). Dass die kosmetische Industrie ein großes Interesse an Fortschritten in diesem Bereich hat, zeigt sich daran, dass „Cosmetics Europe“ zur Beteiligung an einer langfristigen Wissenschaftsstrategie (2016-2020) aufgerufen hat (21) und sich an dem neuen Forschungscluster EU-ToxRisk beteiligt.

Vielversprechend: EU-Projekt ToxRisk

Einem internationalen Zusammenschluss von Universitäten, Forschungseinrichtungen, Großindustrie, Mittelstand und Regulationsbehörden gelang es im Rahmen des Projektes EU-ToxRisk Ende 2015, 30 Millionen Euro für die kommenden sechs Jahre einzuwerben. Das Projektcluster schließt nahtlos an die Ergebnisse von ReproTect und Seurat an. Es hat zum Ziel, tierversuchsfreie Methoden im Bereich der Langzeittoxikologie und der Entwicklungs- und Reproduktionstoxikologie effizienter und für die Sicherheitsbewertung überhaupt erst nutzbar zu machen. Beteiligt sind zwölf europäische Länder und die USA. Das Programm beginnt in 2016 mit Machbarkeitsstudien für die Sicherheitsbewertung von Chemikalien. Der Fokus des neuen Projektes liegt auf dem molekular-mechanistischen Verständnis toxischer Ereignisse mit zellbiologischen Methoden (22).



Abb. 5: Schema des Adverse Outcome Pathway-Konzepts, mit dem EU-ToxRisk arbeitet. Dabei betrachtet man die Bindung eines Moleküls der zu untersuchenden Substanz an den Rezeptor einer Zelle (molekulare Interaktion). Diese Bindung führt zum Ablauf eines sogenannten Signaltransduktionsweges. Am Ende des Weges „reagiert“ die Zelle durch Produktion von Proteinen z. B. durch eine Bewegung oder durch Absterben (Apoptose). Da ein Organ aus einer Vielzahl an Zellen besteht, lässt sich dieser Ablauf in der Einzelzelle auf das gesamte Organ übertragen und eine Organschädigung einschätzen. Kann man eine Organschädigung feststellen, so würde dadurch auch der gesamte Organismus geschädigt.

An dem Projekt beteiligt sind u. a. auch die Firma TissUse aus Berlin mit den Human-on-a-Chip-Entwicklungen (23) sowie InSphero aus der Schweiz und viele weitere. Sobald sich die Methoden als anwendbar erwiesen haben, lassen sie sich auch auf den Bereich der Arzneimittelforschung übertragen und könnten auch hier den Tierversuch ablösen.

Fazit: Forschungserfolge strahlen auf andere Bereiche aus

Die Wissenschaft ist auf dem Weg, es dauert jedoch noch, bis tierversuchsfreie Verfahren im Bereich der Toxikologie den Tierversuch komplett ablösen können. Die Entwicklung und Umsetzung neuer tierversuchsfreier Methoden ist hochkomplex und aufwendig. Bisher sind nur wenige Verfahren im Einsatz, die den Tierversuch tatsächlich ablösen, wie Verfahren in der lokalen Toxikologie wie z. B. Haut- und Augenreizungstests mit künstlich geschaffenen Hautmodellen oder Augenreizungsapparaturen. Da auch die Industrie ein großes Interesse an humanspezifischen Verfahren hat, arbeitet die Forschung auch an Lösungen für den besonders komplizierten systemischen Ansatz. Erfolge gibt es u. a. im Bereich der Stammzellforschung, der Chiptechnologie und der bildgebenden Verfahren. Diese werden zu einer Beschleunigung der Entwicklungen beitragen. Erfreulicherweise schließt das EU ToxRisk-Projekt ab 2016 nahtlos an die Ergebnisse der Projekte ReproTect und Seurat an, mit dem konkreten Ziel, Machbarkeitsstudien und Umsetzungsmöglichkeiten zu erarbeiten. Dies wird die Entwicklung von tierfreien Verfahren auch in den Bereichen Langzeitstudien, der Reproduktionstoxikologie und Inhalationstoxikologie entscheidend voranbringen. Und sind die Verfahren erst einmal entwickelt, können sie oft auch in Forschungsbereichen jenseits der Toxikologie – wie der Grundlagenforschung, der Arzneimittelforschung, der Nahrungsmittelproduktion, bei Bioziden und Pestiziden – dazu beitragen, Tierversuche abzulösen. Entscheidend für die Entwicklung leistungsfähiger tierversuchsfreier Verfahren ist und bleibt, dass in diesen Bereich konsequent weiter investiert wird, um die Forschung voranzubringen.

Ausblick: Wege aus der Sackgasse

Am Beispiel der Giftigkeitsversuche an Affen zeigt sich der Teufelskreis: Auf den Markt dürfen nur geprüfte Produkte. Die Produkt-Prüfung muss nach einheitlichen Prüfvorschriften, die rechtlich bindend sind, erfolgen. Die Prüfvorschriften schreiben nach wie vor Tierversuche zur Feststellung giftiger Substanzwirkungen auf den Körper vor, denn es stehen keine praxisreifen tierversuchsfreien Verfahren zur Verfügung.

Natürlich wollen die Hersteller ihre Waren schnell auf den Markt bringen und untersuchen ihre Produkte im etablierten Tierexperiment. Zu wenige Firmen stellen sich gleichzeitig ihrer Verantwortung und beteiligen sich an der Entwicklung von tierfreien in-vitro und in-silico Methoden.

Bisherige Investitionen reichen nicht aus

Aus dieser Sackgasse führt nur ein Weg, den alle verantwortlichen Gruppen als Gemeinschaftsaufgabe gehen müssen. Konkret heißt das, Wissenschaft, Industrie, Politik, Behörden und selbstverständlich auch die Zivilgesellschaft müssen mehr als bisher in das Ende der Tierversuche investieren. Reines Wunschdenken? Keinesfalls! Die EU-Tierversuchsrichtlinie erteilt klare Arbeitsanweisungen. Danach sind die Mitgliedstaaten zur Entwicklung „alternativer Verfahren“ verpflichtet, damit die Einstellung der Tierversuche erreicht wird (24). Die Bilanz zeigt, die bisherigen Investitionen reichen nicht aus. Tiere, so auch Affen, werden solange in

Giftigkeitstests leiden und sterben, bis es tierversuchsfreie Verfahren gibt, die in die Prüfverfahren aufgenommen wurden und – ganz wichtig – die Tierversuche aus den Vorschriften gestrichen werden.

Es gibt Lichtblicke

Im Bereich der Toxikologie gibt es trotz der Stagnation auch Gutes zu berichten. Die lokalen Giftigkeitwirkungen von Substanzen auf Auge und Haut sind heute mit tierversuchsfreien Methoden feststellbar. Ein wirklicher Lichtblick ist der internationale Zusammenschluss von Vertretern aus Wissenschaft, Industrie und Regulationsbehörden, der sich der großen Herausforderung stellt, praxisreife Methoden zur Untersuchung der systemischen Toxikologie zu entwickeln. Das 2015 verkündete Projekt EU-Tox-Risk ist der Leuchtturm der kommenden Jahre. Wenn es EU-Tox-Risk gelingt, tierversuchsfreie Teststrategien zu konstruieren, um die schädlichen Auswirkungen von Substanzen auf den gesamten menschlichen Organismus sowie den Embryo festzustellen, wäre das ein wirklicher Durchbruch.

Maßnahmenpaket umsetzen

Der Bundesverband Menschen für Tierrechte kämpft mit seinem Maßnahmenpaket dafür, den Ausstieg aus dem Tierversuch zügig zu verfolgen. Ganz oben auf der Liste steht der massive Ausbau der tierversuchsfreien Forschung, insbesondere durch Erhöhung der Forschungsgelder innerhalb Deutschlands und in der EU. Wer ernsthaft eine erfolgreiche Entwicklung der neuen Methoden verfolgt, muss für diesen Wissenschaftszweig innerhalb der Lebenswissenschaften einen mindestens gleich hohen Etat ausweisen wie für die tierexperimentelle Forschung. Die zweitwichtigste Maßnahme ist die drastische Verkürzung der Prüf- und Anerkennungszeiten für tierversuchsfreie Methoden. Derzeit dauert diese Phase zwischen 6 und 15 Jahren! Ebenso unentbehrlich ist die Förderung von Nachwuchswissenschaftlern. Deshalb ist die Einrichtung von Lehrstühlen und Professuren für eine tierversuchsfreie Wissenschaft, Lehre und Ausbildung ein absolutes Muss. Parallel sind Verbotsregelungen für bestimmte Tierversuche EU-rechtlich schon heute möglich, auch wenn noch keine tierversuchsfreien Methoden vorhanden sind. Hierzu gehören das ausnahmslose Verbot der Versuche an Menschenaffen, das Verbot der Ausweitung der Affenversuche und das Verbot schwerbelastender Tierversuche.

Glossar

Angewandte Forschung

Darunter versteht man entwickelte Verfahren, die eine definitive wirtschaftliche Nutzung zum Ziel haben.

Antikörper (therapeutische)

Antikörper sind Eiweißstoffe (Proteine), die in Wirbeltieren und im Menschen als Reaktion auf einen in den Körper eingedrungenen Fremdstoff (Antigen) gebildet werden. Sie dienen der Abwehr dieser Fremdstoffe. Die Bindung eines Antikörpers an eine Oberflächenstruktur des Antigens ist spezifisch. Man kann diese Eigenschaft in der Therapie z. B. gegen Krebs nutzen.

Bioreaktor

Auch als Fermenter bezeichnetes Behältnis, in dem bestimmte Mikroorganismen oder Zellen unter möglichst optimalen Bedingungen kultiviert werden.

Bioverfügbarkeit

Pharmakologische Messgröße, die angibt, wie schnell und in welchem Umfang der Stoff aufgenommen wird und am Wirkort zur Verfügung steht.

EU-Richtlinie (2010/63/EU)

Ist die aktuell gültige Richtlinie der EU zur „Annäherung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten zum Schutz der für Versuche und andere wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere“. Sie regelt die Vorgaben zur Durchführung von Tierversuchen, die durch nationale Gesetze umgesetzt werden. Die Förderung der Entwicklung und Validierung „alternativer Techniken“ ist ausdrücklich vorgeschrieben.

Human-on-a-Chip

Bei dieser neuen Technologie werden die wichtigsten menschlichen Organe auf einem bankkartengroßen Chip abgebildet. Zur Konstruktion des Mini-Organismus werden die Organe häufig in Form kleinster Funktionseinheiten, den sogenannten Organoiden, auf den Chip aufgebracht. Eine Funktionseinheit besteht aus allen notwendigen Zelltypen mit deren relevanten Eigenschaften. Ein vollständiges Organ setzt sich aus einer immensen Anzahl dieser Funktionseinheiten zusammen.

In vitro

„Im Reagenzglas“, damit sind Zell- und Gewebekultur-Verfahren gemeint.

In vivo

„Im Lebenden“, damit sind meist Verfahren und Experimente am lebenden Tier gemeint.

In silico

Angelehnt an lat. „silicio“ (Silicium). In silico-Verfahren sind computergestützte Methoden, z. B. Datenbanken mit Informationen aus bereits gelaufenen Versuchen oder Simulationsabläufe zur Vorhersage der untersuchten Eigenschaften eines Stoffes.

Pharmakokinetik

Untersuchung der zeitlichen Veränderung der Konzentration einer Substanz im Organismus.

Reproduktionstoxikologie

Untersucht eine mögliche Beeinträchtigung hinsichtlich der Fruchtbarkeit, der Fortpflanzungsfähigkeit, Milchabgabe und der Beeinträchtigung der Nachkommen durch Substanzen.

Systemisch

Hier: Betrachtung der Wirkung der Stoffe im Organismus oder im gesamten Biosystem, meist unabhängig von der Art der Applikation.

Toxikologie

Lehre von den Eigenschaften und Wirkungen von Giften auf menschliche, tierische und pflanzliche Organismen.

Toxizität

Die Toxizität (Giftigkeit) ist eine Stoffeigenschaft. Die toxische Wirkung eines Stoffes auf ein Lebewesen hängt neben seiner Giftigkeit entscheidend von der Dosis und Art ihrer Aufnahme ab: Eine orale Aufnahme unterscheidet sich im Verlauf der Vergiftung häufig von einer inhalativen (durch die Atmung), dermalen (durch Hautkontakt) oder intravenösen, intramuskulären oder intraperitonealen (durch die Bauchhöhle). Toxizitätsbestimmungen werden in den meisten Fällen mittels Tierversuchen durchgeführt.

Translational Forschung

Die translationale Forschung ist halb Grundlagenforschung halb angewandte Forschung. Die in der Versuchstiermeldeverordnung neu eingeführte Kategorie trägt u. a. dazu bei, dass die Tierversuchszahlen im Bereich der reinen Grundlagenforschung zurückgegangen sind. Diese neue Kategorie wurde eingeführt, um die neue Versuchstiermeldeverordnung an die EU-Vorschriften anzupassen.

Validierung

Verfahren zur Überprüfung der Qualität und des praktischen Nutzens einer tierversuchsfreien Methode sowie zur behördlichen Anerkennung. Der Validierungsprozess durchläuft verschiedene Stufen und ist in der Regel sehr langwierig (6-15 Jahre).

Literatur

- (1) http://www.bmel.de/DE/Tier/Tierschutz/_texte/TierschutzTierforschung.htm?nn=310198¬First=false&docId=7027766
- (2) <http://www.drze.de/im-blickpunkt/tierversuche-in-der-forschung/module/menschenaffen>
- (3) Subramanyam, M., Rinaldo, N., Mertsching, E. & Hutto, D. (2008): Selection of relevant species. In: Cavagnaro J.A. (Hrsg.): Preclinical safety evaluation of biopharmaceuticals: a Science based Approach to Facilitating Clinical Trials. John Wiley & Sons, Inc. Seiten 181–206.
- (4) European Medicine Agency (2009): ICH guideline M3(R2) on non-clinical safety studies for the conduct of human clinical trials and marketing authorisation for pharmaceuticals. EMA/CPMP/ICH/286/1995
- (5) Scientific Committee on Health and Environmental Risks SCHER (2009): The need for non-human primates in biomedical research, production and testing of products and devices. <http://copublications.greenfacts.org/en/non-human-primates/l-3/2-research-safety-testing.htm>
- (6) <http://www.verantwortlich-forschen.de/entwicklung1.html>
- (7) EMA (2011): ICH guideline S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002828.pdf
- (8) John E. Leonard, Terrence L. Fisher, Laurie A. Winter, Chad A. Cornelius, Christine Reilly, Ernest S. Smith, and Maurice Zauderer (2015): Nonclinical Safety Evaluation of VX15/2503, a Humanized IgG4 Anti-SEMA4D Antibody. *Mol Cancer Ther* 14(4): 964-972.
- (9) Lohs, K., Elstner, P. & Stephan, U. (2009): *Fachlexikon Toxikologie*. Heidelberg.
- (10) <http://www.gut-aiderbichl.de/page.astories.php?cid=3729>
- (11) <http://www.derwesten.de/wr/wr-info/das-asyll-fuer-affen-aus-ganz-europa-id433796.html>
- (12) <http://www.tierversuche.bayer.de/de/bayer-grundsaeetze.aspx#Verbleib>
- (13) <http://www.tierversuche.bayer.de/de/koelner-modell.aspx>
- (14) <http://www.invitrojobs.com/index.php/de/forschung-methoden/arbeitsgruppe-im-portrait/item/1668-arbeitsgruppe-im-portrait-tissuse-gmbh>
- (15) <http://www.reprotect.eu/index.php?id=4000>
- (16) Barbara Schenka, Marc Weimer, Susanne Bremer, Bart van der Burg, Rita Cortvrindt, Alexius Freyberger, Giovanna Lazzari, Cristian Pellizzer, Aldert Piersma, Wolfgang R. Schäfer, Andrea Seiler, Hilda Witters & Michael Schwarz (2010): The ReProTect Feasibility Study, a novel comprehensive in vitro approach to detect reproductive toxicants. *Reproductive Toxicology* 30: 200–218.

- (17) <http://www.seurat-1.eu/pages/about/the-underlying-scientific-concept.php>
- (18) <http://www.invitrojobs.com/index.php/de/forschung-methoden/arbeitsgruppe-im-portrait/item/1282-arbeitsgruppe-im-portrait-pharmainformatic>
- (19) <http://www.imi.europa.eu/content/etox>
- (20) <http://www.seurat-1.eu/pages/library/seurat-1-annual-reports.php>
- (21) <http://www.invitrojobs.com/index.php/de/neuigkeiten/news-archiv/item/613-tierversuchsfreie-kosmetik-aufruf-zur-beteiligung-an-einer-langfristigen-wissenschaftsstrategie>
- (22) <http://www.eu-toxrisk.eu/>
- (23) <http://www.invitrojobs.com/index.php/de/forschung-methoden/arbeitsgruppe-im-portrait/item/1668-arbeitsgruppe-im-portrait-tissuse-gmbh>
- (24) Richtlinie 2010/63/EU zum Schutz der für wissenschaftliche Zwecke verwendeten Tiere: Erwägungsgrund Nr. 10 und Artikel 47

* Raimund Spekking/CC BY-SA 4.0 ([https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Wei%C3%9Fb%C3%BCschelaffe_\(Callithrix_jacchus\).jpg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Wei%C3%9Fb%C3%BCschelaffe_(Callithrix_jacchus).jpg))

Anhang

Verwendung von Affen im 11-Jahres-Verlauf

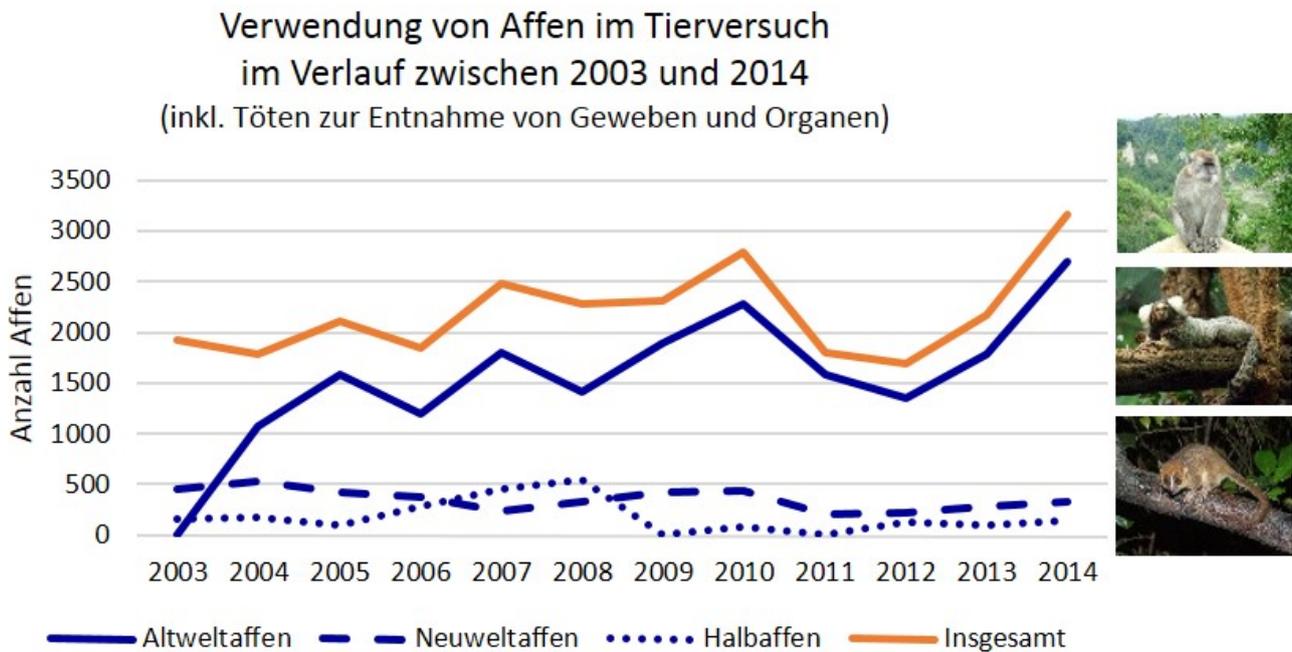


Abb. 6: Verwendung von Affen im 11-Jahres-Verlauf inkl. Töten von Tieren zur Organentnahme. Die orangefarbene Linie zeigt einen generellen Anstieg der Tierversuche zusammengefasst mit allen drei Affengruppen über den Zeitraum von 11 Jahren. Parallel dazu verläuft der Anstieg mit Altweltaffen, während die Anzahl der Neuweltaffen und der Halbaffen im 11-Jahres-Verlauf in etwa gleich bleibt. Daran erkennt man, dass die Entwicklung der Tierversuchszahlen entscheidend von der Verwendung der Altweltaffen geprägt wird.

Der Einsatz von Halbaffen (im 11-Jahres-Durchschnitt etwa 178 Tiere) und Neuweltaffen (durchschnittlich in elf Jahren 352 Tiere) nimmt über den Zeitverlauf von elf Jahren minimal ab, während er bei den Altweltaffen nach einem Rückgang in den Jahren 2011 und 2012 wieder deutlich ansteigt. Vor allem Altweltaffen werden in Tierversuchen eingesetzt. Dazu zählen hauptsächlich Javaneraffen, in einigen Fällen auch Rhesusaffen, Grüne Meerkatzen und Paviane. Altweltaffen machen dabei mit 83,5 Prozent den Großteil aus, gefolgt von Neuweltaffen (Marmosetten und Tamarine) mit 11,3 Prozent und Halbaffen mit 5,2 Prozent.

Verwendung von Halbaffen, Neu- und Altweltaffen in Tierversuchen

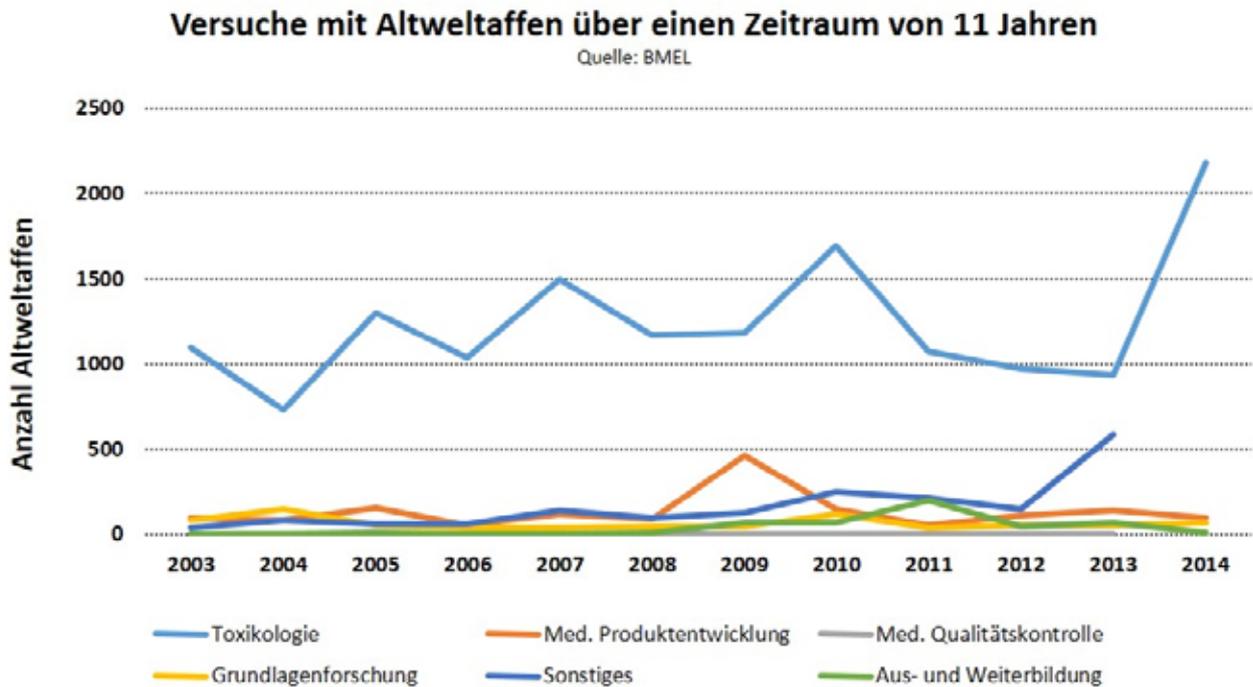


Abb. 7: Altweltaffen im Vergleich der Verwendung in Tierversuchen über einen Zeitraum von 11 Jahren

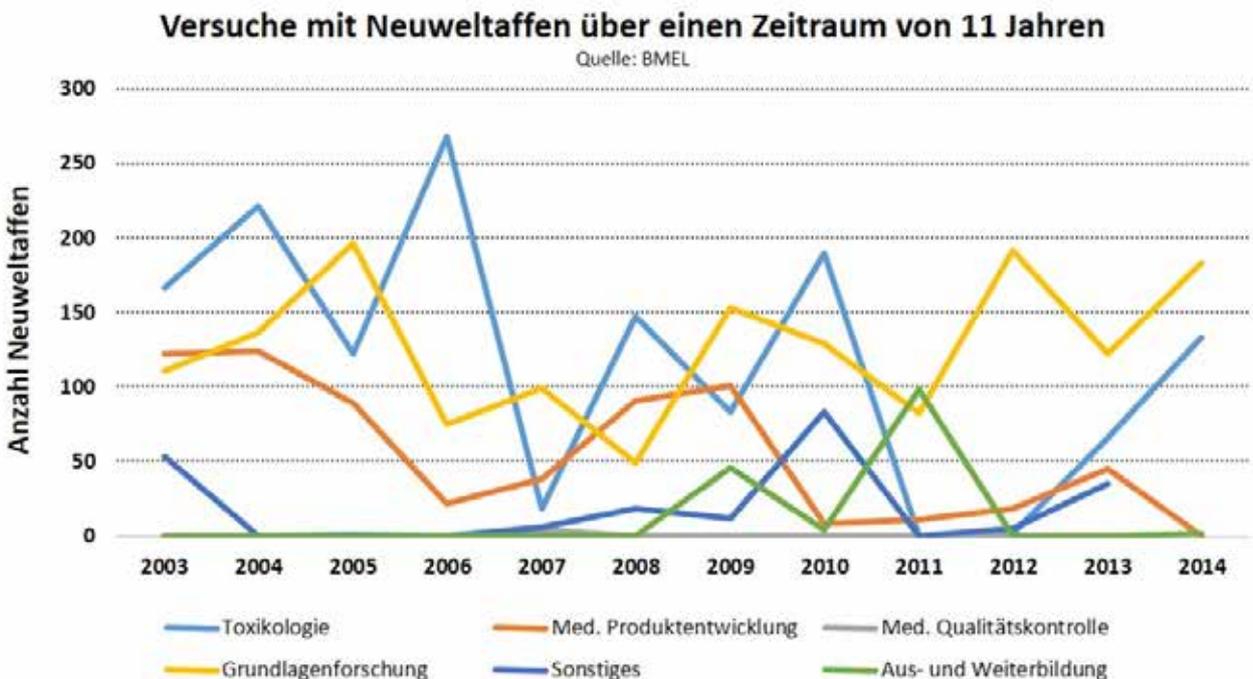


Abb. 8: Altweltaffen im Vergleich der Verwendung in Tierversuchen über einen Zeitraum von 11 Jahren

a) Altweltaffen: Makaken sind die typischen Vertreter in Giftigkeitstests von Arzneimitteln (hellblaue Linie Abb. 7). In 2014 hat der Einsatz dieser Affengruppe nochmals zugenommen.

Versuche mit Halbaffen über einen Zeitraum von 11 Jahren

Quelle: BMEL

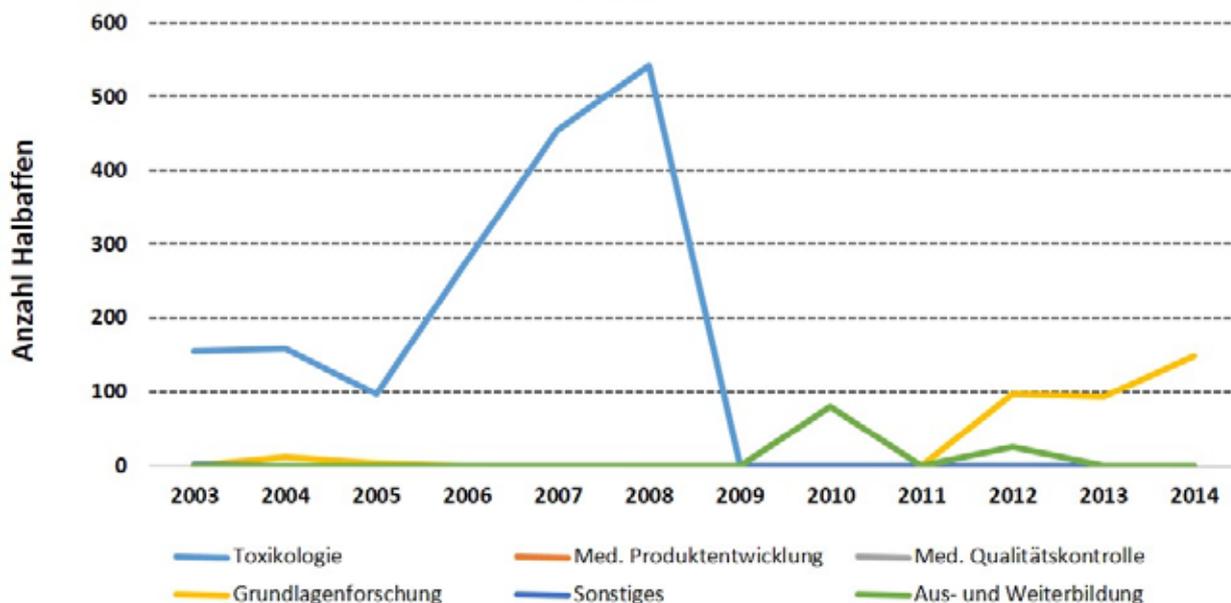


Abb. 9: Halbaffen im Vergleich der Verwendung in Tierversuchen über einen Zeitraum von 11 Jahren.

- b) Neuweltaffen: Im 11-Jahres-Verlauf ist zu sehen, dass sie immer wieder auch in Giftigkeitsprüfungen eingesetzt werden, ihre Verwendung bei der medizinischen Produktentwicklung aber zurückgegangen ist (orangefarbene Linie). Konstant hoch ist die Verwendung von Neuweltaffen in der Grundlagenforschung (Abb. 8).
- c) Halbaffen wurden vor allen zwischen 2006 und 2008 in Giftigkeitsprüfungen eingesetzt (hellblaue Linie Abb. 9). Seit 2010 spielen hier die Giftigkeitsprüfungen überhaupt keine Rolle mehr. Seit 2011 werden sie mehr und mehr in der Grundlagenforschung eingesetzt (gelbe Linie).

Medizinische Sicherheitstests mit Halb-, Neuwelt- und Altweltaffen

Gründe medizinischer Sicherheitstests an Altweltaffen

Quelle: Versuchstierstatistik BMEL

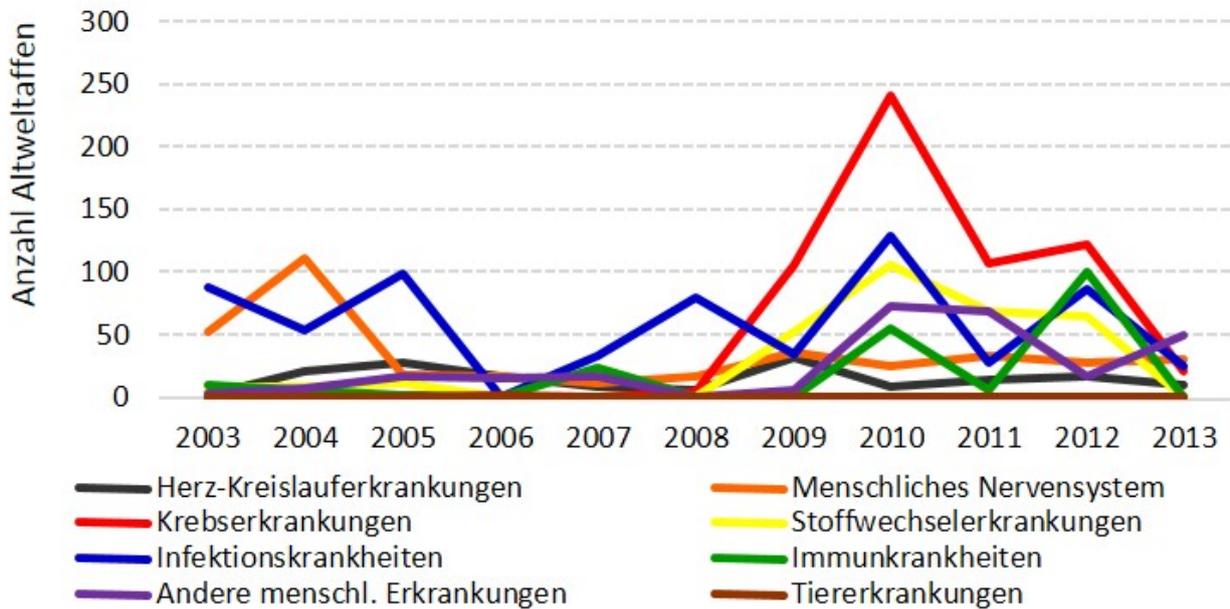


Abb. 10: Medizinische Sicherheitstests mit Altweltaffen. Die spezifizierten Daten für 2014 lagen noch nicht vor.

Gründe medizinischer Sicherheitstests an Neuweltaffen

Quelle: Versuchstierstatistik BMEL

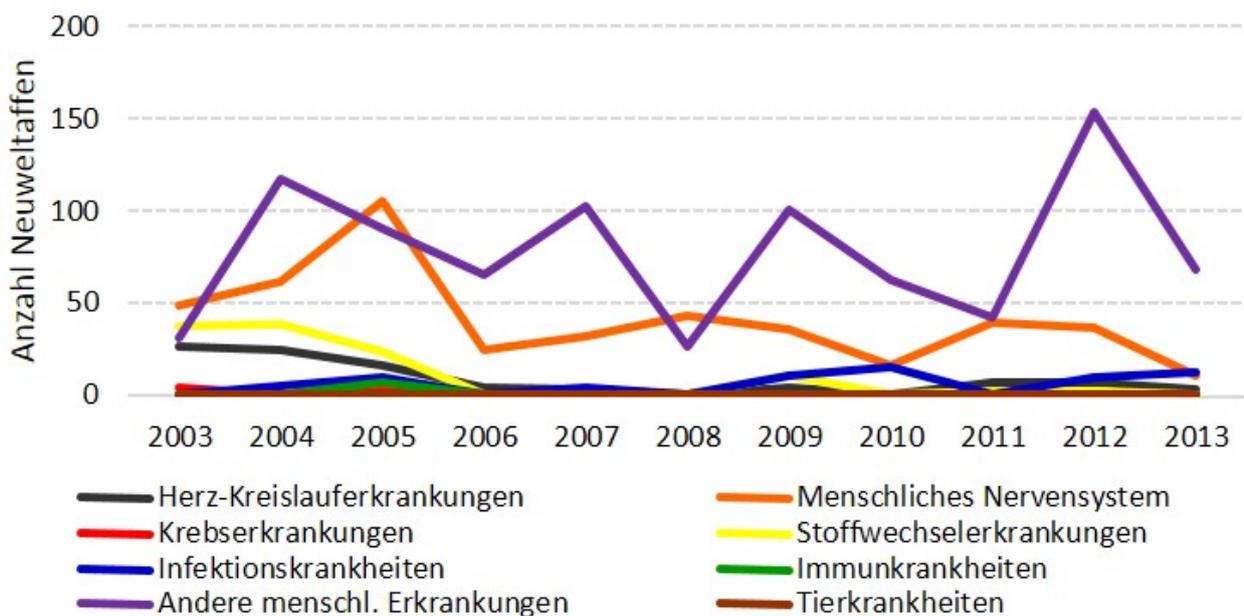


Abb. 11: Medizinische Sicherheitstests mit Neuweltaffen. Die spezifizierten Daten für 2014 lagen noch nicht vor.

Gründe medizinischer Sicherheitstests an Halbaffen

Quelle: Versuchstierstatistik BMEL

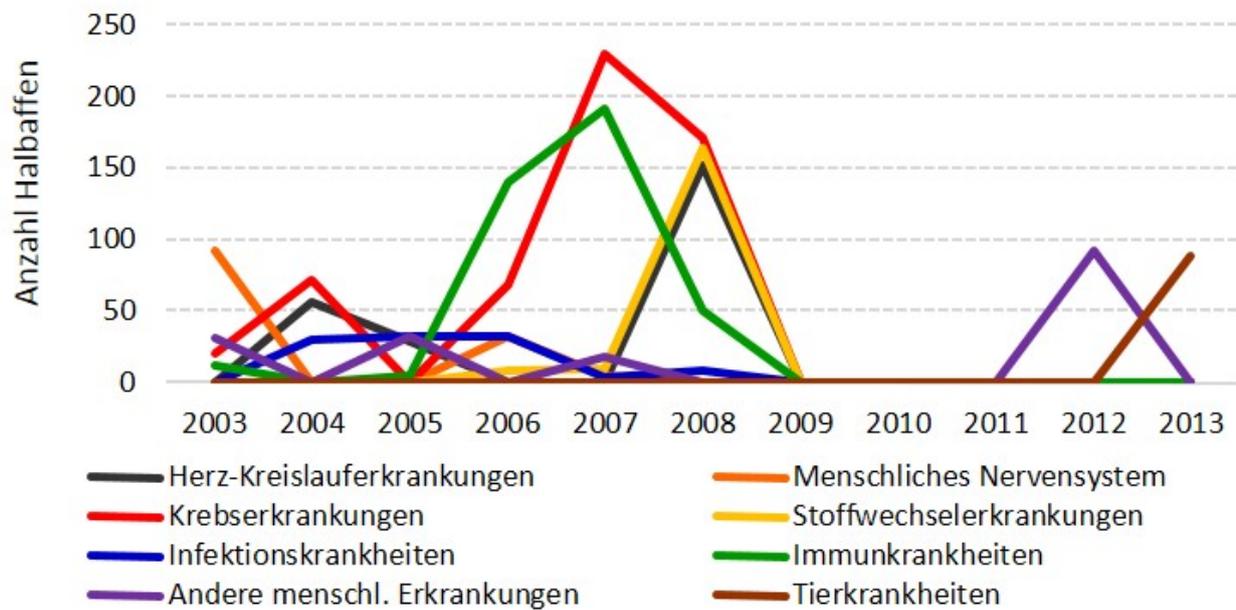


Abb. 12: Medizinische Sicherheitstests mit Halbaffen. Die spezifizierten Daten für 2014 lagen noch nicht vor.

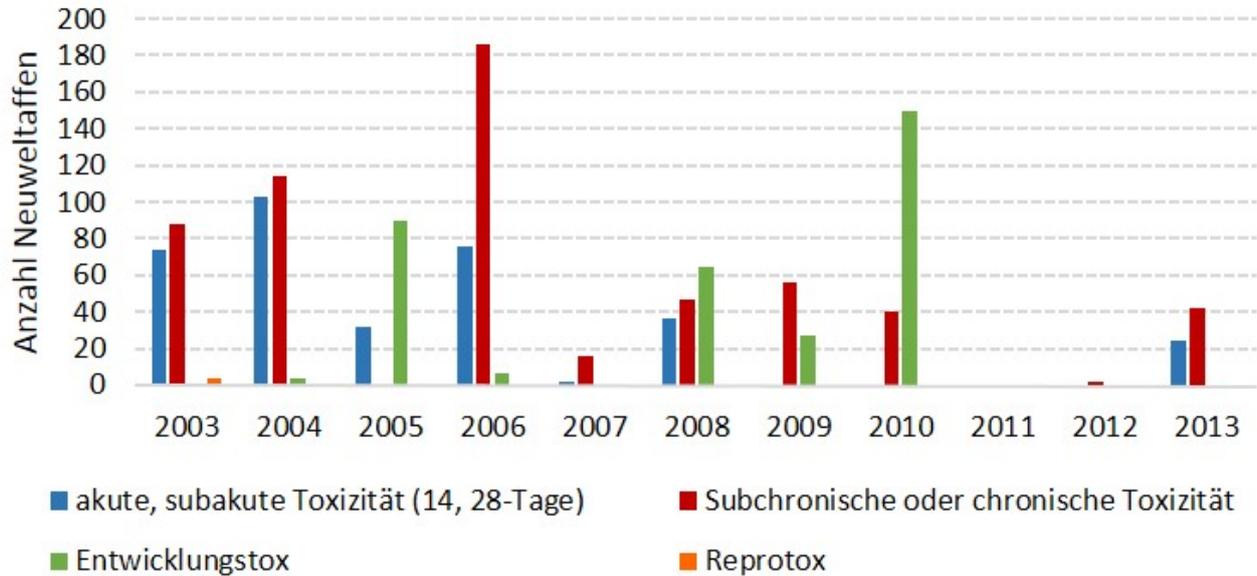
Die dargestellten Daten zeigen den Zeitraum 2003-2013. Zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Berichts lagen bislang noch differenzierten keine Daten für 2014 vor.

- Altweitaffen: Die Tiere werden kontinuierlich für die Erforschung von Infektions- und Stoffwechselerkrankungen eingesetzt, aber seit 2009 vor allem auch zur Erforschung von Krebserkrankungen (rote Linie Abb. 10).
- Neuweitaffen: Neuweitaffen wurden zwischen 2003 und 2013 hauptsächlich für die Erforschung von Humanerkrankungen eingesetzt, die gemäß Versuchstierstatistik nicht näher beschrieben waren, gefolgt von Erkrankungen des menschlichen Nervensystems (Abb. 11).
- Halbaffen: die Affengruppe wurde überwiegend zwischen 2006 und 2008 vornehmlich zur Untersuchung von Immunerkrankungen und Krebserkrankungen eingesetzt. Diese Einsatzgebiete wurden in den Folgejahren nicht weiterverfolgt (Abb. 12).

Grafiken zu toxikologischen Studien mit Halb- und Neuweltaffen

Studienziele in toxikologischen Studien mit Neuweltaffen

Quelle: Versuchstierstatistik BMEL



Studienziele in toxikologischen Studien mit Halbaaffen

Quelle: Versuchstierstatistik BMEL

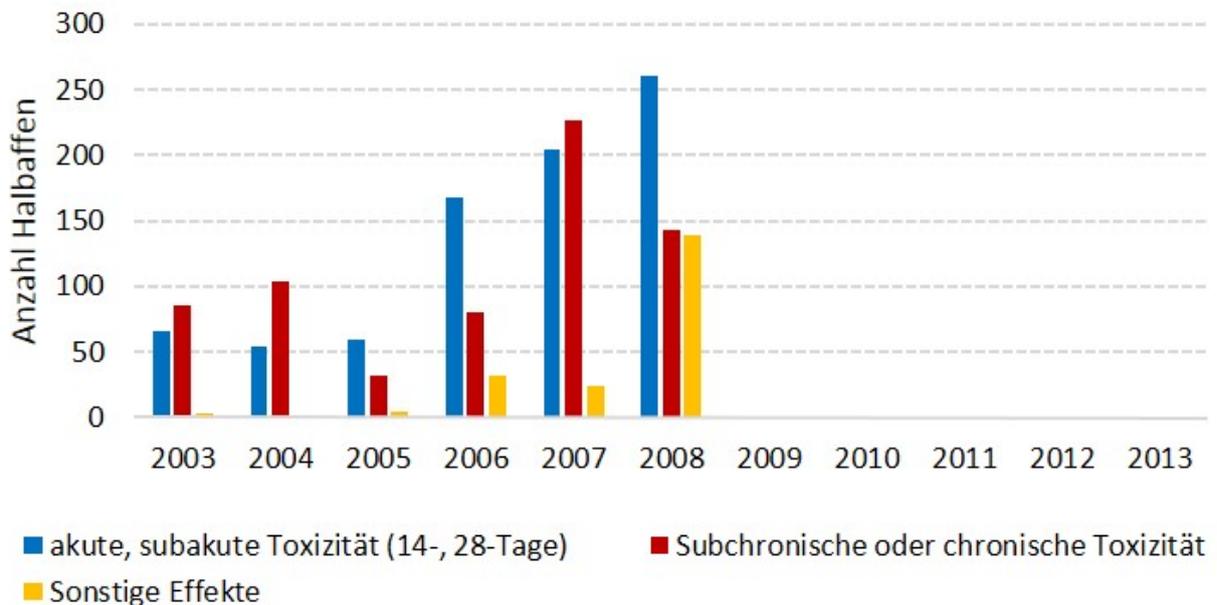


Abb. 13-14: In Langzeitversuchen (chronische Toxizität) werden vor allem Javaneraffen eingesetzt. Grafiken zu Studienzielen mit Halb- und Neuweltaffen entnehmen Sie dem Anhang (Abb. 3).

Im Vergleich zu Altweltaffen (Abb. 3) werden Neuweltaffen seltener in Giftigkeitsprüfungen eingesetzt (Abb. 13). Halbaffen werden seit 2009 nicht mehr in Giftigkeitsprüfungen (Toxikologie) verwendet (Abb. 14). Daten zwischen 2003 und 2013 sind dargestellt, die Daten für 2014 lagen zum Zeitpunkt noch nicht vor. Einzelangaben konnten allenfalls für den Zeitraum von zwei Monaten aus den nichttechnischen Projektzusammenfassungen entnommen werden.

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:
Roermonder Straße 4a, 52072 Aachen
Tel. 0241 - 15 72 14 | Fax 0241 - 15 56 42
info@tierrechte.de | www.tierrechte.de