

Liebe Leserinnen und Leser,

über zwei Anlässe freuen wir uns in der ALTEX-Redaktion heute besonders: Die Erfolge von Alternativmethoden zu Tierversuchen lassen sich kaum besser darstellen als anhand der Beispiele aus dem Bereich der Impfstoffentwicklung und vor allem der Impfstoffprüfung. Typischerweise kommen die drei Rs auf diesem Gebiet gleichermaßen zum Zuge. Neben dem Ersatz von Tierversuchen sind es vor allem die Erfolge bei der Bestimmung der protektiven Antikörper, die die sehr schweren Belastungstests, die nach der Prüfvorschrift mit zum Teil mindestens 80%iger Letalität verbunden waren, nahezu völlig zum Verschwinden bringen.

Der zweite Grund zur Freude ist auch mit ein bißchen Stolz verbunden: Nachden wir schon das erste Symposium 1994 mit einem schnell vergriffenen Supplementband „aufarbeiten“ durften, haben uns die Kolleginnen und Kollegen vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI) wiederum das Vertrauen geschenkt, die zweitägige Veranstaltung in einem ALTEX-Supplementband zusammenzufassen. Unser Dank gilt nicht nur dem Paul-Ehrlich-In-

stitut und dem Bundesministerium für Forschung, Bildung und Technologie, die das Symposium initiiert haben, sondern auch der Stiftung set in Mainz und dem Bundesverband für Tiergesundheit e.V. in Bonn, die es ermöglichten, diesen Supplementband kostenlos an die Abonentinnen und Abonenten von ALTEX sowie an die Teilnehmerinnen und Teilnehmer des zweiten Symposiums am Paul-Ehrlich-Institut abgeben zu können.

Gerne übergebe ich nun Johannes Löwer, dem ständigen Vertreter des Präsidenten des PEI und Manfred Mooos, dem Leiter der Veterinärabteilung des PEI das Wort, um Sie auf die Lektüre dieses Supplementbandes einzustimmen.

Herzliche Grüße

Ihr Franz P. Gruber



Sehr verehrte Leserinnen und Leser,

die erfolgreiche Geschichte der Impfstoffe und Antiseren begann vor mehr als 100 Jahren. Besonders bekannt sind die Erfolge der ersten Tollwutimpfungen durch Louis Pasteur, oder der Einsatz des Diphtherie-Heilserums durch Emil von Behring. Die Herstellung dieser neuartigen biologischen Arzneimittel war damals häufig nur mit Hilfe von Tieren möglich. Der Tollwutimpfstoff wurde aus den Gehirnen infizierter Tiere hergestellt. Für die Produktion von Immuseren wurden Großtiere immunisiert und geblutet.

Bedingt durch die spektakulären Erfolge beim ersten Einsatz dieser Produkte waren die Erwartungen sehr hoch. Um den wachsenden Bedarf beispielsweise an Diphtherie-Heilserum zu decken, entstanden zahlreiche neue Herstellungsstätten. Bald traten deutliche Unterschiede in der Qualität einzelner Produkte auf. Die Nützlichkeit des Diphtherie-Heilserums wurde durch den Einsatz von Chargen mit mangelhafter Wirksamkeit schnell wieder in Frage gestellt. Es ist eines der großen Verdienste Paul Ehrlichs, schon frühzeitig auf die notwendige Prüfung und Standardisierung der Qualitätskontrolle dieser Produkte aufmerksam gemacht zu haben. Durch die Einführung eines Standardpräparates bei der Wirksamkeitsprüfung von Diphtherieserum hat Paul Ehrlich Maßstäbe auch für die Prüfung anderer Produkte gesetzt. Als dann vor etwas mehr als 100 Jahren an der Charité in Berlin eine Kontrollstation für Diphtherie-Heilseren zur staatlichen Überwachung entstand, wurde Paul Ehrlich folgerichtig zum ersten Direktor ernannt. Aus dieser Einrichtung ist dann später, nach einem Umzug nach Frankfurt am Main, das jetzige Paul-Ehrlich-Institut hervorgegangen.

Zu Beginn des Jahrhunderts waren die Kenntnisse über das Immunsystem nur rudimentär. Wirksamkeitsprüfungen waren daher nur an Tieren möglich. Auch zum Nachweis schädlicher Substanzen bediente man sich des Tierversuchs. Tierversuche nahmen deshalb stets eine zentrale Rolle in der Prüfung von

Impfstoffen ein. Um die Qualitätsanforderungen bei der Wirksamkeit zu standardisieren und Internationale Einheiten zu deren Berechnung zu definieren, wurden auch in diesem Hause unter dem damaligen Präsidenten Prigge umfangreiche Tierversuche, damals „Kollektivversuch“ genannt, etabliert. Tierversuche haben somit entscheidend zum heute vorhandenen hohen Qualitätsstandard von immunologischen Arzneimitteln beigetragen.

Im Laufe der letzten Jahrzehnte wurden nun zahlreiche Details des Immunsystems bekannt. Die Herstellung der Impfstoffe und viele Untersuchungen sind heute mit *in vitro* Systemen möglich. Hinzu kommen entscheidende Verbesserungen bei den Herstellungsmethoden, beispielsweise durch die Einführung der Guten Herstellungspraxis (GMP). Dadurch wird es nun möglich, die Tierversuche in der Qualitätskontrolle von immunologischen Arzneimitteln insgesamt zu reduzieren. Derartige Forschungsarbeiten werden bereits seit Jahren an diesem Institut durchgeführt. Im Juni 1994 fand das 1. Paul-Ehrlich-Seminar zu Tierschutzaspekten bei der Zulassung und Prüfung von Impfstoffen statt.

Ein kurzer Rückblick auf diese Veranstaltung sei mir gestattet:

► Ute Hechler gab damals einen Überblick über die Tierversuche in den Arzneibuchmonographien für Veterinärimpfstoffe. Ihre Verbesserungsvorschläge für die Tiermedizin sowie die entsprechenden Arbeiten für den Humanbereich, die von Karin Weißer durchgeführt wurden, sind in einem umfangreichen Abschlußbericht zusammengefaßt. Mit der Unterstützung von ECVAM und FRAME konnte dieses Werk als Buch in englischer Sprache herausgegeben werden. Die Resonanz war sehr positiv. Besonders gefreut hat uns, daß die WHO dieses Buch als Arbeitsmaterial für ihr „Global Training Network“ angefordert hat.

► Beate Krämer hatte über den Test auf anomale Toxizität berichtet. Der Abschlußbericht dieses Projekts, von Beate Krämer



im Bereich Veterinärmedizin und Margit Nagel im Bereich Humanmedizin bearbeitet, wurde der Europäischen Arzneibuchkommission vorgelegt. Die Prüfung auf anomale Toxizität wurde mittlerweile in weiten Bereichen abgeschafft. Diese Untersuchung hat einen wesentlichen Beitrag hierzu geleistet. Der Europäische Tierschutz-Forschungspreis der F.I.S.E.A. wurde der Arbeitsgruppe für ihre diesbezüglichen Verdienste verliehen.

► Die 1994 vorgestellten Arbeiten zur Rotlaufwirksamkeitsprüfung wurden mit dem Forschungspreis des Bundesministers für Gesundheit ausgezeichnet. Erst vor 6 Wochen fand ein Workshop über Rotlaufimpfstoffe im Paul-Ehrlich-Institut statt. Auch hier werden bei der anstehenden Neufassung der Monographie sicherlich die Ergebnisse dieser Arbeitsgruppe berücksichtigt.

Im Paul-Ehrlich-Institut nehmen die Ersatzmethoden zum Tierversuch mittlerweile einen Schwerpunkt bei den Forschungsaktivitäten ein. Während das 1. Paul-Ehrlich-Seminar zu dieser Thematik noch überwiegend von der Abteilung Veterinärmedizin gestaltet wurde, sind mittlerweile die Forschungsaktivitäten über alle Abteilungen dieses Hauses verteilt.

Ebenso erfreulich ist es, daß auch Arbeitsgruppen von anderen behördlichen und universitären Instituten sich der Thematik in Bezug auf immunologische Arzneimittel angenommen haben. Wir hoffen, daß uns alle Projektgruppen bekannt waren und wir niemanden vergessen haben. Erfreulich ist jedenfalls, daß uns alle angeschriebenen Arbeitsgruppen eine Zusage zur Teilnahme gegeben haben. Neben der Vorstellung der eigenen Ergebnisse ist es bei einer solchen Veranstaltung auch besonders wichtig, Kontakte zu anderen Arbeitsgruppen mit ähnlicher Fragestellung zu knüpfen. Auch was die Zusammenarbeit und die Umsetzung der Ergebnisse betrifft, sollte dies hier der rechte Ort und der geeignete Rahmen sein.

PD Dr. Johannes Löwer
Ständiger Vertreter des Präsidenten



Sehr verehrte Leserinnen und Leser,

als das Paul-Ehrlich-Institut im Jahr 1972 ein Bundesamt wurde, hat man ihm mit dem sogenannten Errichtungsgesetz vorgegeben, welche Aufgaben es wahrzunehmen hat. Neben der Zulassung und Chargenprüfung sollte das Institut u.a. Standardpräparate entwickeln und Grundlagenforschung betreiben. Die räumlichen Voraussetzungen wurden durch einen Institutsneubau optimal geschaffen, und auch die Beschaffung von z.T. kostspieligem Laborgerät machte in den vergangenen 25 Jahren selten Probleme. Aber die personellen Grundlagen zur Erfüllung des gesetzlichen Forschungsauftrages waren durch die Personaleinsparungen des Bundes immer weniger vorhanden. Heute kann auf dem Veterinärsektor Forschung in weiten Bereichen nur noch mit Hilfe von Drittmitteln realisiert werden. Und die Ergebnisse, die Ihnen im Rahmen der heutigen Veranstaltung vorgestellt werden, wären nicht möglich geworden, hätten es nicht Kolleginnen und Kollegen hier in Langen, in Berlin, Leipzig und andernorts verstanden, solche Drittmittel erfolgreich einzuwerben und im Sinne der verschiedenen Geldgeber zielgerecht für den Tierschutz zu verwenden.

Wenn ich sage zielgerecht, so muß gefragt werden, was sind unsere Ziele? Sie sind im wesentlichen durch die bekannten 3 großen R charakterisiert. Man sollte sich aber in diesem Zusammenhang und mit Blick auf das Arzneibuch fragen, müssen Tierversuche eigentlich erst ausformuliert werden, um dann durch *in vitro* Methoden ersetzt zu werden? Sollte man nicht bereits Drittmittel zur Tierversuchsverhinderung beispielsweise bei der Neuformulierung einer Monographie sehr frühzeitig bereitstellen, damit der Koordinator in der Arzneibuchgruppe bei seinen Textvorschlägen schon auf *in vitro* Methoden zurückgreifen kann?

Gewiß, man hätte in einem solchen Fall keine spektakulären Vorher-Nachher Tierverbrauchszahlen, die man in Tabellen prä-

sentieren könnte; trotzdem halte ich eine drittmittelfinanzierte Forschung mit dem Ziel, eine Prüfvorschrift von vornherein auf eine *in vitro* Basis zu stellen, für überaus rentabel und zielgerichtet.

Lassen Sie mich schließen mit dem Ihnen bekannten und oft strapazierten Begriff der aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnis. Wir erleben zur Zeit eine dynamische Entwicklung: DNA-Vakzinen, Carrier-Impfstoffe mit parasitären Antigenen und Impfstoffe, wie solche gegen die Katzenleukämie, die nur noch aus bestimmten Glykoproteinen bestehen und völlig neue biologische Maßeinheiten zur Charakterisierung und Mengenangabe ihrer wirksamen Substanz nötig machen. Schließlich seien noch die Umweltverträglichkeitsprüfungen erwähnt, die zwar schon immer bei der Zulassung von Tierimpfstoffen vom Paul-Ehrlich-Institut fachlich abgedeckt worden sind, die aber gerade bei High-Tech-Impfstoffen eine neue Qualität und Dimension erreichen dürften und für die sich im Arzneibuch derzeit überhaupt noch keine Vorschriften finden.

Hinter all diesen Entwicklungen lugt die Frage hervor: Tierversuche ja oder nein? Lassen Sie uns gemeinsam auch künftig anstreben, so oft wie möglich nein zu sagen. Die Erfolge der Vergangenheit geben uns Mut für die Zukunft.

Dr. Manfred Moos
Leiter der Abteilung Veterinärmedizin