

# BSE-Sicherheit von immunbiologischen Arzneimitteln

## Zusammenfassung

Viele Substanzen, die für die Herstellung von Arzneimitteln notwendig sind, werden aus Organen, Geweben oder Körperflüssigkeiten von Rindern gewonnen. Daher stellt sich die Frage nach der BSE-Sicherheit auch von immunbiologischen Arzneimitteln wie Impfstoffen, Allergenpräparaten und Blutprodukten. Um eine vernünftige Risikoeinschätzung vornehmen zu können, müssen drei Aspekte berücksichtigt werden: Welche Art von Rinderbestandteilen eingesetzt werden (Rindermaterialien oder Rinderprodukte), ob diese als Ausgangsstoff für ein Arzneimittel dienen bzw. im Fertigarzneimittel enthalten sind oder ob sie als Hilfssubstanzen zur Herstellung benötigt, aber im Laufe der Herstellung wieder entfernt werden, in welche Risikokategorien die Organe und Gewebe eingestuft werden, von denen die verwendeten Rindermaterialien stammen oder aus denen die Rinderprodukte gewonnen werden. Nach diesen Kriterien werden für die Produktgruppen Impfstoffe, Allergenpräparate und Blutprodukte jeweils vier Fälle durchgespielt, die der Frage nachgehen, in welcher Form Substanzen vom Rind eingesetzt werden und ob dadurch ein BSE-Risiko von diesen Produkten ausgeht. Anhand dieser jeweils vier Fälle wird deutlich, dass von immunbiologischen Arzneimitteln, die in Deutschland in Verkehr sind, keine BSE-Gefahr ausgeht.

## Schlüsselwörter

BSE · Sicherheit von Arzneimitteln · Risikoeinstufung · Impfstoffe · Allergene · Blutprodukte

Nachdem auch in Deutschland die ersten Fälle von BSE bestätigt wurden und in den Medien Meldungen über mögliche BSE-Risiken in allen Lebensbereichen verbreitet werden, soll an dieser Stelle der Verunsicherung im Hinblick auf die BSE-Sicherheit immunbiologischer Arzneimittel, insbesondere von Impfstoffen, Allergenpräparaten und Blutprodukten durch Darlegung der Fakten entgegengewirkt werden. Der folgende Text untergliedert sich in zwei große Bereiche:

1. Zunächst soll der Frage nachgegangen werden, inwiefern Substanzen vom Rind bei der Arzneimittelherstellung überhaupt eingesetzt werden oder werden müssen.
2. Im Weiteren werden für die Produktgruppen Impfstoffe, Allergenpräparate und Blutprodukte jeweils vier Fälle durchgespielt, die der Frage nachgehen, in welcher Form Substanzen vom Rind eingesetzt werden und ob dadurch ein BSE-Risiko von diesen Produkten ausgeht. Anhand dieser jeweils vier Fälle sollte deutlich werden, dass von immunbiologischen Arzneimitteln, die in Deutschland in Verkehr sind, keine BSE-Gefahr ausgeht.

## Verwendung von Substanzen vom Rind bei der Herstellung von Arzneimitteln

Viele Substanzen, die für die Herstellung von Arzneimitteln notwendig sind, werden aus Organen, Geweben oder Körperflüssigkeiten von Rindern gewonnen. Um eine vernünftige Risikoeinschätzung vornehmen zu können, ist es hilfreich, insgesamt vier Anwendungsmöglichkeiten (Fall A, Fall B, Fall C und Fall

D) zu unterscheiden, die im zweiten Teil dieses Textes für Impfstoffe, Allergenpräparate und Blutprodukte durchgespielt werden. Zunächst soll hier unterschieden werden zwischen den Begriffen Rindermaterialien und Rinderprodukte. Mit dem Begriff Rindermaterialien sollen nur Organe, Organteile, Gewebe und Körperflüssigkeiten gemeint sein, die von lebenden oder toten Rindern gewonnen werden. Mit Rinderprodukten sollen solche Stoffe oder Stoffgemische bezeichnet werden, die, häufig mit biologisch oder chemisch aggressiven Verfahren, aus Rindermaterialien selbst hergestellt werden.

## „Nicht alle Rindermaterialien tragen das gleiche BSE-Risiko!“

Weiterhin sollte unterschieden werden, ob Rindermaterialien oder Rinderprodukte als Ausgangsstoff für Arzneimittel dienen oder sogar im Fertigarzneimittel enthalten sind, oder ob sie als Hilfssubstanzen zur Herstellung benötigt und dann wieder entfernt werden. Mit Ausgangsstoff ist ein Stoff gemeint, aus dem das Arzneimittel direkt hergestellt wird. Ein Beispiel dafür ist die Bauchspeicheldrüse des Rindes, aus der Rinderinsulin für den menschlichen Gebrauch hergestellt werden kann. Die Tabelle 1 gibt eine Übersicht über die vier Anwendungsmöglichkeiten.

Weiterhin gilt es die Frage zu klären, ob alle Rindermaterialien (Organe, Organteile, Gewebe und Körperflüssigkeiten) das gleiche BSE-Risiko tragen.

---

Prof. Dr. Johannes Löwer  
Paul-Ehrlich-Institut,  
Paul-Ehrlich-Straße 51–59, 63225 Langen

J. Löwer · D. Hausteil · R. Seitz  
M. Pfeleiderer · S. Stöcker

## BSE safety of immunobiological medicinal products

### Abstract

Many substances necessary for producing medicinal products are obtained from bovine organs, tissues or body fluids. This raises the question of whether immunobiological medicinal products, such as vaccines, allergens or blood products, carry a BSE risk. Three aspects have to be taken into consideration in order to undertake a reasonable BSE risk evaluation: What kind of bovine substances are employed (bovine materials or bovine products)? Are these substances used as starting material for a medicinal product and/or are they contained in the finished product? Or are they needed as an auxiliary substance for the manufacture of the medicinal product but removed during the manufacturing process? The risk categorisation of the organs and tissues from which the bovine materials derive or from which the bovine products are obtained. With reference to these criteria, four model cases are used to check through the product groups of vaccines, allergens and blood products. Each of these cases is designed to establish how bovine substances are utilised and whether these products represent a BSE risk. These four cases reveal that immunobiological medicinal products marketed in Germany do not carry any risk of BSE.

### Keywords

BSE · Drug safety · Risk assessment · Vaccines · Allergens · Blood products

Tabelle 1

### Übersicht der vier Fallbeispiele, in welcher Form Rindermaterialien und Rinderprodukte bei Arzneimitteln zum Einsatz kommen können

	Ausgangsstoff für Arzneimittel oder im Fertigarzneimittel enthalten	Hilfssubstanz zur Herstellung
Rindermaterialien	Fall A	Fall B
Rinderprodukte	Fall C	Fall D

Diese Frage kann eindeutig mit „nein“ beantwortet werden.

Grundsätzlich gilt, dass Rindermaterialien von nicht mit BSE infizierten Tieren kein BSE-Risiko tragen. Leider gibt es zurzeit keine Verfahren, mit denen mit Sicherheit nachgewiesen werden könnte, dass ein Tier nicht infiziert ist. Es gibt aber Länder (z. B. USA, Neuseeland, Australien), in denen BSE nicht gefunden wird und bei denen das Auftreten von BSE aufgrund einer Reihe von Maßnahmen (z. B. kein Tiermehlimport aus Europa) äußerst unwahrscheinlich ist. Alle Rindermaterialien, die aus solchen Gegenden stammen, tragen daher kein BSE-Risiko.

Aber selbst bei einem an BSE erkrankten Rind sind nicht alle Organe und Gewebe gleichermaßen mit dem Erreger belastet. Vielmehr bestehen sehr große Unterschiede. Zur Beurteilung des BSE-Risikos wurden vier Kategorien aufgrund von Untersuchungen bei Rin-

dern und anderen an ähnlichen Krankheiten erkrankten Tieren (z. B. an der Traberkrankheit („Scrapie“) erkrankte Schafe) gebildet. Diese sind in der „Note For Guidance On Minimising The Risk Of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents Via Medicinal Products“ des Ausschusses für Humanarzneimittel (CPMP) der Europäischen Arzneimittelbehörde EMEA zusammengefasst (siehe Tabelle 2).

**„Rinderprodukte sind weniger risikobehaftet als Rindermaterialien!“**

Eine beschränkte Anzahl von Studien ist durchgeführt worden, um die Erregerverteilung in Tieren festzustellen, die zwar schon infiziert, aber noch nicht erkrankt waren. Der Erreger war durchweg in weniger Geweben und in geringerer Menge zu finden als bei bereits er-

Tabelle 2

### Risikokategorien gemäß der „Note For Guidance On Minimising The Risk Of Transmitting Animal Spongiform Encephalopathy Agents Via Medicinal Products“ des Ausschusses für Humanarzneimittel (CPMP) der Europäischen Arzneimittelbehörde EMEA

Kategorie I: sehr hohe Infektiosität	Gehirn, Rückenmark, Augen
Kategorie II: hohe Infektiosität	Zerebrospinalflüssigkeit (Liquor=Gehirn-Rückenmarksflüssigkeit), Hypophyse (Hirnanhangsdrüse), Ileum (Krummdarm=unterer Teil des Dünndarms), Lymphknoten, Mandeln, Milz, Nebenniere, oberer Teil des Dickdarms (proximal), Dura Mater („harte“ Hirnhaut), Plazenta, Pinealdrüse
Kategorie III: mäßige Infektiosität	Knochenmark, Leber, Lunge, Nasenschleimhaut, Pankreas (Bauchspeicheldrüse), periphere Nerven, Thymus, unterer Teil des Dickdarms (distal)
Kategorie IV: keine Infektiosität nachweisbar	Blut, Brustdrüsen, Eierstöcke, Fäkalien, fötales Gewebe, Gebärmutter, Gerinnsel, Herz, Hoden, Milch, Niere, Samenblase, Schilddrüse, Serum, Skelettmuskeln, Speichel, Speicheldrüsen, Bindegewebe, Galle, Haare, Haut, Knochen, Knorpelgewebe, Urin

krankten Tieren. Trotzdem sollte vor- sichtlich bei der Risikobewertung kein Unterschied zwischen infizierten und erkrankten Tieren gemacht werden.

Eine weitere Frage betrifft den Unterschied zwischen Rinderprodukten und Rindermaterialien: Sind Rinderprodukte weniger risikobehaftet als Rindermaterialien? Grundsätzlich kann diese Frage mit „ja“ beantwortet werden. Dies liegt daran, dass viele Rinderprodukte durch biologisch oder chemisch aggressive Herstellungsverfahren gewonnen werden. Als Beispiel sei die Gewinnung von Aminosäuren, den Eiweißbausteinen, genannt, die durch Abbau („Hydrolyse“) von Eiweißstoffen (z. B. Fleisch) hergestellt werden. Dabei wird auch der Erreger von BSE abgebaut.

Wer genau nachforscht, wird überrascht sein, wie viele Produkte letztlich aus Rindermaterialien hergestellt werden. Dies gilt insbesondere für fettartige Stoffe, für die häufig Rindertalg als Ausgangsmaterial dient. Weitere Beispiele sind Milchzucker aus Kuhmilch und Dikalziumphosphat und Gelatine aus Rinderknochen. Wissenschaftliche Gremien der Europäischen Union haben sich intensiv mit den mit solchen Substanzen verbundenen Risiken beschäftigt. Sie kamen meist zu dem Schluss, dass die Substanzen kein BSE-Risiko tragen, wenn sie auf eine bestimmte Weise hergestellt werden. In manchen Fällen ist es wichtig, dass die Ausgangsmaterialien nicht aus Ländern mit hohem BSE-Risiko (Vereinigtes Königreich Großbritannien und Nordirland, Portugal) stammen.

### Wie kann man beurteilen, ob die Arzneimittel BSE-sicher sind?

Die Herstellung von immunbiologischen Arzneimitteln wie Impfstoffen, Allergenpräparaten und Blutprodukten wird vom Paul-Ehrlich-Institut streng kontrolliert. Diese Kontrolle schließt alle bei der Herstellung benötigten Materialien ein. Das Paul-Ehrlich-Institut überprüft im Rahmen von Zulassung und Chargenprüfung regelmäßig die Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit der Arzneimittel. Unter den Gesichtspunkt der Unbedenklichkeit fällt auch, dass von dem Arzneimittel keine BSE-Gefahr ausgehen darf. Wenn das Paul-Ehrlich-Institut Hinweise darauf hätte, dass von einem von ihm überprüften Arzneimittel eine

BSE-Gefahr ausgeht, oder wenn die entsprechenden Regelungen nicht eingehalten würden, die eine solche Gefahr ausschließen sollen, dann würde dieses Präparat vom Markt genommen.

Regelmäßig bedeutet, dass diese Überprüfung durchgeführt wird, bevor das Arzneimittel eine Zulassung erhält, und danach dann bei jeder einzelnen Charge (*Eine Charge ist die Menge des Arzneimittels, die in einem einheitlichen Herstellungsgang produziert wird, vom Ausgangsmaterial bis zum fertig abgepackten Arzneimittel*).

Um nun die Frage nach der BSE-Gefahr von Arzneimitteln aus dem Zuständigkeitsbereich des Paul-Ehrlich-Instituts zu klären, die Frage, ob beispielsweise Rindermaterialien in den Arzneimitteln enthalten sind, sollen an dieser Stelle die in Tabelle 1 gezeigten vier Fälle durchgespielt werden, die eine Risikoeinschätzung erlauben. Dabei wird die Frage danach beantwortet, ob Rindermaterialien bzw. daraus gewonnene Rinderprodukte als Ausgangsstoffe für Arzneimittel dienen und möglicherweise im fertigen Arzneimittel enthalten sind, oder ob sie als Hilfssubstanzen für die Herstellung eingesetzt werden. Aus den Antworten auf diese Fragen wird ersichtlich, dass Impfstoffe, Allergenpräparate und Blutprodukte, die in Deutschland auf dem Markt sind, als BSE-sicher eingestuft werden können:

#### Fall A

#### Werden Rindermaterialien als Ausgangsstoff für Impfstoffe verwendet? Enthalten fertige Impfstoffe Rindermaterialien?

Nein. Rindermaterialien (Organe, Organteile, Gewebe und Körperflüssigkeiten vom Rind) werden weder als Ausgangsstoff für Impfstoffe eingesetzt, noch sind sie im fertigen Impfstoff enthalten. Dies gilt sowohl für virale als auch für bakterielle Impfstoffe.

#### Werden Rindermaterialien als Ausgangsstoff für Allergenpräparate verwendet? Enthalten fertige Allergenpräparate Rindermaterialien?

Ja. Allerdings nur bei den Testallergenen. Dort werden Rindermaterialien als Ausgangsstoffe eingesetzt, aus denen durch wässrige Extraktion und anschließende

Filtration das eigentliche Testallergen entsteht; in den fertigen Testallergenpräparaten sind keine festen Bestandteile des Ausgangsmaterials mehr enthalten. Ein Ersatz der Rindermaterialien ist nicht möglich, weil ja auf eine Allergie gegen genau diese Rindermaterialien untersucht werden soll. Bei Therapieallergenen finden Rindermaterialien keine Verwendung.

#### Werden Rindermaterialien als Ausgangsstoff für Blutprodukte verwendet? Enthalten fertige Blutprodukte Rindermaterialien?

Ja. In einigen so genannten Fibrinklebern, die zur Blutstillung und Gewebeverklebung z. B. bei Operationen oder bei der endoskopischen Behandlung von blutenden Geschwüren im Magen-Darm-Trakt verwendet werden, ist ein Hemmstoff enthalten, der eine vorzeitig (d. h. vor Einsetzen der Heilung) eintretende Auflösung des Gerinnsels verhindern soll. Dieser als Aprotinin bezeichnete Hemmstoff wird aus Rinderlunge hergestellt. Das Vorhandensein eines solchen Hemmstoffes wird als wesentlich für die Dauerhaftigkeit der Blutstillung bzw. der Haltbarkeit der Verklebung von Gewebeverletzungen angesehen. Aprotinin aus rekombinanter Herstellung steht bisher nicht zur Verfügung. Ein Ersatz durch andere, chemisch herstellbare Hemmstoffe mit ähnlicher Wirkung, ist schwierig, da in Einzelfällen gefährliche Nebenwirkungen aufgetreten sind.

Die Lunge von Rindern wird der Kategorie III (mäßige Infektiosität) zugerechnet. Es ist allerdings durch die Überprüfung der Herkunft der verwendeten Rinder und des Herstellungsverfahrens sichergestellt, dass das in den in Deutschland zugelassenen Blutprodukten enthaltene Aprotinin als sicher einzustufen ist. Andere Rindermaterialien (Organe, Organteile, Gewebe und Körperflüssigkeiten vom Rind) werden weder als Ausgangsstoff für Blutprodukte eingesetzt, noch sind sie im fertigen Blutprodukt enthalten.

#### Fall B

#### Werden Rindermaterialien als Hilfssubstanz bei der Herstellung von Impfstoffen verwendet?

Ja. Bei Virusimpfstoffen muss als einziges Material (fötales) Kälberserum (Katego-

Tabelle 3

**Rinderprodukte, die bei der Herstellung von Impfstoffen verwendet werden**

Rinderprodukt	gewonnen aus Rindermaterial	Risikokategorie
Aminosäuren- und Derivate	Kollagen, isoliert aus Knochen	IV (keine Infektiosität nachweisbar)
Cholin	Gallenflüssigkeit	IV
Cholesterin	Gallenflüssigkeit	IV
Hydrolysiertes Laktalbumin	Milch	IV
Laktose	Milch	IV
Hydrolysiertes Casein	Milch	IV
Polysorbat (Tween) 80	Talg *	IV
Gelatinederivate	Knochen	IV
Phosphatsalze	Knochen	IV
Fleischextrakte	Muskelfleisch	IV
Pankreatin	Rinderpankreas (Bauchspeicheldrüse) – Herkunft ausschließlich Neuseeland (BSE-frei)	III (mäßige Infektiosität)

\* auf pflanzlichen Ursprung umgestellt

rie IV = keine nachweisbare Infektiosität) verwendet werden. Ein Ersatz wird angestrebt, ist aber zur Zeit noch nicht möglich. Ein unverzichtbarer Schritt bei der Herstellung von Virusimpfstoffen ist die Vermehrung der Impfviren. Dafür sind vermehrungsfähige Zellen notwendig. Bei einer Reihe von Impfstoffen (z. B. Masern, Mumps, Röteln, Polio) werden dazu Zellkulturen verwendet. Zellen lassen sich aber oft nur in der Gegenwart von Serum aus (fötalen oder neugeborenen) Kälbern zu den benötigten Mengen vermehren. Das Serum wird wieder entfernt, bevor die Impfviren auf den Zellen vermehrt werden.

Im Serum an BSE erkrankter Tiere war bisher der BSE-Erreger nicht nachweisbar (Kategorie IV). Trotzdem muss das Serum, das zur Impfstoffproduktion eingesetzt werden soll, von Tieren aus Ländern stammen, die frei von BSE sind. Für die Herstellung von Impfstoffen, die vom Paul-Ehrlich-Institut zugelassen sind, wird nur (fötales) Kälberserum von Tieren aus USA, Neuseeland und Australien verwendet. Dies ist in der Zulassung schriftlich festgelegt und wird bei Inspektionen überprüft. Bei den bakteriologischen Impfstoffen wird in Einzelfällen eine Nährbouillon eingesetzt, in der ein verdautes Filtrat aus Rindfleisch (Kategorie IV = keine nachweisbare Infektiosität) enthalten

ist. Das Herkunftsland ist in diesem Fall Neuseeland, was ebenfalls in den Zulassungsunterlagen festgelegt ist und überprüft wird. Die Nährbouillon ist notwendig, um die Bakterien zu vermehren, die im Impfstoff als Antigen wirken sollen. Im Verlauf der Herstellung wird das Nährmedium wieder entfernt.

#### **Werden Rindermaterialien als Hilfssubstanz bei der Herstellung von Allergenpräparaten verwendet?**

Nein. Rindermaterialien werden weder bei Testallergenen noch bei Therapieallergenen als Hilfssubstanz bei der Herstellung eingesetzt.

#### **Werden Rindermaterialien als Hilfssubstanz bei der Herstellung von Blutprodukten verwendet?**

Ja. Bei rekombinant (gentechnisch) hergestellten Gerinnungsfaktoren muss in einem sehr frühen Stadium der Herstellung als einziges Material (fötales) Kälberserum (Kategorie IV = keine nachweisbare Infektiosität) verwendet werden. Ein Ersatz wird angestrebt, ist aber zur Zeit noch nicht möglich.

Zeit unverzichtbarer Schritt bei der Herstellung von rekombinant (gentechnisch) hergestellten Gerinnungsfaktoren

ist die Anlage von Zellkulturen, in die dann das Gen zur Herstellung des benötigten Gerinnungsfaktors übertragen wird. Bei der Anlage der Kulturen, vor allem bei der „Ur-Kultur“, der sogenannten „Master Cell Bank“ ist die Verwendung von geeigneten Nährlösungen unter Einschluss von Kälberserum bisher unabdingbar. In den von der „Ur-Kultur“ abgeleiteten späteren Kulturen muss bei einigen Produkten Kälberserum nicht mehr verwendet werden. Die von den Zellen gebildeten Gerinnungsfaktoren werden einer intensiven Reinigung unterzogen, um alle anderen Substanzen aus der Zellkultur zu entfernen. Im Serum an BSE erkrankter Tiere war bisher der BSE-Erreger nicht nachweisbar (Kategorie IV). Trotzdem muss das Serum, das zur Herstellung eines Blutproduktes eingesetzt werden soll, von Tieren aus solchen Ländern stammen, die frei von BSE sind. Für die Herstellung von rekombinanten Blutprodukten, die vom Paul-Ehrlich-Institut zugelassen sind, wird nur (fötales) Kälberserum von Tieren aus den USA, Neuseeland und Australien verwendet. Dies ist in der Zulassung schriftlich festgelegt und wird bei Inspektionen überprüft.

#### **Fall C**

#### **Werden Rinderprodukte als Ausgangsstoff für Impfstoffe verwendet? Enthalten fertige Impfstoffe Rinderprodukte?**

Nein. Als Ausgangsstoff für Impfstoffe werden Rinderprodukte grundsätzlich nicht eingesetzt. Allerdings ist in Einzelfällen ein Rinderprodukt, die Laktose (hergestellt aus Milch), als Stabilisator für das Impfantigen (und damit als Hilfsstoff) im fertigen Impfstoff enthalten.

#### **Werden Rinderprodukte als Ausgangsstoff für Allergenpräparate verwendet? Enthalten fertige Allergenpräparate Rinderprodukte?**

Nein. Rinderprodukte, die teilweise durch biologisch oder chemisch aggressive Verfahren aus Rindermaterialien hergestellt werden, dienen weder als Ausgangsstoff für Allergene, noch sind sie im fertigen Allergen enthalten. Dies gilt für Test- und für Therapieallergene.

Tabelle 4

**Rinderprodukte, die bei der Herstellung von Blutprodukten verwendet werden**

Rinderprodukt	gewonnen aus Rindermaterial	Risikokategorie
Albumin	Blut	IV (keine Infektiosität nachweisbar)
Aminosäuren- und Derivate	Kollagen, isoliert aus Knochen	IV
Cholin	Gallenflüssigkeit	IV
Gelatine	Knochensplitter (bone chips)	III (mäßige Infektiosität)
Glycerin	Talg	IV
Hydrolysiertes Casein	Milch	IV
Pankreatin, Trypsin, Chymotrypsin, Pepsin, Insulin	Rinderpankreas (Bauchspeicheldrüse) *	III
Polysorbat (Tween) 80	Talg **	IV
Phosphatsalze	Knochen	IV

\* Herkunft aus außereuropäischen Ländern wie Neuseeland, USA,

\*\* z. T. auf pflanzlichen Ursprung umgestellt.

**Werden Rinderprodukte als Ausgangsstoff für Blutprodukte verwendet? Enthalten fertige Blutprodukte Rinderprodukte?**

Ja. In Fibrinklebern ist ein Enzym enthalten, das die Bildung eines Gerinnsels auslöst und als Thrombin bezeichnet wird. Dieses Thrombin wird für fast alle Präparate aus menschlichem Plasma hergestellt. In Einzelfällen kann auch Thrombin enthalten sein, das aus Rinderblut hergestellt ist. Blut vom Rind ist in die Kategorie IV (keine Infektiosität nachweisbar) eingestuft. Da Thrombin vom Rind allergische Reaktionen hervorrufen kann, wird es in Kürze vollständig durch Thrombin aus menschlichem Plasma ersetzt werden.

**Fall D**

**Werden Rinderprodukte als Hilfssubstanz bei der Herstellung von Impfstoffen verwendet?**

Ja. Zu diesen Rinderprodukten, die durch mehrfache Prozessierungsschritte aus Rindermaterialien gewonnen werden, zählen die in Tabelle 3 aufgeführten Substanzen. Alle genannten Substanzen finden sich in Kulturmedien verschiedenster Art wieder. Die Kulturmedien werden in einer frühen Phase der Impfstoffproduktion für die Anzucht der Mikroorganismen verwendet, die man für die Herstellung der Impfantigene benötigt. Einige der genannten Substanzen werden auch für die ordnungsgemäße Langzeitlagerung des Saatzell- sowie des Saatvirusmaterials eingesetzt. Grundsätzlich sind die Hersteller bemüht, wo immer es möglich ist, alternative Substanzen im Produktionsprozess zu verwenden, etwa Substanzen pflanzlichen Ursprungs. Dies ist bisher aber nur in Einzelfällen möglich gewesen (\* in der Tabelle). Für einige der oben genannten Substanzen (Rinderprodukte) sowie für das Kälberserum (Rindermaterial) gibt es bisher keine Alternative.

**Werden Rinderprodukte als Hilfsstoff bei der Herstellung von Allergenen verwendet?**

Ja. Rinderprodukte werden in Form von Peptonen (Spaltprodukte von Proteinen) als Hilfsstoff für die Züchtung von Hausstaubmilben bei der Herstellung entsprechender Test- und Therapie-Allergene eingesetzt. Das Zuchtmedium wird vor der Verarbeitung der Milben weitestgehend entfernt.

**Werden Rinderprodukte als Hilfsstoff bei der Herstellung von Blutprodukten verwendet?**

Ja. Zu diesen Rinderprodukten, die durch mehrfache Prozessierungsschritte aus Rindermaterialien gewonnen werden, zählen die in Tabelle 4 aufgeführten Substanzen. Die genannten Substanzen werden in der Herstellung, z. B. zur Virusinaktivierung, als Pufferbestandteile, oder in der Formulierung von Blutprodukten verwendet. Grundsätzlich sind die Hersteller bemüht, wo immer es möglich ist, alternative Substanzen im Produktionsprozess zu verwenden, etwa Substanzen pflanzlichen Ursprungs; dies ist zum Teil schon umgesetzt (\*\* in der Tabelle). Für einige der oben genannten Substanzen (Rinderprodukte) gibt es aber bisher keine Alternative.