

# Impfschutz durch den Verzehr von gentechnisch verändertem Obst oder Gemüse?\*

## Molecular Breeding und Molecular Farming

Die Berichte der Medien über die »Grüne Gentechnik«, vorrangig über die aktuellen Freisetzungsvorhaben mit gentechnisch veränderten Pflanzen bzw. deren Inverkehrbringen zu Züchtungszwecken oder zur Lebensmittelherstellung, haben in den letzten Jahren sicher auch dazu beigetragen, ein verzerrtes Bild über die Chancen der »Grünen Gentechnik« zu erzeugen, indem ein Teil ihrer Möglichkeiten ausgeblendet oder übersehen wurde [1, 2]. Schematisch sind einige dieser bisher »vernachlässigten« Optionen für transgene Pflanzen in Abbildung 1 aufgeführt.

In das pflanzliche Genom wird mit Hilfe gentechnischer Methoden das gewünschte Genkonstrukt inseriert, um solch eine transgene Pflanze je nach eingebrachtem Insert tolerant gegenüber dem Befall durch einen phytopathogenen Pilz, durch ein Fraßinsekt oder durch ein phytopathogenes Virus zu machen (»Molecular Breeding«). Zu ergänzen wäre die linke Seite der Abbildung 1 zum Beispiel um die Aspekte der Toleranz gegen Herbizide und die der – generalisierend ausgedrückt – Optimierung von herkömmlichen Kulturpflanzen, um sie für Lebens- oder Futtermittelzwecke geeigneter zu machen. Dieses »Molecular Breeding« von Kulturpflanzen ist einer der Aspekte der »Grünen Gentechnik«, der die Gemüter in der Öffentlichkeit und auf politischer Ebene in den vergangenen Jahren erregt hat und wohl zum Teil noch in Zukunft erregen wird.

Weniger Beachtung dagegen finden die Entwicklungen der »Grünen Gentechnik«, die unter dem Begriff »Molecular Farming« zusammengefaßt werden (Abb. 1, rechte Seite). Die Zielsetzung des »Molecular Farming« ist es, mittels einer gentechnischen Veränderung das pflanzliche System zur Produktion von

bestimmten Enzymen oder von bestimmten Antikörpern zu nutzen; man spricht im letzten Fall dann von »Plantibodies«. Auch auf der rechten Seite der Abbildung 1 ist das Schema zu ergänzen. Nicht nur derartige »Plantibodies« sind mit Hilfe eines entsprechend gentechnisch modifiziertem pflanzlichen Systems produzierbar, sondern auch Antigene humaner Krankheitserreger<sup>1</sup>.

### Anwendung *in situ* oder *ex situ*

Die »Plantibodies« wie auch die pflanzlich produzierten Antigene können grundsätzlich zu therapeutischen oder diagnostischen Zwecken *ex situ* oder *in situ* verwendet werden. Es wird hier bewußt der Begriff »pflanzliches System« gewählt, da eine derartige Syntheseleistung einerseits in pflanzlichen Zellkulturen möglich ist – die »Plantibodies« bzw. die Antigene werden von den pflanzlichen Zellen ins Außenmedium abgegeben und können dann *ex situ* für therapeutische oder diagnostische Zwecke eingesetzt werden – oder aber andererseits in voll entwickelten Pflan-

zen möglich ist – in diesem Fall können die »Plantibodies« oder Antigene auch *in situ* Anwendung finden.

Diese *In-situ*-Anwendung mag manchem noch unwahrscheinlich vorkommen; die experimentellen Erfolge auf Laborniveau sprechen allerdings dafür, daß diese *In-situ*-Anwendung von Antigen- bzw. »Plantibody«-produzierenden Kulturpflanzen in naher Zukunft Realität werden könnte. In Zeitungsartikeln wird bisweilen schon jetzt über die Etablierung entsprechend gentechnisch veränderten Pflanzen berichtet, die herkömmlich roh als Obst oder Salat gegessen werden (z. B. Tomaten, Avocado oder Bananen), und durch deren Verzehr – in Analogie zur Schluckimpfung – Immunität gegen bestimmte Krankheitserreger erreicht werden soll.

### Transformationssysteme

Generell wird in den maximal zwölf Arbeitsgruppen, die sich weltweit mit dieser Thematik befassen, experimentell

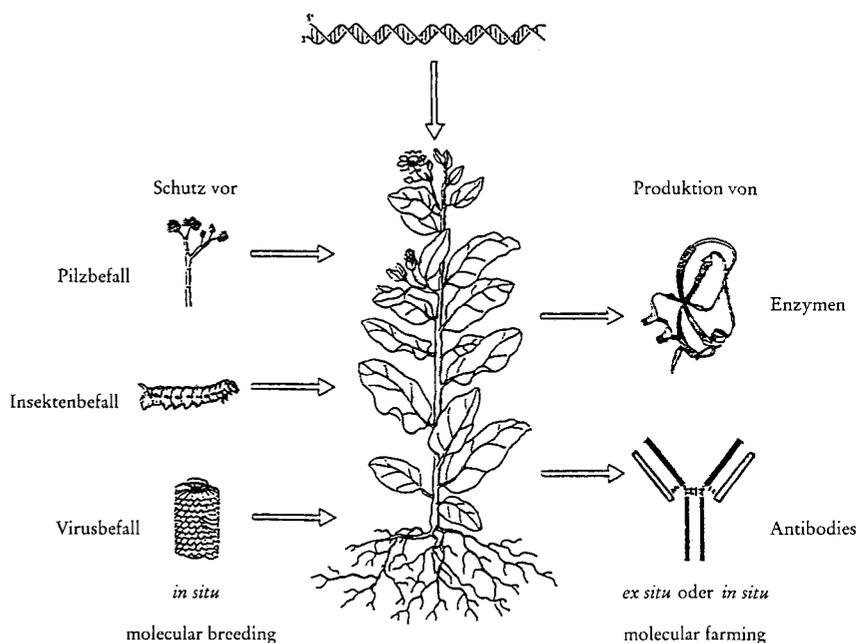


Abbildung 1: Schematische Darstellung potentieller Anwendungsmöglichkeiten der »Grünen Gentechnik« in den Bereichen »Molecular Breeding« und »Molecular Farming«. Verändert nach [3].

\* Gekürzte Fassung eines Vortrags vom 7. 1. 1998 im Robert Koch-Institut

1 Das »Molecular Farming« umfaßt den gesamten Anwendungsbereich (*in situ* und *ex situ*) derartig transformierter Pflanzen, das »Gene Pharming« dagegen nur die *ex-situ*-Anwendung.

nach dem in Abbildung 2 dargestellten Grundschemata vorgegangen:

- a) Das Strukturgen für ein Antigen eines pathogenen Organismus (Virus, Bakterium oder Parasit) wird als chimäres Konstrukt, d. h. versehen mit Regulationselementen, die dem pflanzlichen genetischen Apparat angepaßt sind, in einen Transformationsvektor eingebracht (Abb. 2, linke Seite). Mit Hilfe einer *Agrobacterium-tumefaciens*-vermittelten Infektion wird dieses chimäre Konstrukt in die pflanzliche Zelle übertragen, in deren Genom inseriert, und aus erfolgreich transformierten Zellen werden ganze Pflanzen regeneriert. In Fütterungsversuchen kann getestet werden, ob die Menge an produziertem Antigen in dem pflanzlichen Material ausreichend und geeignet ist, um zum Beispiel in Mäusen eine spezifische Immunantwort hervorzurufen.
- b) Eine alternative Vorgehensweise ist möglich, wenn der DNA-Abschnitt bekannt ist, der für einen Epitop-Bereich des Antigens codiert (Abb. 2, rechte Seite). In diesem Fall kann dieser DNA-Abschnitt dazu benutzt

werden, chimäre Gene für Hüllproteine von phytopathogenen Viren zu konstruieren. Mit diesen rekombinanten Viren – oder gegebenenfalls auch nur mit ihrer RNA – werden Pflanzen infiziert, in denen auf diese Weise nach Virusreplikation und systemischer Ausbreitung eine hohe Konzentration an dem chimären viralen Hüllprotein erreicht werden kann. Auch hier zeigt die direkte Extraktion der chimären Viruspartikel oder der Einsatz des pflanzlichen Materials zu Testfütterungen, ob dieser experimentelle Ansatz für die Entwicklung eines Impfschutzes erfolgreich ist.

### Stand der Wissenschaft

Die beiden in Abbildung 2 dargestellten Vorgehensweisen sind in den letzten fünf Jahren im Labormaßstab mit Erfolg angewendet worden, wie die Auswahl an wissenschaftlichen Publikationen zu dieser Thematik zeigt (Tab. 1). Die getroffene Auswahl weist gleichzeitig darauf hin, gegen welche der humanen Krankheitserreger versucht wird, »eßbare Impfstoffe« zu entwickeln. Es sei besonders darauf hingewiesen [15], daß es bereits gelungen ist, in entsprechend gentechnisch veränderten Pflanzen die Untereinheiten eines Antikörpers zu synthetisieren und zu assemblieren; damit besteht prinzipiell die experimentelle Möglichkeit, mittels transgener Pflanzen auch einen passiven Impfschutz zu erreichen.

Exemplarisch soll im folgenden auf die experimentellen Befunde von drei verschiedenen Arbeitsgruppen eingegangen werden, um den Wissensstand über die Synthese von Antigenen, von chimären viralen Hüllproteinen bzw. von Antikörpern in gentechnisch veränderten Pflanzen deutlich werden zu lassen:

#### Untereinheit B des Hitze-instabilen Enterotoxins von *E. coli*

Das LT-B-Gen für die Untereinheit B des Hitze-instabilen Enterotoxins von *E. coli* wurde zur Transformation von Tabak- bzw. von Kartoffelpflanzen ausgewählt [10]. Dazu wurden die beiden Gen-Konstrukte pLTB-110 und pLTK-110 verwendet; pLTB-110 besteht aus dem *nptII*-Gen sowie dem LT-B-Gen, dem der 35S-Promoter des Cauliflower Mosaik Virus vor und eine Terminationssequenz nachgestellt ist. pLTK-110 unterscheidet sich von pLTB-110 durch die zusätzliche Einfügung einer DNA-

Sequenz für eine ER-Retentionssignalsequenz. Mittels *Agrobacterium-tumefaciens*-Transformation wurde jeweils eines der beiden Konstrukte in das pflanzliche Genom übertragen, vollständige Pflanzen aus den transformierten Zellen regeneriert und sowohl die Expressionsrate des eingebrachten Inserts in den individuellen Transformanten als auch die Größe des Expressionsproduktes bestimmt. Es stellte sich heraus, daß sowohl bei den Tabak- als auch bei den Kartoffelpflanzen jeweils diejenigen Transformanten einen höheren Gehalt an LT-B enthielten, die mit dem Konstrukt pLTK-110 transformiert worden waren. Die Vermutung liegt nahe, daß durch die ER-Retentionssignalsequenz eine intrazelluläre Kompartimentierung und Anreicherung erfolgt und damit die Oligomerisierung der chimären LT-B-Untereinheit erleichtert wird. Nach gelelektrophoretischer Auftrennung und spezifischer Immunpräzipitation konnte das Monomer der Untereinheit B bei etwa 11 kDa und sein Pentamer bei 38 kDa identifiziert werden; dies sind die Größenbereiche, die für die Untereinheit B des Hitze-instabilen Enterotoxins aus *E. coli* bekannt sind.

Mäuse wurden mit einem Rohextrakt aus transgenen Tabakblättern, der jeweils 12,5 µg Antigen enthielt, zu Versuchsbeginn sowie am 2., 4., 21. und 25. Tag gefüttert. Nach dem 28. Tag wurden die Mäuse getötet und die Menge an LT-B-spezifischen Antikörpern bestimmt. In den Kontrollversuchen wurde das aus *E. coli* gewonnene Antigen in äquivalenten Mengen benutzt. Es zeigte sich, daß die Menge an LT-B-spezifischen Antikörpern im Serum der Mäuse in beiden Fällen gleich hoch war. In ähnlicher Weise wurden Mäuse mit transgenen Kartoffelknollen gefüttert und die LT-B-spezifische Antikörperbildung nach 28 Tagen bestimmt. (Die Menge an Knollenmaterial, das von den Mäusen gefressen werden mußte, um 15 bis 20 µg Antigen aufzunehmen, betrug dabei 5 g, was wiederum eine Fraßdauer von zwei bis sechs Stunden voraussetzte.) Für die Kontrollversuche wurde wiederum aus *E. coli* gewonnenes LT-B verfüttert. Die Ergebnisse dieses Fütterungsversuches zeigen für individuelle, gentechnisch veränderte Kartoffelpflanzen eine beachtliche Antikörperproduktion, auch wenn sie stets unter dem Pegel liegt, der durch Verfütterung des aus *E. coli* gewonnenen LT-B erreicht wird (Abb. 3). Die Arbeitsgruppe von Arntzen findet der-

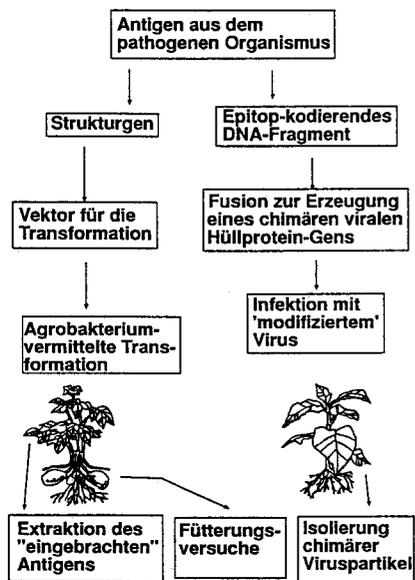


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Verfahrenswesen, die geeignet sind, mit Hilfe gentechnisch veränderter Pflanzen (linke Seite) bzw. mit Hilfe von Pflanzen, die mit rekombinanten Viren (oder deren RNA) infiziert worden sind (rechte Seite), Pflanzenmaterial zu gewinnen, das vollständige Antigene oder Teilbereiche von Antigenen enthält und zur Etablierung eines aktiven Impfschutzes verwendet werden kann. Verändert nach [3].

**Tabelle 1: Auswahl bislang publizierter Arbeiten zur Erzeugung von Antikörpern gegen Krankheitserreger oder von deren Antigenen mit Hilfe von entsprechend transformierten Pflanzen bzw. von Impfstoffen mittels chimärer Viren nach deren Vervielfältigung in infizierten Pflanzen**

Jahr	Krankheitserreger	zur Transformation verwendete Nukleinsäure kodiert für . . .	transformierte (t) bzw. infizierte (i) Pflanze
1992	Hepatitis B Virus	Hüllprotein des Hepatitis B Virus [4]	<i>Nicotiana tabacum</i> (t)
1993	foot-and-mouth-disease virus	chimäres Hüllprotein des cowpea mosaic virus mit Epitopbereich des foot-and-mouth-disease virus [5]	<i>Vigna unguiculata</i> (i)
1994	HIV, Typ 1	chimäres Hüllprotein des cowpea mosaic virus mit Epitopbereich des HIV-1 [6]	<i>Vigna unguiculata</i> (i)
1994	human rhinovirus	chimäres Hüllprotein des cowpea mosaic virus mit Epitopbereich des HTV-14 [6]	<i>Vigna unguiculata</i> (i)
1994	<i>Streptococcus mutans</i>	Antikörper gegen Hüllprotein (185 kDa) von <i>S. mutans</i> [7]	<i>Nicotiana tabacum</i> (t)
1995	HIV, Typ 1	chimäres Hüllprotein des cowpea mosaic virus mit Epitopbereich des HIV-1 [8]	<i>Vigna unguiculata</i> (i)
1995	<i>Plasmodium malariae</i>	chimäres Hüllprotein des tobacco mosaic virus mit Epitopbereich von <i>P. malariae</i> [9]	<i>Nicotiana tabacum</i> (i)
1995	<i>E. coli</i>	Untereinheit (11,6 kDa) des Hitzeinstabilen Enterotoxins von <i>E. coli</i> [10]	<i>Nicotiana tabacum</i> (t) <i>Solanum tuberosum</i> (t)
1995	Hepatitis B Virus	Hüllprotein des Hepatitis B Virus [11]	<i>Nicotiana tabacum</i> (t)
1996	Norwalk Virus	virales Kapsid-Protein (58 kDa) des Norwalk Virus [12]	<i>Nicotiana tabacum</i> (t) <i>Solanum tuberosum</i> (t)
1997	Hepatitis B Virus	Hüllprotein M und S des Hepatitis B Virus [13]	<i>Solanum tuberosum</i> (t)
1997	mink enteritis virus	chimäres Hüllprotein des cowpea mosaic virus mit Epitopbereich des VP2 Kapsid-Proteins des MEV [14]	<i>Vigna unguiculata</i> (i)

zeit noch keine Erklärung für diesen Unterschied, glaubt aber, durch verbesserte Expression und damit höhere Antigen-Pegel auch einen erhöhten Pegel an LT-B-spezifischen Antikörpern erzielen zu können.

**Chimäre Virushüllproteine mit Epitopbereichen von Plasmodium**

Die DNA-Abschnitte für zwei bestimmte Epitopbereiche eines Hüllproteins des Malaria-Erregers *Plasmodium vivax* bzw. *yoelii* wurden benutzt, um die virale RNA für das Hüllprotein des Tabakmosaikvirus (TMV) zu modifizieren [9]. Die Aminosäuresequenz der beiden Epitopbereiche ist bekannt (AGDR bzw. QGPGAP) und kommt

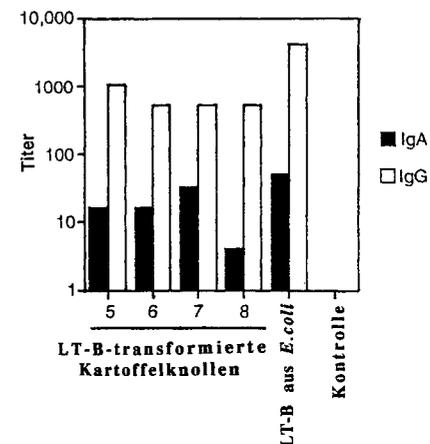
repetitiv in dem Hüllprotein der Sporozoiden von *Plasmodium* vor. Zur Integration in der Aminosäuresequenz des TMV-Hüllproteins wurden solche Stellen ausgewählt, die nach der Tertiärstruktur des Hüllproteinkomplexes – 2130 Monomere sind in Form einer »Röhre« um die virale RNA angeordnet – von außen her zugänglich sind. Mittels »site-directed-mutagenesis« wurde die RNA-Sequenz für den Epitopbereich AGDR aus dem Hüllprotein von *Plasmodium vivax* hinter der Position 63 der viralen RNA-Sequenz als Monomer (BGC246) oder als Triplet (BGC291) oder am C-Terminus der viralen RNA-Sequenz die RNA-Sequenz für den Epitopbereich QGPGAP aus dem

Hüllprotein von *Plasmodium yoelii* (BGC261) eingefügt.

Mit diesen drei modifizierten TMV-RNA und mit der Wildtyp-RNA wurden Tabakpflanzen infiziert. Die für den TMV-Befall typische Fleckbildung auf den Tabakblättern setzte bei Infektion mit jedem dieser drei Varianten ein, woraus zu schließen war, daß die systemische Verbreitung der modifizierten TMV durch die Einfügung der Epitopbereiche nicht beeinträchtigt wird.

Die modifizierten TMV wurden aus den Tabakpflanzen isoliert und darauf untersucht, ob die für die Epitopbereiche der Plasmodium-Hüllproteine spezifischen Antikörper NVS3 bzw. NYS1 auf sie ansprechen. Dies war nur für die Konstrukte BGC291 (also ein Triplet der Sequenz AGDR) und BGC261 (Wiederholung der Sequenz QGPGAP am C-Terminus der viralen RNA) der Fall. Das Molekulargewicht der beiden modifizierten TMV-Hüllproteine von BGC291 und BGC261 ist – wie zu erwarten – etwas größer als das des Wildtyps.

Es wird die Ansicht geäußert, daß das hier erprobte Verfahren zukünftig zur Etablierung eines Impfschutzes bei Tieren über die entsprechende Infektion der Futterpflanzen mit modifizierten phytopathogenen Viren eingesetzt werden könnte.



**Abbildung 3: Produktion von LT-B-spezifischen Antikörpern (IgA und IgG) in Mäusen nach Fütterung mit Knollenmaterial von LT-B-transformierten Kartoffelpflanzen (Nr. 5, 6, 7 oder 8) bzw. äquivalenten LT-B-Mengen aus E. coli. Kontrolle = äquivalente Menge an Knollenmaterial von nicht-transformierten Kartoffelpflanzen. Weitere Angaben im Text. Verändert nach [10].**

## Synthese von »Plantibodies«

Schon frühere Untersuchungen aus den Jahren 1990 bis 1994 haben gezeigt, daß in Analogie zu der Synthese und Assemblierung von Antikörpern in tierischen Zellen auch in pflanzlichen Zellen die Untereinheiten der Antikörper zunächst als Precursor mit Signalsequenzen im Zytoplasma synthetisiert und nach Prozessierung im ER unter Mithilfe von Chaperonen assembliert werden [16–19]. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, daß das pflanzliche System auch zur Synthese von sekretorischen Antikörpern befähigt ist [15], wie sie unter anderem auch im Darmtrakt auftreten. Strukturell bestehen derartige SIgA aus zwei gleichartigen Antibody-Einheiten, die durch zwei zusätzliche Polypeptide miteinander verknüpft sind. Bislang ist es aufgrund der komplexen Struktur dieser SIgA mißlungen, monoklonale SIgA mit Hilfe tierischer Zellen zu gewinnen. Mit Hilfe entsprechend gentechnisch veränderter Pflanzen waren Ma et al. [7] jedoch erstmals erfolgreich: Zunächst wurden vier Tabakpflanzen mit der genetischen Information für jeweils eine der vier verschiedenen SIgA-Untereinheiten transformiert. Anschließend wurde durch dreimaliges Einkreuzen die gesamte genetische Information für die Synthese und Assemblierung der SIgA auf eine Tabakpflanze vereinigt.

Im Gegensatz zu tierischen Zellen wurden tatsächlich in der transgenen Tabakpflanze, die aus der dritten Einkreuzung hervorgegangen ist, die SIgA in korrekter Weise synthetisiert und assembliert. Dies ist ein Beweis für die große Flexibilität der pflanzlichen Zelle für die Synthese und Assemblierung von heterologen Proteinkomplexen.

## Zukunftsansichten

Zum Abschluß dieses kurzen Beitrages zum »Gene farming« sei darauf hingewiesen, daß die Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet längst den Bereich des reinen akademischen Interesses verlassen haben:

- Die WHO fördert die Forschungsaktivitäten auf diesem Gebiet mit beträchtlichen finanziellen Mitteln.
- Nach Meinung von Prof. C. J. Arntzen (Boyce Thompson Institute, USA) wird es innerhalb der nächsten vier Jahre gelingen, einen Prototyp für einen »essbaren Impfstoff« gegen Hepatitis B zu entwickeln. Dieser Prognose zufolge wird dieser »essbare

Impfstoff« nur ein Fünftel des herkömmlichen Hepatitis-B-Impfstoffs kosten.

- Die Entwicklung im Labormaßstab hat inzwischen eine solche Wertigkeit erreicht, daß im November 1997 die Biotech-Firma Mycogen die Rechte an diesen Entwicklungen erworben hat. Ausdrücklich sind in den vertraglichen Vereinbarungen die »essbaren Impfstoffe« gegen Hepatitis B und Cholera erwähnt [20].
- Es ist eine Selbstverständlichkeit, daß das Ziel, »essbare Impfstoffe« zu entwickeln, nicht zu verwirklichen ist, wenn es nicht gelingt, die gewünschte gentechnische Veränderung auch in das Genom von Kulturpflanzen einzubringen, die herkömmlicherweise ohne Zubereitung roh verzehrt werden können und die auch zum normalen Nahrungsangebot in den Ländern der Dritten Welt gehören. So ist es von besonderer Bedeutung, daß bereits ein generelles Verfahren zur Transformation von Bananenpflanzen entwickelt worden ist. Dieses Transformationsverfahren [21] wurde allerdings bislang nur zu der Erprobung der Transformationsmethode selbst unter Verwendung der Markergene nptII und GUS durchgeführt. Es bleibt dennoch festzuhalten, daß prinzipiell der experimentelle Zugang zu der Etablierung eines »essbaren Impfstoffes« in Form von Bananen gegeben ist.
- Die Befürchtung einer Kontamination durch humane Krankheitserreger, wie sie bei der Impfstoffproduktion mittels tierischer Zellsysteme oder mit Hilfe von Tieren wenigstens theoretisch nicht ausgeschlossen werden kann, ist bei der Produktion durch entsprechend gentechnisch veränderte Pflanzen in der beschriebenen Weise auszuschließen.

## Bedenkenswert Aspekte

Bei aller Euphorie über die Möglichkeiten, die sich unter Umständen auf dem Gebiet des Impfschutzes mit Hilfe der »Grünen Gentechnik« realisieren lassen, sollte aber auch nicht außer acht gelassen werden, daß noch etliche Aspekte dieser Anwendungsform zu klären sind, bevor die »essbaren Impfstoffe« tatsächlich zum Einsatz kommen können. Diese zu klärenden Fragen sind unter anderem folgende:

- Sind die mit der Nahrung aufgenommenen Antigene unter den Bedingungen des menschlichen Verdauungs-

trakts möglicherweise nicht stabil und werden sie dort abgebaut?

- Wie soll mit derartigen »essbaren Impfstoffen« von der administrativen Seite her umgegangen werden? Sind sie noch Lebensmittel oder schon Arzneimittel?
- Wie kann überwacht werden, welche Dosis vom einzelnen Individuum mit der Nahrung aufgenommen worden ist und ob der Antigen-Gehalt pro Gewichtseinheit Pflanzenmaterial von Ernte zu Ernte bzw. von Einzelfrucht zu Einzelfrucht konstant bleibt?
- Ist eine Überdosierung von Antigenen über die Nahrungsaufnahme möglich?
- Wird die Möglichkeit, über »essbare Impfstoffe« Schutz gegen Infektionskrankheiten zu erlangen, überhaupt von den Menschen angenommen (Akzeptanzfrage)?
- Wenn es sich zwar um pflanzenproduzierte Impfstoffe handelt, die aber nur über den Injektionsweg appliziert werden können, stellt sich die Frage nach der möglicherweise notwendigen Aufreinigung des zukünftigen Impfstoffes aus dem pflanzlichen Material (z. B. vorherige Extraktion von Alkaloiden und anderen pflanzlichen Toxinen).

## Literatur:

- [1] Brandt, P.: Transgene Pflanzen. Basel: Birkhäuser-Verlag 1995.
- [2] Brandt, P.: Zukunft der Gentechnik. Basel: Birkhäuser-Verlag 1997.
- [3] Franken, E., Teuschel, U., and Hain, R.: Recombinant proteins from plants. *Curr. Opin. Biotechnol.* 8 (1997) 411–416.
- [4] Mason, H. S., Lam, D. M., and Arntzen, C. J.: Expression of hepatitis B surface antigen in transgenic plants. *Proc. Nat. Acad. Sci. USA* 89 (1992) 11745–11749.
- [5] Usha, R., Rohil, J. B., Spall, V. E., Shanks, M., Maule, A. J., Johnson, J. E., and Lomonosoff, G. P.: Expression of an animal virus antigenic site on the surface of a plant virus particle. *Virol.* 197 (1993) 366–374.
- [6] Porta, C., Spall, V. E., Loveland, J., Johnson, J. E., Barker, P. J., and Lomonosoff, G. P.: Development of cowpea mosaic virus as a high-yielding system for the presentation of foreign peptides. *Virol.* 202 (1994) 949–955.
- [7] Ma, J. K., Lehner, T., Satbilla, P., Fux, C. I., and Hiatt, A.: Assembly of monoclonal antibodies with IgG1 and IgA heavy chain domains in transgenic tobacco plants. *Eur. J. Immunol.* 24 (1994) 131–138.
- [8] McLain, L., Porta, C., Lomonosoff, G. P., Durrani, Z., and Dimmock, N. J.: Human immunodeficiency virus type 1-neutralizing antibodies raised to a glycoprotein 41 peptide expressed on the surface of a plant virus. *AIDS Res. Human. Retroviruses* 11 (1995) 327–334.

- [9] Turpen, T. H., Reini, S. J., Charoenvit, Y., Hoffman, S. L., Fallarme, V., and Grill, L. K.: Malarial epitopes expressed on the surface of recombinant tobacco mosaic virus. *Nature Biotechnol.* 13 (1995) 53–57.
- [10] Haq, T. A., Mason, H. S., Clements, J. D., and Arntzen, J. T.: Oral immunization with a recombinant bacterial antigen produced in transgenic plants. *Science* 268 (1995) 714–716.
- [11] Thanavala, Y., Yang, Y. F., Lyons, P., Mason, H. S., and Arntzen, C.: Immunogenicity of transgenic plant-derived hepatitis B surface antigen. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 92 (1995) 3358–3361.
- [12] Mason, H. S., Ball, J. M., Shi, J. J., Ji-ang, X., Estes, M. K., and Arntzen, C. J.: Expression of Norwalk virus capsid protein in transgenic tobacco and potato and its oral immunogenicity in mice. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93 (1996) 5335–5340.
- [13] Ehsani, P., Khabiri, A., and Domansky, N. N.: Polypeptides of hepatitis B surface antigen produced in transgenic potato. *Gene* 190 (1997) 107–111.
- [14] Dalsgaard, K., Utenthal, A., Jones, T. D., Xu, F., Merryweather, A., Hamilton, W. D. O., Langeveld, J. P. M., Boshuizen, R. S., Kamstrup, S., Lomonosoff, G. P., Porta, C., Vela, C., Casal, J. I., Meloen, R. H., and Rodgers, P. B.: Plant-derived vaccine protects target animals against a viral disease. *Nature Biotechnol.* 15 (1997) 248–252.
- [15] Ma, J. K., Hiatt, A., Hein, M., Vine, N. D., Wang, F., Stabila, P., van Dolleweerd, C., Mostov, K., and Lehner, T.: Generation and assembly of secretory antibodies in plants. *Science* 268 (1995) 716–719.
- [16] Benvenuto, E., Ordas, R. J., Tavazza, R., Ancora, G., Biocca, S., Cattaneo, A., and Galeffi, P.: Phytoantibodies: a general vector for the expression of immunoglobulin domains in transgenic plants. *Plant. Mol. Biol.* 17 (1991) 865–874.
- [17] Düring, K., Hippe, S., Kreuztaler, F., and Schell, J.: Synthesis and self-assembly of a functional monoclonal antibody in transgenic *Nicotiana tabacum*. *Plant. Mol. Biol.* 15 (1990) 281–293.
- [18] van Engelen, F. A., Schouten, A., Molthoff, J. W., Roosien, J., Salinas, J., Dirkse, W. G., Schots, A., Bakker, J., Gommers, F. J., and Jongma, M. A.: Co-ordinate expression of antibody subunit genes yields high levels of functional antibodies in roots of transgenic tobacco. *Plant. Mol. Biol.* 26 (1994) 1701–1710.
- [19] Hein, M. B., Tang, Y., McLeod, D. A., Janda, K. D., and Hiatt, A.: Evaluation of immunoglobulins from plant cells. *Biotechnol. Prog.* 7 (1991) 455–461.
- [20] <http://www.shareholder.com/myco/news/110397g.htm>
- [21] May, G. D., Afza, R., Mason, H. S., Wiecko, A., Novak, F. J., and Arntzen, C. J.: Generation of transgenic banana (*Musa acuminata*) plants via *Agrobacterium*-mediated transformation. *Bio/technol.* 13 (1995) 486–492.

Anschrift des Verfassers:

Prof. Dr. Dr. Peter Brandt, Robert Koch-Institut, Fachgebiet Molekularbiologie der Pflanzen und Populationsgenetik, Nordufer 20, 13353 Berlin, und Institut für Pflanzenphysiologie und Mikrobiologie der FU Berlin, Königin-Luise-Str. 12-16, 14195 Berlin

## Durchführung des Arzneimittelrechts – Risikomanagement der Länder bei Arzneimittelzwischenfällen

# Informationswege und Maßnahmen bei Arzneimittelzwischenfällen

Eine Projektgruppe der Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Medizinalbeamten und -beamtinnen der Länder (AGLMB) hat unter Federführung des Landes Rheinland-Pfalz einen Entwurf eines Maßnahmenkataloges bei Arzneimittelzwischenfällen erarbeitet. Dieser Entwurf wurde auf der 114. Sitzung des Ausschusses für Apotheken-, Arzneimittelwesen und Medizinprodukte (AAAMP) am 8./9. Juli 1997 einstimmig verabschiedet. Die AGLMB hat auf ihrer 164. Sitzung am 25./26. September 1997 diesem Maßnahmenkatalog zugestimmt. Die Länder wurden gebeten, diesen Maßnahmenkatalog bis Juni 1998 umzusetzen.

Saarbrücken, im April 1998

Nicole Jeannot, Vorsitzende des Ausschusses für Apotheken-, Arzneimittelwesen und Medizinprodukte der AGLMB

### 1 Allgemeines

Der laufenden Gewährleistung der Arzneimittelsicherheit muß im Interesse der Allgemeinheit durch geeignete Verwaltungsmaßnahmen Rechnung getragen werden.

Durch Arzneimittelzwischenfälle können Gefahren für die Gesundheit der Bevölkerung und die öffentliche Sicherheit und Ordnung entstehen. Bei unvorhergesehenen Vorkommnissen mit Arzneimitteln müssen die notwendigen Maßnahmen eingeleitet und erforderlichenfalls auch landesübergreifend koordiniert werden.

Die nachstehenden Regelungen für das Verhalten bei Bekanntwerden von Arzneimittelzwischenfällen wenden sich an Behörden, pharmazeutische Unternehmer (Stufenplanbeauftragte), Krankenhäuser, Ärzte, Zahnärzte, Tierärzte, Apotheker, Heilpraktiker sowie andere Personen und Institutionen, die mit Arzneimitteln umgehen. Andere Vorschriften, insbesondere die Mitteilung

von Arzneimittelrisiken gem. den Berufsordnungen der Heilberufe sowie die Mitteilungspflichten gem. Arzneimittelgesetz bleiben unberührt.

### 2 Arzneimittelrisiken

2.1 Als Arzneimittelrisiken kommen insbesondere in Betracht:

- Nebenwirkungen,
- Wechselwirkungen mit anderen Mitteln,
- Gegenanzeigen,
- Resistenzbildung,
- Mißbrauch,
- Fehlgebrauch,
- Gewöhnung,
- Abhängigkeit,
- Mängel der Qualität,
- Mängel der Behältnisse und äußeren Umhüllungen,
- Mängel der Kennzeichnung und Packungsbeilage,
- Arzneimittelfälschungen.