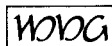


Das Diphtherie- serum

Ein neues Therapieprinzip,
seine Entwicklung
und Markteinführung

Carola Thom



Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft Stuttgart 1995

Inhaltsverzeichnis

I.	Einleitung	13
1.	Forschungsstand	13
2.	Immunologischer Wissensstand am Ende des 19. Jahrhunderts	14
3.	Die Diphtherie - Ätiologie und Epidemiologie	15
II.	Biographie	18
1.	Emil Behring als Mediziner und Forscher	18
2.	Behrings Universitätslaufbahn	21
2.1.	Berufliche Orientierung	21
2.2.	Die Intervention Althoffs	22
2.3.	Professur in Marburg	24
2.4.	Neustrukturierung des Hygiene-Instituts	25
III.	Die Entdeckung des Diphtherieheilserums	30
1.	Behrings bakteriologische Arbeiten bis 1890	30
1.1.	Die Jodoform-Versuche	30
1.2.	Die Bakterizidie des Blutes	31
2.	Die Entdeckung des Diphtherieheilserums	33
2.1.	Bakterizidie und Immunität	33
2.2.	Die antitoxische Wirkung des Jodoforms	34
2.3.	Das Diphtherietoxin	34
2.4.	Die "innere" Desinfektion	37
2.5.	Die Übertragbarkeit der Antitoxine	38
2.6.	Die Optimierung der Immunisierungsmethoden	39
2.7.	Die Dosierung des Toxins und des Serums	41
2.8.	Erste therapeutische Erfolge bei Tetanus	42
2.9.	Ausweitung der Diphtherieserumgewinnung	44
2.10.	Prioritätsansprüche Ogatas und Emmerichs	45
IV.	Behrings Vermarktung seiner Entdeckung	47
1.	Die Zusammenarbeit mit den Höchster Farbwerken	47
1.1.	Die Voraussetzungen	47
1.2.	Der erste Vertrag mit den Farbwerken	48
1.3.	Klinische Versuche mit dem Diphtherieheilserum	50
1.4.	Grundlagen der Wertbestimmung	52
1.5.	Wissenschaftlicher und wirtschaftlicher Durchbruch	53
2.	Industrielle Konkurrenz durch Schering	56
2.1.	Scherings Zirkular und der Pressestreit	56

3.	Zerwürfnis Behrings mit den Farbwerken	60
3.1.	Behrings Vertragsverletzung	61
3.2.	Verständigungsversuche zwischen Behring und Hoechst	63
4.	Behrings Verhandlungen mit den Elberfelder Farbenfabriken	64
4.1.	Kontingentierungspläne zwischen den Elberfelder Farbenfabriken und Hoechst	67
5.	Weitere Verträge mit Hoechst	68
5.1.	Vertragliche Absicherung des Diphtherieheilserums	68
5.2.	Behrings Diphtherieimpfstoff	69
6.	Pläne für eine staatliche Serumproduktion	71
7.	Warenzeichenfrage	75
8.	Handelspackungen und Preise	76
V.	Herstellung des Diphtherieheilserums	82
1.	Toxinproduktion	82
1.1.	Herstellungsverfahren	82
1.2.	Optimierung des Herstellungsverfahrens	82
1.3.	Alter und Stärke der Toxinlösungen	84
1.4.	Suche nach neuen Diphtheriebakterienstämmen	85
2.	Tierische Serumproduzenten	87
2.1.	Herkunft der Immunisierungspferde	87
2.2.	Anschaffungs- und Unterhaltskosten der Serumtiere	88
2.2.1.	Futtermittelsversorgung	89
2.3.	Anforderungen an die Serumpferde	90
2.4.	Aderlässe und Serumausbeute	91
2.5.	Gesundheitszustand und -überwachung der Tiere	92
2.5.1.	Gesundheitliche Folgen der Toxinbehandlung	92
2.5.2.	Veterinärmedizinische Kontrolle der Serumtiere	94
2.6.	Verschiedene Tierspezies als Serumlieferanten	97
3.	Immunisierung der Tiere	99
3.1.	Dauer der Immunisierungsphase	99
3.2.	Immunisierungsschemata	100
3.3.	Versuche zur Optimierung der Immunisierungsmethode	100
4.	Serumgewinnung	101
5.	Abfüllung des Serums	104
6.	Packmaterialien	105
6.1.	Glasfläschchen	105
6.2.	Glasampullen	107
7.	Kennzeichnung	110
7.1.	Farbmarkierung der Papierhüllen	110
7.2.	Etikettierung	112

VI. Die staatliche Kontrolle des Diphtherieheils- serums 114

1.	Kontrolle der Herstellung	114
1.1.	Überwachung der Fabrikationsstätten	114
1.2.	Prüf- und Rückstellmuster	115
1.3.	Der Kontrollbeamte	117
1.3.1.	Bezahlung	118
1.3.2.	Vereidigung und Vertretung	119
1.4.	Vorschriften für die Serumherstellung	119
1.4.1.	Überwachung der Kontrollnummern	121
2.	Chargenprüfung und Vertriebskontrolle	122
2.1.	Einrichtung einer zentralen Prüfstelle	122
2.1.1.	Mindestprüfmengen	123
2.1.2.	Staatliche Prüfung und Verschreibungspflicht	123
2.2.	Die Kontrollstation	124
2.2.1.	Die Aufgaben der Kontrollstation	125
2.2.2.	Verhandlungen mit der Stadt Frankfurt	126
2.2.3.	Institut für experimentelle Therapie	129
2.3.	Die Wertbestimmung	130
2.3.1.	Grundlagen	130
2.3.2.	Standardisierung des Testgiftes	131
2.3.3.	Durchführung der Wertbestimmung	133
2.3.4.	Verbesserung der Wertbestimmung	133
2.3.4.1.	Testgift	133
2.3.4.2.	Testserum	135
2.3.4.3.	Erfahrungen mit der neuen Prüfmethode	137
2.3.5.	Wertbestimmung des festen Diphtherieserums	137
2.3.6.	Mindestantitoxingehalt	139
2.3.7.	Eiweißgehalt	140
2.4.	Konservierungsmittelzusatz und Sterilitätsprüfung	140
2.4.1.	Konservierung	140
2.4.1.1.	Trübungen	141
2.4.2.	Bakteriologische Prüfung	142
2.4.3.	Forderung nach Sterilität	142
2.4.4.	Durchführung der Sterilitätsprüfung	144
2.4.5.	Optimierung des Konservierungsmittels	145
2.5.	Kontrollgebühren	147
2.5.1.	Die "Eintrittsgebühr"	147
2.5.2.	Prüfgebühren	148
2.5.3.	Prüfgebühren für hochwertige Sera	149
2.5.4.	Prüfgebühren und Mindestprüfmengen für Diphtheriesera anderer Tierspezies	150
2.5.5.	Einnahmen und Ausgaben der Kontrollstation	151
2.5.6.	Anträge auf Herabsetzung der Prüfgebühren	152

2.6.	Einziehungen und Nachprüfungen	153
2.6.1.	Umtausch in den Apotheken	153
2.6.2.	Organisation der Nachprüfungen	154
2.6.3.	Verlängerung der staatlichen Garantiezeit	156
2.7.	Prüfung von importiertem Serum	158
2.7.1.	Zulassung eines Schweizer Serums	159
2.8.	Amtshilfe für das Ausland	160
2.9.	Prüfung ausländischer Sera	161

VII. Diphtherieheilserumhersteller 164

1.	Farbwerke, vorm. Meister, Lucius und Brüning, Höchst	164
1.1.	Die Hoechster Serumanlage	164
1.2.	Staatlich kontrollierte Serumproduktion	166
2.	Chemische Fabrik auf Actien, vorm. Schering, Berlin	169
3.	E. Merck, Darmstadt	172
3.1.	Betriebsräume und Einrichtung	172
3.2.	Zulassung zur staatlichen Prüfung	173
3.3.	Aufnahme der Serumproduktion	174
3.4.	Herstellung von hochwertigem Diphtherieheilserum	174
4.	Serum-Laboratorium Ruete-Enoch, Hamburg	177
4.1.	Entwicklung des Serumbetriebs bis zur staatlichen Prüfung	177
4.2.	Staatlich überwachte Serumproduktion	179
4.3.	Probleme mit der Konkurrenz	181
4.4.	Verlegung der Betriebsräume	183
4.5.	Produktion eines eiweißarmen Serums	183
5.	Fabrikationsstätte Müller/Pröscher, Höchst	185
6.	Sächsisches Serumwerk, Dresden	186
6.1.	Zusammenarbeit mit dem Berner Impf- und Seruminstitut	188
6.2.	Serumproduktion	189
7.	Behringwerk, Marburg	190

VIII. Das Diphtherieheilserum - Ausgangspunkt für die moderne Arzneimittelgesetzgebung 194

1.	Stand der Arzneimittelgesetzgebung	194
2.	Der Weg des Diphtherieheilserums bis zur Markteinführung	195
3.	Gesetzliche Regelungen des Diphtherieserumverkehrs	195
3.1.	Qualitätssicherung	196
3.1.1.	Überwachung der Herstellung	197
3.1.2.	Staatliche Chargenprüfung	198
4.	Auflagen für die Serumhersteller	199

5.	Kennzeichnungspflicht	200
6.	Staatliche Eingriffe in die freie Preisgestaltung	201
7.	Aktuelle Bedeutung des Diphtherieheilsersums	201
IX.	Zusammenfassung	203
X.	Anhang	204
XI.	Siglenverzeichnis	214
XII.	Literaturverzeichnis	215
1.	Benutzte Archive	215
2.	Gedruckte Quellen	215
2.1	Veröffentlichungen Behrings	215
2.2	Veröffentlichungen Ehrlichs	217
2.3	Sonstige Veröffentlichungen	218
XIII.	Personen- und Sachverzeichnis	225
XIV.	Abbildungsverzeichnis	229