

Paul-Ehrlich-Institut



Jahresbericht 2001 - 2002



Inhaltsverzeichnis

Editorial	3
Kurzvorstellung des Instituts	6
Organisation des Instituts und wichtige personelle Veränderungen	9
Qualitätsmanagement: Akkreditierungen im Paul-Ehrlich-Institut	14
Berichte aus Zulassungsfachgebieten	17
Bakterielle Impfstoffe	17
Virale Impfstoffe	20
Mono- und Polyklonale Antikörper	22
Stammzellen aus Nabelschnurblut.....	25
Impfstoffe für Tiere.....	27
Inspektionswesen	31
Wichtige Maßnahmen für die Arzneimittelsicherheit	33
Forschung am Paul-Ehrlich-Institut.....	36
Berichte von Wissenschaftlichen Symposien im Paul-Ehrlich-Institut	39
"Advances in Transfusion Safety"	39
"Optimal Use of Intravenous Immunoglobulins"	41
10 th International Paul-Ehrlich-Seminar: Regulatory Control and Standardization of Allergenic Extracts.....	43
Wichtige Veränderungen der PEI-Homepage im Berichtszeitraum	45



Tabellenteil	48
Übersicht Zulassungen, Chargenfreigaben, Verlängerungen, Inspektionen	48
Zahlen zum Haushalt	51
Entwicklung des Personalbestandes	52
Rapportagen / Co-Rapportagen	56
Scientific Advice	57
Forschungsprojekte	59
Diplom- und Doktorarbeiten	64
Publikationsliste	70
Impressum	84



Editorial

Sehr geehrte Leserinnen und Leser,

sie halten einen Bericht über die Aktivitäten des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) in den Jahren 2001 und 2002 in Händen. Nach einer mehrjährigen Pause wollen wir die Reihe der Jahresberichte des PEI fortsetzen und beginnen dabei bewusst mit dem Jahr, in dem die Institutsleitung endgültig neu besetzt und festgelegt wurde. Die endgültige Etablierung der Institutsleitung mit einem neuen Präsidenten und erstmals auch mit einem Vizepräsidenten, war eine wesentliche Voraussetzung für die zukünftige erfolgreiche Arbeit des Instituts angesichts der Herausforderungen, die die zunehmende Europäisierung der Arzneimittelzulassung darstellt. Nach einem weiteren Zweijahresbericht 2003/2004 streben wir danach wieder eine jährliche Erscheinungsweise an.

Zu Beginn des Berichts, der insgesamt von der früher gewohnten Form abweicht, werden einige Ergebnisse des Instituts als Beispiele für unsere Arbeit umfangreicher dargestellt. Sie werden sehen, dass auch und gerade im Zuständigkeitsbereich des PEI die Zeit nicht stehen bleibt. Wir haben uns dafür entschieden, einzelne wesentliche Aspekte im Text zu beschreiben und anstelle einer Darstellung der Aktivitäten aller Organisationseinheiten diese Arbeit in einem umfassenden Tabellenteil zusammen zu fassen. Als Querverbindung zu tiefergehenden oder aktuelleren Informationen finden Sie Verweise auf die Homepage (www.pei.de) des Instituts.

Ein Beitrag aus der Impfstoffzulassung behandelt als Schwerpunkt die Zulassung eines ganz neuen Impfstoffs. Mit dem Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff war es erstmals möglich, Kinder bereits mit zwei Monaten statt mit zwei Jahren vor einer Pneumokokken-Infektion zu schützen. Das ist wichtig in einer Zeit, da bakterielle Keime immer häufiger Antibiotika-Resistenzen entwickeln und sich so einer medikamentösen Therapie entziehen.

Große Bedeutung für die Therapie bestimmter Blutkrebsarten könnte die erste Zulassung von Stammzellpräparaten aus Nabelschnurblut bekommen, mit der sich ein weiterer Schwerpunktbeitrag befasst. Erstmals wurden derartige Präparate für die allogene Transplantation dem Markt zugänglich gemacht. Diese Fertigarzneimittel sind



aufgrund der geringen Ausdifferenzierung der Immunzellen im Nabelschnurblut u.a. dazu geeignet, durch eine Transplantation nach einer Chemotherapie das Immunsystem des Patienten neu aufzubauen.

Die BSE-Krise war Ende des letzten und Anfang dieses Jahrtausends ein großes Thema. Das PEI ist in entscheidenden europäischen Gremien engagiert, um die Folgen der BSE-Verseuchung von Nutztieren für den Menschen so gering wie möglich zu halten. Mit seiner Forschung möchte das PEI dazu beitragen, dass so viel wie möglich über die Krankheitsgruppe der schwammartigen Hirnerkrankungen (spongiformen Enzephalopathien) zu denen BSE und vCJK gehören, bekannt wird. Im Bereich der Blutprodukte kommt dem Institut eine weitere wichtige Aufgabe zu, die u.a. durch den viel beachteten Bericht „Gesamtstrategie Blutversorgung im Angesicht der BSE-Krise“ fachlich qualifiziert bearbeitet wurde.

Europäischen Regularien für die Arzneimittelzulassung unterliegen einer ständigen, wissenschaftlich fundierten Überarbeitung und Überprüfung. Mehrere Beiträge in diesem Bericht zeigen, dass bei der Festschreibung neuer Methoden im europäischen Arzneibuch die Arbeit des PEI von großer Bedeutung war, und auch, dass dieses Engagement mit Preisen für die Forschungsleistung gewürdigt wurde.

Die Diskussion zu Zulassungsfragen und auch zu wissenschaftlichen Fragestellungen im Aufgabenbereich des PEI muss ständig auf hohem Niveau geführt werden. Um so wichtiger ist es, dieser Diskussion mit Tagungen und Expertenmeetings, über die hier ebenfalls berichtet wird, Raum zu geben.

Der europäische Wettbewerb macht auch vor einem Zulassungsinstitut nicht halt, so dass im PEI inzwischen ein Qualitätsmanagementsystem installiert wurde, das nach der DIN EN ISO/IEC 17025 aufgebaut ist und das kontinuierlich um die im PEI verwendeten Methoden erweitert wird.

Ein wichtiger Bestandteil in der Öffentlichkeitsarbeit des Instituts ist inzwischen die PEI-Homepage geworden, die alle wichtigen Informationen aus dem Institut zeitnah zur Verfügung stellt. Aus diesem Grund enthält der vorliegende Bericht auch einen Beitrag zu Veränderungen auf der PEI-Homepage in den Jahren 2001 und 2002.



Es hat sich inzwischen gezeigt, dass auch die nächsten Jahre anspruchsvolle neue Aufgaben gebracht haben, über die wir in den folgenden Berichten informieren werden. Ich danke an dieser Stelle allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern für ihren Teil an der gemeinsam geleisteten Arbeit.

A handwritten signature in black ink, which appears to read 'Johannes Löwer'. The script is cursive and somewhat fluid.

**Prof. Dr. Johannes Löwer,
Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts**

Kurzvorstellung des Instituts

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) wurde am 1. Juni 1896 als *Institut für Serumforschung und Serumprüfung* in Steglitz bei Berlin gegründet. Sein erster Direktor war der Namensgeber des heutigen Instituts, Paul Ehrlich, der 1908 für seine Arbeiten zur Immunität den Nobelpreis für Medizin erhielt. In diesem Zusammenhang sind seine Untersuchungen zur Wertbestimmung von Serumpräparaten, eine Grundlage für die Arbeit des heutigen Paul-Ehrlich-Instituts, von besonderer Bedeutung.

Am 1. November 1972 wurde das Paul-Ehrlich-Institut mit dem 'Gesetz zur Errichtung eines Bundesamtes für Sera und Impfstoffe' zu einer selbständigen Bundesoberbehörde. Hauptaufgabe des Instituts ist es, durch die Zulassung und die staatliche Chargenprüfung von immunbiologischen Arzneimitteln wie Impfstoffen und Sera für Mensch und Tier, von Immunglobulinen, Allergenpräparaten und Monoklonalen Antikörpern, sowie seit 1994 von hämatologischen Arzneimitteln zur Qualität und Sicherheit dieser Arzneimittel beizutragen. Im Gegensatz zur Situation in vielen (wenn nicht sogar allen) anderen Mitgliedsstaaten der Europäischen Union, ist das Paul-Ehrlich-Institut auch zuständig für die Zulassung von Blutkomponenten zur Transfusion.

Das Paul-Ehrlich-Institut überprüft die Wirksamkeit, Qualität und Unbedenklichkeit der genannten Arzneimittel, es nimmt Aufgaben im Bereich der Pharmakovigilanz wahr und unterstützt die zuständigen Behörden der Bundesländer bei der Überwachung des Arzneimittelverkehrs durch die Teilnahme von Experten des PEI an Inspektionen im Zusammenhang mit diesen Präparaten.

Im Hinblick auf Pharmakovigilanz sind die Erfassung und Auswertung von Verdachtsfällen auf schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelwirkungen nach der Gabe von Impfstoffen, Blutzubereitungen, Sera aus menschlichem Blut, Plasma zur Fraktionierung und gentechnisch hergestellten Plasmaproteinen zur Behandlung von Hämostasestörungen sowie die Bewertung von Nebenwirkungsmeldungen bei der klinischen Prüfung von besonderer Wichtigkeit.

Neben der rein nationalen Zulassung gewinnt die Bearbeitung von Zulassungsverfahren im europäischen Maßstab zunehmend an Bedeutung. Neben den oben genannten betrifft dies insbesondere innovative Arzneimittel, wie beispielsweise Gentherapeutika



oder xenogene und somatische Zelltherapeutika. Diese Art der Zulassung kann im zentralen Verfahren erfolgen (im Auftrag der Europäischen Arzneimittelagentur EMA) und im so genannten Verfahren der gegenseitigen Anerkennung. In allen Fällen gehört die Bearbeitung von Änderungsanzeigen und von Verlängerungen ebenfalls zu den Aufgaben des Instituts. Immer häufiger ist die Expertise der PEI-Mitarbeiter auch im Hinblick auf den so genannten 'Scientific Advice' im Vorfeld einer Zulassung gefordert.

In Ergänzung und Fortsetzung der bisherigen Aufgaben auf dem Gebiet der In-vitro-Diagnostika wurde ab November 2000 gemäß der EG-Richtlinie 98/79/EG ein Prüflabor für In-vitro-Diagnostika eingerichtet (PEI-IVD) und von der dafür zuständigen 'Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten' (ZLG) gemäß DIN EN 17025 und Richtlinie 98/79/EG akkreditiert. Die Organisationseinheit PEI-IVD untersteht der Dienstaufsicht, nicht jedoch der Fachaufsicht des Paul-Ehrlich-Instituts (Nähere Informationen zu PEI-IVD können in der Pressestelle des Instituts angefordert werden und finden sich auf der PEI-Website als pdf-Datei unter: http://www.pei.de/ivd/pei_ivd.pdf).

Seit 01.01.2002 ist das Paul-Ehrlich-Institut zudem "Zuständige Behörde" für die zentrale Erfassung und Bewertung schwerwiegender Risiken für die meisten der In-vitro-Diagnostika, die im Anhang II der IVD-Richtlinie (Richtlinie 98/79/EG) aufgeführt sind ("Hochrisiko-IVD"). Die Funktion der Zuständigen Behörde wird hierbei im Paul-Ehrlich-Institut durch das Referat S2 - "Sicherheit von In-vitro-Diagnostika" wahrgenommen (Nähere Informationen zur Zuständigen Behörde am Paul-Ehrlich-Institut können in der Pressestelle des Instituts angefordert werden und finden sich auf der PEI-Website als pdf-Datei unter: http://www.pei.de/ivd/s3_zust_beh.pdf).

Weitere Verantwortungsbereiche des Paul-Ehrlich-Instituts umfassen die Mitwirkung bei der Genehmigung wissenschaftlicher Feldversuche mit immunologischen Tierarzneimitteln, die Mitarbeit in internationalen Organisationen wie der Weltgesundheitsorganisation (WHO) oder den Arzneimittel- und Tierarzneimittelausschüssen der Europäischen Union, sowie die wissenschaftliche Beratung der Bundesregierung und anderer staatlicher Stellen.

Einen bedeutenden Raum nimmt am Paul-Ehrlich-Institut die Forschung ein. Im Juli 2000 ist das Paul-Ehrlich-Institut durch den Wissenschaftsrat beurteilt worden. Der Wissenschaftsrat betonte, dass das Institut in den letzten Jahren nicht nur deutlich an



Profil gewonnen hat, sondern auf seinem Aufgabengebiet im nationalen und internationalen Bereich eine herausgehobene Position einnimmt. Nach Ansicht des Wissenschaftsrates trägt die experimentelle Forschung am Paul-Ehrlich-Institut zu seiner überzeugenden Kompetenz bei. Neben der hohen Forschungskompetenz lobte der Wissenschaftsrat in seiner Stellungnahme explizit auch die Mitarbeiter des PEI für deren Motivation und Engagement bei der täglichen Arbeit. So ist es möglich, die ehrgeizigen Leitprinzipien, die seit Mai 2000 schriftlich niedergelegt sind, mit Leben zu erfüllen (die Leitlinien können als Kopie in der Pressestelle des Instituts angefordert werden und finden sich als pdf-Datei auf der PEI-Website unter: <http://www.pei.de/infos/leitprinzipien.pdf>).



Organisation des Instituts und wichtige personelle Veränderungen

Bis Ende 2002 gab es im Paul-Ehrlich-Institut mit den Abteilungen Bakteriologie, Virologie, Immunologie, Veterinärmedizin, Allergologie, Medizinische Biotechnologie sowie Hämatologie und Transfusionsmedizin sieben Fachabteilungen. Diese wurden ergänzt durch eine Abteilung Verwaltung und eine Abteilung 'Allgemeine Dienste', zu der unter anderem das Justizariat, die Arzneimittelsicherheit und die Presse- und Öffentlichkeitsarbeit gehörten. Die Hausleitung bestand aus dem Präsidenten und seit Ende 2001 dem Vizepräsidenten.

In diesem Berichtsband wird kein Organigramm angeboten, das die Situation der Jahre bis 2002 widerspiegelt, da sich im Jahr 2003 weitreichende organisatorische Veränderungen ergeben haben und eine ausführliche Darstellung der veralteten Organisationsstruktur wenig sinnvoll erscheint. Ein aktuelles Organigramm findet sich grundsätzlich auf der PEI-Homepage in der Rubrik ‚Das Paul-Ehrlich-Institut stellt sich vor – Struktur des Instituts‘ und kann in der Pressestelle des Instituts angefordert werden. In diesem Bericht werden daher nur wichtige personelle Veränderungen vorgestellt.

Präsident: Prof. Dr. Johannes Löwer



Am 7. Juni 2001 erhielt Prof. Johannes Löwer die Ernennung zum Präsidenten des Paul-Ehrlich-Instituts. Seit Oktober 1999 hatte er die Funktion des kommissarischen Leiters des PEI innegehabt, nachdem er schon seit 1996 für die laufenden Geschäfte verantwortlich gewesen war. Johannes Löwer ist in nationalen und internationalen Gremien als kompetenter Ansprechpartner bekannt.

Insbesondere in Fragen der Virussicherheit und der übertragbaren, schwammartigen Hirnerkrankungen (BSE, CJK, vCJK) sind seine Meinung und Expertise gefragt.

Seit Beginn des Jahres 2001 war Löwer Vorsitzender des wissenschaftlichen Ausschusses für Arzneimittel und Medizinprodukte (Scientific Committee for Medicinal Products and Medical Devices, SCMPMD), dem er bereits seit 1988 angehörte. Seit 2000 war er außerdem Mitglied des Wissenschaftlichen Lenkungsausschusses der Europäischen Kommission, SSC. In dieser Funktion blieb er bis zum Ende des Bestehens des SSC in 2003. Seine Arbeit in solchen Ausschüssen war in erster Linie bezogen auf die Sicherheit immunbiologischer Arzneimittel.

Auch auf nationaler Ebene wird Löwers Expertise auf dem Gebiet der TSE-Forschung geschätzt. Unter seiner Leitung hat eine Expertengruppe im Auftrag von Bundesgesundheitsministerin Ulla Schmidt einen Bericht für eine Gesamtstrategie zur Blutversorgung angesichts der sich in Europa ausbreitenden Variante der Creutzfeldt-Jakob-Krankheit erstellt, der seit Oktober 2001 vorliegt (dieser Bericht kann im Paul-Ehrlich-Institut angefordert werden und ist auf der Homepage des Instituts verfügbar).

Vizepräsident: Prof. Dr. Klaus Cichutek



Mit der Ernennung von Prof. Dr. Klaus Cichutek zum Vizepräsidenten des Instituts, konnte am 31. Oktober 2001 die Besetzung der Führungsspitze des Paul-Ehrlich-Instituts abgeschlossen werden. Gleichzeitig ging damit die fünfjährige Übergangsperiode ohne feste Hausleitung für das Paul-Ehrlich-Institut zu Ende.

Cichutek, der seit 1994 Leiter der Abteilung Medizinische Biotechnologie ist, hatte bereits im Oktober 1999 die Funktion des stellvertretenden Institutsleiters übernommen. Auch als Vizepräsident des Instituts behält Cichutek die Abteilungsleitung bei und wird somit auch weiterhin für neuartige biologische Arzneimittel, beispielsweise für Gentransferarzneimittel und Fragen aus dem Bereich der Xenotransplantation, also der Übertragung tierischer Gewebe und Organe auf den Menschen, verantwortlich sein.

Cichutek ist unter anderem Vorsitzender der Kommission Somatische Gentherapie des Wissenschaftlichen Beirates der Bundesärztekammer. In nationalen und internationalen Gremien ist er als kompetenter Ansprechpartner im Bereich der Biotechnologie bekannt und es ist auch sein Verdienst, dass das PEI im Bereich der Gentherapie international als kompetenter Ansprechpartner gefragt ist.



Neuer Leiter der Abteilung Immunologie: Dr. Ulrich Kalinke

Im Januar 2002 übernahm Dr. Ulrich Kalinke die Stelle des Leiters der Abteilung Immunologie des Paul-Ehrlich-Instituts. Nach Forschungsaufenthalten bei Dr. Bernard Malissen in Frankreich und bei Prof. Rolf Zinkernagel in der Schweiz hatte Kalinke zuletzt in Monterotondo bei Rom in der von Prof. Klaus Rajewski neu gegründeten Außenstelle des European Molecular Biology Laboratory (EMBL) gearbeitet. Dort war er an der Etablierung eines hervorragend besetzten Forschungsprogramms zur Mausebiologie beteiligt.



Im Paul-Ehrlich-Institut sieht er die Möglichkeit, seinen Interessen an praktischen immunologischen Fragestellungen im Rahmen der Zulassung nachzugehen, und gleichzeitig seine Projekte in der Grundlagenforschung weiter zu betreiben.

Abschied der Abteilungsleiterin Verwaltung: Dipl.Kaufm. Iris Scholz



Im ersten Quartal 2002 verließ nach nur knapp vier Jahren im Paul-Ehrlich-Institut die Leiterin der Abteilung Verwaltung, Frau Dipl. Kaufmann Iris Scholz, das PEI, um in die private Industrie zu gehen. Sie war die erste Mitarbeiterin des Paul-Ehrlich-Instituts, die Betriebswirtschaft studiert hatte und war mit der klar definierten Aufgabe eingestellt worden, die Kosten-Leistungsrechnung (KLR) im Paul-Ehrlich-Institut einzuführen. In ihrer Zeit im Institut ist es ihr gelungen, den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern des Instituts eine betriebswirtschaftliche Denkweise näher zu bringen. Ebenso konnte sie erste Ansätze und Erfolge vorweisen, die Aufgaben und die Arbeitsweise des Instituts in betriebswirtschaftliche Kategorien zu fassen. Unter ihrer Leitung konnten die ersten Hürden der KLR-Einführung genommen werden.



Abschied des Abteilungsleiters Allergologie: Prof. Dr. Dieter Haustein



Ende Mai 2002 ging der Leiter der Abteilung Allergologie, Prof. Dr. Dieter Haustein in den wohlverdienten Ruhestand. Von insgesamt 14 Jahren, die er im Paul-Ehrlich-Institut gearbeitet hatte, war er knapp elf Jahre in der Funktion des Abteilungsleiters gewesen. Unter seiner Leitung hat die Abteilung eine hervorragende Position mit einem hervorragenden Ruf erworben, nicht nur im Institut oder national, sondern auch innerhalb der europäischen Zulassungsbehörden. Hervorgehoben werden sollte sein Engagement für die Problematik ärztlichen Handelns beim Einsatz von Therapie-Allergenen. Letztlich geht die 'Richtlinie zur Qualitätssicherung in der Allergologie' der Bundesärztekammer und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung auf seinen Einsatz für einen Warnhinweis bei Hyposensibilisierungsimpfstoffen zurück, der besagt, dass nur allergologisch weitergebildete bzw. allergologisch erfahrene Ärzte Therapie-Allergene zur Injektion verschreiben und anwenden dürfen.

Neuer Leiter der Abteilung Allergologie: Prof. Dr. Stefan Vieths

Im Juni 2002 übernahm Prof. Dr. Stefan Vieths die Leitung der Abteilung Allergologie. Vieths arbeitete bereits seit 1995 am Paul-Ehrlich-Institut und leitete seit 1996 das Fachgebiet „Entwicklung und Standardisierung“ in der Abteilung Allergologie. Er war auch zuständig für das „WHO Collaborating Center for the Standardization and Distribution of Allergens“. Seit 1999 hat das Institut mit Vieths einen Forschungsbeauftragten bestellt, der neue Impulse setzt. Vieths ist international bekannt für seine herausragenden Forschungen auf dem Gebiet der Identifizierung und Charakterisierung von Allergenen. Er hat ca. 100 Originalpublikationen auf diesem Gebiet veröffentlicht, wurde mehrfach für seine Arbeiten ausgezeichnet, ist Mitglied vieler Fachgesellschaften und für namhafte Fachzeitschriften als Reviewer gefragt.





Qualitätsmanagement:

Akkreditierungen im Paul-Ehrlich-Institut

Eine wesentliche Voraussetzung für die Kompetenz des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) als Zulassungsbehörde ist die Qualität seiner Prüflaboratorien. Bereits im Jahr 1999 hat das PEI daher die strukturellen Voraussetzungen für die Etablierung eines Qualitätsmanagementsystems (QMS) entsprechend der Anforderungen der Norm DIN EN ISO/IEC 17025 geschaffen. Das QMS dient dazu, Arbeitsprozesse transparent und nachvollziehbar zu machen, die experimentelle Prüfungen von biologischen Arzneimitteln betreffen. Diese Prozesse umfassen:

- den Eingang der Arzneimittel und der für die Prüfung erforderlichen Materialien,
- deren Handhabung
- und schließlich die Prüfungen selbst, deren Ergebnisse und deren Auswertungen.

Dazu kommen die systematische Fort- und Weiterbildung des Personals, Korrekturmaßnahmen, Beurteilungen von externen Beschwerden und Qualitätskontrollen.

Voraussetzung für die erfolgreiche Gestaltung des QMS und seine stetige Verbesserung ist die Mitarbeit aller Beteiligten. Dabei konnte im PEI an das bereits bestehende Bestreben der Mitarbeiter angeknüpft werden, einen hohen Standard der eigenen Arbeit zu gewährleisten. Auch wenn die Formalisierung von Arbeitsprozessen mit zusätzlicher Arbeitsbelastung verbunden war und ist, weil sie einen höheren Dokumentationsaufwand erfordert, konnte letztlich ein Konsens in Hinblick auf die Qualitätsstandards erzielt werden.

Am 22. Oktober 2001 hat die erfahrene und international anerkannte Akkreditierstelle DACH (Deutsche Akkreditierstelle Chemie GmbH) ein erstes Audit zu Prüfmethode im Paul-Ehrlich-Institut durchgeführt.

Dabei hat sie zunächst die folgenden acht Methoden aus dem PEI begutachtet und das Qualitätsmanagementsystem (QMS) für normkonform befunden:

1. HPLC - Molekulargewichtsverteilung in Immunglobulinen und monoklonalen Antikörpern
2. Kryoskopische Bestimmung der Osmolalität von Albuminen, Immunglobulinen, Immunsera, und Impfstoffen
3. pH-Bestimmung von albumin-, immunglobulinhaltigen Lösungen, Immunsera, monoklonalen Antikörpern und Plasmapräparaten
4. LAL Test an Human- und Veterinär-Impfstoffen
5. Pyrogentest mit albumin-, immunglobulinhaltigen Lösungen, Gerinnungsfaktoren und Plasmapräparaten

Bestimmung des Proteingehalts mit der

6. optischen Methode bei 280 nm in Immunglobulinen
7. Biuretmethode in Immunglobulinen und Immunsera
8. Kjeldahl Methode in Immunglobulinen, Immunsera, Sera und Blut

Mit der Akkreditierungsurkunde, die das PEI dafür im Januar 2002 von der DACH erhalten hat, lag erstmals eine externe Bestätigung seiner Kompetenz als Prüflaboratorium vor.

Das Paul-Ehrlich-Institut ist seitdem berechtigt, das DACH-Logo in seine Prüfberichte einzufügen.



Das PEI strebt eine kontinuierliche Erweiterung der Akkreditierung von Prüfmethode durch die DACH an und dokumentiert diesbezügliche Erfolge auf seiner Homepage. Schon im Jahr 2002 kamen weitere Methoden dazu, die in der folgenden Tabelle aufgeführt sind:

Methode	Prüfgegenstand
Einfache radiale Immundiffusion	Inaktivierte Influenza Impfstoffe
Toxoidinhibition	Anti-Tetanus-Immunglobuline und -sera
Durchflusszytometrische Bestimmung	Anti-D-Immunglobuline
Indirekter kompetitiver ELSIA	Anti-HAV-Immunglobuline
Indirekter ELISA	Inaktivierte Rotlaufimpfstoffe
IBD Titration auf primären Hühnerembryofibroblasten IBD Titration im embryonierten Hühnerei BHV Titration auf MDBK Zellen PRRSV Titration auf MA 104 Zellen PRV Titration auf RK 13 Zellen PRV Titration auf PD5 Zellen Tollwut Titration auf BHK Zellen	Lebend-Virus-Impfstoffe ad us. vet.
RFFIT (rapid fluorescent focus inhibition test)	Anti – Rabies - Immunglobuline
Latex Agglutinationstest	Inaktivierte bakterielle Impfstoffe ad us. Hum.
Colorimetrische Bestimmung des Phenolgehaltes	Allergene, Antitoxine, Immenser, Impfstoffe
Prüfung auf kultivierbare Mikroorganismen durch Direktinokulation	Lebend – und inaktivierte Impfstoffe, Sera und Immunmodulatoren ad us. vet.



Berichte aus Zulassungsfachgebieten

Bakterielle Impfstoffe

Fachgebiet 1/1 - Bakterielle Impfstoffe

Neue Impfstoffe gegen bakteriellen Erkrankungen

Im Jahr 2001 konnte mit der Zulassung von neuen und innovativen Impfstoffen gegen Krankheiten, die von Pneumokokken bzw. von Meningokokken ausgelöst werden, ein deutlicher Fortschritt im Bereich der Vorbeugung gegen bakteriell verursachte Krankheiten im Kindesalter erzielt werden.

1. Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff

Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) gehören Pneumokokken zu den bedeutendsten bakteriellen Krankheitserregern des Menschen. So sterben weltweit jährlich etwa 1,2 Millionen Kinder unter fünf Jahren an den Folgen einer Pneumokokken-Pneumonie (Lungenentzündung). Auch in Deutschland sind Pneumokokken eine besonders häufige Ursache invasiver Erkrankungen (z.B. Sepsis - Blutvergiftung) und lokaler Infektionen (z.B. Otitis media - Mittelohrentzündung). Davon sind insbesondere die Altersgruppen der unter zweijährigen und der über 65-jährigen betroffen. Grunderkrankungen wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Stoffwechselerkrankungen oder Niereninsuffizienz erhöhen das Erkrankungsrisiko durch Pneumokokken. In Deutschland werden bei Kindern jährlich 220-300 Fälle von Meningitis (Hirnhautentzündung) und ca. 1300 andere invasive Krankheiten mit Pneumokokken als Auslöser beobachtet. Daten der Erhebungsstelle für seltene pädiatrische Erkrankungen in Deutschland (ESPED), des Nationalen Referenzzentrums für Pneumokokken (NRZ, Aachen) und des Robert Koch Instituts (RKI, Berlin) belegen, dass jährlich etwa 20 Kinder an den Folgen einer invasiven Pneumokokken-Infektion sterben und weitere 20 Kinder schwere bleibende Hörschäden oder neurologische Schäden zurückbehalten.

Zu therapeutischen Zwecken werden Antibiotika eingesetzt, allerdings ist auch in Deutschland ein zunehmender Trend in der Resistenzentwicklung gegen Antibiotika bei Pneumokokken zu beobachten. Daher gewinnt die vorbeugende Schutzimpfung gegen Pneumokokken zunehmend an Bedeutung, für die seit einigen Jahren die sogenannten Pneumokokken-Polysaccharid-Impfstoffe zur Verfügung stehen. Diese haben jedoch



den Nachteil, dass sie innerhalb der beiden ersten Lebensjahre keine ausreichende Schutzwirkung erzeugen. Aus diesem Grund sind diese Impfstoffe erst zur Anwendung ab dem zweiten Lebensjahr zugelassen, insbesondere für die Personengruppen, die ein erhöhtes Risiko haben, an einer Pneumokokken-Infektion zu erkranken. Der Impfschutz ist bei Bedarf (Risikopersonen) alle sechs Jahre aufzufrischen.

Im Jahr 2001 hat die EU-Kommission nun erstmals einen Pneumokokken-Impfstoff zugelassen, der explizit für Kleinkinder bis zum vollendeten zweiten Lebensjahr geeignet ist und zukünftig vom Fachgebiet für den deutschen Markt betreut wird. Dieser Impfstoff wird als Konjugatimpfstoff bezeichnet, da die wirksamen Bestandteile, die Polysaccharide, an ein Trägerprotein gebunden (konjugiert) sind. Zusätzlich wird die schützende Wirkung durch ein sogenanntes Adjuvans verstärkt. Dieser neue Impfstoff deckt nach Untersuchungen der ESPED ca. 70% der für das Kleinkindalter relevanten Serotypen des Erregers *Streptococcus pneumoniae* ab. Daher ist es mit diesem Impfstoff künftig möglich, Kinder bereits ab dem zweiten Lebensmonat effektiv gegen die im Präparat enthaltenen Erreger zu schützen. Vom zweiten Lebensjahr an ist weiterhin der bisher verfügbare Polysaccharidimpfstoff einzusetzen.

Der neue (konjugierte) Pneumokokken-Impfstoff zeichnet sich dadurch aus, dass die Konjugation des Polysaccharids an ein Trägerprotein zu einem Antigenkomplex führt, der schon in den ersten Lebensmonaten vom Immunsystem erkannt wird. Zudem induziert er eine langdauernde Immunantwort mit einer Booster-Reaktion nach erneuter Impfstoffgabe. In klinischen Studien erreichten weit über 90% der geimpften Säuglinge ausreichend hohe Schutztiter an Antikörpern, mehr als die Hälfte erreichte deutlich höhere Werte als für den Schutz notwendig sind. Damit bietet der neu zugelassene Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff die Voraussetzung, eine bisher bestehende Lücke in der Impfprävention für Kleinkinder zu schließen.

2. Meningokokken-Impfstoff

Auch Meningokokken werden zu den häufigen Erregern systemischer bakterieller Infektionen im Kindesalter gerechnet, die häufigsten Erscheinungsformen sind die Blutvergiftung (Sepsis) und die Hirnhautentzündung (Meningitis). Im Jahr 1997 wurden dem RKI Berlin 1.975 bakterielle Meningitiden gemeldet, von denen 815 durch Meningokokken verursacht waren, 50% der Fälle betrafen Kinder.



Im Jahr 2001 konnte das Paul-Ehrlich-Institut Impfstoffe gegen diese Erreger zulassen, die eine Weiterentwicklung gegenüber den bisher verfügbaren Impfstoffen darstellen. Ebenso wie bei dem neuen Pneumokokken-Impfstoff handelt es sich dabei um konjugierte Impfstoffe und damit um eine neue Generation bakterieller Impfstoffe. Auch im Fall der Meningokokken sind die bisher verfügbaren reinen Polysaccharid-Impfstoffe bezüglich ihrer Immunogenität altersabhängig (gute Antikörperantworten erst in immunologisch reifen Patienten) und erzeugen kein immunologisches Gedächtnis. Bei den neu zugelassenen Präparaten konnte wiederum durch die Konjugation des Polysaccharids an ein Fremdprotein (CRM197 oder Tetanustoxoid) eine verbesserte Immunogenität auch schon bei unter zweijährigen Patienten erzielt werden.

Während die reinen Polysaccharid-Präparate gegen zwei Serotypen (A+C \Rightarrow bivalent) oder vier Serotypen (A, C, W135 und Y \Rightarrow tetravalent) gerichtet sind, stellen die vier neu zugelassenen, konjugierten Meningokokken-Präparate jeweils nur einen monovalenten Impfstoff dar (Adsorbierter Meningokokken-Serogruppe C Polysaccharid - Konjugatimpfstoff).

Virale Impfstoffe

Fachgebiet 2/1 - Virale Impfstoffe

Zulassung eines FSME-Impfstoffs für Kinder

Nach den Erfahrungen mit dem FSME-Impfstoff TicoVac, bei dem im Jahr 2000 zahlreiche Nebenwirkungen beobachtet worden waren, hat am 01.03.2001 eine Expertenrunde im Paul-Ehrlich-Institut unter anderem über die zukünftigen Anforderungen an die Sicherheit von FSME-Impfstoffen beraten. Die Gruppe erarbeitete ein Votum, das dem Paul-Ehrlich-Institut als Grundlage dafür diente, in direkter Zusammenarbeit mit den Herstellern die Voraussetzungen zum Inverkehrbringen neuer oder veränderter FSME-Impfstoffe festzulegen. Das Votum legt folgende Voraussetzungen fest:

- Es ist bekannt, dass nach einer FSME-Impfung Fieber auftreten kann. Dennoch darf weder die Gesamtfieberrate, noch die Rate an hohem Fieber bei FSME-Impfstoffen schlechter sein als die von anderen Impfstoffen, die bei Kleinkindern, Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen angewendet werden. Um dies zu gewährleisten, müssen exakte Dosisfindungs-Studien durchgeführt werden.
- Klinische Studien sind so anzulegen, dass seltene Nebenwirkungen in einem Bereich von <1: 1000 erfasst werden können.
- Diese Studien sind mit allen Altersgruppen durchzuführen, bei denen der Impfstoff angewendet werden soll.
- Die Konsistenz der klinischen Daten muss durch eine hinreichend große Anzahl von klinischen Chargen untermauert werden.
- Klinische Studien, die mit ähnlichen Impfstoffen durchgeführt wurden, können für einen indirekten Nachweis von Sicherheit und Wirksamkeit als Vergleich herangezogen werden. Sie werden aber keinesfalls als direkter Nachweis akzeptiert.

Auch wenn FSME-Virusinfektionen bei Kindern, insbesondere bei denen unter drei Jahren, in der Regel ohne Folgen ausheilen, gilt auch hier der Grundsatz, dass eine

Infektionskrankheit verhindert werden sollte, wenn die Möglichkeit dazu besteht. Voraussetzung dafür sind gut verträgliche Impfstoffe, bei denen der Nutzen (möglicherweise schwere Befindlichkeitsstörungen nach einer Infektion mit dem FSME- Virus zu verhindern), größer einzuschätzen ist, als das Risiko, nach der Impfung möglicherweise Fieber in einem Bereich von 38°C bis 39°C zu entwickeln.

Im Dezember 2001 konnte das Paul-Ehrlich-Institut den FSME-Impfstoff ENCEPUR KINDER zulassen, da die oben genannten, zusätzlich zu den üblichen Kriterien aufgestellten Anforderungen erfüllt wurden.

ENCEPUR KINDER ist für Kinder ab dem vollendeten ersten Lebensjahr unter strenger Indikationsstellung zugelassen. Die Impfung von Kindern bis zum vollendeten dritten Lebensjahr ist jedoch nur unter Beachtung einer besonders sorgfältigen individuellen Nutzen-Risikoabwägung angezeigt.

Daten aus klinischen Studien zu diesem Impfstoff sind nicht detailliert für die Allgemeinheit publiziert, sie haben dem PEI im Zuge des Zulassungsverfahrens jedoch vorgelegen. Eine Risikoabschätzung bezüglich unerwünschter Arzneimittelwirkungen war dem PEI daher möglich und führte zu einer positiven Nutzen-Risiko-Bewertung.

Der Gebrauchsinformation ('Packungsbeilage') kann man entnehmen, dass in klinischen Studien mit mehr als 2700 Kindern (im Alter von ein bis elf Jahren) Fieber bei ein- bis zweijährigen Kindern häufiger berichtet wurde als bei drei- bis elfjährigen Kindern (Fieberrate > 38°C nach Erstimpfung: 15 Prozent gegenüber fünf Prozent). Höheres Fieber (über 39,5°C) dagegen ist selten und wird mit einer Häufigkeit beobachtet, die keinesfalls höher ist, als die von anderen gut verträglichen Kinderimpfstoffen. In diesem Zusammenhang sei noch einmal darauf verwiesen, dass FSME- Impfstoffe reine Indikationsimpfstoffe sind und nicht für die routinemäßige Anwendung empfohlen werden. Auch die Fachinformation hebt den Umstand hervor, dass die Impfung insbesondere bei solchen Kindern angeraten ist, die sich in Endemiegebieten aufhalten.



Mono- und Polyklonale Antikörper

Fachgebiet 3/2 - Mono- und polyklonale Antikörper

Neue Zulassungen von Immunglobulinpräparaten und monoklonalen Antikörpern

Die Vielfalt der Produkte, die in der Verantwortlichkeit des Fachgebietes liegen, spiegelt sich in den Verfahren wider, die im Jahre 2001 national sowie auf EU-Ebene betreut und zum Abschluss gebracht wurden. So konnte das PEI national für zwei Immunglobuline die Zulassung erteilen, und zwar für Rhophylac (in den Stärken 200 und 300 µg) und für Hepatect CP.

Rhophylac ist das erste in Deutschland zugelassene anti-D Immunglobulin, das auch intravenös verabreicht werden kann. Bei den bisher zugelassenen Produkten war nur die intramuskuläre Anwendung üblich und zugelassen. Das Arzneimittel wird zur Vorbeugung der Rhesus-Sensibilisierung bei Rh (D)-negativen Schwangeren angewendet. Der Zulassungsinhaber ist die ZLB GmbH für Arzneimittelzulassungen in Springe. Die Fertigspritzen, die in Deutschland in Verkehr kommen, enthalten 300 µg (1500 IU) anti-D Immunglobulin sowie Humanalbumin und Glyzin als Stabilisator.

Hepatect CP ist ein spezifisches anti-Hepatitis-B Immunglobulin zur intravenösen Anwendung. Die Zulassung in Deutschland war Ausgangspunkt und Voraussetzung für ein Verfahren der gegenseitigen Anerkennung. Ergebnis dieses Verfahrens war die Zulassung auch in Belgien, den Niederlanden, Italien, Österreich und Portugal.

Eine Zulassung durch die EU-Kommission nach einem Verfahren bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMEA erhielt im Jahr 2001 das Präparat MabCampath (Alemtuzumab). Für die Anwendung in Deutschland ist für diesen therapeutischen monoklonalen Antikörper zukünftig das Fachgebiet ‚Mono- und Polyklonale Antikörper‘ des PEI zuständig. Bei MabCampath handelt es sich um einen gentechnologisch hergestellten, humanisierten monoklonalen Antikörper. Er wird zur Behandlung von Patienten mit chronischer lymphatischer Leukämie (CLL) eingesetzt, bei denen andere übliche Behandlungsmethoden keinen oder zumindest keinen ausreichenden Erfolg gezeigt haben. Die Verabreichung von MabCampath muss unter Aufsicht eines in der Krebstherapie erfahrenen Arztes erfolgen.



Zum Abschluss des Jahres 2001 bestanden für monoklonale Antikörper neun Zulassungen für therapeutisch anzuwendende sowie vier Zulassungen für in-vivo-diagnostische Produkte. Übersichten zu beiden Produktgruppen wurden 2001 in der Deutschen Medizinischen Wochenschrift (DMW) veröffentlicht (1, 2). Eine Liste der in Deutschland zugelassenen monoklonalen Antikörper sowie der in Deutschland zugelassenen Immunglobuline findet sich in monatlich aktualisierter Form auf der PEI-Homepage im Service-Bereich.

Schwerpunkte in der experimentellen Prüfung

Die Fachgebietsleiterin war 2001 für das Europäische Arzneibuch als wissenschaftliche Koordinatorin für zwei Projekte tätig, die der Etablierung neuer Methoden zur Wirksamkeitsbestimmung dienen. Dies betraf zunächst das anti-D-Immunglobulin, für das die Durchflusszytometrie als alternative Methode zur bisher vorgeschriebenen Autoanalyser-Methode (AA) entwickelt wurde. Ein Ringversuch, in dem diese neue Methode mit dem AA sowie mit einer weiteren alternativen Methode verglichen wurde (einem durch das National Institute for Biological Standards and Control - NIBSC - entwickelten kompetitiven Enzyme-Immuno-Assay - EIA) lieferte das Ergebnis, dass die drei genannten Methoden gleichwertig eingesetzt werden können. Die Monographie für das anti-D-Immunglobulin wird daher in Zukunft erlauben, eine der beiden alternativen Methoden anstelle des Autoanalyzers einzusetzen. Ein weiterer internationaler Ringversuch zur Etablierung eines neuen WHO- sowie eines europäischen Standards (BRP) wurde in Vorversuchen mit dem Fachgebiet ‚Mono- und Polyklonale Antikörper‘ als Referenzlabor für die Durchflusszytometrie vorbereitet.

Für das zweite Projekt entwickelte das Fachgebiet für eine Produktklasse der tierischen Immunsera, die anti-T-Zell Immunglobuline (ATG), eine in-vitro-Methode als Wirksamkeitstest und etablierte diese Methode in einem Ringversuch mit anderen Kontrolllabors sowie den Herstellern dieser Arzneimittel. Dabei handelt es sich um einen Komplement-abhängigen Zytotoxizitätstest, der mittels Durchflusszytometrie analysiert wird. Im Ergebnis des Ringversuchs wird diese Methode in die für ATG erstmalig erarbeitete Monographie übernommen, die im Übrigen in der Verantwortlichkeit des Paul-Ehrlich-Instituts entwickelt wurde.

Über die routinemäßigen Chargenprüfungen hinaus wurde das Fachgebiet im Jahr 2001 durch die EMEA mit der Testung von zwei monoklonalen Antikörpern im Rahmen

der sogenannten pre-approval Testung beauftragt, sowie durch die EDQM im Rahmen der so genannten post-approval Testung. Dabei wurde der jeweils durch den Hersteller durchgeführte Wirksamkeitstest etabliert und durchgeführt. Der Sinn dieser Testungen besteht darin, die Angaben der Hersteller zur Testung ihrer Produkte entweder während des laufenden Zulassungsverfahrens (pre-approval) oder zwei Jahre nach Zulassung (post-approval) experimentell zu überprüfen.

Literatur:

1. Schäffner G, Kabelitz D. Zugelassene monoklonale Antikörper zur *In-vivo*-Diagnostik. Dtsch. Med. Wschr. 2001; 126: 819-822
2. Schäffner G, Kabelitz D. Monoklonale Antikörper zur Therapie. Dtsch. Med. Wschr. 2001; 126: 851-856



Stammzellen aus Nabelschnurblut

Fachgebiet 7/4 - Zelluläre Blutzubereitungen

Erste Zulassung für Stammzellpräparate aus Nabelschnurblut

Allogene Stammzellen aus Nabelschnurblut sind in Deutschland zulassungspflichtige Fertigarzneimittel. Sie stammen, anders als autologe Stammzellen, nicht vom späteren Empfänger selbst, sondern von einem fremden Spender. Seit einigen Jahren werden sie als Alternative zur Transplantation von hämatopoetischen Stammzellen aus peripherem Blut (PB-SC) oder zur Transplantation von Knochenmark-Stammzellen (KM-SC) von fremden ‚passenden‘ Spendern eingesetzt.

Die Therapie mit hämatopoetischen Stammzellen wird zur Wiederherstellung (Rekonstitution) eines durch Strahlung und/oder Chemotherapie zerstörten Knochenmarks in vielfältiger Weise eingesetzt:

- bei der Behandlung von malignen (bösartigen) hämatologischen, lymphatischen oder myeloischen Systemerkrankungen,
- bei nicht-malignen angeborenen oder erworbenen hämatologischen Erkrankungen,
- bei metabolischen Erkrankungen,
- bei angeborenen oder erworbenen Immundefekten
- sowie bei soliden Tumoren.

Im Dezember 2001 konnte das Paul-Ehrlich-Institut die erste Zulassung für ein Stammzellpräparat aus Nabelschnur-/Plazentarestblut (Cord Blood Stem Cells = CB-SC) erteilen („DUS cord blood“); Zulassungsinhaber ist die Nabelschnurblutbank des Düsseldorfer Universitätsklinikums. Eine weitere Zulassung für diese Produktgruppe erfolgte im August 2002, Zulassungsinhaber ist der DRK Blutspendedienst in Mannheim („Plazentarestblut-Transplantat DRK-Blutspendedienst“).

Die Anforderungen für die Zulassung dieser Präparate basieren auf den ‚Richtlinien zur Transplantation von Stammzellen aus Nabelschnurblut‘ (=Cord Blood - CB), gehen aber

hinsichtlich Herstellungs- und Prüfverfahren darüber hinaus. Das Ergebnis ist die Zulassung für ein neues Arzneimittel mit einem sehr hohen Standard hinsichtlich Qualität und Sicherheit. Der Zulassungsinhaber hat sich verpflichtet, dem Paul-Ehrlich-Institut umfangreiche und detaillierte Daten zur klinischen Wirksamkeit und zu Nebenwirkungen mitzuteilen. Diese Daten werden dazu beitragen, neue Kenntnisse über die Wertigkeit von CB-SC zu erhalten.

Die neuen Stammzellpräparate aus Nabelschnurblut sind von besonderer Bedeutung für Patienten, für die kein geeigneter Spender von Stammzellen aus dem Knochenmark oder dem peripheren Blut zur Verfügung steht. Dies trifft für etwa 30 Prozent der Patienten zu. Der Grund sind komplexe Unverträglichkeitsreaktionen des Immunsystems durch das sogenannte HLA-System (**H**uman **L**eucocyte **A**ntigen = Histokompatibilitätsantigene, die u.a. auf der Oberfläche der weißen Blutkörperchen lokalisiert sind). In diesen Fällen können zukünftig Stammzellen aus Nabelschnurblut eingesetzt werden.

Besondere Vorteile von Stammzellen aus Nabelschnurblut (CB-SC) sind:

- die direkte Verfügbarkeit der Transplantate
- ein höherer Anteil und die größere Unreife der Stammzellen im Vergleich zu Stammzellen aus Knochenmark oder aus peripherem Blut
- eine größere Toleranz der Empfänger gegenüber HLA-Mismatchen
- die Möglichkeit, CB-SC speziell für ethnische Minderheiten vorrätig zu halten

Ein Nachteil von CB-SC ist die begrenzte Zahl an Stammzellen im Nabelschnurblut, was die Anwendung z.Zt. vorwiegend auf Kinder und Jugendliche begrenzt. Als weiterer Nachteil wurde eine längere Zeitspanne bis zur vollständigen Rekonstitution des Knochenmarks beobachtet.

In zahlreichen Publikationen wurde die Expansion und in-vitro-Differenzierung von Stammzellen zu verschiedenen anderen Zelltypen wie z.B. Knorpel, Knochen und Herzmuskel beschrieben, was neue Anwendungsgebiete eröffnet. Die offenbar besondere Eignung von CB-SC für einen Gentransfer lässt vermuten, dass diese in Zukunft für eine Reihe weiterer Indikationen von Bedeutung sein werden.



Impfstoffe für Tiere

Abteilung 4 - Veterinärmedizin

Im Berichtszeitraum ergaben sich besondere Schnittstellen zwischen den nationalen und internationalen Aktivitäten der Veterinärabteilung. Da im Jahr 2001 das Verbraucherbewusstsein insbesondere in Sachen Lebensmittelsicherheit und Lebensmittelqualität signifikant gestiegen ist, stießen national frühere Forschungsschwerpunkte der Abteilung auf neues Interesse. Zu diesen Forschungsschwerpunkten gehören der Formaldehydgehalt von Impfstoffen und der Thiomersalgehalt bei Impfstoffen in Mehrfachentnahmebehältern. Bei der Zulassung von Impfstoffen für lebensmittelliefernde Tiere führte dies zwangsläufig zu einer noch intensiveren Zusammenarbeit zwischen dem für Rückstandsanalysen zuständigen 'Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin' (BgVV; seit 01.11.2002 'Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit, BVL) und dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI).

Der Vertreter des BgVV und derjenige des PEI im Ausschuss für Tierarzneimittel (CVMP) der europäischen Arzneimittelagentur (EMA, London) nutzten in der Berichtszeit die Gelegenheit, sich anlässlich der jeden Monat stattfindenden Sitzungen über aktuelle Rückstandsprobleme auszutauschen. So kam man beispielsweise überein, bei Tierimpfstoffen bzw. bei den darin ggf. vorhandenen Adjuvantien und Hilfsstoffen nur dann eine Maximum Residue Limit-Studie (MRL-Studie) zu fordern, wenn es sich um einen neuen Stoff mit pharmakologischer Aktivität handelt. Ein solch pragmatisches Vorgehen erleichtert die Zulassung von Impfstoffen für lebensmittelliefernde Tiere deutlich, ohne dass die Sicherheit der gewonnenen Lebensmittel Schaden nimmt. Erneut diskutiert, jedoch für nicht umsetzbar und hinreichend überwachbar gehalten, wurde die Festlegung gesonderter Wartezeiten für Injektionsstellen nach Verabreichung von Impfstoffen an lebensmittelliefernde Tiere. Insbesondere bei Impfstoffen mit öligen Adjuvantien ging man früher davon aus, dass wegen der erwünschten Depotwirkung für die Injektionsstelle eine längere Wartezeit festgelegt werden muss als für den Gesamttierkörper bzw. für Milch oder Eier. Dies scheiterte daran, dass dann Injektionsstellen im Schlachtbetrieb bis zur Zerlegung des Tierkörper gekennzeichnet und für den Fall, dass zwar die Wartezeit für den Schlachttierkörper, nicht aber diejenige für die Injektionsstelle erfüllt war, selbige herausgeschnitten werden musste. In praxi war dies nicht umsetzbar, sodass nun die



Wartezeit so festgelegt wird, dass alle tierischen Produkte am Ende der Wartezeit uneingeschränkt verwertet werden können.

Im internationalen Bereich ergaben sich Kontroversen beispielsweise bei öladijuvantierten Impfstoffen für Lebensmitteltiere. In einzelnen Staaten (z.B. Österreich) war auf Grund dortiger Vorschriften die Verwendung von Mineralölen bei der genannten Tiergruppe grundsätzlich verboten. Uneinig war man sich auf europäischer Ebene auch darüber, wie lange die Wartezeit mindestens zu dauern hat, wenn es nach der Impfung beispielsweise zu einer Virämie mit einem potenziell zoonoseerregenden Impfvirus kommt. Hier waren bei einem Geflügelimpfstoff die Fronten so verhärtet, dass erstmals ein Vorgang aus der Veterinary Mutual Recognition Facilitation Group (VMRFG) an den CVMP zur Beratung und Schlichtung überwiesen worden ist.

Die Beispiele zeigen, wie eng Tierseuchenbekämpfung, Impfstoffanwendung und Verbraucherschutz in weiten Bereichen verflochten sind und wie schwierig es ist, wegen der divergierenden Expertenmeinungen eine Harmonisierung zu erreichen.

Um Harmonisierung geht es auch in den Arbeitsgruppen der International Cooperation on Harmonization of Technical Requirements for the Registration of Veterinary Medicinal Products (VICH). Mitgearbeitet hat die Veterinärabteilung im Berichtszeitraum in der VICH-Expertengruppe für 'Target Animal Safety'. Diese Gruppe verfolgt auf internationaler Ebene u.a. das Ziel der Einsparung von Versuchstieren. Die Abteilung Veterinärmedizin deckt dieses Ziel national und EU-weit durch zahlreiche Forschungsprojekte ab. Die Forschung im Veterinärbereich des PEI ist überwiegend drittmittelgestützt. Die Ergebnisse dieser Drittmittelforschung wurden schon früher durch nationale und internationale Tierschutzpreise gewürdigt. Sie haben teilweise zu gravierenden Änderungen der Prüfungsvorschriften der Monographien des Europäischen Arzneibuches geführt.

Deckungsgleich mit derzeitigen VICH-Aktivitäten sind die Anstrengungen, den spezifischen Safety-Test an den Zielspezies auf fundiertere wissenschaftliche Grundlagen zu stellen. In den letzten Sitzungen des Jahres 2001 zeichnete sich allerdings als neues Problem das Phänomen ab, dass die europäischen Experten die Sicherheitsprüfungen an den Zieltierspezies vor die Zulassung, d.h. schwerpunktmäßig in die Feldversuchsphase verlagern möchten, die Vereinigten Staaten aber an der Sicherheitsprüfung nach Zulassung entsprechend ihrer eigenen Regelungen (US Require-



ments) festhalten wollen. Andererseits sind die USA bereit, die Prüfungen an Tieren vor der Zulassung zahlenmäßig zurückzunehmen. Japan hält sich z.Zt. noch bedeckt und pflegt eine schwer einzuschätzende Beobachterposition.

Als konkrete Beispiele für die Aktivitäten der Veterinärabteilung sollen hier zwei Projekte aus dem Jahr 2002 zum Thema 'Sicherheit und Wirksamkeit von Veterinärimpfstoffen' vorgestellt werden:

Beeinträchtigung der Diagnostik der bovinen Herpesvirus Typ 1-Infektion (BHV-1) durch die Verabreichung kolostralmilchhaltiger Futtermittel

Mit der ersten Verordnung zur Änderung der BHV-1-Verordnung vom 29.11.2001 wurde eine bundesweite Untersuchungspflicht auf BHV-1-(gE)-Antikörper für alle Nutz- und Zuchtrinder zur gezielten Differenzierung von geimpften und Feldvirus-infizierten Rindern eingeführt. Dabei kam es in Einzelfällen zu positiven Befunden bei Kälbern aus BHV-1 freien Betrieben, in denen die betroffenen Kälber mit kommerziellen Kolostralmilchprodukten (Ergänzungs- und Einzelfuttermittel) behandelt wurden. Um einen möglichen Zusammenhang abzuklären, wurden vier solcher Futtermittel auf das Vorhandensein von BHV-1-Antikörpern untersucht. Zwei als immunologische Tierarzneimittel zugelassene und somit der Zulassungs- und Chargenprüfungspflicht unterliegende Kolostralerumprodukte wurden ebenfalls in die Untersuchungen einbezogen.

Zur Anwendung kamen verschiedene BHV-1- und BHV-1-gE-spezifische ELISA-Systeme. In drei der vier getesteten Ergänzungsfuttermittel konnten sowohl BHV-1 als auch BHV-1-gE-spezifische Antikörper nachgewiesen werden. Die als immunologische Tierarzneimittel zugelassenen Präparate erwiesen sich als frei von BHV-1-Antikörpern. Auf Grundlage der Untersuchung wurden Vorschläge für die Prüfung und Deklaration von Kolostralmilchpräparaten erarbeitet, und es wurde die Empfehlung gegeben, möglichst BHV-1-freie und BHV-1-antikörperfreie Produkte einzusetzen.



Serologische Ersatzmethode zum Mäuseinfektionsversuch bei der Wirksamkeitsprüfung (Chargenprüfung) von Rotlaufinaktivatimpfstoffen

Die bisherige Prüfvorschrift der Europäischen Pharmakopöe forderte den Nachweis der Wirksamkeit inaktivierter Rotlaufimpfstoffe im Rahmen der Chargenprüfung anhand von Mäuseinfektionsversuchen zu erbringen. Zwar gelang zwischenzeitlich eine Reduktion der einzusetzenden Tierzahlen, dennoch ist die Prüfung nach wie vor mit einem hohen Leidensdruck nicht ausreichend geschützter Tiere verbunden.

Die serologische Alternativmethode verzichtet bei weiter reduzierter Tierzahl auf die Belastungsinfektion der Mäuse. Statt dessen werden die Seren der geimpften Mäuse im ELISA untersucht (Nachweis protektiver Antikörper). Dieser Test wurde in den vergangenen Jahren in internationalen Ringstudien erfolgreich validiert und im Jahre 2002 in die routinemäßige Chargenprüfung von inaktivierten Rotlaufimpfstoffen integriert und akkreditiert. Die revidierte Monographie 01/2004:0064 „SWINE ERYSIPELAS VACCINE (INACTIVATED)“ verweist ausdrücklich auf die Verwendung einer serologischen Alternativmethode im Rahmen der Chargenprüfung.

Inspektionswesen

Fachgebiet 7/5 - Inspektionswesen

Zu den Amtsaufgaben des Paul-Ehrlich-Instituts gehört auch die Durchführung von Inspektionen bei den Pharmazeutischen Unternehmen, die Blut, Blutprodukte, Sera oder Impfstoffe herstellen. Diese Inspektionen werden national zur Unterstützung bzw. in Zusammenarbeit mit dem jeweils zuständigen Bundesland durchgeführt oder im Auftrag der Europäischen Arzneimittelagentur, der EMEA. Bei den Inspektionen überzeugen sich Mitarbeiter des Paul-Ehrlich-Instituts vor Ort in den Firmen von der korrekten und sicheren Arzneimittelherstellung nach dem aktuellen Stand von Wissenschaft und Technik.

Da es nach dem Arzneimittelgesetz (AMG) verschiedene Arten von Inspektionen gibt, die sich in Inhalt und Umfang voneinander unterscheiden, sind die wichtigsten nachfolgend kurz beschrieben.

Inspektionen zur Erteilung einer Herstellungserlaubnis nach § 13 AMG

1. Nach dem Arzneimittelgesetz muss prinzipiell jede Firma, die ein Arzneimittel in Deutschland herstellt und vertreibt („Abgabe an andere“), eine Erlaubnis, die sogenannte Herstellungserlaubnis besitzen. Bevor diese erteilt wird, führt das zuständige Bundesland eine Inspektion durch, bei der es von Mitarbeitern des Paul-Ehrlich-Instituts unterstützt wird. Bei der Inspektion werden die Eignung der Räume, Herstellungs- und Prüfeinrichtungen, das Vorhandensein geeigneten Personals und der Stand von Wissenschaft und Technik überprüft.
2. Routine Inspektionen nach §64 AMG
Firmen, die einmal eine Herstellungserlaubnis erlangt haben, werden in einem Intervall von ein bis zwei Jahren routinemäßig von der zuständigen Landesbehörde kontrolliert. Auch dies geschieht in Zusammenarbeit mit Sachverständigen des PEI



3. Zulassungsbezogene Inspektionen nach § 25 Abs. (5, 8) AMG

Hier handelt es sich um Inspektionen, bei denen Mitarbeiter des PEI in Zusammenarbeit mit der zuständigen Landesbehörde, zulassungsbezogene Fragestellungen vor Ort klären.

4. Inspektionen zur Erteilung einer Einfuhrerlaubnis nach §§ 72,27a AMG

Firmen, die Arzneimittel aus Drittstaaten (meistens nicht EU-Staaten, z.B. USA) nach Deutschland einführen wollen, müssen durch die zuständige Landesbehörde in Zusammenarbeit mit dem PEI inspiziert worden sein und ein entsprechendes Zertifikat vorweisen.

5. Inspektionen im Auftrag der European Agency for the Evaluation of Medicinal Products (EMA)

In zentralisierten Zulassungsverfahren von Arzneimitteln beauftragt die EMA im Auftrag des Ausschusses für Humanarzneimittel (Committee for Proprietary Medicinal Products, CPMP) Inspektorate, die eine erfahrene, fachlich kompetente Inspektionseinheit aufweisen, mit der Durchführung von zulassungsbezogenen Inspektionen. Dabei liegt die Zuständigkeit in der Regel bei der Behörde des erst-einführenden EU-Mitgliedstaates.

Eine Auflistung der durch Mitarbeiter des PEI durchgeführten Inspektionen in den Jahren 2001 und 2002 findet sich im Tabellenteil.

Wichtige Maßnahmen für die Arzneimittelsicherheit

1. Zulassungen (z.B. Widerruf, Verzicht, Änderung)

Datum und Art der Maßnahme	Arzneimittel	Wirkstoff	Pharmazeutischer Unternehmer
30.03.2001: Widerruf der Zulassung	Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat	Erythrozytenkonzentrat, Thrombozytenkonzentrat	ZBK Spezialapherese GmbH
16.3.2001: Verzicht auf die Zulassung	Ticovac	FSME Impfstoff	Baxter Deutschland GmbH
25.06.2001: Feststellung auf Vorliegen eines Widerrufgrundes	Panorex	Edrecolomab	Centocor
01.02.2002: Änderung der Zulassung: Indikationseinschränkung bei der Behandlung von Morbus Crohn	Remicade (Infliximab)	Monoklonaler Antikörper	Centocor B.V., NL
Februar 2002: Empfehlung zur Diagnose und Prävention der latenten Tuberkulose bei Patienten vor Beginn der Behandlung mit Remicade (Infliximab)	Remicade (Infliximab)	Monoklonaler Antikörper	Centocor B.V., NL
25.02.2002: Aufnahme Warnhinweis wegen Anwendung außerhalb der zuge- lassenen Indikation	Beriner HS	C1 Esterase-Hemmer	Aventis Behring GmbH

2. Stufenpläne und andere Maßnahmen

Datum der Maßnahme	Betroffene Arzneimittel	Pharmazeutischer Unternehmer	Ursache / Begründung
23.04.2001: Anhörung der pharmazeutischen Unternehmer, die zelluläre Blutprodukte und gefrorenes Frischplasma in den Verkehr bringen, zur beabsichtigten Anordnung der Testung auf HIV-1-Genome mit Nukleinsäure-Amplifikationstechniken	Vollblut, zelluläre Blutkomponenten, gefrorenes Frischplasma	Alle Blutspendedienste in Deutschland	Weitere Erhöhung der Sicherheit von Blutspenden bezüglich HIV
27.08.2001: Aufruf zur Durchführung von Ringversuchen zur NAT-Testung auf HIV-1 und/oder HCV-Genome im Blutspendewesen (In-house Methoden)	Zelluläre Blutkomponenten und gefrorenes Frischplasma	Alle Blutspendedienste in Deutschland	Weitere Erhöhung der Sicherheit von Blutspenden bezüglich HIV und HCV
19.09.2001: Einführung einer Spenden-Stammdokumentation	Frischgefrorenes Humanplasma und zelluläre Human-Blutbestandteile	Alle Blutspendedienste in Deutschland	Erleichterung des Aufwandes für den pharmazeutischen Unternehmer und zur Vereinfachung des Verwaltungsverfahrens bei Anträgen auf Zulassung und bei der Anzeige von Änderungen gemäß § 29 AMG
19.09.2001: Einführung einer Plasma-Stammdokumentation (Plasma-Master-File)	Sera aus menschlichem Blut sowie bei Blutzubereitungen, ausgenommen frischgefrorenes Humanplasma und zelluläre Blutbestandteile	Alle pharmazeutischen Unternehmer, die Arzneimittel in den Verkehr bringen, die Serum aus menschlichem Blut enthalten	Erleichterung des Aufwandes für den pharmazeutischen Unternehmer und zur Vereinfachung des Verwaltungsverfahrens bei Anträgen auf Zulassung und bei der Anzeige von Änderungen gemäß § 29 AMG

Datum der Maßnahme	Betroffene Arzneimittel	Pharmazeutischer Unternehmer	Ursache / Begründung
<p>21.09.2001: Anordnung eines Spenderausschlusses für Spender, die zwischen 1980 und 1996 länger als sechs Monate in UK und Nordirland waren, soweit die Spende nach dem 01.11.2001 gewonnen wurde.</p>	<p>Vollblut, zelluläre Blutkomponenten, gefrorenes Frischplasma, Arzneimittel aus humanem Gewebe und homöopathische Arzneimittel humanen Ursprungs</p>	<p>Alle Blutspendedienste in Deutschland und pharmazeutische Unternehmer, die Arzneimittel aus humanem Gewebe und homöopathische Arzneimittel herstellen (letztere gehören in den Zuständigkeitsbereich des BfArM)</p>	<p>Risikovorsorge zur möglichen Übertragung von vCJK-Erregern</p>



Forschung am Paul-Ehrlich-Institut

Die Forschung des Paul-Ehrlich-Instituts steht in direkter Tradition zum Wirken seines Namensgebers. Bereits gegen Ende des 19. Jahrhunderts wurden im „Institut für Serumforschung und Serumprüfung“ unter Leitung von Paul Ehrlich angewandte Projekte wie die „Wertbestimmung von Antisera“ und grundlagenorientierte Projekte wie die „Theorie der Antikörperbildung“ bearbeitet. Diese Kombination von angewandter und grundlagenorientierter Forschung wurde auch nach dem Umzug nach Frankfurt in das dort 1899 gegründete „Königliche Institut für experimentelle Therapie“, und in dem daraus hervorgegangenen Paul-Ehrlich-Institut fortgeführt. Seit Paul Ehrlichs Wirken sind die Ziele der Forschung grundsätzlich ähnlich geblieben: die Forschung soll dazu beitragen, dass Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit biologischer und biotechnologischer Arzneimitteln gewährleistet und/oder verbessert, dass produktbezogene Prüfverfahren weiterentwickelt, und dass Standardpräparate erstellt und Standardwerte festgelegt werden.

Im Bereich der Verbesserung von Prüfmethode n wurden einige Forschungsaktivitäten des PEI im Berichtszeitraum mit Preisen belohnt. Sowohl 2001 wie auch 2002 wurden Forscher und Forscherinnen des PEI für ihr Engagement im Bereich der Entwicklung von Alternativmethoden zum Tierversuch ausgezeichnet. Im Jahr 2001 erhielt Dr. Marion Krug „für ihre wissenschaftlichen Leistungen bei der Entwicklung von Prüfkriterien zur Unschädlichkeit von Schweineimpfstoffen“ den mit DM 5000 dotierten Tierschutz-Förderpreis der Erna-Graf-Stiftung in Berlin, im Jahr 2002 erhielt Dr. Klaus Cussler mit seinen Kollegen gemeinsam mit Dr. Coenraad Hendriksen vom ‚Rijksinstituut voor Volksgezondheid Milieu en Natur‘ den mit Euro 15.000 dotierten Felix-Wankel-Tierschutz-Forschungspreis. Die Preisträger haben „mit ihren Arbeitsgruppen durch eigene wissenschaftliche Arbeiten wesentliche Voraussetzungen geschaffen, um Änderungen gesetzlich vorgeschriebener Tierversuche bewirken zu können. Diese Gesetzesänderungen haben deutliche tierschutzrelevante Verbesserungen erbracht.“



Im Juli 2002 führten Forschungsarbeiten aus dem Paul-Ehrlich-Institut dann zu einer Änderung in den Prüfvorschriften des Europäischen Arzneibuchs, das vom 1. Juli 2002 an deutlich weniger Tierversuche bei der Prüfung von Impfstoffen forderte. Die entscheidende Initiative für diese Änderung ging auf Arbeiten im Paul-Ehrlich-Institut aus den Jahren 1993 bis 1995 zurück, die das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert hatte.

Die grundlagenorientierten Forschungsschwerpunkte umfassen die Untersuchung der Pathogenese von Prionen- und Viruserkrankungen, die Entwicklung neuer Verfahren für den viralen Gentransfer und die Zelltherapie, und die Untersuchung der Immunbiologie von Allergenen. Ziel dieser Forschungsaktivitäten ist es, neue Erkenntnisse zu den Ursachen von Erkrankungen zu gewinnen und neue Therapiestrategien zu entwickeln. Nur durch eine international anerkannte Forschung kann die Expertise für die Beurteilung und die experimentelle Prüfung von biologischen und biotechnologischen Arzneimitteln beständig erweitert werden. Darüber hinaus trägt die Forschung am Paul-Ehrlich-Institut auch dazu bei, dass eine insgesamt sehr lebendige und offene Atmosphäre des wissenschaftlichen Austausches mit dem In- und Ausland besteht und dass sich Mitarbeiter kontinuierlich auf hohem Niveau fortbilden können. Die Forschung hat somit einen unmittelbaren Anteil daran, dass das Paul-Ehrlich-Institut als Arbeitgeber äußerst attraktiv ist und seine Stellung als Kompetenzzentrum in Europa und in der Welt weiter ausbauen kann. Beispiele für seine Forschungstätigkeit stellt das PEI auf seiner Homepage in der Rubrik 'Forschung' vor (seit 2004: Forschung und Lehre).

Die qualitativ hochwertige Forschungsarbeit der Mitarbeiter des Paul-Ehrlich-Instituts lässt sich nachvollziehen in zahlreiche Publikationen in anerkannten internationalen Journals (siehe dazu die Publikationslisten im Anhang).



Regeln für wissenschaftliches Arbeiten und Handeln am Paul-Ehrlich-Institut

Ende 2002 ist das Forschungskonzept des Paul-Ehrlich-Instituts in Kraft getreten. Nach diesem Konzept umfassen die am PEI bearbeiteten Forschungsinhalte fünf abteilungsübergreifende Schwerpunkte:

- Sicherheit biologischer und biotechnologischer Arzneimittel
- Neue Prüfmethode
- Pathogenese bei Prionenerkrankungen und Virusinfektionen
- Viraler Gentransfer und Zelltherapie
- Immunbiologie von Allergenen

Gemeinsam mit dem Forschungskonzept wurden im Dezember 2002 die „Richtlinien zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten am Paul-Ehrlich-Institut“ in Kraft gesetzt und auf der Website des Instituts veröffentlicht. Damit ist das Institut den „Empfehlungen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft nachgekommen. Ziel der Regeln ist, die Qualität wissenschaftlicher Arbeit zu sichern und wissenschaftliches Fehlverhalten zu verhindern.

Die Richtlinien enthalten genaue Vorschriften über die Protokollierung und Dokumentation des wissenschaftlichen Vorgehens und der Ergebnisse. Die Arbeitsgruppe Forschung - als ein zentrales Instrument der Forschungsstruktur - wird z.B. durch Themen spezifische Evaluierung von Forschungsarbeiten zur Qualitätssicherung in der Forschung beitragen.

Als Vertrauensperson bei Verdacht auf wissenschaftliches Fehlverhalten wurde ein externer Hochschullehrer von der Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt benannt. In Problemfällen können sich alle Mitarbeiter an diese Vertrauensperson wenden. Wissenschaftliches Fehlverhalten kann dienstrechtliche, zivilrechtliche und auch strafrechtliche Konsequenzen nach sich ziehen. Allerdings gaben hohe Qualität und Transparenz der Forschung am PEI bisher keinen Anlass, wissenschaftliches Fehlverhalten zu vermuten.



Berichte von Wissenschaftlichen Symposien im Paul-Ehrlich-Institut

"Advances in Transfusion Safety"

Langen, 7.- 8. Juni 2001

Organisatoren: Prof. Dr. Rainer Seitz, J. Tinker , J. Petricciani .

Sprecher (Reihenfolge gemäß Programm):

W. Dzik, G. Rebibo, W. G. van Aken, R. Kurth, P. Minor, E. Seifried, T. Tomono, S. Stramer, J.-P. Allain, M. Blajchman, T. Montag-Lessing, M. Brecher, R. Knight, N. Hunter, F. Montrasio, D. Asher, H. Baron, G. Andreu, A. Farrugia, H. Willkommen, S. C. Meuer, G. Sher, H. Garritsen, R. Storb

Moderatoren (Reihenfolge gemäß Programm):

B. Kubanek, P. R. Ganz, R. Seitz, J. Petricciani, M. Nübling, G. Vyas, G. Bein, G. Andreu, J. Löwer, J.-H. Trouvin, P. Kühnl, P. Rebull, R. Burger, W. Dzik, D. Hölzer, J. Epstein

Das wissenschaftliche Symposium unter der Schirmherrschaft der Bundesministerin für Gesundheit, Ulla Schmidt, veranstaltet vom Paul-Ehrlich-Institut (PEI), der International Association for Biologicals (IABs) und der Royal Society of Medicine (RSM), brachte rund 180 Teilnehmer aus vier Kontinenten im PEI zusammen. Das wissenschaftliche Programm¹ umfasste acht Sitzungen mit Vorträgen, sowie Posterpräsentationen.

Einige wichtige Ergebnisse und Erkenntnisse der Konferenz waren:

- Eine „Transfusion“ sollte nicht als ein medizinisches Produkt, sondern als ein komplexer Prozess von der Spende bis zur Anwendung aufgefasst werden.
- Die Risiken sollten aus der Perspektive der Patienten gesehen werden, nicht nur vom Produkt her.

¹ Die Abstracts der Tagung sind erschienen in der Zeitschrift *Infusionstherapie und Transfusionsmedizin*, 28:228-247;2001. Die Manuskripte der Vorträge sind erschienen in [Band 108 der Reihe „DEVELOPMENTS IN BIOLOGICAL STANDARDIZATION“](#) im Karger-Verlag.



Die Forderung nach einer Qualitätssicherung auch in der Anwendung von Blutprodukten wurde in Deutschland bereits durch das Transfusionsgesetz aufgegriffen. Ein wesentlicher Schritt ist die Einführung von Systemen zur Hämovigilanz, d.h. Sammlung und Auswertung von Daten zu Gewinnung und Herstellung von Blutprodukten, über ihre Anwendung (Verbrauch) und unerwünschte Wirkungen. Man wird weiterhin die epidemiologische Entwicklung von 'alten' und 'neuen' Erregern im Auge behalten.

In Bezug auf die Transfusionsmedizin konnte das Problem der Übertragung von behüllten Viren zufrieden stellend gelöst werden, wobei die Nukleinsäureamplifikationstechniken (NAT) das ohnehin bereits sehr geringe Risiko weiter reduzieren. In Deutschland wurden seit Einführung der NAT bereits zum 01.04.1999 keine HCV-Übertragungen mit getesteten Blutkomponenten mehr beobachtet, allerdings sind die Kosten hoch. Häufig unterschätzt wird die Gefahr der Verunreinigung von Blutkomponenten durch Bakterien. Es wurde geschätzt, dass solche Kontaminationen zum Tod von ca. einem von 200.000 Empfängern von Thrombozytenkonzentraten führen. In Deutschland arbeiten inzwischen alle Blutspendedienste nach einem Leitfaden 'Mindestanforderungen für die Sterilitätstestung', der vom Paul-Ehrlich-Institut, dem Arbeitskreis Blut am Robert Koch Institut und der Bundesärztekammer gemeinsam erarbeitet wurde (verfügbar als pdf-Datei auf der PEI-Homepage unter: <http://www.pei.de/zulass/sterimin.pdf>). Eine Studie nach der Einführung des Leitfadens ergab einen niedrigen Anteil bakteriell verunreinigter Blutkomponenten.

Breiten Raum nahm auch die Frage ein, ob ein Risiko der Übertragung von Prionen durch Blut und Blutprodukte real oder nur theoretisch besteht. Mit großem Nachdruck werden Weiterentwicklung und Forschung bei den diagnostischen Testmethoden und bei der Abreicherung von Prionen aus Plasmaprodukten betrieben. Weitere wichtige Entwicklungen betreffen die Techniken zur Inaktivierung von Krankheitserregern in Blutkomponenten. Die Leukozytendepletion, deren Einführung in Deutschland durch das Paul-Ehrlich-Institut zum 01.10.2001 verbindlich angeordnet wurde, war Gegenstand einer „Pro und Contra“ Sitzung.

Die Tagung fand sowohl hinsichtlich des wissenschaftlichen Gehalts, als auch des Ablaufs und des „atmosphärischen Rahmens“ im PEI eine sehr positive Resonanz. Die Reihe wurde mit der 3. Tagung zur Transfusionssicherheit in Bethesda (Organisator Jay Epstein, FDA) im Juni 2003 fortgesetzt.



"Optimal Use of Intravenous Immunoglobulins"

Langen, 23. und 24. November 2001

Organisatoren: Dr. J. Kerr, Dr. G. Schäffner

Sprecher (Reihenfolge gemäß Programm):

Prof. M. Kazatchkine, Dr. F. Zipp, Dr. M. Haase, Dr. J. Kerr, Dr. G. Schäffner, Prof. R. Seitz, Dr. L. Grell, Prof. J. Haas, Prof. O. Hommes, Prof. P. Gajdos, Prof. M. Vermeulen, Prof. W. Ludwig, Prof. D. Pongratz, Prof. F. Hiepe, Dr. K. Saalbach, Prof. K. Werdan, Prof. K. Reinhart, Prof. R. Schmidt, Prof. L. Guillevin,

Moderatoren (Reihenfolge gemäß Programm):

Sir C. Mallaby, Prof. H. Hartung, Prof. N. Frickhofen, Dr. H. Chapel, Prof. S. Meuer, Dr. F. Rossi,

Europäische Experten nahmen Stellung zum Thema der optimalen Anwendung von intravenös zu verabreichenden Immunglobulinen (IVIG), wobei Wirkmechanismen, Produktsicherheit, Zulassungskriterien und klinische Richtlinien erörtert wurden. Als Schwerpunkt wurden die etablierten Indikationen dem 'Off-Label-Use' (Anwendung außerhalb der zugelassenen Indikation) gegenüber gestellt.

Ein wesentliches Ergebnis der Tagung war die Feststellung, dass bei den sogenannten etablierten Indikationen Überarbeitungsbedarf besteht, um die Empfehlungen zur Anwendung von Immunglobulinen an den aktuellen Stand des Wissens anzupassen. Dies betrifft insbesondere die Bereiche, in denen die antivirale Therapie in den letzten zehn Jahren rapide Fortschritte gemacht hat. Andererseits konnten auf der Konferenz keine überzeugenden Daten vorgestellt werden, um neue Indikationen für die Therapie mit IVIG auszusprechen.

Zur Anwendung der Immunglobuline bei selteneren neurologischen und anderen raren Erkrankungen (CIDP - Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy, Myasthenia gravis, Parvovirus B19-induzierte Pure Red Cell Aplasia, Myopathien und Vaskulitiden) liegt noch keine Zulassung vor. Daher wurde diskutiert, auf welcher Grundlage seltene Erkrankungen in die Zulassung aufgenommen werden können.



Die Diskussion bestätigte, dass intravenöse Immunglobuline die Arzneimittel mit dem höchsten Anteil an 'Off-Label-Verschreibungen sind, wobei die Multiple Sklerose (MS), unabhängig von ihrem Manifestationstyp, die Hauptindikation darstellt. Positive, aber nicht ausreichende Ergebnisse zur Wirksamkeit der Therapie mit IVIG liegen für die schubförmige MS (relapsing remitting) vor. IVIGs werden insbesondere dann angewendet, wenn andere Medikamente nicht wirken oder kontraindiziert sind. Eine kürzlich abgeschlossene Studie zur Anwendung von IVIGs in sekundär-progressiver MS zeigte, dass das Fortschreiten der Erkrankung durch IVIGs nicht gebremst wird.

Die Behandlung der Blutvergiftung (Sepsis) mit Immunglobulinen wurde kritisch beleuchtet und eine Reanalyse der Cochrane Studie vorgenommen. Die Cochrane Studie selbst war eine Metaanalyse von 23 Studien zur Behandlung von Sepsis mit mono- (mAb) und polyklonalen Antikörpern (IVIG). Monoklonale Antikörper zeigten in der Metaanalyse keinen deutlichen Nutzen. Eine Reanalyse der Daten von IVIG-Behandlungen zeigt, dass die Aufnahme der Sepsis in die Liste der anerkannten Indikationen der Immunglobuline nicht begründet ist. Auch die jüngst abgeschlossene, prospektive, placebo-kontrollierte SBITS-Studie (score-based immunoglobulin therapy in sepsis) in 653 Patienten konnte keine höhere Überlebensrate für Patienten unter IVIG-Anwendung belegen. Die Komplexität des Krankheitsbildes sowie die besonderen Charakteristiken klinischer Studien bei Sepsis lassen auch in Zukunft die Hoffnung auf 'magic bullets' gering erscheinen.

Im Ergebnis waren sich alle Beteiligten einig, dass es einer kritische Betrachtung, sowohl der zugelassenen, als auch der 'Off-Label' Indikationen, bedarf. Voraussetzung hierfür ist, dass ein Konsensus über anerkannte Indikationen erreicht und Überlegungen angestrebt werden, eine konzertierte Darstellung klinischer Erfahrungen zu schaffen. Die damit begonnene Initiative müsste durch Beteiligung der medizinischen Fachgesellschaften, von Patientengruppen, der Industrie, der Krankenversicherer und Zulassungsbehörden sowie durch die Planung weiterer klinischer Studien fortgeführt werden.



10th International Paul-Ehrlich-Seminar: Regulatory Control and Standardization of Allergenic Extracts

Lübeck, 2. bis 5. Oktober 2002

Organisatoren: Prof. Dr. Stefan Vieths; Dr. Wolf-Meinhard Becker

Sprecher (Reihenfolge gemäß Programm):

Wolf-Meinhard Becker, Klaus Cichutek, Ernst Th. Rietschel, Albert M. Kroon, Robert E. Esch, Ronald Rabin, Jay Slater, Louis Champion, Oliver Cromwell, Carmen Garcia Carbonell, Brigitte Kristensen, Henning Lowenstein, Ronald van Ree, Andreas Hoffmann, S. Kaul, B. Kastner, D. Lüttkopf, G. Hölz, S. Vieths, Jaap Akkerdaas, Lars K. Poulsen, Monika Raulf-Heimsoth, Hans-Jorgen Malling, Giovanni Passalacqua, Mark Larche, Lars Jacobsen, Ebba Florin-Robertsson, Michael D. Spangfort, Oliver Cromwell, Jonas Lidholm, Arnd Petersen, Heimo Breiteneder, Ute Lepp, Barbara Ballmer-Weber, Paolo Colombo, Martin Chapman, Cezmi A. Akdis, Claus Bachert, Rudolf Valenta, Hugh Sampson, Irwin Ziment, Ronald van Ree, Maria Yazdanbakhsh, Ulrich Wahn, Mark Larche, Josef Thalhamer, Jörg Schneider, Peter S. Creticos, Alain de Weck, Stefan Vieths

Moderatoren (Reihenfolge gemäß Programm):

Samuel B. Lehrer, Oliver Cromwell, Albert M. Kroon, Martin Chapman, Stefan Vieths, Kurt Blaser, Hans-Jorgen Malling, Dietrich Kraft, Stefan Vieths, Rudolf Valenta, Fatima Ferreira, Alain de Weck, Wolf-Meinhard Becker

Vom 02. – 05.10.2002 fand unter dem Titel „Regulatory Control and Standardization of Allergenic Extracts“ das 10. Internationale Paul-Ehrlich-Seminar in Lübeck statt. Es wurde diesmal gemeinsam vom Forschungszentrum Borstel und der Abteilung Allergologie des Paul-Ehrlich-Instituts organisiert. Vor fast 170 Teilnehmern – ein neuer Rekord – wurde die Konferenz nach Grußadressen des Vizepräsidenten des Paul-Ehrlich-Instituts, Prof. Klaus Cichutek, und des geschäftsführenden Direktors des Forschungszentrums Borstel, Prof. Ernst Rietschel, von Dr. Wolf-Meinhard Becker, dem



Leiter der Laborgruppe Biochemische und Molekulare Allergologie des Forschungszentrums Borstel, eröffnet.

Am ersten Tag wurden unter reger Beteiligung der Vertreter der FDA (Food and Drug Administration, USA) Aspekte der Zulassung und Standardisierung von Allergenen zwischen Behörden, Herstellern und Wissenschaftlern diskutiert. Der zweite Kongresstag war rekombinanten und natürlichen Allergenmolekülen sowie neuen Ansätzen der spezifischen Immuntherapie der Allergie gewidmet. Am dritten Tag der Konferenz wurden weitere innovative Ansätze, z.B. die Kombination von Anti-IgE-Therapie mit spezifischer Immuntherapie, der Einsatz der DNA-Vakzinierung bei allergischen Erkrankungen und die spezifische Immuntherapie mit Konjugaten aus immunstimulatorischen DNA-Sequenzen und gereinigten Allergenen vorgestellt. Der Abschlussvortrag von Prof. Alain de Weck (Schweiz) behandelte die Geschichte und Zukunft der Allergenstandardisierung und die spezielle Rolle, die das Paul-Ehrlich-Seminar dabei eingenommen hat und heute noch einnimmt. Abschließend würdigte Prof. de Weck die Rolle von Prof. Dieter Hausteil, der die Abteilung Allergologie des Paul-Ehrlich-Instituts bis Mitte 2002 geleitet hatte, als „bridge builder“ zwischen Behörden, Wissenschaft und pharmazeutischen Unternehmen. Das Seminar fand in einer ausgesprochen konstruktiven Atmosphäre statt und wurde damit wieder einmal seiner Funktion als Diskussionsforum für alle an der Herstellung, Zulassung, Anwendung und Weiterentwicklung von Allergenprodukten Beteiligten gerecht. Das nächste Internationale Paul-Ehrlich-Seminar wird 2005 stattfinden.



Wichtige Veränderungen der PEI-Homepage im Berichtszeitraum

In den Jahre 2001 und 2002 wurde das Informationsangebot der PEI-Homepage kontinuierlich ausgebaut. Von besonderem Interesse war im Jahr 2001 eine neue Rubrik mit Informationen zur BSE-Sicherheit von Arzneimitteln, insbesondere solchen aus dem Zuständigkeitsbereich des Paul-Ehrlich-Instituts, die seit Januar angeboten wurde. In Form von Fragen und Antworten bietet diese Rubrik umfangreiche Informationen, die sich mit der BSE-Sicherheit von Impfstoffen, Sera, Allergenprodukten und Arzneimitteln aus Blut beschäftigen. Die Tatsache, dass die Besucherzahlen auf der PEI-Homepage sich von Dezember 2000 (ca. 80.000) auf Januar 2001 nahezu verdoppelten (149.000) und sich von da an auf diesem Niveau gehalten haben, zeigt, wie sehr entsprechende Informationen in der Bevölkerung nachgefragt werden. In den ersten drei Monaten des Jahres 2001 waren die BSE-Seiten dann auch diejenigen mit den häufigsten Anfragen.

Anteil an dem enormen Anstieg von Zugriffen hatte mit Sicherheit auch der erste Bericht über Herstellung und Verbrauch von Blut und Blutkomponenten gemäß §21 Transfusionsgesetz (TfG), der ebenfalls im Januar 2001 auf der PEI-Homepage angeboten werden konnte.

Für das Institut sehr wichtig ist die Tatsache, dass seine Leitprinzipien seit Mai 2001 auf der Homepage zur Verfügung stehen und dass damit die Öffentlichkeit die Möglichkeit hat, sich direkt darüber zu informieren, wo das PEI seine Aufgaben sieht, welche Ziele es sich für seine Arbeit gesetzt hat und wie es diese Ziele erreichen und umsetzen will. Die Leitprinzipien können, wie jeder wichtige Text auf der PEI-Homepage, als pdf-Datei herunter geladen werden:

<http://www.pei.de/downloads/leitprinzipien.pdf>

Ausgebaut wurde im Berichtszeitraum auch das Angebot für Fachkreise (Ärzte und Apotheker), die über die PEI-Homepage beispielsweise sehr schnell und umfassend über Maßnahmen der Arzneimittelsicherheit (beispielsweise Änderungen der Fachinformation oder des Zulassungsstatus bei einem Präparat) informiert werden können . Zudem bietet das PEI in dieser Rubrik Stellungnahmen und Übersichtsartikel



zu viel diskutierten Fragen wie beispielsweise „Therapie der Multiplen Sklerose mit Immunglobulinen“, „Hepatitis-B-Impfung und Multiple Sklerose“, „Impfungen und Autismus bzw. Diabetes mellitus“. Schließlich bietet das PEI seit 2001 die Formulare zur Meldung von Verdachtsfällen auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen zusammen mit umfangreichen Informationen zu diesem Thema über seine Homepage an. Auch dieses Angebot wurde von Anfang an intensiv genutzt, wie die Zahlen in entsprechenden Monaten zeigen.

Die Rubrik mit Informationen für Pharmazeutische Unternehmer/Antragsteller wurde im Berichtszeitraum insbesondere für den Bereich der Arzneimittel aus Blut stark erweitert. Zahlreiche Formulare, Muster und Hilfestellungen für die Antragstellung wurden von den Fachgebieten der Abteilung Hämatologie und Transfusionsmedizin erarbeitet und werden von den Antragstellern gern und häufig genutzt. Hervorzuheben sind dabei auch die Informationen zur Meldung nach §21 TfG, die immer weiter ausgebaut werden und die Meldepflichtigen mit wichtigen Informationen und Mustertabellen zur Meldung versorgen. Seit Februar 2002 besteht zudem die Möglichkeit der Online-Meldung.

Nach wie vor bietet die PEI-Homepage sämtliche amtlichen Bekanntmachungen des Paul-Ehrlich-Instituts, die im Bundesanzeiger erscheinen, als Online-Version und sofern es sich um längere Texte handelt, auch in einer Version zum Herunterladen als pdf-Datei. Dieser Service wird ebenso wie die Übersicht über wissenschaftliche Kolloquien, die im Institut gehalten wurden, gern und häufig genutzt. Eine Liste aller Kolloquien der Jahre 2001 bzw. 2002 findet sich als pdf-Datei unter den folgenden Adressen:

2001: <http://www.pei.de/kolloq01/kolges2001.pdf>

2002: <http://www.pei.de/kolloq02/kolges2002.pdf>

Die auffälligste Änderung aus dem Berichtszeitraum betrifft das Layout und die Navigation auf der PEI-Homepage.



Seit 15. November 2002 präsentiert sich die PEI-Homepage in einer übersichtlicheren und bedienerfreundlichen Frame-Version mit einem Layout, das sich insbesondere durch eine Navigationsleiste im linken Fenster von der vorherigen Version unterscheidet. Die bekannte Struktur der PEI-Homepage blieb dabei jedoch erhalten so dass Bookmarks, die von den Nutzern möglicherweise eingerichtet wurden, Ihre Gültigkeit behalten haben. Die entsprechenden Seiten werden allerdings außerhalb des Homepage-Frames angezeigt.

Die Navigationsleiste bietet direkten Zugriff auf die wichtigsten Angebote des PEI, u.a. die Aktualisierungsseite, die Rubrik ‚Forschung und Lehre‘, Informationen zum ‚PEI und seinen Aufgaben‘ oder den Servicebereich und wendet sich gezielt an bestimmte Nutzergruppen wie beispielsweise Ärzte/Apotheker, Veterinärmediziner, Pharmazeutische Unternehmer. Auch die Stellenangebote des PEI sind über die Navigationsleiste direkt zu erreichen. Im Servicebereich finden sich u.a. Links zu den wissenschaftlichen Publikationen des PEI, zu den Kolloquiumsterminen, zu der Rubrik mit Gesetzen und Verordnungen, zu den Listen zugelassener Präparate und zu umfangreichen Linklisten.

Tabellenteil

Übersicht Zulassungen, Chargenfreigaben, Verlängerungen, Inspektionen

Amtshandlungen des Paul-Ehrlich-Instituts in den Jahren 2001 und 2002

Amtshandlung	Anzahl 2001	Anzahl 2002
Erteilung einer Zulassung gemäß § 25 AMG	449	191
Verlängerung einer Zulassung gemäß § 105 Abs. 3 AMG (Nachzulassung)	85	16
Erteilung einer Zulassung durch die europäische Kommission im Rahmen eines zentralisierten Zulassungsverfahrens	2	0
Befristetes Ruhen einer Zulassung gemäß § 30 Abs.1 Satz 4 AMG in Verbindung mit Abs. 2 Satz 2 AMG	12	0
Befristetes Ruhen einer Zulassung gemäß § 30 Abs.2 Nr. 2 AMG	0	8
Widerruf einer Zulassung gemäß § 30 Abs. 1 in Verbindung mit § 25 Abs. 2 Nr. 5 AMG	1	0
Widerruf einer Zulassung gemäß § 30 Abs. 2 Nr. 2 AMG	0	444
Rücknahme einer Zulassung gemäß § 48 Abs. 1 Satz 2 VwVfG	0	1

Amtshandlung	Anzahl 2001	Anzahl 2002
Chargenprüfung von Diagnostika (Anzahl freigegebene Chargen)	3216	1990
Chargenprüfung von Humanarzneimitteln (Anzahl freigegebene Chargen)	4027	3395
Widerruf einer Chargenfreigabe gemäß § 32 Abs. 5 AMG (Anzahl betroffener Chargen)	56	22
Rücknahme von Chargenfreigaben gemäß § 32 Abs.5 AMG (Anzahl betroffener Chargen)	11	3
Rücknahme von Chargenzertifikaten	0	2
Erteilung einer Zulassung gemäß § 16 Tierimpfstoff-Verordnung	18	26
Erteilung einer Zulassung gemäß § 41 Tierimpfstoff-Verordnung	6	0
Chargenprüfung von Veterinärarzneimitteln (Anzahl freigegebene Chargen)	1326	1514
Widerruf von Chargenfreigaben gemäß §§ 23 und 16 Abs. 3 Nr. 1e Tierimpfstoff-Verordnung i.V.m. § 49 Abs. 2 Nr. 3 VwVfG	0	10
Rücknahme einer Chargenfreigabe gemäß § 48 Abs. 1 VwVfG i.V.m. §§ 23 und 16 Abs. 3 Nr. 1e Tierimpfstoff-Verordnung	1	1



**Auflistung der durch Mitarbeiter des PEI durchgeführten
Inspektionen in den Jahren 2001 und 2002**

	Anzahl Inspektionen 2001	Anzahl Inspektionen 2002
Erteilung einer Herstellungserlaubnis nach §13 AMG	42	52
Routineinspektionen nach §64 AMG	74	63
Zulassungsbezogene Inspektionen nach §25 Abs. (5,8) AMG	3	7
Erteilung eines Zertifikates zur Einfuhr aus Drittstaaten nach §72,72a AMG	70	83
Inspektionen im Auftrag der EMEA	13	8



Zahlen zum Haushalt

Daten zum Haushalt 2001

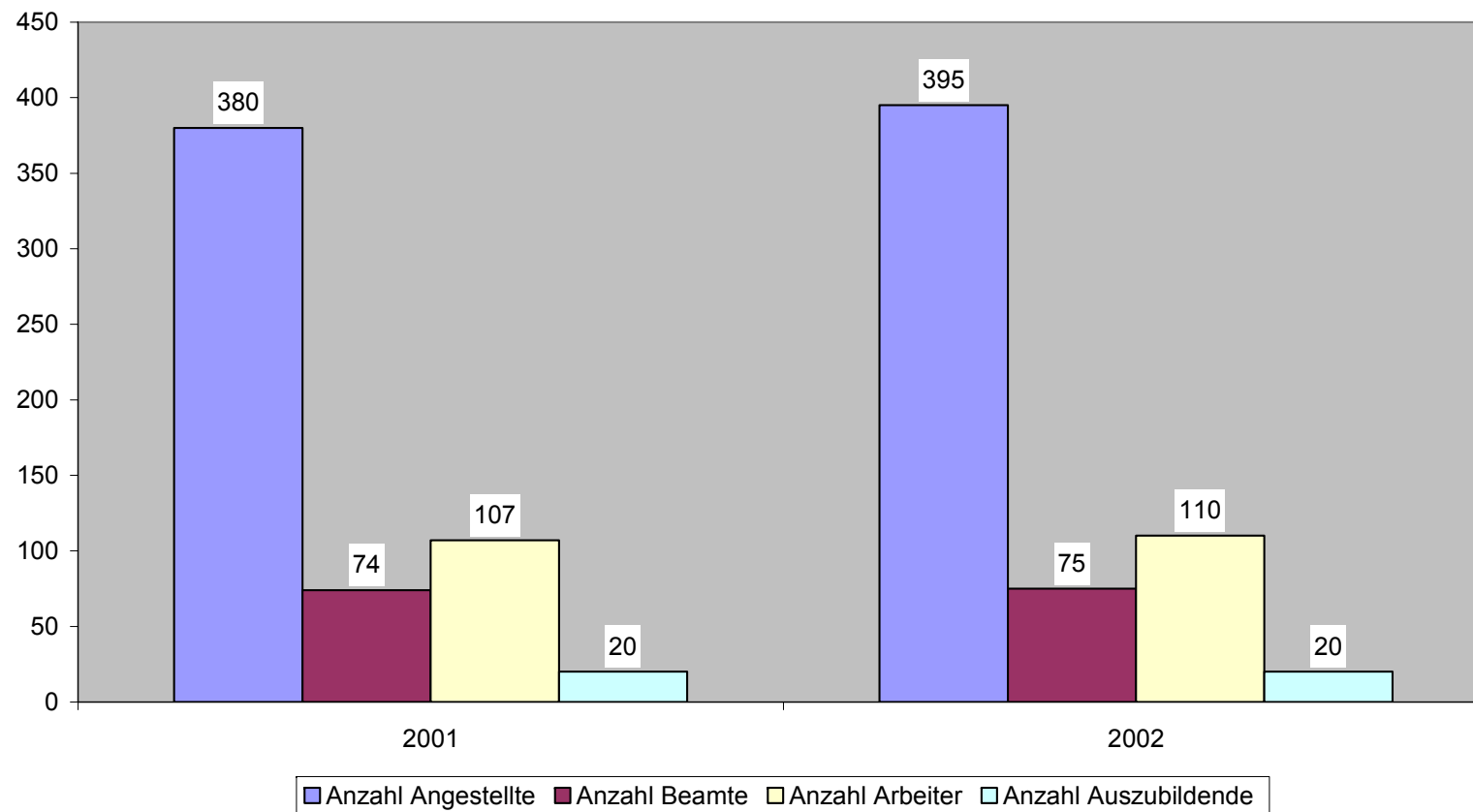
Haushaltsumsatz 2001 gesamt	37.496.102,- €	73.336.000,- DM
1.a) UPL 2001	838.906,- €	1.640.757,- DM
Einnahmen aus Drittmitteln 2001	2.037.866,- €	3.985.720,- DM
Einnahmen aus Amtsaufgaben	10.638.450,- €	20.806.999,- DM
Personalausgaben 2001	20.104.687,- €	39.321.349,- DM
Sachausgaben 2001	11.928.244,- €	23.329.617,- DM
Investitionen mit Bau 2001	5.809.608,- €	11.362.606,- DM

Daten zum Haushalt 2002

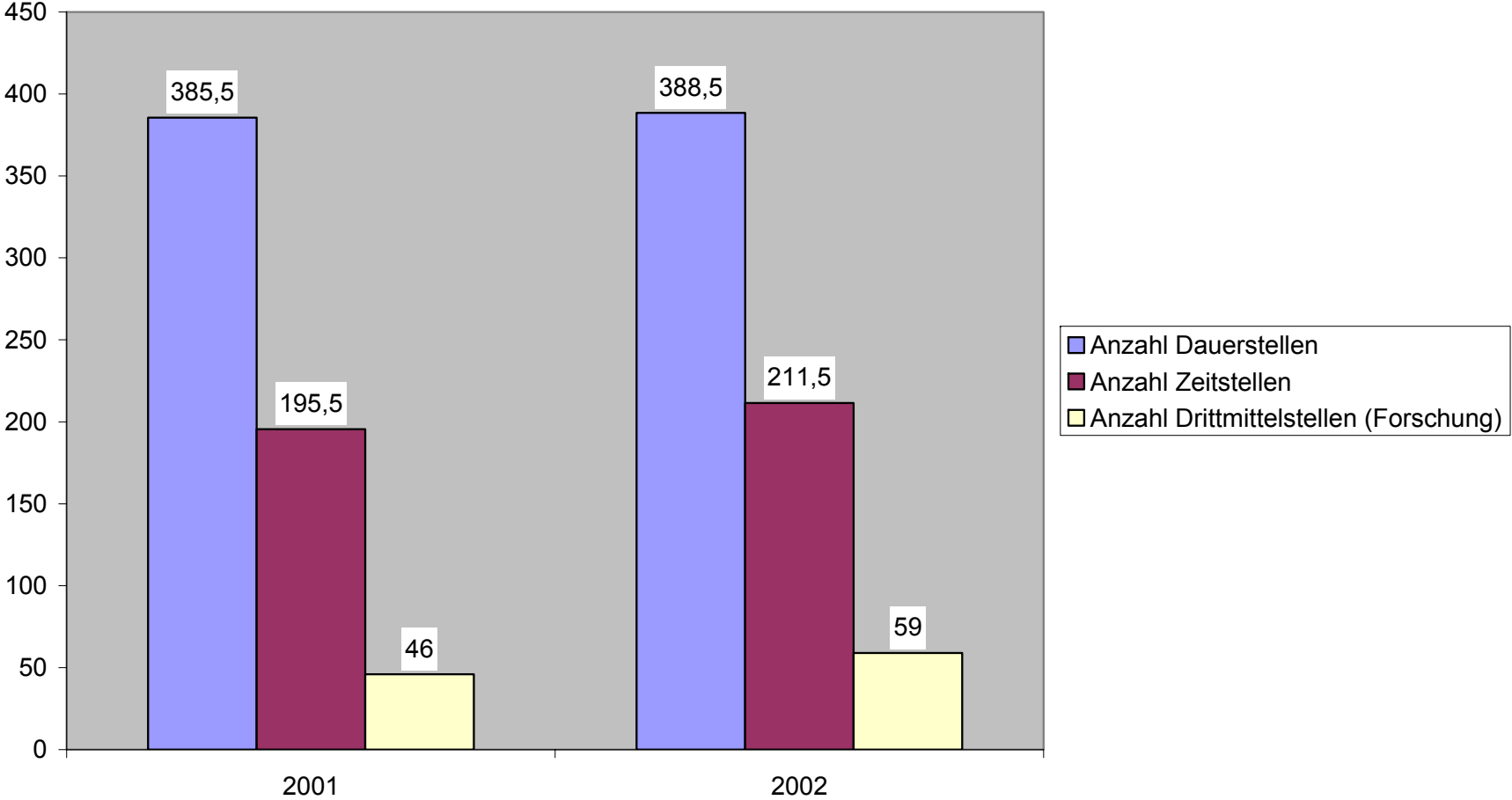
Jahresetat 2002 gesamt	37.486.000,- €
Einnahmen aus Drittmitteln 2002	1.871.254,- €
Einnahmen aus Amtsaufgaben 2002	12.866.806,- €
Personalausgaben 2002	22.968.220,- €
Sachausgaben 2002	13.959.881,- €
Investitionen mit Bau 2002	4.831.119,- €

Entwicklung des Personalbestandes

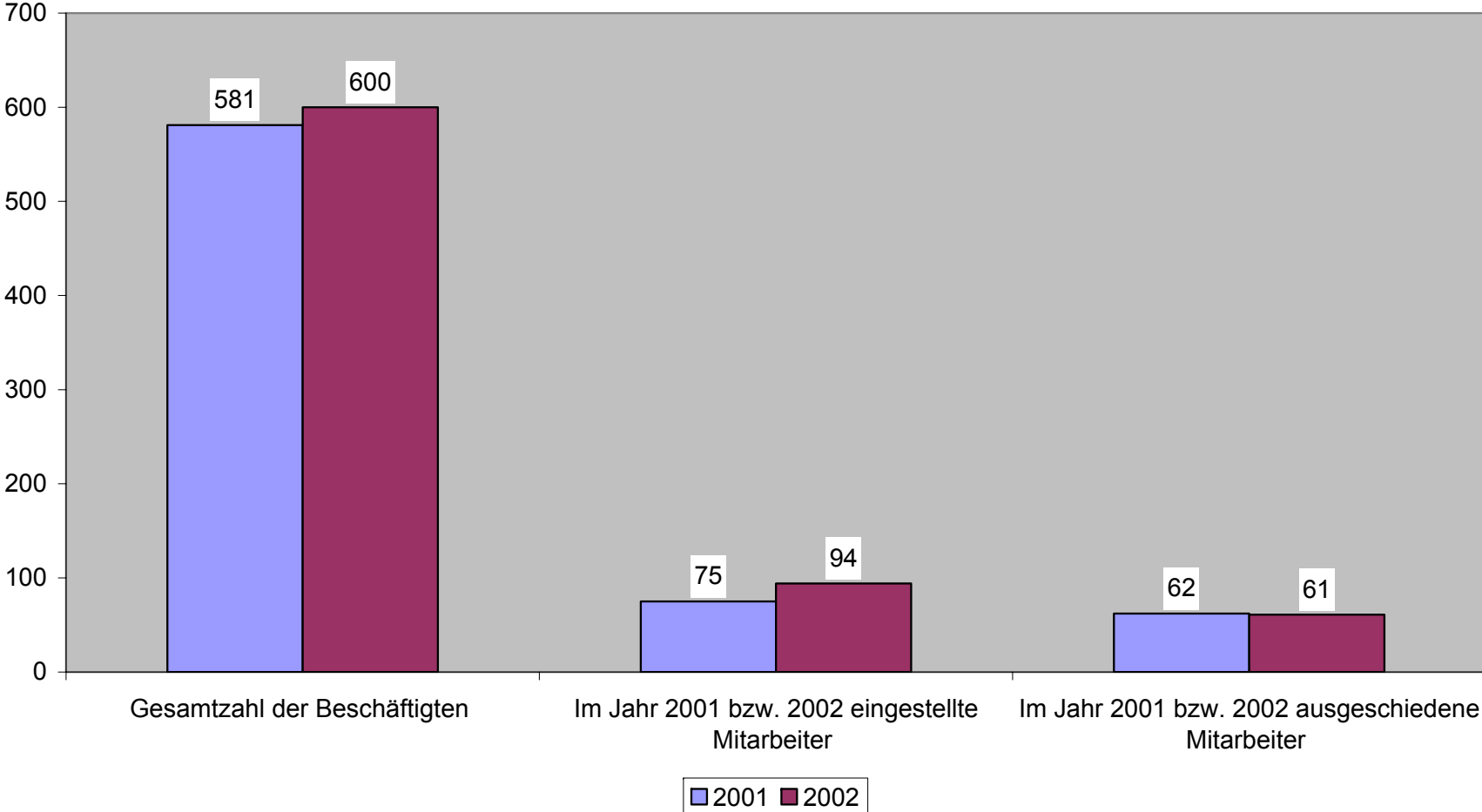
Verteilung auf Statusgruppen in den Jahren 2001 und 2002



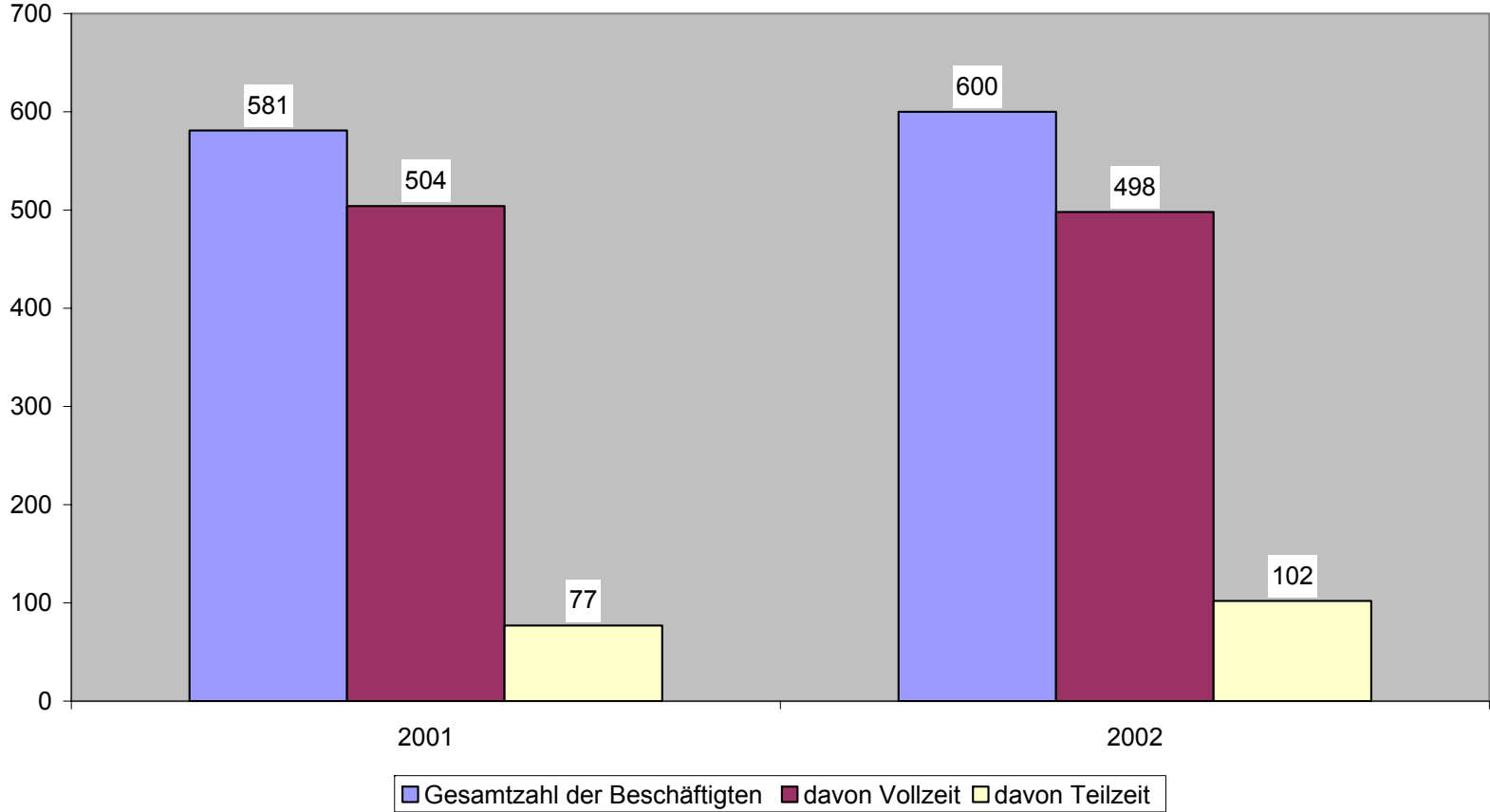
Art der Stellen in den Jahren 2001 und 2002



Personalfluktuaton 2001 und 2002



Vollzeit und Teilzeit



Rapportagen / Co-Rapportagen

Im Jahr 2001 hat das Paul-Ehrlich-Institut eine Rapportage und drei Co-Rapportagen für Produkte aus seinem Zuständigkeitsbereich bei der EMEA einwerben können, im Jahr 2002 waren es drei Rapportagen und eine Co-Rapportage:

Rapportagen

Jahr	Produktgruppe	EMEA-Verfahrensnr.	Rapporteur	Co-Rapporteur
2001	Tumorimpfstoff * ² (aus Mykobakterien)	EMEA/H/9500/01	Dr. Haase (DE)	Dr. van Bronswijk (NL)
2002	Fibrinkleber * ¹	EMEA/H/C/505	Dr. Haase (DE)	Dr. Nicholson (UK)
2002	Extrakorporaler Endotoxin-Adsorber	EMEA/H/MD/506	Dr. Haase (DE)	Dr. Abadie (FR)
2002	Rek. Gerinnungsfaktorpräparat	EMEA/H/C/520	Dr. Haase (DE)	Dr. van Bronswijk (NL)

*² Part B Status, Produkt wurde zurückgezogen

*¹ Part B Status

Co-Rapportagen

Jahr	Produktgruppe	EMEA-Verfahrensnr.	Co-Rapporteur	Rapporteur
2001	Impfstoff mit rekombinanter Hepatitis-B-Komponente	EMEA/H/C/093	Dr. Haase (DE)	De Greef (BE)
2001	Monoklonaler Antikörper	EMEA/H/C/041	Dr. Haase (DE)	Dr. Rotblat (UK)
2001	aktiviertes Protein C, rek.	EMEA/H/C/396	Dr. Haase (DE)	De Greef (BE)
2002	Choleraimpfstoff (oral)	EMEA/H/C/476	Dr. Haase (DE)	Dr. Nilsson (SE)

Scientific Advice

Scientific Advice in den Jahren 2001 und 2002

Im Rahmen des zentralisierten Zulassungsverfahrens bei der europäischen Arzneimittelagentur EMEA besteht für die Antragsteller die Möglichkeit, sich bei wissenschaftlichen Fragestellungen im Zusammenhang mit dem Zulassungsantrag beraten zu lassen. Dies soll das Verfahren insgesamt beschleunigen und effektiver gestalten.

Der Vertreter des Paul-Ehrlich-Instituts im Ausschuss für Humanarzneimittel war im Jahr 2001 in sieben Fällen mit der Koordination beauftragt, davon in drei Fällen als hauptverantwortlicher Koordinator.

Im Jahr 2002 war er in vier Fällen mit der Koordination beauftragt, davon in einem Fall als hauptverantwortlicher Koordinator.

Jahr	Produktgruppe	EMEA-Verfahrensnr.:	Adoption date	Koordinatoren
2001	Kombinationsimpfstoff	EMEA/H/SA/226/1/ 2000/I	25.01.2001	Dr. Bresseur/ Dr. Haase
2001	Monoklonaler Antikörper	EMEA/H/SA/213/1/ 2000/II	01.03.2001	Dr. Haase / Dr. Abadie
2001	gentechnisch erzeugter HIV-Impfstoff	EMEA/H/SA/238/1/ 2001/I	27.06.2001	Dr. Haase / Dr. Jonsson
2001	Protein-C-Präparat	EMEA/H/SA/152/2/ 2001/II	26.07.2001	Dr. Haase / Dr. Lewis
2001	Gerinnungsfaktorpräparat	EMEA/H/SA/293/1/ 2001/II	18.10.2001	Dr. Abadie/ Dr. Haase
2001	Gerinnungsfaktorpräparat	EMEA/H/SA/293/2/ 2001/III	18.10.2001	Dr. Abadie/ Dr. Haase



Jahr	Produktgruppe	EMA-Verfahrensnr.:	Adoption date	Koordinatoren
2001	Gerinnungsfaktor- präparat	EMA/H/SA/ 293/3/2001/II	15.11.2001	Dr. Abadie/ Dr. Haase
2002	Tumorimpfstoff	EMA/H/SA/335/1/ 2002/III	21.03.2002	Dr. Haase / Dr. Nicholson
2002	Monoklonaler Antikörper	EMA/H/SA/348/1/ 2002/II	25.07.2002	Dr. Lyons/ Dr. Schäffner
2002	Protein-C-Präparat	EMA/H/SA/152/FU/1/20 02/II	25.07.2002	Dr. Abadie/ Dr. Schäffner
2002	Monoklonaler Antikörper	EMA/H/SA/367/1/ 2002/PA	21.11.2002	Dr. Ersboll/ Dr. Schäffner

Forschungsprojekte

In den Jahren 2001 und 2002 laufende Forschungsprojekte im PEI

Zuwendungsgeber	Thema	Laufzeit
BMBF	Entwicklung sicherer CD4-spezifischer retroviraler Vektoren für die Gentherapie des Immunschwäche-Syndroms AIDS	01.08.98 - 31.07.02
BMBF	Aufbau eines in-vitro-Tests zur Erfassung anaphylaktischer Hautreaktionen als Ersatz der entsprechenden Tierversuche	01.04.99 - 31.08.02
BMBF	Ersatz der in-vivo Vermehrung von Toxoplasma gondii bei der Herstellung von Parasitenproteinen durch die gentechnische Produktion diagnostisch relevanter Antigene	01.08.99 - 31.12.02
BMBF	Serologische Methoden zum Ersatz von Infektionsversuchen an Kälbern und Ferkeln bei der Wirksamkeitsprüfung von Colibacillosis-Mutterimpfstoffen	01.08.99 - 31.12.02
BMBF	Entwicklung einer in-vitro-Methode zur Bestimmung der Tetanus-Toxizität	01.08.99 - 31.05.03
BMBF	Etablierung von in-vitro-Modellen zur Reduktion des allergenen Potentials pflanzlicher Lebensmittel am Beispiel der pollenassozierten Nahrungsmittelallergie	01.03.00 - 28.02.03

Zuwendungsgeber	Thema	Laufzeit
BMBF	Entwicklung u. Validierung prädiktiver Methoden zur Bewertung der potentiellen Allergenität von Lebensmitteln unter besonderer Berücksichtigung neuartiger Lebensmittel	01.08.00 - 31.07.03
BMBF	Ersatz des Pyrogentests am Kaninchen durch einen Vollblut-Test	01.10.00 - 30.09.03
BMBF	"Validierung serologischer Wirksamkeitsprüfungen für Clostridien-Impfstoffe ad us. vet."	01.07.01 - 30.06.04
BMG	Xenotransplantation und Retroviren: Prüfung und Verbesserung der Sicherheit retroviraler Vektoren	01.10.97 - 31.01.03
BMG	Untersuchung zur Problematik individuell hergestellter Allergenextraktmischungen aus industriell vorgefertigten Bulks	15.10.98 - 14.04.02
BMG	Entwicklung von Standards für die Prüfung der Qualität und Sicherheit gentherapeutischer Arzneimittel	01.12.98 - 31.05.02
BMG	Erstellung neuer Qualitätsstandards für zelluläre Blutzubereitungen	01.01.99 – 28.02.01
BMG	Entwicklung eines biologischen Testsystems zur Qualitätskontrolle von Allergenextrakten im humanen System	01.09.99 - 28.02.03
BMG	Untersuchungen zur Arzneimittelsicherheit: Proteolytische Aktivitäten von Gerinnungsfaktorkonzentraten	01.11.99 - 31.10.03

Zuwendungsgeber	Thema	Laufzeit
BMG	Frühdiagnostik bei transmissiblen spongiformen Enzephalopathien	15.11.99 - 14.11.02
BMG	Transmissible Spongiforme Enzephalopathien: Differenziell exprimierte Prionen-mRNA Populationen und das 18-E1SC Peptid als diagnostische Marker für Scrapie und die Creutzfeldt-Jakob-Krankheit	15.11.99 – 14.11.02
BMG	Übertragung und Ausbreitungsdynamik resistenter HIV	01.07.02 - 30.06.05
Deutsches Zentrum für Luft- u. Raumfahrt e. V. (DLR)	Forschungsverbund TSE: Untersuchungen von Prionprotein Interaktionen – Die Rolle von zwei Peptiden in der Entwicklung der Prionenerkrankung	01.01.98 – 31.03.01
DFG	Pathogenitätsrelevante Genregionen der Immundefizienzviren	01.01.01 - 31.12.02
DFG	Untersuchung der Regulation der HIV-Genexpression durch intrazelluläre Signalkaskaden	01.01.01 - 31.07.04
DFG	Funktionelle Charakterisierung des hTDAG51 - Genproduktes	01.04.01 - 31.03.03
DFG	Inkorporation heterologer, viraler Hüllproteine in HIV-Partikel	01.06.01 - 31.07.04
DFG	Analyse der Epitopstruktur von Pru a1, dem Hauptallergen aus der Kirsche und molekulare Identifizierung kreuzreaktiver IgE-Epitope von Pru a1 als Modell für ein pollenassoziertes Nahrungsmittelallergen	01.08.02 - 14.01.04

Zuwendungsgeber	Thema	Laufzeit
DFG	Untersuchungen zur Prävalenz, klinischen Relevanz und IgE-Kreuzreaktivität bei potentiell schweren Formen der Lebensmittelallergie	01.01.03 - 31.12.04
DFG	Identifizierung und Epitopanalyse ausgewählter Allergene aus Solanaceen	01.05.03 - 30.04.05
DLR	Forschungsverband „AIDS Hamburg“: Untersuchung von Surrogatmarkern für die Bewertung antiretroviraler Therapieeffizienz und Charakterisierung des ISL	01.03.98 - 28.02.01
DLR	Forschungsverbund: Optimierung des retroviralen Gentransfers in humane lymphohämatopoetische Stammzellen: A: Zelltargeting-Vektoren u.lentivirale Vektoren. B: Spezifischer Gentransfer in CD4-positive T-Zellen	01.04.00 - 31.03.03
DLR	In-vivo Charakterisierung des Substrat-Spektrums Tumor assoziierter Proteasen	01.06.01 - 31.05.04
EU	Development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification	01.11.01 - 30.04.05
EU	Innate Immunity and Vaccine Development: Role of Soluble Mediators "INVADERS"	01.12.01 - 31.12.04
EU	Food Allergy Risk Evaluation based on improved Diagnosis, Allergens and Test methods - "FAREDAT"	01.01.02 - 31.12.05
EU	Establishment of novel targets for risk assessment and monitoring of xenogeneic infections in the course of animal to human transplantation, "XENODIAGNOSTICS"	01.09.02 - 31.08.04

Zuwendungsgeber	Thema	Laufzeit
EU	Vaccination against prion disease, "PRIOVAX"	01.09.02 - 31.08.05
EU	BSE Transmission Through Food and Blood Products: A Study in Primates to Assess the Risk for Humans	01.11.02 - 31.10.07
Europäische Kommission	Risk assessment in primates of TSE transmission to humans through food and blood products	01.10.99 – 31.12.01
Europäische Kommission	Comparison and Validation of Novel Pyrogen Tests based on the Human Fever Reaction	01.01.00 - 31.12.02
Europäische Kommission	European Network for Vaccine Evaluation in Primates: Combined Vector Immunisations for AIDS Vaccine Development	01.02.00 - 31.01.03
Europäische Kommission	Molecular evolution of protease substrates involved in carcinogenesis by in vivo selection of retroviral display libraries.	01.02.00 - 31.01.03
Georg Speyer Haus	Vergleich der Hemmwirkungen verschiedener anti-HIV-Gene	13.09.02 - 12.09.04
Wilhelm Sander-Stiftung	Entwicklung von konditional replikativen anti-tumoralen Retroviren	01.02.03 - 31.01.05



Diplom- und Doktorarbeiten

Abgeschlossene Habilitationen, Promotionen und Diplomarbeiten

2001

Habilitation

Buchholz, Christian

Cell entry of enveloped viruses and manipulation of their host range.

Venia Legendi für das Fach Biochemie im Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften der Johann-Wolfgang-Goethe-Universität Frankfurt am Main, 2001

Dissertationen

Kaul, Artur

Etablierung molekularbiologischer Methoden zum Nachweis von Punktmutationen am Beispiel des Poliovirus-Lebendimpfstoffs

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main, 2001

Keller, Thorsten

Isolierung und Charakterisierung eines bakteriellen Prothrombin-Aktivators

Technische Universität Darmstadt, 2001

Kempfer, Martina

Untersuchungen zur Biologie des Hepatitis G-Virus

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main, 2001

Krach, Ulrich

Molekulare Charakterisierung und immunologischer Nachweis von porcinen endogenen Retroviren (PERV)

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt am Main, Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften, 2001



Langhardt, Anja

Entwicklung eines Antigen-ELISAs für das Virus der Aviären Encephalomyelitis und Vergleich mit der Titration des Virus im Hühnerei und der Titration auf Zellen
Justus-Liebig-Universität, Giessen, 2001

Lüttkopf, Dirk

*Charakterisierung der relevanten Allergene von Sellerie (*Apium graveolens*) und Haselnuß (*Corylus avellana*) bei Patienten mit gesicherter Nahrungsmittelallergie unter Einsatz rekombinanter Allergene*
Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main, Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften, 2001

Müller, Uwe

*Immunchemische Charakterisierung und N-terminale Sequenzierung ausgewählter Allergene aus Haselnüssen (*Corylus avellana*)*
Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt am Main, Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften, 2001

Schmidt, Ivo

Parvovirus B19 – Untersuchungen zur Virussicherheit von Plasmapräparaten
Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2001

Tacke, Stefan

Charakterisierung, Wirtsbereich und Diagnostik Porciner Endogener Retroviren (PERV) im Rahmen der Xenotransplantation
Johann Wolfgang Goethe-Universität, Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften, 2001

Zyto, Nadja

*Immunmodulierende Proteine aus apikomplexen Parasiten: Isolation, Aufreinigung und funktionelle Charakterisierung der Mikronemen-Lektine von *Sarcocystis muris* (Apikomplexa)*
Technische Universität Dresden, Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften, 2001



Diplomarbeiten

Capalbo, Gianni

Expression des Humanen Immundefizienzvirus Typ 2-Transmembranproteins gp41 zur Identifikation zellulärer Bindungspartner

Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften, 2001

De-Zolt, Silke

Vorbereitende Untersuchungen zur Identifikation zellulärer Faktoren, die an das am nukleären Export beteiligte akzessorische Protein (Corf) des humanen endogenen Retrovirus HTDV/HERV-K binden

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main, 2001

Mittag, Diana

Allergene Proteinfractionen aus Weizen: Charakterisierung und Untersuchungen zur Kreuzreaktivität

Technischen Universität Dresden, Fakultät Mathematik und Naturwissenschaften, Institut für Lebensmittelchemie, Fachrichtung Chemie, 2001

Muckenfuß, Heide

Aktivierung responsiver DNA-Elemente durch simiane Immundefizienzviren

Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften, 2001

Müller, Stefanie

Funktionelle Charakterisierung der Sarcocystis muris-Lektine

Johann Wolfgang von Goethe-Universität Frankfurt am Main, Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften, 2001

Müller-Kuller, Thea

Immunologische und virologische Charakterisierung einer CCR5-negativen humanen T-Zelllinie



Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main, Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften, 2001

2002

Promotionen

Barchet, Winfried

Cellular Origin and molecular expression mechanisms of virus-induced type I interferon in vivo.

Universität Köln, Mathematisch-Naturwissenschaftliche Fakultät, 2002

Frangipani, Gulia Aline

Vergleich verschiedener Untersuchungsmethoden zum Nachweis einer experimentellen Infektion mit dem Virus der Infektiösen Bronchitis der Hühner im Rahmen der Wirksamkeitsprüfung von Impfstoffen.

Justus-Liebig-Universität Gießen, 2002

König, Renate

Entwicklung und Charakterisierung einer CXCR4 –tropen Variante des Simianen Immundefizienzvirus der Afrikanischen Grünen Meerkatze.

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main, Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften, 2002

Reindl, Jürgen

Molekulare und immunchemische Charakterisierung Allergie auslösender Stoffe in ausgewählten exotischen Früchten und Zucchini.

Johann Wolfgang Goethe-Universität in Frankfurt/Main, Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften, März 2002

Scheef, Gregor

Transkriptionelle Regulation und Wirtsspezifität porziner endogener (PERV) und humaner (HERV) endogener Retroviren.

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main, Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften, 2002



Steidl, Stefanie

Entwicklung und Charakterisierung sicherer CD4-spezifischer retroviraler Vektoren des Typs [MLV(SIVagm)] für die Gentherapie des Immunschwächesyndroms AIDS.

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main, Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften, 2002

Diplomarbeiten

Bach, Patricia

Vergleichende Studien zur Expression der Leptinrezeptor-Isoformen in humanen und animalen Geweben.

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main, Fachbereich Biologie, 2002

Hamdorf, Matthias

Entwicklung eines Expressionssystems zur Inhibition von Zielgenen.

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main, Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften, 2002

Hartz, Christina

Regulation der Expression von HTDV/HERV-K: Kartierung von Aminosäuren, die essentiell für den nukleären Import und die RNA-Bindung des Rec-Proteins sind.

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main, Fachbereich Biologie, 2002

Sliva, Katja

Provirale Effekte auf Methyltransferasen im HIV-Modell.

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main, Fachbereich Biologie, Juli 2002

Stender, Andrea

*In vitro Mutagenese, rekombinante Herstellung und funktionelle Analysen von Lektinen aus *Sarcocystis muris*.*

Johann-Wolfgang-Goethe Universität Frankfurt/Main, Fachbereich Biologie, Juni 2002



Wolfrum, Nina

Eigenschaften von SIVsmmPBj-abgeleiteten lentiviralen Vektoren.

Johann Wolfgang Goethe-Universität Frankfurt/Main, Fachbereich Chemische und Pharmazeutische Wissenschaften, 2002



Publikationsliste

Wissenschaftliche Veröffentlichungen des Paul-Ehrlich-Instituts

Publikationen, referiert:

Anliker, M.D. ; Reindl, J. ; Vieths, S. ; Wüthrich, B.:

Allergy caused by ingestion of persimmon (*Diospyros kaki*): detection of specific IgE and cross-reactivity to profilin and carbohydrate determinants.

In: Journal of Allergy and Clinical Immunology 107 (2001), Nr. 4, S. 718-723

Ballmer-Weber, B.K. ; Wüthrich, B. ; Wangorsch, A. ; Fötisch, K. ; Altmann, F. ; Vieths, S.:

Carrot allergy: double-blinded, placebo-controlled food challenge and identification of allergens.

In: Journal of Allergy and Clinical Immunology 108 (2001), Nr. 2, S. 301-307

Berger, F. ; Soligo, D. ; Schwarz, K. ; Bossolasco, P. ; Schrezenmeier, H. ; Kubanek, B. ; Deliliers, G.L. ; Licht, T.:

Efficient retrovirus-mediated transduction of primitive human peripheral blood progenitor cells in stroma-free suspension culture.

In: Gene Therapy 8 (2001), Nr. 9, S. 687-696

Bieda, K. ; Hoffmann, A. ; Boller, K.:

Phenotypic heterogeneity of human endogenous retrovirus particles produced by teratocarcinoma cell lines.

In: Journal of General Virology 82 (2001), Nr. 3, S. 591-596

Boehrer, S. ; Hinz, T. ; Schui, D. ; Harder, S. ; Chow, K.U. ; Schneider, B. ; Hoelzer, D. ; Mitrou, P.S. ; Weidmann, E.:

T-large granular lymphocyte leukaemia with natural killer cell-like cytotoxicity and expression of two different alpha- and beta-T-cell receptor chains.

In: British Journal of Haematology 112 (2001), Nr. 1, S. 201-203



Cichutek, K. ; Schweizer, M. ; Flory, E. ; Buchholz, C.J.:

Regulatorische Aspekte der Anwendung von Gentransfer-Arzneimitteln in der Humanmedizin.

In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 44 (2001), Nr. 11, S. 1083-1089

Cußler, K. ; Balks, E.:

100 Jahre Rotlaufprophylaxe : Bedeutung und Reduzierung der Tierversuche.

In: Altex 18 (2001), Nr. 1, S. 29-33

Dibbens, J.A. ; Polyak, S.W. ; Damert, A. ; Risau, W. ; Vadas, M.A. ; Goodall, G.J.:

Nucleotide sequence of the mouse VEGF 3'UTR and quantitative analysis of sites of polyadenylation.

In: Biochimica et Biophysica Acta 1518 (2001), Nr. 1-2, S. 57-62

Dörmann, D. ; Clemetson, J.M. ; Navdaev, A. ; Kehrel, B.E. ; Clemetson, K.J.:

Alboaggregin A activates platelets by a mechanism involving glycoprotein VI as well as glycoprotein Ib.

In: Blood 97 (2001), Nr. 4, S. 929-936

Engelstädter, M. ; Buchholz, C.J. ; Bobkova, M. ; Steidl, S. ; Merget-Millitzer, H. ;

Willemsen, R.A. ; Stitz, J. ; Cichutek, K.:

Targeted gene transfer to lymphocytes using murine leukaemia virus vectors pseudotyped with spleen necrosis virus envelope proteins.

In: Gene Therapy 8 (2001), Nr. 15, S. 1202-1206

Fischer, M. ; Keller-Stanislawski, B. ; Schober-Bendixen, S. ; Schosser, R. ; Hacke, K. ;

Hartung, T. ; Montag, T.:

Einfluß des Konservierungsmittels Thiomersal auf die Interleukin-1 Beta Ausschüttung humaner peripherer Blutzellen.

In: Altex 18 (2001), Nr. 1, S. 47-49

Flindt, S. ; Meier-Noorden, M. ; Hinz, T.:

Differentiating vector-derived mRNA from contaminating DNA templates by inverse RT-PCR.

In: Biotechniques 31 (2001), Nr. 6, S. 1296-1299



Fötisch, K. ; Son, D.Y. ; Altmann, F. ; Aulepp, H. ; Conti, A. ; Haustein, D. ; Vieths, S.:
Tomato (*Lycopersicon esculentum*) allergens in pollen-allergic patients.

In: European Food Research and Technology 213 (2001), Nr. 4-5, S. 259-266

Hartinger, J. ; Folz, T. ; Cußler, K.:

Klinische Endpunkte bei der Tollwutimpfstoffprüfung.

In: Altex 18 (2001), Nr. 1, S. 37-40

Hartung, T. ; Aaberge, I. ; Berthold, S. ; Carlin, G. ; Charton, E. ; Coecke, S. ; Fennrich, S. ; Fischer, M. ; Gommer, M. ; Halder, M. ; Haslov, K. ; Jahnke, M. ; Montag-Lessing, T. ; Poole, S. ; Schechtman, L. ; Wendel, A. ; Werner-Felmayer, G.:

Novel pyrogen tests based on the human fever reaction : the report and recommendations of ECVAM Workshop 43.

In: Alternatives to Laboratory Animals 29 (2001), Nr. 2, S. 99-123

Hesse, J. ; Doll, M. ; Wilhelm, M. ; Seitz, R. ; Heiden, M.:

Beurteilung der Thrombozytenfunktion in Zulassungsunterlagen.

In: Infusion Therapy and Transfusion Medicine / Infusionstherapie und Transfusionsmedizin 28 (2001), Nr. 1, S. 44-50

Hinz, T. ; Weidmann, E. ; Kabelitz, D.:

Dual TCR-expressing T lymphocytes in health and disease.

In: International Archive of Allergy and Immunology 125 (2001), Nr. 1, S. 16-20

Hinz, T. ; Flindt, S. ; Marx, A. ; Janssen, O. ; Kabelitz, D.:

Inhibition of protein synthesis by the T cell receptor-inducible human TDAG51 gene product.

In: Cell Signalling 13 (2001), Nr. 5, S. 345-52

Karamloo, F. ; Scheurer, S. ; Wangorsch, A. ; May, S. ; Haustein, D. ; Vieths, S.:

Pyr c 1, the major allergen from pear (*Pyrus communis*), is a new member of the Bet v 1 allergen family.

In: Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications 756 (2001), Nr. 1-2, S. 281-293



Karamloo, F. ; Wangorsch, A. ; Kasahara, H. ; Davin, L.B. ; Haustein, D. ; Lewis, N.G. ; Vieths, S.:

Phenylcoumaran benzylic ether and isoflavonoid reductases are a new class of cross-reactive allergens in birch pollen, fruits and vegetables.

In: European Journal of Biochemistry 268 (2001), Nr. 20, S. 5310-5320

Kaul, S. ; Hoffmann, A.:

Mediator-Freisetzung aus einer basophilen Leukämie-Zelllinie der Ratte als Alternative zur passiven kutanen Anaphylaxie-Testung (PCA) an Labortieren.

In: Altex 18 (2001), Nr. 1, S. 55-58

Keller, T. ; Salge, U. ; König, H. ; Dodt, J. ; Heiden, M. ; Seitz, R.:

Tissue factor is the only activator of coagulation in cultured human lung cancer cells.

In: Lung Cancer 31 (2001), Nr. 2-3, S. 171-179

Kleber-Janke, T. ; Cramer, R. ; Scheurer, S. ; Vieths, S. ; Becker, W.-M.: Patient-tailored cloning of allergens by phage display: peanut (*Arachis hypogaea*) profilin, a food allergen derived from a rare mRNA.

In: Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications 756 (2001), Nr. 1-2, S. 295-305

Kleine-Tebbe, J. ; Vieths, S. ; Franke, S. ; Jahreis, A. ; Rytter, M. ; Haustein, U.-F.:

Schwere allergische Reaktionen auf sojaeiweißhaltiges Diätpulver durch IgE-vermittelte Kreuzreaktivität bei ausgeprägter Bet V1-Sensibilität.

In: Allergo Journal 10 (2001), Nr. 3, S. 154-159

Krach, U. ; Fischer, N. ; Czauderna, F. ; Tönjes, R.R.:

Comparison of replication-competent molecular clones of porcine endogenous retrovirus class A and class B derived from pig and human cells.

In: Journal of Virology 75 (2001), Nr. 12, S. 5465-5472

Lorenz, A.R. ; Haustein, D. ; Vieths, S.:

IgE binding properties of recombinant food allergens.

In: Internet Symposium on Food Allergens 3 (2001), Nr. 1, S. 1-36



Lorenz, A.R. ; Reese, G. ; Haustein, D. ; Vieths, S.:

Versteckte Allergene in Lebensmitteln – noch immer ein Problem.

In: Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 44 (2001), Nr. 7, S. 666-675

Lorenz, A.R. ; Scheurer, S. ; Haustein, D. ; Vieths, S.:

Recombinant food allergens.

In: Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications 756 (2001), Nr. 1-2, S. 255-279

Lüderitz-Püchel, U. ; Keller-Stanislawski, B. ; Haustein, D.:

Neubewertung des Risikos von Test- und Therapieallergenen : eine Analyse der UAW-Meldungen von 1991 bis 2000.

In: Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 44 (2001), Nr. 7, S. 709-718

Magin-Lachmann, C. ; Hahn, S. ; Strobel, H. ; Held, U. ; Löwer, J. ; Löwer, R.:

Rec (formerly Corf) function requires interaction with a complex, folded RNA structure within its responsive element rather than binding to a discrete specific binding site.

In: Journal of Virology 75 (2001), Nr. 21, S. 10359-10371

Matheis, W. ; Zott, A. ; Schwanig, M.:

The role of the adsorption process for production and control combined adsorbed vaccines.

In: Vaccine 20 (2001), Nr. 1-2, S. 67-73

May, S. ; Haustein, D.:

Die individuelle Rezeptur in der spezifischen Immuntherapie : Notwendigkeit und Fehlerquellen.

In: Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz 44 (2001), Nr. 7, S. 719-723



Navdaev, A. ; Dörmann, D. ; Clemetson, J.M. ; Clemetson, K.J.:

Echicetin, a GPIIb-binding snake C-type lectin from *Echis carinatus*, also contains a binding site for IgMkappa responsible for platelet agglutination in plasma and inducing signal transduction.

In: *Blood* 97 (2001), Nr. 8, S. 2333-2341

Neudecker, P. ; Schweimer, K. ; Nerkamp, J. ; Scheurer, S. ; Vieths, S. ; Sticht, H. ; Rösch, P.:

Allergic cross-reactivity made visible : the solution structure of the major cherry allergen Pru av 1.

In: *Journal of Biological Chemistry* 276 (2001), Nr. 25, S. 22756-22763

Nübling, M. ; Nübling, C.M. ; Seifried, E. ; Weichert, W. ; Löwer, J.:

Human T-cell lymphocytotropic virus prevalence in German blood donors and „at risk“ groups.

In: *Vox Sanguinis* 81 (2001), Nr. 3, S. 204-206

Opitz, B. ; Schröder, N.W. ; Spreitzer, I. ; Michelsen, K.S. ; Kirschning, C.J. ; Hallatschek, W. ; Zahringer, U. ; Hartung, T. ; Göbel, U.B. ; Schumann, R.R.:

Toll-like receptor-2 mediates *Treponema* glycolipid and lipoteichoic acid-induced NF-kappaB translocation.

In: *Journal of Biological Chemistry* 276 (2001), Nr. 25, S. 22041-22047

Pfeiffer, A. ; Bottcher, A. ; Orso, E. ; Kapinsky, M. ; Nagy, P. ; Bodnar, A. ; Spreitzer, I. ; Liebisch, G. ; Drobnik, W. ; Gempel, K. ; Horn, M. ; Holmer, S. ; Hartung, T. ; Multhoff, G. ; Schutz, G. ; Schindler, H. ; Ulmer, A.J. ; Heine, H. ; Stelter, F. ; Schutt, C. ; Rothe, G. ; Szollosi, J. ; Damjanovich, S. ; Schmitz, G.:

Lipopolysaccharide and ceramide docking to CD14 provokes ligand-specific receptor clustering in rafts.

In: *European Journal of Immunology* 31 (2001), Nr. 11, S. 3153-3164

Roskopf-Streicher, U. ; Johannes, S. ; Wilhelm, M. ; Cußler, K.:

Quality control of inactivated erysipelas vaccines: results of an international collaborative study to establish a new regulatory test.

In: *Vaccine* 19 (2001), Nr. 11-12, S. 1477-1483



Rucker, E. ; Schneider, G. ; Steinhäuser, K. ; Löwer, R. ; Hauber, J. ; Stauber, R.H.:
Rapid evaluation and optimization of recombinant protein production using GFP
tagging.

In: Protein Expression and Purification 21 (2001), Nr. 1, S. 220-223

Salge, U. ; Seitz, R. ; Wimmel, A. ; Schuermann, M. ; Daubner, E. ; Heiden, M.:
Transition from suspension to adherent growth is accompanied by tissue factor
expression and matrix metalloproteinase secretion in a small cell lung cancer cell line.

In: Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 127 (2001), Nr. 2, S. 139-141

Schäffner, G. ; Kabelitz, D.:
Monoklonale Antikörper zur Therapie.

In: Deutsche Medizinische Wochenschrift 126 (2001), Nr. 30, S. 851-856

Schäffner, G. ; Kabelitz, D.:
Zugelassene monoklonale Antikörper zur *In-vivo*-Diagnostik.

In: Deutsche Medizinische Wochenschrift 126 (2001), Nr. 28-29, S. 819-822

Scheef, G. ; Fischer, N. ; Krach, U. ; Tönjes, R.R.:
The number of a U3 repeat box acting as an enhancer in long terminal repeats of
polytropic replication-competent porcine endogenous retroviruses dynamically
fluctuates during serial virus passages in human cells.

In: Journal of Virology 75 (2001), Nr. 15, S. 6933-6940

Scheurer, S. ; Pastorello, E.A. ; Wangorsch, A. ; Kästner, M. ; Haustein, D. ; Vieths, S.:
Recombinant allergens Pru av 1 and Pru av 4 and a newly identified lipid transfer
protein in the in vitro diagnosis of cherry allergy.

In: Journal of Allergy and Clinical Immunology 107 (2001), Nr. 4, S. 724-731

Scheurer, S. ; Wangorsch, A. ; Nerkamp, J. ; Skov, P.S. ; Ballmer-Weber, B.K. ;
Wüthrich, B. ; Haustein, D. ; Vieths, S.:
Cross-reactivity within the profilin panallergen family investigated by comparison of
recombinant profilins from pear (Pyr c 4), cherry (Pru av 4), and celery (Api g 4) with
birch pollen profilin Bet v 2.

In: Journal of Chromatography B : Biomedical Sciences and Applications 756 (2001),
Nr. 1-2, S. 315-325



Schmidt, I. ; Blümel, J. ; Seitz, H. ; Willkommen, H. ; Löwer, J.:

Parvovirus B19 DNA in plasma pools and plasma derivatives.

In: Vox Sanguinis 81 (2001), Nr. 4, S. 228-235

Schosser, R. ; Keller-Stanislawski, B. ; Nübling, C.M. ; Löwer, J.:

Causality assessment of suspected viral transmission by human plasma products.

In: Transfusion 41 (2001), Nr. 8, S. 1020-1029.

Schröder, B. ; Franz, B. ; Hempfling, P. ; Selbert, M. ; Jürgens, T. ; Kretzschmar, H.A. ;

Bodemer, M. ; Poser, S. ; Zerr, I.:

Polymorphisms within the prion-like protein gene (Prnd) and their implications in human prion diseases, Alzheimer' s disease and other neurological disorders.

In: Human Genetics 109 (2001), Nr. 3, S. 319-325

Schweizer, M. ; Flory, E. ; Buchholz, C.J. ; Cichutek, K.:

Retroviral vectors.

In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 44 (2001), Nr. 11, S. 1038-1046

Seitz, R. ; Montag, T.:

Global views on leukodepletion, bacterial testing, viral removal/inactivation: Germany.

Transfusion and Apheresis Science 25 (2001), Nr. 3, S. 203-204

Skamstrup Hansen, K. ; Vieths, S. ; Vestergaard, H. ; Skov, P.S. ; Bindslev-Jensen, C. ;

Poulsen, L.K.:

Seasonal variation in food allergy to apple.

In: Journal of Chromatography B: Biomedical Sciences and Applications 756 (2001), Nr. 1-2, S. 19-32

Son, D.Y. ; Fahlbusch, B. ; Müller, W.-D. ; Petersen, A. ; Lee, S.I. ; Vieths, S.:

Monoclonal antibodies raised against the major apple allergen, Mal d 1, are useful tools for epitope studies.

In: Food Agricultural Immunology 13 (2001), Nr. 1, S. 39-49



Specke, V. ; Tacke, S.J. ; Boller, K. ; Schwendemann, J. ; Denner, J.:

Porcine endogenous retroviruses: in vitro host range and attempts to establish small animal models.

In: Journal of General Virology 82 (2001), Nr. 4, S. 837–844

Stephan, O. ; Schwendemann, J. ; Specke, V. ; Tacke, S.J. ; Boller, K. ; Denner, J.:

Porcine endogenous retroviruses (PERVs): generation of specific antibodies, development of an immunoperoxidase assay (IPA) and inhibition by AZT.

In: Xenotransplantation 8 (2001), Nr. 4, S. 310-316

Stitz, J. ; Mühlebach, M. ; Blömer, U. ; Scherr, M. ; Selbert, M. ; Wehner, P. ; Steidl, S. ; Schmitt, I. ; König, R. ; Schweizer, M. ; Cichutek, K.:

A novel lentivirus vector derived from apathogenic simian immunodeficiency virus.

In: Virology 291 (2001), Nr. 2, S. 191-197

Vieths, S. ; Scheurer, S. ; Reindl, J. ; Lüttkopf, D. ; Wangosch, A. ; Kästner, M. ; Haase, T. ; Haustein, D.:

Optimised allergen extracts and recombinant allergens in diagnostic applications.

In: Allergy 56 (2001), Suppl. 67, S. 78-82

Voisset, C. ; Tönjes, R.R. ; Breyton, P. ; Mandrand, B. ; Paranhos-Baccalà, G.:

Specific detection of RT activity in culture supernatants of retrovirus-producing cells, using synthetic DNA as competitor in polymerase enhanced reverse transcriptase assay.

In: Journal of Virological Methods 94 (2001), Nr. 1-2, S. 187-193

Weidmann, E. ; Boehrer, S. ; Chow, K.U. ; Engels, K. ; Harder, L. ; Hinz, T. ; Janssen, O. ; Kriener, S. ; Rummel, M.J. ; Siebert, R. ; Kabelitz, D. ; Hansmann, M.L. ; Hoelzer, D. ; Mitrou, P.S.:

Treatment of aggressive, or progressing indolent peripheral T- and NK-cell neoplasias by combination of fludarabine, cyclophosphamide and doxorubicine.

In: Onkologie 24 (2001), Nr. 2, S. 162-164



Nicht referierte Publikationen

Breitner-Ruddock, S. ; Giess, S. ; Haase, R. ; Lackner, F. ; Mayrhofer, A. ; Siegel, G. ; Unkelbach, U.:

Collaborative study on aluminium in human albumin solutions : reasons for elevated Al³⁺ contents (>200µg/l).

In: Pharmeuropa 13 (2001), Nr. 2, S. 239-245

Cußler, K. ; Johannes, S. ; Esposito-Farese, M.-E.:

Collaborative study for the establishment of Erysipelothrix rhusiopathiae challenge strains as European Pharmacopoeia biological reference preparations for the immunogenicity/efficacy test of swine erysipelas vaccines.

In: Pharmeuropa : Special Issue BIO (2000-2), S. 89-101

Cußler, K. ; Rosskopf-Streicher, U. ; Volkers, P. ; Milne, C.:

Collaborative study for the establishment of erysipelas ELISA coating antigen european biological reference preparation batch no. 1.

In: Pharmeuropa : Special Issue BIO (2001-1), S. 73-88

Dotd, J. ; Willkommen, H. ; Löwer, J.:

BSE-Sicherheit von (immun)biologischen Arzneimitteln : mit in Deutschland zugelassenen Fibrin-/Gewebeklebern besteht nach dem heutigen Erkenntnisstand kein Risiko der Übertragung von BSE.

Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Instituts (2001)

Haschberger, B. ; Hesse, J. ; Seitz, R. ; Heiden, M.:

Bericht zur Meldung nach § 21 Transfusionsgesetz für das Jahr 1998.

In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 44 (2001), Nr. 3, S. 238-245

Hoehle, K. ; Plesker, R. ; Herzog, A.:

Environmental enrichment of captive african green monkeys: prima hedrons, puzzle feeders and television.

In: XVIIIth Congress of the International Primatological Society : Primates in the new Millennium, Adelaide, South Australia, Australia (2001), S. 346



Krug, M. ; Cußler, K.:

Prevention of adverse effects in pigs after vaccination.

In: 3R-Info-Bulletin (2001), Nr. 18 veröffentlicht im Internet,

URL: <http://www.forschung3r.ch/de/publications/bu18.html> (ff., Stand: 17.12.2003,

Abfrage: 14.09.2004)

Kühnl, P. ; Seitz, R.:

Germany : Questions 1 – 7 [S. 63-64]

Enthalten in: International Forum:

Universal leucocyte-depletion of blood components : cell concentrates and plasma.

In: Vox Sanguinis 81 (2001), Nr. 1, S. 56-77

Lemke, I.:

Impfstoffe und Sera für Tiere.

In: Tierärztliche Umschau 56 (2001), Nr. 8, Verleger-Beilage

Löwer, J.:

Übertragung von vCJD durch Blut und andere Gewebe.

In: Apotheke und Krankenhaus 17 (2001), Nr. 1, S. 19-21

Löwer, J. ; Haustein, D. ; Seitz, R. ; Pfeleiderer, M. ; Stöcker, S.:

BSE-Sicherheit von immunbiologischen Arzneimitteln.

In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 44 (2001),

Nr. 5, S. 432-436

Montag, T.:

Concepts for bacterial safety of blood components in Germany.

In: Transfusion Apheresis Science 24 (2001), Nr. 3, S. 251-252

Müller, J.J. ; Müller, E.C. ; Montag, T. ; Zyto, N. ; Löschner, B. ; Klein, H. ; Heineman,

U. ; Otto, A.:

Characterization and crystallization of a novel Sarcocystis muris lectin, SML-2.

In: Acta Crystallographica Section D : Biological Crystallography 57 (2001), Nr. 7,

S. 1042-1045



Nick, S.:

Beurteilung der Leistungsfähigkeit von HIV-Antikörper-Testen im Zulassungsverfahren durch das Paul-Ehrlich-Institut.

In: Retrovirus Bulletin (2001), Nr. 2, S. 6-8

Nübling, M.:

Geplante Einführung der HIV-1 NAT für die Untersuchung von Blutspenden.

In: Retrovirus Bulletin (2001), Nr. 3, S. 5-6

Plesker, R. ; Hetzel, U. ; Schmidt, W. ; Lohmann, B.:

Cases of Cataracta Hypermatura in a colony of african green monkeys (*Chlorocebus aethiops*).

In: Kongress-Heft des 3rd Göttingen symposium: Primates in Biomedical Research – Diseases and Pathology, Göttingen (2001)

Seitz, R.:

The use of albumin.

(Proceedings 'Haemostasis and Transfusion – Perioperative Management in Elderly Patients', Graz, Austria, October 27-28, 2000)

In: Infusion Therapy and Transfusion Medicine 28 (2001), Nr. 2, S. 95-118

Seitz, R.:

Human cytomegalovirus : Arbeitskreis Blut, Untergruppe „Bewertung Blutassoziierter Krankheitserreger“.

In: Infusion Therapy and Transfusion Medicine 28 (2001), Nr. 3, S. 165-171

Seitz, R.:

Hepatitis-A-Virus (HAV) : Stellungnahme des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums für Gesundheit.

In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 44 (2001), Nr. 8, S. 844-850



Seitz, R.:

Hepatitis-A-Virus (HAV) : Arbeitskreis Blut, Untergruppe „Bewertung Blutassoziierter Krankheitserreger“.

In: Infusion Therapy and Transfusion Medicine 28 (2001), Nr. 6, S. 354-360 (englische Fassung)

Seitz (Guest Editor), R.:

Advances in Transfusion Safety – 2001, June 7 to 8, 2001 : abstracts ; International Symposium, Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Germany

In: Infusion Therapy and Transfusion Medicine 28, Nr. 4, S. 228-247

Seitz, R. ; Heiden, M. ; Stöcker, S.:

Advances in Transfusion Safety – 2001, Langen, 7.-8. Juni 2001.

In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 44 (2001), Nr. 9, S. 918-919

Werner, G. ; Dörmann, D. ; Krüger, D.:

GMP-gerechte Herstellung von Gentransfer-Arzneimitteln : gesetzliche Grundlagen und internationale Regelungen – eine Übersicht.

In: Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 44 (2001), Nr. 11, S. 1090-1094



Monographien:

Cichutek, K.:

Somatische Gentherapie : Stand der klinischen Forschung und Regularien in Deutschland.

In: Eberbach ; Lange ; Ronellenfitsch:

Recht der Gentechnik und Biomedizin : GenTR/BioMedR. – Heidelberg : Verl. C.F. Müller, 2001. - Loseblattsammlung

Löwer, J.:

Die Risikoeinschätzung einer Übertragung von Prionkrankheiten durch Blut, Augenhornhaut und Hirnhaut.

In: Hörnlimann B. ; Riesner D. ; Kretschmar H. (Hrsg.):

Prionen und Prionkrankheiten. Berlin [u.a.] : Walter de Gruyter, 2001. - S. 440-455

Müller, U.:

Immunchemische Charakterisierung und N-terminale Sequenzierung ausgewählter Allergene aus Haselnüssen (*Corylus avellana*). Berlin : Verl. Mensch und Blut. - ISBN 3-89820-261-5

Tönjes, R.R.:

Humanotrope porcine endogene Retroviren : Struktur und Expression.

In: Arndt, D. ; Obe, G. ; Kleeberg, U. (Hrsg.):

Biotechnologische Verfahren und Möglichkeiten in der Medizin. – München : Urban & Vogel Medien und Medizin Verl.-Gesellschaft, 2001. – S. 152-163



Impressum

Jahresbericht 2001 - 2002 des Paul-Ehrlich-Instituts

Redaktion: Dr. Susanne Stöcker, Referat L3: Presse, Öffentlichkeitsarbeit

Veröffentlichung als pdf-Datei auf der PEI-Homepage (<http://www.pei.de>) und auf
Anforderung an die Pressestelle des PEI als Print-Kopie

Anschrift:

Paul-Ehrlich-Institut,
Paul-Ehrlich-Str. 51-59, Langen,
Telefon: 77-1030

Fax: 77-1262

E-Mail: presse@pei.de