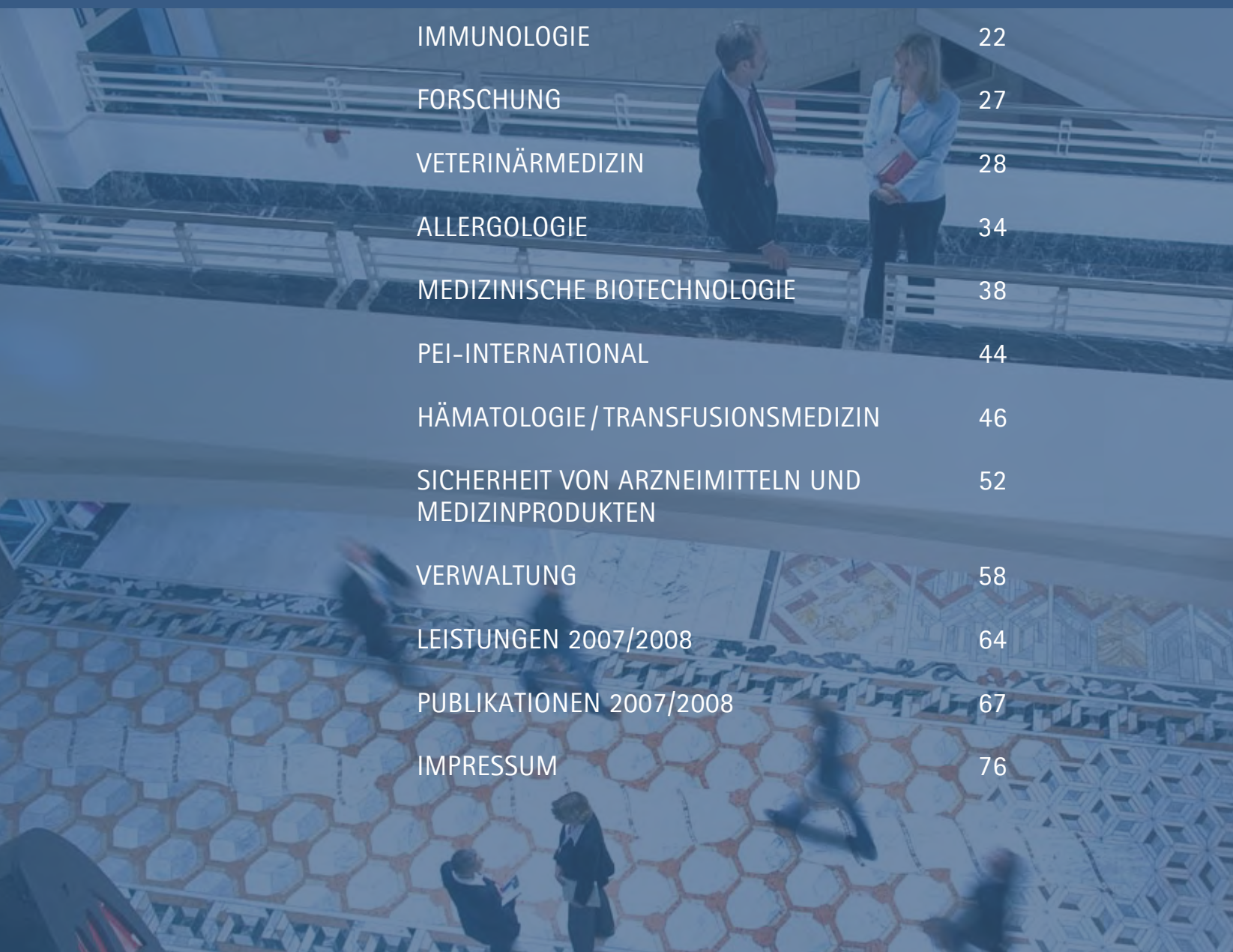
Paul-Ehrlich-Institut

Bundesinstitut für Impfstoffe
und biomedizinische Arzneimittel

// JAHRESBERICHT 2007/2008 //

INHALT

INSTITUTSLEITUNG	2
KOMMUNIKATION	6
PEI IN EUROPA	8
EU-KOOPERATION UND MIKROBIOLOGIE	10
VIROLOGIE	16
PEI-IVD	21
IMMUNOLOGIE	22
FORSCHUNG	27
VETERINÄRMEDIZIN	28
ALLERGOLOGIE	34
MEDIZINISCHE BIOTECHNOLOGIE	38
PEI-INTERNATIONAL	44
HÄMATOLOGIE / TRANSFUSIONSMEDIZIN	46
SICHERHEIT VON ARZNEIMITTELN UND MEDIZINPRODUKTEN	52
VERWALTUNG	58
LEISTUNGEN 2007/2008	64
PUBLIKATIONEN 2007/2008	67
IMPRESSUM	76



Prof. Dr. Johannes Löwer, Präsident

Liebe Leserin, lieber Leser,

sicherlich ist es etwas verwunderlich, dass Sie zum Ende des Jahres 2009 den Jahresbericht 2007/2008 des Paul-Ehrlich-Instituts, das inzwischen Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel heißt, in Händen halten. Dies zu erklären, ist eigentlich ein Vorgriff auf die Inhalte des nächsten Jahresberichtes. Doch soviel in Kürze: Als wir uns dazu entschieden haben, wieder Jahresberichte herauszugeben, konnte niemand wissen, dass das Jahr 2009 zu einem Pandemiejahr werden würde und welche Herausforderungen dies insbesondere für das Paul-Ehrlich-Institut bedeutet. Trotzdem ist es gelungen, einen lesenswerten, informativen und attraktiv gestalteten Jahresbericht zu erstellen.

Die Berichtsjahre waren reich an Herausforderungen. Eine kommt wie eine Pandemie periodisch, nur ist diese vorhersagbar: Im ersten Halbjahr 2007 hatte Deutschland die EU-Ratspräsidentschaft inne. Für das Paul-Ehrlich-Institut bedeutete dies, dass wir einige internationale Veranstaltungen mehr als sonst durchgeführt haben. Der Austausch mit den europäischen Kollegen hier im Paul-Ehrlich-Institut beziehungsweise in Dresden als einer der repräsentativen Städte Deutschlands, ist wichtig und sehr erfolgreich verlaufen.

2008 organisierten wir mit der *XVII International Poxvirus and Iridovirus Conference* und dem *12th International Paul-Ehrlich-Seminar Regulatory Control and Standardization of Allergenic Extracts* zwei internationale Tagungen – ein erneuter Beleg dafür, wie wichtig es uns ist, Zulassung und Forschung miteinander zu verzahnen. Zum Abschluss des Berichtszeitraums war auch Zeit, mit einem Symposium an den 100. Jahrestag der Verleihung des Nobelpreises an Paul Ehrlich zu erinnern.

Andere Neuerungen haben die Berichtsjahre entscheidend mit geprägt. So ist das Paul-Ehrlich-Institut 2007 mit seiner Datenbank zu Verdachtsfällen auf Impfkomplikationen online gegangen. Seitdem informieren wir jedermann über diesen in der Öffentlichkeit stark diskutierten Themenbereich und leisten so einen Beitrag zur Verbesserung und zur Erleichterung der Impfaufklärung. Die Leitprinzipien des Paul-Ehrlich-Instituts werden so einmal mehr mit Leben gefüllt.

2007 ist das Gewebegesetz in Kraft getreten und damit ist ein ganz neues, innovatives Produktportfolio zum Aufgabenbereich des Paul-Ehrlich-Instituts dazu gekommen. Die Experten des Instituts haben diese Aufgabe mit viel Engagement angenommen und die wichtigen inhaltlichen und organisatorischen Voraussetzungen geschaffen.

Auch auf europäischer Ebene hat sich das Paul-Ehrlich-Institut dafür gut aufgestellt. So wurde mit Dr. Christian Schneider erneut ein Mitarbeiter des PEI als kooptiertes Mitglied für den wichtigen Ausschuss CHMP bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMEA gewählt. Er vertritt dort den Bereich Qualität und Sicherheit biomedizinischer Arzneimittel einschließlich neuartiger Therapien *advanced therapies*.

Dies ist der letzte Bericht, der unter meiner Leitung erstellt wurde, da zum 1. Dezember 2009 die Leitung an meinen Nachfolger Prof. Klaus Cichutek übergeht. Nach 28 Jahren am Paul-Ehrlich-Institut und acht Jahren als Präsident geht meine Zeit hier zu Ende. Trotzdem oder vielleicht gerade deswegen, freue ich mich auf den nächsten Jahresbericht, der dann 2009 und 2010 zusammenfassen wird.

Ich lade Sie nach diesem kurzen Ausblick auf die Inhalte unseres Jahresberichtes ein, sich nun selbst ein Bild von unserer Arbeit zu machen.

Ihr

Prof. Dr. Klaus Cichutek, Vizepräsident, und **Prof. Dr. Johannes Löwer**, Präsident des PEI

// IM MITTELPUNKT STEHT DIE GESUNDHEIT VON MENSCH UND TIER //

Fragen an Prof. Dr. Johannes Löwer und Prof. Dr. Klaus Cichutek

Herr Prof. Löwer, Deutschland hat zwei Zulassungsbehörden: Hier das Paul-Ehrlich-Institut, zuständig für die Zulassung und Überwachung biomedizinischer Arzneimittel, dort das BfArM, zuständig für Fertigarzneimittel und Medizinprodukte. Halten Sie die Aufteilung angesichts der Homogenisierung der europäischen Arzneimittelmärkte nach wie vor für sinnvoll?

Löwer: Das Paul-Ehrlich-Institut ist für biomedizinische Arzneimittel zuständig, für die es eine sehr große Expertise hat. Die Spezialisierung ist wichtig, weil diese Gruppe eine besondere Herausforderung darstellt. Ein Vorteil von zwei Arzneimittelbehörden ist auch ein gewisser Wettbewerb zwischen den Instituten, auch wenn sie für unterschiedliche Arzneimittelgruppen zuständig sind – denn Wettbewerb belebt. Das ist nicht mehr ganz so von Bedeutung, weil wir uns vor allem in der internationalen Konkurrenz positionieren müssen. Durch zwei Behörden ist zudem der Einfluss Deutschlands in den europäischen Gremien größer. Mit nur einer Behörde hätten wir zum Beispiel im europäischen Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP einen nationalen Vertreter und einen Stellvertreter. So aber hatten wir die Chance, noch ein Mitglied kooptieren zu lassen. Damit gehört Deutschland zu den fünf Staaten, die zwei Vertreter und einen Stellvertreter entsenden.

Cichutek: Meiner Ansicht nach ergänzen sich die beiden Institute sehr gut. Wir müssen jedoch in Zukunft verstärkt darauf achten, dass in einem der Institute vorhandene Ressourcen im Bedarfsfall beiden Instituten zur Verfügung stehen. So gibt es bei den klinischen Assessoren in beiden Behörden Ärzte, die sich auf einzelne Indikationen spezialisiert haben. Nehmen wir die Onkologie und Neurologie: Für Tumorimpfstoffe ist das PEI zuständig und besitzt diese onkologische Expertise, die Expertise für Neurologie soll am BfArM ausgebaut werden. Hier ist Fachwissen vorhanden, von dem beide Institute profitieren können.

Sollte man die beiden Behörden nicht besser zusammenlegen?

Löwer: Ich denke, die Frage ist nicht: Sollte man BfArM und PEI zusammengelegen, sondern ob und wie die Behörden in Agenturen überführt werden können. Denn die Organisation als Behörde beinhaltet stark limitierende Faktoren.

Was würde sich durch den Agenturstatus gegenüber dem Behördenstatus verändern?

Löwer: Dadurch entstünde eine höhere Flexibilität bei den Stellenplänen. Im Moment entscheidet die Politik und nicht der Markt. Da können noch so viele Zulassungsanträge kom-

men, wir müssen erst vom Bundestag eine Stelle genehmigt bekommen. Als Agentur könnten wir auf die Nachfrage flexibler reagieren.

Herr Prof. Cichutek, blickt man von einer europäischen Perspektive auf das PEI, fällt eine Besonderheit ins Auge: Die enge Verlinkung von Zulassung und Forschung. Wieso nimmt das PEI diese Sonderrolle ein?

Cichutek: Umgekehrt wird ein Schuh daraus: Die Sonderrolle besteht vor allem darin, dass das PEI im europäischen Vergleich besonders gut abschneidet. Und dies beruht darauf, dass wir Forschung und Zulassung kombinieren. Ich habe übrigens den Eindruck, dass wir nicht unbedingt eine Sonderrolle, sondern vielmehr eine Vorreiterrolle haben. Inzwischen gibt es durchaus Bestrebungen in anderen Agenturen, die Forschung zu verstärken. Dies liegt daran, dass man erkannt hat, dass wir sehr gute Qualität in der Zulassung liefern und diese Qualität ist gefragt.

Löwer: Es kommt noch ein Punkt hinzu: Biomedizinische Arzneimittel werden immer komplexer und die Beurteilung schwieriger. Nehmen wir TGN-1412, den monoklonalen Antikörper, der bei Studienteilnehmern in der klinischen Prüfung zu schweren Komplikationen führte. Das kann man nur verstehen, wenn man sich auf dem Gebiet der Immunologie genau auskennt und dies ist nur möglich, wenn man auch forscht. Besonders deutlich wird dies bei der Gentherapie, bei der andere Zulassungsbehörden zurückhaltend sind, weil sie sich damit nicht auskennen. Wir dagegen forschen auf dem Gebiet und können daher auch Zulassungen entsprechend prüfen. Dies gilt ebenso für die moderne Zelltherapie. Unsere Expertise zeigt sich auch darin, dass die EMEA Mitarbeiter des PEIs auf entsprechende Funktionen beruft. Dies alles regt andere Zulassungsagenturen an, über diesen Weg auch für sich nachzudenken.

Die Forschung im PEI findet überwiegend auf Abteilungsebene statt. Das bedeutet, dass in allen Abteilungen hohe Forschungsressourcen vorgehalten werden müssen. Ist das ökonomisch sinnvoll?

Cichutek: Die Forschung muss in jeder Abteilung die Zulassung ergänzen. Es wäre nicht sinnvoll, eine zentrale Forschung separat von der Zulassung zu haben. Auch ist der Austausch zwischen den Mitarbeitern, die forschen und zulassen, sehr wichtig. Ganz eindeutig profitiert die Zulassungsarbeit der Assessoren von der großen Nähe zur Forschung. Ressourcen, wie Forschungsplattformen und Großgeräte, können dabei von allen genutzt werden.

Prof. Cichutek, gibt es für den Bedarf an Forschung im Zusammenhang mit Zulassungsverfahren Beispiele?

Cichutek: Das Beispiel TGN-1412 wurde bereits genannt. Hier müssen wir als regulatorische Behörde unbedingt die zugrunde liegenden Mechanismen verstehen, um auch für ähnliche Arzneimittel eine Antwort zu haben. Ein weiteres Beispiel sind die Gentherapeutika, bei denen in zwei klinischen Prüfungen ein Teil der Patienten Leukämien entwickelte. Hier kann das PEI forschend zum besseren Verständnis beitragen, wie es zu den Erkrankungen kam, und zudem durch die Verbesserung der Vektoren das Risiko dafür senken.

> Die Zulassungsarbeit unserer Assessoren profitiert ganz eindeutig von der großen Nähe zur Forschung.

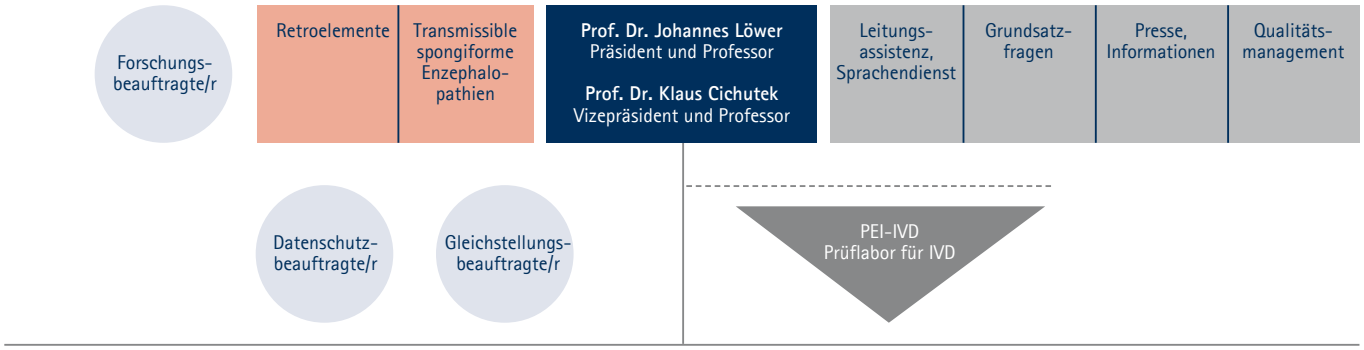
Herr Prof. Löwer, wie beurteilen Sie die weitere Entwicklung eines einheitlichen europäischen Zulassungsmarktes und welche Rolle soll das PEI dabei spielen?

Löwer: Im Moment existiert ein europäisches Netzwerk, das gemeinsam die Zulassungsaufgaben erfüllen soll. Hier gibt es *Centers of Ressources*, Institutionen, die für bestimmte Bereiche ein besonderes Know-how besitzen. Eine Entwicklung ist in beide Richtungen denkbar: Erfüllt auf lange Sicht weiterhin ein Netzwerk diese Aufgabe oder wird langfristig alles zentralisiert, wie in der US-amerikanischen Zulassungsbehörde FDA? Sollte sich die dezentrale Netzwerklösung etablieren, muss sich das PEI überlegen, ob es den Schritt gehen und zu einer europäischen Institution werden sollte.

Herr Prof. Cichutek, wie sehen Sie das PEI für die Übernahme dieser Rolle gerüstet?

Cichutek: Wir haben eine der besten Ausgangspositionen, wenn man die Anzahl der Zulassungen, der Rapportagen und Co-Rapportagen und der anderen Verfahren betrachtet, die wir bereits heute übernehmen. Wir stellen das kooptierte Mitglied im Ausschuss für Humanarzneimittel und sind auch im entsprechenden veterinärmedizinischen Ausschuss vertreten. Wir stellen einen Vertreter und den Vorsitzenden des Ausschusses für neuartige Therapien und einige Vorsitzende bei Arbeitsgruppen, die diesen Ausschüssen zuarbeiten. Bislang ist es so, dass es im Netzwerk auf der einen Seite die Zulassungsbehörden der EU-Mitgliedsländer und auf der anderen Seite die EMEA gibt. Es gibt aber eine Tendenz, die koordinierende und führende Rolle nicht allein der EMEA zu überlassen, sondern sich als Zulassungsbehörde stärker

ORGANIGRAMM



Verwaltung	Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten	EU-Kooperation/ Mikrobiologie	Virologie	Immunologie	Veterinärmedizin	Allergologie	Medizinische Biotechnologie	Hämatologie/ Transfusionsmedizin
Personal Haushalt PEI-Portal, Dokumentenmanagement Bau, Betrieb Informationstechnik Arbeitsschutz, Genehmigungen Gebühren	Pharmakovigilanz I Pharmakovigilanz II Sicherheit veterinärmedizinischer Mittel, Tierschutz Rechtsangelegenheiten Klinische Prüfungen	EU-Kooperation biomedizinische Arzneimittel Mikrobiologische Impfstoffe Bakteriologische Sicherheit Biostatistik Inspektionen biomedizinische Arzneimittel	Virale Impfstoffe AIDS, neue und neuartige Erreger Virussicherheit Molekulare Virologie	Immunchemie Mono- und polyklonale Antikörper Morphologie Therapeutische Impfstoffe	Bakterielle Impfstoffe und Immunsera Virusimpfstoffe I Virusimpfstoffe II Zentrale Tierhaltung	Test-Allergene Therapie-Allergene Klinische Allergologie Rekombinante Allergentherapeutika	Arzneimittel für neuartige Therapien, Gewebezubereitungen Nicht virale Gentransfer-Arzneimittel Tissue Engineering, Somatische Zelltherapeutika Avitale Gewebezubereitungen, Xenogene Zelltherapeutika Virale Gentransfer-Arzneimittel	Gerinnungsprodukte I Gerinnungsprodukte II Chargenprüfung Blutprodukte, Logistik Transfusionsmedizin

Abteilungen · Fachgebiete · Referate · Forschung beim Präsidenten · Wissenschaftliche Nachwuchsgruppen

einzubringen und die Richtung mit vorzugeben. Ich sehe uns dafür gut vorbereitet.

Herr Prof. Löwer, man kann sich auf den Standpunkt stellen, dass bei der Arzneimittelsicherheit selbst die europäische Dimension zu begrenzt ist. Muss das PEI nicht gerade im Bereich der Sicherheit von Blutprodukten und Impfstoffen eine globale Betrachtung vornehmen?

Löwer: Das ist richtig. Daher arbeiten wir nicht nur mit der EMEA zusammen, sondern auch mit der WHO. Dort gibt es ein Gremium, das sich mit der Sicherheit der Impfstoffe beschäftigt. Ein Kollege aus dem PEI vertritt dort seit Kurzem Deutschland. Was die Sicherheit von Blutprodukten betrifft, ist es noch deutlicher: Das PEI ist Kooperationszentrum der WHO für Blutprodukte und In-vitro-Diagnostika, die im Spendebereich eingesetzt werden. Auch sind wir eines der wenigen Mitglieder des sogenannten *Blood Regulators Network*, in dem sich die größeren Behörden zusammengeschlossen haben, die für die Regulierung von Blutprodukten zuständig sind. Wir sind auf globaler Ebene tätig und hoffen, auf diese Weise zur Sicherheit und Wirksamkeit von Blutprodukten und Impfstoffen weltweit beizutragen.

Cichutek: Ein anderes Stichwort ist die *International Conference of Harmonization* ICH, die global kooperiert, um Arzneimittelstandards in Japan, Nordamerika und Europa zu setzen. Hier gibt es einen Trend, Länder wie China als Gäste hinzuzubitten, um auch weiter global Einfluss zu nehmen. Auch dort ist das PEI vertreten.

Herr Prof. Löwer, wenn das PEI so weiträumig tätig ist, stellt sich die Frage, wie das finanziert wird?

Löwer: Die Bundesregierung weiß, wie bedeutend die globale Aktivität ist. Unser Haushalt ist derzeit so ausgestattet und wird hoffentlich auch in Zukunft so ausgestattet sein, dass

Forschung in der Tradition des Nobelpreisträgers Paul Ehrlich

wir diese Tätigkeiten durchführen können. Ein Teil davon ist übrigens von dritter Seite finanziert. So bezahlt die WHO einen Teil der Aktivitäten unserer Experten und auch die Arbeit für die ICH wird vergütet. Es handelt sich also um eine Art Mischfinanzierung von den internationalen Organisationen und dem Institut.

Kostenübernahme durch Dritte ist ein wichtiges Stichwort: Wie sieht es mit der Eigenfinanzierungsquote des PEI aus?

Löwer: Die Eigenfinanzierungsquote des PEI ist in den letzten Jahren deutlich gestiegen. Inzwischen sind wir zu einem Drittel einnahmefinanziert. Die beiden anderen Drittel stammen aus dem Bundeshaushalt. Dies unterstreicht, dass die Bundesregierung die Aktivitäten, insbesondere auch die Forschung und die internationale Tätigkeit entsprechend unterstützt.

Die Abteilungen machen eine international beachtete Forschung.

Herr Prof. Löwer, Sie leiten seit Oktober 1999 kommissarisch das PEI, seit Juni 2001 sind Sie Präsident, Ende 2009 übergeben Sie das Staffelholz an Ihren Nachfolger und derzeitigen Vizepräsidenten Herrn Prof. Cichutek. Was waren für Sie die Meilensteine, die das PEI während Ihrer Amtszeit erreicht hat und wo sehen Sie weiteres Entwicklungspotenzial?

Löwer: Ganz zentral ist hier die Konsolidierung im Netzwerk der europäischen Zulassungsbehörden. Wir sind dort in den letzten zehn Jahren deutlich sichtbarer geworden und vom kleinen Exoten zum wichtigen Akteur aufgestiegen. Einen großen Fortschritt sehe ich auch bei der Forschung. War sie vor zehn Jahren noch auf wenige Bereiche konzentriert, so ist sie inzwischen breit aufgestellt. Die Abteilungen machen eine international beachtete Forschung, was auch daran deutlich wird, dass in den letzten Jahren fünf Mitarbeiter des Hauses an Universitäten berufen worden sind. Ein weiterer Meilenstein, über den ich mich freue, sind die großen Fortschritte, die wir bei dem Thema Vereinbarkeit von Familie und Beruf gemacht haben. Nach langen Kämpfen haben wir inzwischen die Möglichkeit, Kindergartenplätze zu subventionieren und so insbesondere Mitarbeiterinnen zu ermöglichen, hier zu arbeiten und die Kinder in der Nähe unterzubringen. Der vierte Punkt ist der Übergang vom Papierzeitalter ins elektronische Zeitalter. Ich erinnere mich noch gut daran, als ich zum ersten Mal hier im Haus das Internet vorgestellt habe. Seitdem hat sich viel geändert. So haben wir eine gute Grundlage geschaffen, in Zukunft die Bewertung von Zulassungsanträgen in elektronischer Form durchzuführen. Was das weitere Entwicklungspotenzial betrifft: Hier wird es vor allem darum gehen, an der weiteren Gestaltung des europäischen Zulassungssystems mitzuwirken und darin eine wichtige Position einzunehmen und auch in der Forschung steckt noch viel Potenzial. Weiterhin halte ich es für wichtig, darüber nachzudenken, die Behördenstruktur zu verabschieden und zur Agentur zu werden.

Herr Prof. Cichutek, teilen Sie die Einschätzung von Prof. Löwer hinsichtlich des Entwicklungspotentials des PEI? Wo möchten Sie in Zukunft die wesentlichen Akzente im PEI setzen?

Cichutek: Ich stimme Herrn Löwer zu – es wird für das PEI weiter darauf ankommen, in Europa eine führende Rolle zu spielen. Um dies zu ermöglichen, müssen wir uns weiterentwickeln und die Effizienz in manchen Bereichen weiter steigern. Wir müssen uns auch noch stärker als Gesamtheit betrachten: Zulassung beinhaltet Chargenprüfung, Produktprüfung, Inspektionen, Pharmakovigilanz, die eigentliche Zulassung, Pflege der Zulassung, aber auch den Bereich der klinischen Prüfung und Beratung. Dies gilt es stärker miteinander zu verknüpfen und trotzdem angepasste Standards zu verwenden. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Kundenorientierung. Die ist zwar schon sehr gut, aber wir müssen bestimmten Kunden - den Biotechnologie-Unternehmen - noch mehr Beratung anbieten. Wir haben teilweise eine Klientel, die bei regulatorischen Fragen viel Unterstützung braucht, um überhaupt in den Bereich der Zulassung zu kommen, und unser Ziel ist es, dass gute, wirksame und verträgliche Arzneimittel für die Standardtherapie zur Verfügung stehen.

Meine Herren, ich danke Ihnen für dieses Gespräch.

Die Fragen stellte Dr. Corinna Volz-Zang

Kleine Forscher am Werk: Das Kinderlabor am Tag der offenen Tür

// KOMPLEXE ZUSAMMENHÄNGE TRANSPARENT KOMMUNIZIEREN //

Die Pressestelle – mehr als ein Übersetzungsbüro

Wirksame und sichere Arzneimittel sind unverzichtbares Gut – und damit im Fokus von Öffentlichkeit und Medien. Hoffnungen, aber auch Ängste bestimmen die Diskussion um Arzneimittel und der Aufklärungsbedarf ist groß. Die Pressestelle informiert Medien, Fachöffentlichkeit und Bürger zu allen Fragen, die das Institut, seine Aufgaben und die Arzneimittel in seiner Zuständigkeit betreffen.
Das Spektrum der Anfragen ist dabei groß: Vom Fernsehsender, der ein Interview aus aktuellem Anlass senden will, über Hintergrundinformationen für die Tagespresse, Anfragen von Eltern zu Impfungen bis hin zum Historiker, der Originalunterlagen von Paul Ehrlich benötigt. Dabei übernimmt die Pressestelle oft die Rolle eines Übersetzungsbüros, das komplexe wissenschaftliche und regulatorische Zusammenhänge in eine allgemein verständliche Sprache überträgt. Dies fordert einerseits Wissen um die Materie, aber auch professionelle Kommunikation, weshalb die Mitarbeiterinnen einen naturwissenschaftlichen und journalistischen Hintergrund haben.
Die Pressesprecherin Susanne Stöcker ist als kompetente Ansprechpartnerin bekannt und Journalisten nutzen gern die Expertise der promovierten Biologin.

Arzneimittel, ihre heilende – im Fall von Impfstoffen ihre vorbeugende – Wirkung, aber auch die Angst vor möglichen Nebenwirkungen sind ein in Öffentlichkeit und Medien oft kontrovers diskutiertes Thema – schnell entsteht hier eine Eigendynamik, die Krisenkommunikation erfordert. Das Referat „Presse, Informationen“, angesiedelt als Stabsstelle bei der Hausleitung, informiert, klärt auf, koordiniert und sorgt für Transparenz, um so zu einer konstruktiven Diskussion beizutragen. Beherrschende Themen in den Jahren 2007/2008 waren Diskussionen um Arzneimittel gegen die feuchte Makuladegeneration, die Einführung der frei recherchierbaren Datenbank zu Verdachtsfällen auf Impfkomplikationen, erste Diskussionen um pandemische Musterimpfstoffe und insbesondere die Einführung der Impfung gegen humane Papillomviren als Verursacher von Gebärmutterhalskrebs.

Im Netz präsent

Die Internetseite **www.pei.de** informiert Medien, Bürger, Fachkreise wie Ärzte, Apotheker und Veterinärmediziner, aber auch Unternehmen aktuell und wissenschaftlich fundiert. Die intensive Zusammenarbeit zwischen den Experten in den Fachgebieten und Referaten, der Institutsleitung und der

Pressestelle macht dies möglich. So bietet das Institut zeitnah Hintergrundwissen zu den aktuellen Themen. Die Internetseiten tragen das Siegel der *Health On the Net-Foundation* HON. Die Stiftung setzt sich unter anderem für eine Verbesserung der Qualität von gesundheitsbezogenen Informationen im Internet ein. Doch nicht nur nach außen kommuniziert das Institut modern – das von der Pressestelle koordinierte Intranet ermöglicht Mitarbeitern, Informationen auszutauschen und sich zum Geschehen im Institut auf dem Laufenden zu halten.

Blick in die Labore: Tag der offenen Tür

Jedes Jahr organisiert die Pressestelle in Zusammenarbeit mit den Kollegen aus den Fachabteilungen einen Tag der offenen Tür. Besucher können in Laboren Experimente durchführen, erfahren Wissenswertes über die Arbeit des Instituts, Kinder können sich als kleine Forscher betätigen und auch das leibliche Wohl kommt nicht zu kurz. 2007 interessierten sich rund 1.000 Besucher für das Thema „Die europäische Dimension des Paul-Ehrlich-Instituts“ und fanden den Weg in das Institut. 2008 wurde der Tag der offenen Tür zum Abend, an dem der 100. Jahrestag von Paul Ehrlichs Nobelpreis im Mittelpunkt stand. Doch auch außerhalb dieses Termins können sich Besuchergruppen über das Institut informieren: Schulklassen, Seniorengruppen, Graduiertenkollegs, Wissenschaftler und Politiker nutzten diese Möglichkeit. Zudem nimmt das PEI am Tag der offenen Tür des Bundesministeriums für Gesundheit teil und präsentiert sich dort den Berliner Gästen.

Europaweite Öffentlichkeitsarbeit

Nicht nur die Fachabteilungen sind europaweit vernetzt: Im Juni 2008 richtete das Paul-Ehrlich-Institut kurzfristig in Vertretung für Slowenien das Treffen der EU-Pressesprecher der europäischen Zulassungsbehörden, *Heads of Medicines Agencies Working Group of Communications Professionals* HMA-WGCP, aus. Ein wichtiges Thema war auf diesem Treffen der Informationsaustausch zur Frage, wie im Fall einer Pandemie die Kommunikation realisiert werden kann und wie in den verschiedenen Mitgliedsstaaten der Stand der Vorbereitungen war. Danach berichteten vier Arbeitsgruppen von ihren ersten Ergebnissen seit dem letzten Meeting der Gruppe in Portugal. Die Themen der Arbeitsgruppen – *Communication Strategy, Communication Toolkit, Networking* und *Best Practice* – sollen dazu beitragen, die Ziele der Gruppe voranzutreiben, nämlich eine koordinierte und effektive Kommunikation europaweit möglich zu machen. An dem Treffen nahmen 23 Vertreter aus 17 Ländern teil.

Langener Wissenschaftspreis

Alle zwei Jahre vergibt das Paul-Ehrlich-Institut gemeinsam mit der Stadt Langen und den Stadtwerken Langen GmbH den Langener Wissenschaftspreis. Diesen mit 10.000 Euro dotierten Preis erhalten Forscher aus den Gebieten der Infektionsmedizin wie Virologie, Bakteriologie und Immunologie, der Hämatologie, der Allergologie und der Gen- und Zelltherapie. Damit zeigt das Institut seine Bedeutung für die Forschung und bekennt sich gleichzeitig zu seinem Standort in Südhessen. 2007 erhielt Prof. Dr. Jochen Hühn vom Deutschen Rheumaforschungszentrum der Charité in Berlin die Auszeichnung für seine Arbeit über regulatorische T-Zellen.

Freie Informationen

Seit Anfang 2006 können Bürger Informationen, die einer Behörde vorliegen, nach dem Informationsfreiheitsgesetz IFG anfragen. Dies wirft organisatorisch und juristisch viele Fragen auf: Bis zu welchem Umfang ist dies möglich – Zulassungsunterlagen für ein biomedizinisches Arzneimittel können bis zu 120 Aktenordner beinhalten? Wo greifen das Betriebs- und Geschäftsgeheimnis oder der Datenschutz? Die Pressestelle koordiniert die IFG-Anfragen in Zusammenarbeit mit den Juristen und den Fachgebieten. 2007/2008 gingen 76 IFG-Anfragen beim Institut ein – sie reichten von einfachen Auskünften bis hin zu umfassenden Auskunftsersuchen.

Weitere Informationen

Referat Presse, Informationen
Dr. Susanne Stöcker, Pressesprecherin
Telefon +49 6103 77 1030
Telefax +49 6103 77 1262
E-Mail presse@pei.de
>> www.pei.de/presse

Das PEI sorgt für Sicherheit und Qualität in europäischen Zulassungsverfahren

// EUROPAS ARZNEIMITTELMÄRKTE WACHSEN ZUSAMMEN //

Lange Zeit benötigte jedes Arzneimittel, das in Deutschland auf den Markt kam, ein nationales Zulassungsverfahren. Das hat sich geändert. Inzwischen sind immer mehr Medikamente zentral für alle EU-Mitgliedsländer zugelassen.

Diese Zulassung erkennen alle Staaten des Europäischen Wirtschaftsraums EWR an. Die wissenschaftliche Bewertung und Empfehlung zur Zulassung erfolgt über die Europäische Arzneimittelagentur EMEA *European Medicines Agency*. Handelt es sich um biotechnologisch erzeugte Arzneimittel oder Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen für bestimmte Erkrankungen wie beispielsweise Krebs oder Diabetes mellitus, hat der Hersteller keine Wahl – Er muss eine Zulassung über das zentralisierte Verfahren beantragen. Die Bedeutung der EMEA für die Versorgung mit Arzneimitteln wächst kontinuierlich.

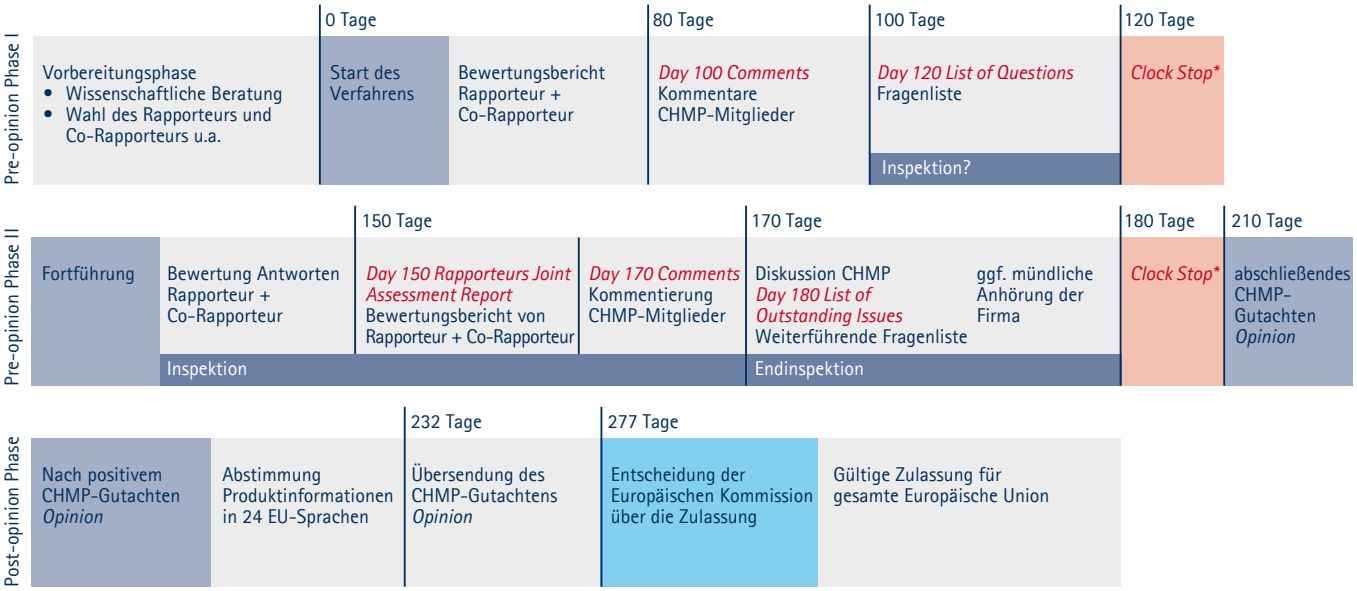
Deutschland doppelt vertreten

Die EMEA ist eine Agentur der Europäischen Kommission. Die höchsten wissenschaftlichen Entscheidungsgremien der EMEA für die Arzneimittelzulassung sind der Ausschuss für Humanarzneimittel *Committee for Medicinal Products for Human Use* CHMP und der Ausschuss für Tierarzneimittel *Committee for Medicinal Products for Veterinary Use* CVMP. Jedem Mitgliedsstaat steht ein Sitz im CHMP und CVMP zu. Je fünf kooptierte Experten mit ausgesuchter Fachexpertise vervollständigen die Gremien. Dr. med. Christian Schneider vertritt als kooptiertes Mitglied im CHMP den Bereich Qualität und Sicherheit biomedizinischer Arzneimittel einschließlich neuartiger Therapien *advanced therapies*. Dadurch ist Deutschland im CHMP gleich mit zwei Mitgliedern präsent.

Viele Arzneimittel erhalten ihre Zulassung auch im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung *Mutual Recognition Procedure* MRP oder im dezentralen Verfahren *Decentralised Procedure* DCP. Beim MRP erkennt ein Mitgliedsstaat Bewertungen des Landes an, das die Zulassung für das Arzneimittel erstmalig erteilt hat. Im Unterschied zum MRP ist das Arzneimittel beim DCP in noch keinem Mitgliedsstaat zugelassen. Diese Anerkennung mindert den Aufwand erheblich. Das PEI war in den Jahren 2007/2008 an 63 Verfahren der gegenseitigen Anerkennung beteiligt, davon allein bei 31 Verfahren als verfahrensführende Behörde *Reference Member State* RMS.

Eine Vielzahl von Arbeitsgruppen *Working Parties* unterstützt die Arbeit des CHMP und CVMP. Mitglieder sind Fachleute

Zentrale Zulassungsverfahren am Beispiel des CHMP – die Uhr läuft mit



* Zeit für Hersteller, Fragen zu beantworten

nationaler Zulassungsbehörden, externe Experten wie beispielsweise Universitätsprofessoren, aber auch Patientenvertreter. Die Arbeitsgruppen unterstützen die Gremien bei der wissenschaftlichen Beratung *Scientific Advice/Protocol Assistance*, der Beurteilung von Zulassungen und Änderungsanzeigen und der Erstellung von wissenschaftlichen Guidelines. *Scientific Advisory Groups* beraten CHMP und CVMP bei der Bewertung spezifischer Produktgruppen oder Therapieformen. Beantragt ein Hersteller eine zentrale Zulassung, so vergibt der CHMP beziehungsweise der CVMP sogenannte Berichterstattungen – Rapportagen und Co-Rapportagen – an Mitglieder des CHMP und CVMP. Werden diese im Veterinärbereich europaweit möglichst gleichmäßig verteilt, so müssen sich im Humanbereich die europäischen Zulassungsbehörden darum bewerben und spezifische Expertise für das entsprechende Produkt nachweisen. Aufgrund seiner Kompetenz gelingt es dem PEI, überdurchschnittlich viele Rapportagen und Co-Rapportagen für biomedizinische Arzneimittel zu erhalten: In den Jahren 1995 bis 2008 waren es allein 70 von 256 zentralen Zulassungen für biomedizinische Arzneimittel. Alle in Europa hergestellten und verkauften Arzneimittel unterliegen strengen Regeln über Zusammensetzung, Herstellung und Qualität. Das Europäische Direktorat *European Directorate for the Quality of Medicines* EDQM ist zuständig für das Europäische Arzneibuch. Dieses definiert pharmazeutische Regeln zum Beispiel für die Herstellung, Qualität, Prüfung und Lagerung. 2007 hat der Europarat die Zuständigkeit der EDQM um die Bereiche Bluttransfusionen und Organtransplantationen erweitert. Darüber hinaus koordiniert die EDQM die amtlichen Arzneimittelkontrolllabore *Official Medicinal Control Laboratories* OMCL – das PEI ist als OMC-Labor für seine Expertise bekannt.

Neue Arzneimittel müssen sicher, wirksam und qualitativ einwandfrei sein. Gleichzeitig ist es für Patienten und Hersteller wichtig, dass nicht unnötig viel Zeit verstreicht, bis die Arzneimittel auf den Markt kommen. Um dies zu gewährleisten und gleichzeitig allen Experten der EU-Mitgliedsländer die Möglichkeit zu geben, Verfahren zu begleiten und mögliche Bedenken einzubringen, ist die Zulassung in ihrem Ablauf genau definiert.

Ausschuss für neuartige Therapien

Neuartige Therapien wie regenerative Medizin und Gentherapien werden intensiv erforscht. Um auch auf diesem medizinischen Neuland Sicherheit und Wirksamkeit der Therapien zu gewährleisten, geht Anfang 2009 das *Committee for Advanced Therapies* CAT an den Start. Dieser wissenschaftliche Ausschuss soll federführend Gutachten zur Zulassungsempfehlung der neuen Therapien für den CHMP vorbereiten. Das PEI wird hier das deutsche Mitglied stellen.

>> www.pei.de/international

400

Folgeverfahren bearbeitete die Abteilung 2007/2008. Zudem forscht sie an neuen Impfstoffen beispielsweise gegen Tuberkulose.

// ENTWICKLUNG UND ZULASSUNG OPTIMIEREN – FALLSTRICKE VERMEIDEN //

Im März 2006 zeigten sechs Männer während eines Arzneimitteltests in London dramatische Immunreaktionen. Der TeGenero-Fall hätte überall passieren können.

Eindeutige Fehler wie Verunreinigung, falsche Dosierung oder Protokollverletzungen lagen nicht vor. Lassen sich regulatorische Vorgaben formulieren, die eine solche Katastrophe verhindern können? Wissenschaftler des PEI gingen unmittelbar nach dem Vorfall dieser Frage nach, publizierten erste Ergebnisse und waren maßgeblich an der Formulierung einer neuen europäischen Guideline beteiligt [1].
Die Wissenschaftler wollten es nicht dabei belassen und begannen im Frühjahr 2007 mit einem Forschungsfeld, in dem bisher wenig getan wurde – die regulatorische Forschung. Sie basiert auf Analyse und Vergleich von Zulassungsanträgen und berücksichtigt dabei aktuelle Forschungsergebnisse. In den Jahren 2007/2008 widmeten sich die Forscher zwei Schwerpunkten.

- Typische Fehler vermeiden: Damit pharmazeutische Unternehmer bei der Arzneimittelentwicklung nicht an wiederholt gleichen Problemen scheitern, formulierten die Experten typische Fallstricke in Zulassungsverfahren und publizierten sie im November 2008 in der renommierten Zeitschrift *Nature Reviews Drug Discovery* [2].
- Sicherheit bei der Anwendung biologischer Arzneimittel: Während Impfstoffe eine möglichst ausgeprägte Immunantwort erzeugen sollen, ist eine Immunantwort des Körpers auf therapeutisch verabreichte Proteine wie monoklonale Antikörper oder Gerinnungsfaktoren nicht erwünscht und kann gefährlich sein.

Der Frage, ob sich die Immunogenität therapeutischer Proteine systematisch abschätzen lässt, gingen die Forscher ebenso nach [3] wie der Frage, ob regulatorische Rahmenbedingungen auf neue Produktklassen übertragbar sind [4]. Konkret befassten sich die Wissenschaftler mit dem „Generika"-Aspekt monoklonaler Antikörper: Während klassische Nachahmermedikamente, die sogenannten Generika, in der Molekülstruktur mit dem Original identisch sind, gleichen „Nachbauten" biologischer Arzneimittel, die als Biosimilars bezeichnet werden, „im Wesentlichen" einem bereits zugelassenen Arzneimittel. Die Unterschiede beruhen auf der komplexen Molekülstruktur und dem Herstellungsprozess in lebenden Organismen.

Literatur

1 *Strategies to identify and mitigate risks for first-in-human clinical trials with investigational medicinal products*; Dokument Nr. CHMP/SWP/28367/07 (July 2007)

2 Schneider CK et al. (2008): *Typical pitfalls in applications for marketing authorization of biotechnological products in Europe.* Nat Rev Drug Discov. 7(11): 893-899

3 Jahn EM et al. (2009): *How to systematically evaluate immunogenicity of therapeutic proteins – regulatory considerations.* N Biotechnol. 25(5): 280-286

4 Schneider CK et al. (2008): *Toward biosimilar monoclonal antibodies.* Nat Biotechnol. 26(9): 985-990

Bakterien werden für nachfolgende Experimente in Petrischalen angezüchtet

// EU-KOOPERATION UND MIKROBIOLOGIE: VERBINDUNG VON VERTIKALER UND HORIZONTALER EXPERTISE //

Von EU-Kooperation zu mikrobiologischen Impfstoffen bis Inspektionen: Synergien schaffen durch Vernetzung wissenschaftlicher und regulatorischer Expertise im Institut und europaweit.

Immer mehr Arzneimittel sind zentralisiert für alle EU-Mitgliedsländer zugelassen. Für viele biomedizinische Arzneimittel in der Zuständigkeit des PEI ist die zentralisierte europäische Zulassung sogar gesetzlich vorgeschrieben. Auch erkennen einzelne Mitgliedsstaaten zunehmend Bewertungen und Arzneimittelzulassungen gegenseitig in einer *Decentralised* oder *Mutual Recognition Procedure* an und die EMEA berät pharmazeutische Unternehmen zu regulatorischen Fragestellungen in Scientific-Advice-Verfahren. Das PEI engagiert sich in hohem Maße in diesen europäischen Verfahren sowie bei der Entwicklung wichtiger Guidelines.
Damit die Expertise aller Fachabteilungen in die europäische Zusammenarbeit einfließt, sind Koordination und Kooperation zwischen den Abteilungen sowie den Gremien der EU notwendig. Dafür wurde im März 2007 das Fachgebiet EU-Kooperation in die Abteilung Mikrobiologie integriert. Die Leitung übernahm zunächst Dr. Christian Schneider, Mitglied des Ausschusses für Humanarzneimittel CHMP in der EMEA. Die unmittelbare Einbindung garantiert die Vernetzung von Zulassungsexpertise, Forschungstätigkeit und Zusammenarbeit mit europäischen Gremien. Seit April 2007 war Schneider kommissarischer Leiter, ab 2009 wird er Abteilungsleiter.

EU-KOOPERATION BIOMEDIZINISCHE ARZNEIMITTEL

Fokus Europa

Das Fachgebiet EU-Kooperation ist erster Ansprechpartner für die Europäische Zulassungsagentur EMEA und nimmt zentrale europäische Aufgaben wahr. Darüber hinaus sorgt es für inhaltliche Transparenz: Das Fachgebiet organisiert die wissenschaftliche Kommunikation zwischen Vertretern des PEI in den verschiedenen europäischen Gremien, den Assessoren, die die Bewertung der Arzneimittel vornehmen, und den forschenden Wissenschaftlern. Im Frühjahr 2007 hat das Fachgebiet mit dem „Forum“ eine interne Veranstaltungsreihe eingeführt, in der sich alle wissenschaftlichen Mitarbeiter über neu verabschiedete oder in Abstimmung befindliche europäische Guidelines informieren und diese diskutieren. Das Fachgebiet arbeitet zudem intensiv am Ausbau einer intranetbasierten Informationsplattform, die einen schnellen Zugriff auf zulassungs- und forschungsrelevante Inhalte ermöglicht.
Aufgrund seiner Expertise im Bereich biologischer Arzneimittel vergibt die EMEA häufig Rapportagen oder Co-Rapportagen an das PEI. Um Qualität und Konsistenz der

Bewertungsberichte *Assessment Reports* zu gewährleisten, organisiert das Fachgebiet sogenannte *Peer Reviews*, Meetings, an denen Experten verschiedener Fachabteilungen teilnehmen und die Berichte diskutieren. Dieser Austausch ist auch deswegen so wichtig, weil das Institut bei bestimmten Indikationen abteilungsübergreifend arbeitet.
Seit 2007 arbeitet das Fachgebiet an der Entwicklung eines „regulatorischen Gedächtnisses", das Assessoren einen schnellen Zugriff auf ältere Zulassungsunterlagen ermöglichen soll, die für aktuelle Fragestellungen wichtig sind.
Von der Qualität der Zulassungsverfahren hängen die Sicherheit der Arzneimittel und damit die Gesundheit von Mensch und Tier ab. Die 2007 begonnene regulatorische Forschung analysiert abgeschlossene Zulassungsverfahren sowie internationale Publikationen, um so zu neuen regulatorischen Prinzipien zu gelangen.

INSPEKTIONEN BIOMEDIZINISCHE ARZNEIMITTEL

Kontrolle vor Ort

Inspektionen zu biomedizinischen Arzneimitteln können zu verschiedenen Zeitpunkten während des Zulassungsverfahrens oder nach der Zulassung erfolgen. Hierbei unterscheiden sich folgende Inspektionsarten:

- *Good Clinical Practice* GCP-Inspektionen bei der Genehmigung von klinischen Prüfungen oder im Zulassungsverfahren
- Inspektionen zur Überprüfung von Pharmakovigilanzsystemen der pharmazeutischen Unternehmer
- Inspektionen bei Plasma-Master-File-Verfahren. Diese Inspektionen liegen in der Zuständigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts und können sowohl auf nationaler oder europäischer Ebene durch die EMEA ausgelöst werden. Mitarbeiter des Fachgebiets leiten die Inspektionen, welche wesentlich zur Arzneimittel- und Patientensicherheit beitragen.

Für Arzneimittel im Zuständigkeitsbereich des Instituts wie Blutprodukte und Impfstoffe wird in Deutschland das Paul-Ehrlich-Institut an den *Good-Manufacturing-Practices* GMP-Inspektionen beteiligt und eine Herstellungserlaubnis nur im Benehmen mit dem Institut erteilt. Deshalb sind die Mitarbeiter des PEI als Experten an den GMP-Inspektionen der Landesüberwachungsbehörden bei Herstellern biomedizinischer Arzneimittel beteiligt.
Das Fachgebiet koordiniert die Beteiligung eigener Inspektoren oder von Experten aus einzelnen Abteilungen an diesen Inspektionen: In den Jahren 2007/2008 fanden 346 nationale und 73 Inspektionen für die EMEA statt. Hier ist die Expertise der PEI-Inspektoren und -Sachverständigen gefragt:

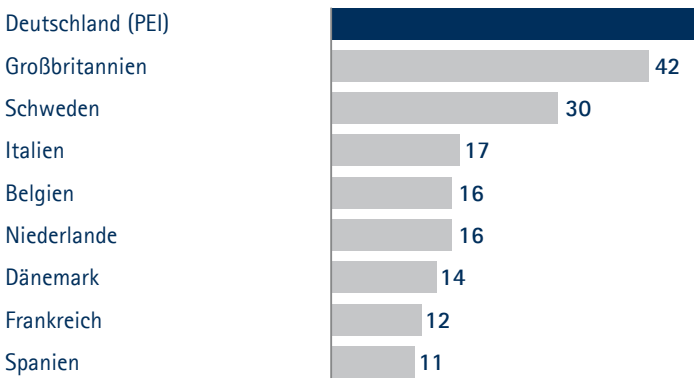
- als Experten zur Unterstützung der Landesbehörden, da für viele biomedizinische Produkte spezifische Fachkenntnisse erforderlich sind.
- im Rahmen eines Zulassungsverfahrens, wenn die Inspektion vor Ort erforderlich ist.
- in zentralen Zulassungsverfahren, bei Inspektionen im Auftrag der EMEA.

MIKROBIOLOGISCHE IMPFSTOFFE

Wichtiger Schutz für Jung und Alt

Bakterielle Impfstoffe sind aus unserem Leben nicht mehr wegzudenken. Sie schützen gegen Krankheiten wie Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Meningokokken, Haemophilus influenzae Typ B (HIB) oder Pneumokokken. Das Fachgebiet betreut die Zulassung von bakteriellen Impfstoffen und auch Testantigenen (Tuberkuline) in nationalen und europäischen Zulassungsverfahren.
Die Wissenschaftler forschen zudem an neuen Methoden zur Prüfung von Impfstoffen gegen Diphtherie, Tetanus und Keuchhusten, um Tierversuche zu reduzieren.
In den Jahren 2007/2008 hat das Fachgebiet 25 Neuanträge klinischer Studien bearbeitet. Darunter waren Studien mit neuen Impfstoffen gegen Tuberkulose, in denen gentechnisch veränderte Mikroorganismen eingesetzt werden, oder auch gegen Meningokokken B, für die es bisher weltweit noch keinen Impfstoff gibt.

Europäische Länder mit mehr als zehn zentralen Zulassungsverfahren zwischen 1995 und 2008



27 %

aller zentralen Zulassungen von biomedizinischen Arzneimitteln bearbeitete das PEI als Rapporteur oder Co-Rapporteur.

Dr. Christian Schneider, seit 2009 Abteilungsleiter EU-Kooperation und Mikrobiologie und Mitglied des *Committee for Medicinal Products for Human Use* CHMP

„Wir beteiligen uns aktiv an der Entwicklung und Bereitstellung wichtiger Therapeutika in Europa."

Neue Arzneimittel müssen sicher, wirksam und qualitativ einwandfrei sein. Gleichzeitig ist es für Patienten und für die Hersteller der Arzneimittel wichtig, dass nicht unnötig viel Zeit verstreicht, bis die Arzneimittel auf den Markt kommen. Um dies zu gewährleisten und gleichzeitig allen Experten der EU-Mitgliedsländer die Möglichkeit zu geben, die Verfahren zu begleiten und mögliche Bedenken einzubringen, ist das Zulassungsverfahren in seinem Ablauf sehr genau definiert.

Weitere wichtige Entwicklungen sind: ein Pneumokokken-Protein-Impfstoff mit einem völlig neuen Wirkprinzip und Impfstoffe gegen Helicobacter pylori und Staphylococcus aureus. Besonders aufwendig ist die Beurteilung sogenannter Phase-I-Studien, in denen ein Wirkstoff erstmalig beim Menschen eingesetzt wird. Drei solcher Phase-I-Studien bearbeitete das Fachgebiet 2008.
Ist ein Arzneimittel erst einmal zugelassen, beginnt die Zulassungspflege: Jede Veränderung, ob sie Herstellungsart, -ort oder Indikation betrifft, ist genehmigungspflichtig. Das Fachgebiet betreut insgesamt 70 Arzneimittel und bearbeitete in den Jahren 2007/2008 144 europäische und 178 nationale Zulassungsänderungen.
Impfstoffe müssen sicher sein. Deshalb prüft das PEI alle Chargen bakterieller Impfstoffe: 2007/2008 waren es insgesamt 1.547, davon 529 experimentell.

Scientific Advice - Hilfe auf dem Weg zu neuen Impfstoffen

Viele pharmazeutische Unternehmen nutzen die Möglichkeit, sich in Scientific-Advice-Verfahren vom PEI beraten zu lassen. Dies kann in der ersten Entwicklungsphase eines Wirkstoffs oder auch erst bei der Planung klinischer Studien erfolgen. 2007/2008 haben sich Unternehmen bei insgesamt 64 nationalen Fachgesprächen Rat von Experten des Fachbereiches geholt – beispielsweise bei der Entwicklung von Impfstoffen gegen Gruppe-B-Streptokokken, Pseudomonaden, Tuberkulose, Helicobacter pylori oder auch Meningokokken B.
Die Mitarbeiter beraten darüber hinaus die ständige Impfkommission STIKO, welche die notwendigen Impfungen in Deutschland empfiehlt.

Im Auftrag der WHO prüft das Fachgebiet die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Diphtherie-, Tetanus- und HIB-Impfstoffen, die die WHO in Impfprogrammen einsetzt. Darüber hinaus unterstützt das Fachgebiet die WHO innerhalb von Prequalification-Programmen: Experten des PEI bewerten die Impfstoff-Dossiers und inspizieren vor Ort die Produktionsstätten. Das Fachgebiet beteiligt sich intensiv daran, neue Verfahren und Standardmaterialien zur Prüfung von Tetanus-, HIB-, Diphtherie- und Pneumokokkenimpfstoffen zu entwickeln. Für die Prüfung von Impfstoffen sind europäisch oder weltweit einheitliche Standardproben notwendig, die immer wieder hergestellt und „geeicht" werden müssen.

BAKTERIOLOGISCHE SICHERHEIT

Neuartige Schnelltests für mehr Sicherheit

Die mikrobielle Sicherheit biomedizinischer Arzneimittel zu gewährleisten, ist zentrale Aufgabe des Fachgebiets. Die Arbeit umfasst

- die Prüfung auf mikrobielle Kontamination beispielsweise durch Bakterien oder Pilze
- die Entwicklung neuartiger Schnellmethoden zum Nachweis von Mikroorganismen: Die „neuartigen Therapien", machen schnellere Nachweismethoden notwendig. Werden einem Patienten in der regenerativen Medizin beispielsweise Knorpelzellen entnommen, in Kultur angezüchtet und wieder verabreicht, sind herkömmliche Testverfahren unbrauchbar, weil sie zu lange dauern. Die Entwicklung geeigneter Testmethoden ist ein wesentlicher Forschungsschwerpunkt dieses Fachgebiets.

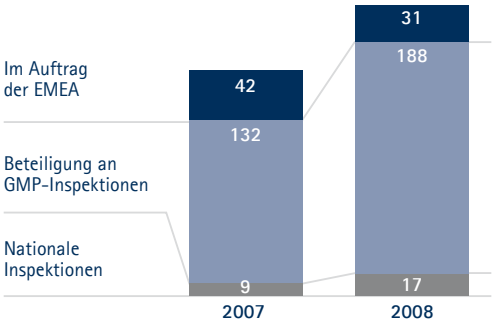
• die Prüfung auf Pyrogene und Entwicklung alternativer Testverfahren: Arzneimittel dürfen keine fiebererzeugenden Pyrogene oder Endotoxine, Zerfallsprodukte von Bakterien, enthalten. Bislang sind für die Prüfung auf Pyrogene noch Tierversuche notwendig. Die Wissenschaftler arbeiten intensiv an alternativen Tests, die den Verzicht auf Tierversuche ermöglichen.
• Entwicklung von internationalen Bakterienstandards: Weltweit sind bisher keine Bakterienstämme verfügbar, welche sich für die Bewertung von Nachweismethoden in Blutkomponenten und Zelltherapeutika eignen. Die Wissenschaftler des Institutes isolierten und charakterisierten daher Bakterien, die als WHO-Standards etabliert werden sollen.

BIOSTATISTIK

Neue Studiendesigns erfordern neue Modelle

Das Fachgebiet Biostatistik unterstützt die Abteilungen des PEI durch mathematische und statistische Expertise für
• die Bewertung von Zulassungsanträgen in nationalen und zentralen Verfahren
• die Prüfung von Anträgen auf klinische Prüfungen
• Forschungsprojekte
• nationale oder zentrale Scientific-Advice-Verfahren
Darüber hinaus entwickeln die Mitarbeiter neue biostatistische Verfahren.

Vom PEI durchgeführte Inspektionen

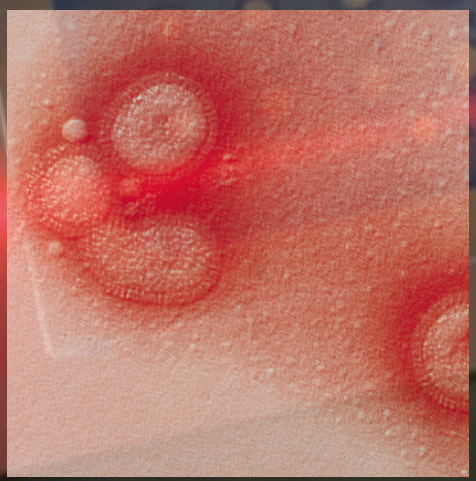


419
Inspektionen führte das PEI 2007 und 2008 durch.

Ausgewählte Aktivitäten / Publikation / Berufungen

- Dr. Christian Schneider, Committee for Medicinal Products for Human Use CHMP - EMEA; Similar Biological (Biosimilar) Medicinal Products Working Party BMWP (Chair) - EMEA; Committee for Advanced Therapies CAT (Chair) - EMEA
- Dr. Katrin Völler, Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure – Human CMD(h) - HMA
- Dr. Volker Öppling, Drafting Group für Impfstoffleitfäden - EDQM; Vaccine Working Party VWP - EMEA
- Dr. Thomas Montag-Lessing, Blut-assoziierte Krankheitserreger - AK Blut; Bacteria Group, International Society of Blood Transfusion ISBT (Chair)
- Sabine Heinz, Expertenfachgruppe der Landesüberwachungsbehörden 02 – Inspektionen
- Dr. Peter Volkers, Efficacy Working Party EWP - EMEA
- Dr. Ingo Spreitzer, Expert Group „Monocyte Activation Test" - EDQM

>> www.pei.de/eu-kooperation-mikrobiologie
>> www.pei.de/eu-co-operation-microbiology-research



3.607

Chargen prüfte die Abteilung 2007/2008, darunter viele Impfstoffe gegen Erreger wie beispielsweise Influenza.

// MIT VIREN GEGEN VIREN //

H5N1 – der Name ist schon lange nicht mehr nur Experten ein Begriff. Groß ist die Angst, dass sich das Vogelgrippevirus so verändert, dass es auch von Mensch zu Mensch übertragen wird.

Gefährlich ist es schon jetzt – mehr als 60 Prozent der Infizierten sterben. Seit 2006 suchen im Forschungs-Sofortprogramm Influenza des Bundes FSI Wissenschaftler vom PEI, vom Friedrich-Loeffler-Institut FLI, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, und vom Robert Koch-Institut RKI gemeinsam nach Wegen aus der Gefahr. Im Fokus steht die Entwicklung geeigneter Impfstoffe.

„Domestizierte" Pockenviren als Impfstofflieferanten

Gefährliche Viruserkrankungen haben gemeinsam, dass sie plötzlich auftreten und sich rasch verbreiten. Ein Impfstoff muss also schnell gefunden und in ausreichender Menge produziert werden. Hersteller züchten die Viren für die Grippeimpfstoffe bisher meist in befruchteten Hühnereiern. Dies dauert mehrere Monate - die kurzfristige Produktion eines Impfstoffs gegen einen neuen Erreger in ausreichenden Mengen ist dadurch nicht möglich.
Neue Impfstoffe und Herstellungsverfahren sind notwendig, um im Akutfall schnell die notwendigen Impfstoffmengen produzieren zu können. Die Forscher der Abteilung Virologie haben sich auf die Suche nach einem wirksamen Impfstoff, einem sogenannten Vektorimpfstoff gemacht und sind bereits fündig geworden. Den Vektor, den sie nutzen, könnte man fast schon als ein „Haustier" des PEI bezeichnen: Das modifizierte Vacciniavirus Ankara, kurz MVA, ist ein stark abgeschwächtes und dadurch ungefährliches Pockenvirus, das sich im Menschen nicht vermehren kann und als sicher erwiesen hat. Es aktiviert sehr wirkungsvoll das Immunsystem des Menschen - ideal für einen Impfstoff. Die Virologen bauten in das Genom des MVA-Virus das Gen eines wichtigen Membranproteins von H5N1-Viren ein. Das menschliche Immunsystem reagiert auf das Protein und produziert Antikörper. Die Impfung mit diesem Vektor soll so einen Schutz gegen den gefährlichen Erreger erzeugen. Den Vektorimpfstoff entwickelten die Forscher gleich gegen zwei verschiedene H5N1-Subtypen: Der eine trat 1997 in Hongkong bei einem Virusausbruch auf, der andere 2004 in Vietnam.

Vektorimpfstoffe

Bei Vektorimpfstoffen bauen Forscher in das Erbgut eines infektionsfähigen, aber harmlosen Virus ein oder mehrere Gene des Erregers ein. Das Virus dringt in die Wirtszellen ein. Dort wird das fremde Gen abgelesen und das entsprechende Protein gebildet. Zellen des Immunsystems präsentieren Fragmente der gebildeten Proteine auf ihrer Oberfläche. Der Organismus produziert Antikörper gegen das fremde Protein - und entwickelt damit die gewünschte Immunität.

Erfolgreicher Schutz vor H5N1

Lässt sich mit den beiden Vektorimpfstoffen eine Kreuzreaktivität erzeugen? Entsteht dadurch also auch eine Immunität gegen entfernt verwandte Stämme des Virus? Die Forscher impften Mäuse mit jeweils beiden Vektoren und prüften danach den Impfschutz gegenüber drei verschiedenen H5N1-Influenzasubtypen. Die Versuche, in Kooperation mit Virologen der Erasmus-Universität in Rotterdam durchgeführt, waren erfolgreich: Beide Impfstoffe machten die Mäuse gegen alle untersuchten Erreger immun [1], sie induzierten eine Kreuzreaktivität gegen verschiedene H5N1-Isolate. Mit dem Wirksamkeitsnachweis bei Mäusen gaben sich die Forscher nicht zufrieden: Sie impften Javaneraffen (Macaca fascicularis) mit ihrem Impfstoff. Auch sie waren gegen verschiedene H5N1-Isolate geschützt und vertrugen die Impfung gut [2].

Engpässe bei Impfstoffherstellung überwinden

Die Impfung scheint nicht nur sicher und wirksam zu sein, die Produktion solcher MVA-basierter Impfstoffe ist zudem unabhängig von bestehenden Produktionskapazitäten konventioneller Influenza-Vakzine. Auf dem Weg, Pandemien zu verhindern, ließen sich mit einem solchen innovativ hergestellten Impfstoff gleich beide Probleme lösen: die schnelle Produktion von ausreichend Impfstoff.

Literatur

1 Kreijtz JH et al. (2007): *Recombinant modified vaccinia virus Ankara-based vaccine induces protective immunity in mice against infection with influenza virus H5N1.* J Infect Dis. 195(11): 1598-1606

2 Kreijtz JH et al. (2009): *Recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing the hemagglutinin gene confers protection against homologous and heterologous H5N1 influenza virus infections in macaques.* J Infect Dis. 199(3): 405-413

Im Blickpunkt der Arbeit – Viren und wie man sich vor ihnen schützen kann

// NEUE ERREGER BEKÄMPFEN - AUSBREITUNG VERHINDERN //

Impfungen sind der wirksamste Schutz vor gefährlichen Virusinfektionen. Impfstoffe zur Bekämpfung von Virusinfektionen gehören daher weltweit zu den wichtigsten biomedizinischen Arzneimitteln.

Die Abteilung Virologie koordiniert die Mehrzahl der Zulassungsverfahren für virale Impfstoffe, insbesondere auf europäischer Ebene. Darüber hinaus beurteilen die Experten die Virussicherheit biomedizinischer Arzneimittel sowie die Virusinaktivierungsverfahren. In eigenen Forschungsprojekten suchen die Wissenschaftler nach Strategien für die Entwicklung neuer Impfstoffe und arbeiten an Verfahren, um die Virussicherheit weiter zu erhöhen.

VIRALE IMPFSTOFFE

Moleküle zum Schutz vor schweren Krankheiten

Das Fachgebiet gewährleistet die Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit viraler Impfstoffe – nicht nur für Deutschland, sondern in erheblichem Umfang auch für Europa.
Die Bandbreite viraler Impfstoffe ist inzwischen sehr groß: 15 Impfstoffklassen mit weit über 100 Produkten gehören dazu, beispielsweise Impfstoffe gegen Influenza, Hepatitis A und B, Mumps, Masern, Frühsommer-Meningoenzephalitis FSME bis hin zu den ersten HPV-Impfstoffen, die vor Gebärmutterhalskrebs schützen. Entsprechend umfangreich ist die regulatorische Tätigkeit des Fachgebiets.
Der Aufwand für die Zulassungspflege ist bei viralen Impfstoffen erheblich: In der Regel werden bereits bei der Zulassung um die 20 Follow-up-Measurements festgelegt, also ergänzende Untersuchungen vereinbart. Insgesamt 405 Folgeverfahren bearbeitete das Fachgebiet in den Jahren 2007/2008. Die Chargenprüfung biomedizinischer Arzneimittel ist weitreichend. Sie beinhaltet immer auch eine umfassende Prüfung der Dokumentation des Herstellungsprozesses. In den Jahren 2007/2008 hat das Fachgebiet 3.607 Chargen geprüft, 793 davon experimentell.

Der Herstellungsprozess im Fokus

Bei chemisch definierten Arzneimitteln ist die Molekularstruktur des Wirkstoffs bekannt und lässt sich in der Regel mit physikochemischen Methoden nachweisen. Bei biologischen Arzneimitteln ist dies schwieriger: Meist handelt es sich um große Moleküle mit sehr komplexer Struktur. Je größer das Molekulargewicht eines biologischen Wirkstoffes ist und je mehr Modifikationen wie besondere Proteinfaltungen oder zusätzlich angehängte Molekülgruppen enthalten sind, umso weniger lässt sich das Endprodukt verlässlich charakterisieren und darüber die Qualität kontrollieren. Dies gilt insbesondere auch für Impfstoffe, die zu den komplexesten biologischen Arzneimitteln gehören. Die präzise Beschreibung des Herstellungsprozesses und deren Kontrolle stehen daher im Mittelpunkt der Qualitätskontrolle biomedizinischer Arzneimittel.

„Mock-up"-Impfstoffe

Das Konzept der „Mock-up"- oder Musterimpfstoffe ermöglicht es, dass im Ernstfall regulatorische Maßnahmen die Bereitstellung einer Vakzine nicht verzögern. Für Erreger, bei denen die Virologen damit rechnen, dass durch Mutationen gefährliche Varianten entstehen könnten, wird ein Impfstoff für einen Virussubtyp hergestellt und zugelassen. Im Falle einer drohenden Pandemie erfolgt die Anpassung der Zulassung für das Mock-up-Vakzin an den pandemischen Subtyp durch ein Schnellverfahren. Die Hersteller passen nur den Virusstamm an, das bereits zugelassene Produktionsverfahren und die Rezeptur bleiben bestehen. An diesen Verfahren ist die Abteilung in erheblichem Umfang beteiligt.

AIDS, NEUE UND NEUARTIGE ERREGER

Die Suche nach der richtigen Waffe

Weltweit sind mehr als 40 Millionen Menschen mit dem HI-Virus *Human Immunodeficiency Virus* infiziert. Auch wenn es schon viele Ansätze gab - bis heute steht kein Impfstoff zur Verfügung. Um ein so wandlungsfähiges Virus zu bekämpfen, braucht es neue Strategien. Das Fachgebiet forscht intensiv auf diesem Gebiet: Die Virologen untersuchen, wie sich die Viren im Patienten verändern und suchen neue Angriffspunkte für die Impfstoffentwicklung.

VIRUSSICHERHEIT

Produktsicherheit entsteht in der Produktion

Biomedizinische Arzneimittel müssen virussicher sein. Dies gewährleistet bei Blutprodukten nicht nur die Auswahl der Spenden, sondern auch spezielle Verfahren im Herstellungsprozess, die möglicherweise vorhandene Viren inaktivieren oder entfernen. Die Mitarbeiter des Fachgebiets bewerten und überprüfen experimentell die verschiedenen Verfahren. Hierbei sind vor allem schwer zu inaktivierende Viren wie Hepatitis-A- und Hepatitis-E-Virus sowie Parvoviren von Interesse. Darüber hinaus beurteilen die Mitarbeiter als Serviceleistung die Virus- und TSE-Sicherheit (Schutz vor Prionen) von biomedizinischen Arzneimitteln sowie von Prüfmustern im Rahmen klinischer Prüfungen. In den Jahren 2007/2008 prüfte das Fachgebiet die Virussicherheit bei 125 Zulassungsverfahren sowie bei 261 klinischen Prüfmustern. Einzigartig für europäische Zulassungsbehörden: Experten, die experimentell forschen, bewerten auch die Virussicherheit.

MOLEKULARE VIROLOGIE

Nachweismethoden müssen Schritt halten

Die Virussicherheit von Blutprodukten und medizinischen Arzneimitteln steht und fällt mit der Qualität der Nachweismethoden. Die ständige Fortentwicklung molekularbiologischer

Mit der Zulassung hört die Arbeit nicht auf – Zulassungen und Folgeverfahren in den Jahren 2007/2008

	2007	2008	Gesamt
Zentrale Zulassungen Rapporteur, Co-Rapp, (CMS[1])	3 (1)	1 (3)	4 (4)
Folgeverfahren zentral	60	93	153
MRP[2] / DCP[3]	2	0	2
Folgeverfahren MRP[2] / DCP[3]	53	107	160
Nationale Zulassungen	0	2	2
Folgeverfahren national	55	37	92

405

In den Jahren 2007/2008 war die Abteilung Virologie mit insgesamt 405 Folgeverfahren befasst.

1 CMS *Concerned Member State* – betroffener Staat

2 MRP *Mutual Recognition Procedure* – das Verfahren der gegenseitigen Anerkennung

3 DCP *Decentralised Procedure* – dezentrales Verfahren zur Erlangung einer Zulassung

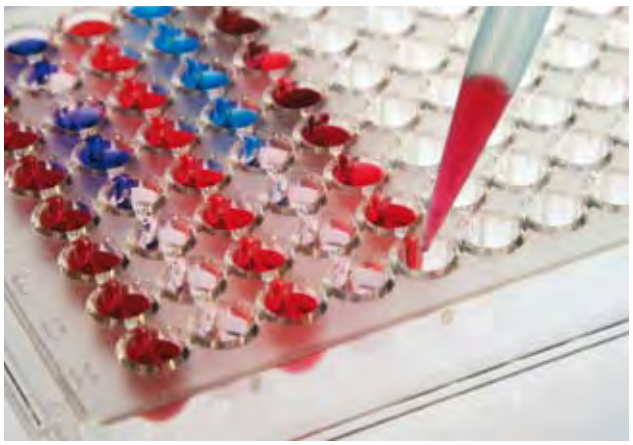
Das PEI ist eine der wenigen Behörden in Europa, die die Testung von Plasma-Pools in großem Umfang durchführen.

Technologien ermöglicht einen immer empfindlicheren Nachweis viraler Bestandteile in biomedizinischen Arzneimitteln. Das Fachgebiet bewertet als Querschnittsaufgabe für die Abteilungen *in house*-Methoden: Für den molekularen Virusnachweis setzen beispielsweise Blutspendeeinrichtungen häufig Methoden ein, welche die eigenen Labore *(in house)* selbst entwickelt und etabliert haben. Im Rahmen von klinischen Studien oder Zulassungsverfahren prüft das Fachgebiet diese Verfahren - teilweise durch einen Nachbau im Labormaßstab. Zudem entwickeln und etablieren die Mitarbeiter eigene Nachweismethoden zum Virusnachweis in biologischen Arzneimitteln und Blutprodukten wie Blutplasma.
Gemäß europäischen Vorschriften müssen offizielle Stellen Plasma-Pools prüfen, aus denen beispielsweise Faktorenkonzentrate und Albumine gewonnen werden. Das Fachgebiet prüft Plasma-Pools auf Virus-Kontaminationen: Viele internationale Hersteller entscheiden sich für eine Prüfung durch das PEI, aber auch andere europäische Behörden beauftragen das Institut. Als Teil des Prüflabors für In-vitro-Diagnostika beurteilen die Experten außerdem dort anstehende Tests.

Referenzmaterial für Prionen-Schnelltest

Seit dem Auftreten von BSE Mitte der 80er Jahre ist es in der Diskussion, Blutspenden auf Prionen zu testen. Beim Menschen führt die Infektion mit den krank machenden Prionen zu einer Variante der Creutzfeld-Jakob-Krankheit vCJK. Der Sammelbegriff für die Gehirnerkrankungen durch Prionen ist *Transmissible Spongiforme Enzephalopathie* TSE. Inzwischen gibt es erste Bluttests. Für die Bewertung, ob die Tests effizient Prionen nachweisen, sind Proben aus der beschwerdefreien Phase vor der Erkrankung notwendig. In einer abteilungsübergreifenden Zusammenarbeit haben die Experten aus der Veterinärmedizin Proben in der Inkubationsphase von Primaten gewonnen. Europaweit sind dies die einzigen Proben, die für die Evaluierung der Tests zur Verfügung stehen.
Weitere Forschungsthemen:

- In den Jahren 2007/2008 ermittelten die Experten im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit gemeinsam mit dem Robert Koch-Institut das Risikopotenzial des West-Nil-Virus für Deutschland. Stechmücken übertragen diesen Erreger, der allein in den USA mehrere Hundert Menschenleben forderte. Sporadische Ausbrüche in Deutschland halten die Experten zwar für möglich, sehen aber keine große Gefahr.
- Kann die Frühsommer-Meningoenzephalitis FSME, deren Überträger die Zecke ist, auch über Blutprodukte von Mensch zu Mensch übertragen werden? Die Virologen befassen sich seit 2008 mit dem Thema. Forschungsgelder sind beantragt, um dies genauer zu untersuchen.



Farben als Indikatoren spielen im Labor eine große Rolle

Ausgewählte Aktivitäten / Publikation / Berufungen

- Prof. Dr. Gerd Sutter, Strategic Advisory Group of Experts SAGE - WHO; Mitglied des Editorial Board des Journal of Virology
- Dr. Michael Pfleiderer, Vaccine Working Party (Chair) – EMEA
- Dr. Johannes Blümel, Dr. Michael Pfleiderer, Biologics Working Party BWP – EMEA
- PD Dr. C. Micha Nübling, Pharmacogenomics Working Party PgWP – EMEA; Working Group on Common Technical Specifications for IVDs, EU

Berufung:

- Prof. Dr. Gerd Sutter, Ludwig-Maximilians-Universität München (Lehrstuhl für Virologie)

Veranstaltung:

- 17th International Poxvirus and Iridovirus Conference, 7.-12.06.08, Grainau

>> www.pei.de/virologie
>> www.pei.de/virology-research

// ERFOLGREICH IM FREIEN MARKT //

Das Prüflabor für In-vitro-Diagnostika, PEI-IVD, hat im Institut eine Sonderstellung: Während die Fachabteilungen nach dem Arzneimittelgesetz arbeiten, gilt für das Prüflabor das Medizinproduktegesetz MPG.

Das war nicht immer so – bis Juni 2000 unterlagen die In-vitro-Diagnostika ebenfalls dem Arzneimittelgesetz und das PEI überprüfte und ließ sie zu. Im Rahmen der europäischen Harmonisierung änderte sich dies. Seitdem gehören diese Diagnostika zu den Medizinprodukten, für die eine CE-Kennzeichnung verpflichtend ist. Der Hersteller kann für bestimmte Hochrisikoprodukte diese CE-Kennzeichnung nicht selbst vornehmen, sondern unabhängige sogenannte „Benannte Stellen" prüfen und zertifizieren die Produkte nach den geltenden europäischen Richtlinien. Der Hersteller kann dabei frei wählen, welche Benannte Stelle er mit der Zertifizierung beauftragt. Diese wiederum entscheidet, mit welchen anerkannten Prüflabors sie zusammenarbeitet.
Die Prüfung und Bewertung der In-vitro-Diagnostika ist damit ein privatwirtschaftlich organisierter Markt. Das PEI-IVD ist Teil der Behörde, agiert nach außen aber privatrechtlich und steht im Wettbewerb mit anderen nationalen und internationalen Prüflabors.

PEI-IVD verteidigt gute Marktposition

Die Mitarbeiter besitzen große Erfahrung bei der Bewertung und Prüfung von In-vitro-Diagnostika: 25 Jahre lang waren sie bereits für die Zulassung und Chargenprüfung auf nationaler Ebene zuständig, bevor es zur europäischen Harmonisierung kam. Sichere und sensitive Diagnostika tragen in einem hohen Maß zur Sicherheit von Blut- und Blutprodukten in Deutschland bei. Ziel des Prüflabors ist es, den unter dem Arzneimittelgesetz erreichten Gesundheitsschutz auch bei den veränderten Rahmenbedingungen aufrechtzuerhalten – immerhin fallen unter die neue Verordnung Blutscreeningtests auf Erreger wie HIV oder Hepatitis B und C.
Das Prüflabor arbeitet mit Benannten Stellen aus Deutschland und Europa zusammen. Obwohl ein internationaler Wettbewerb entstanden ist, betreut das PEI-IVD nach wie vor den größten Teil der im Blutspendewesen eingesetzten Tests und sorgt so für Sicherheit. Darüber hinaus führen die Mitarbeiter auch wissenschaftliche Studien durch und evaluieren im Auftrag von Herstellern. Das Prüflabor hat bereits an der Bewertung von mehr als 600 verschiedenen In-vitro-Diagnostika mitgewirkt. Die Prüfkapazität beträgt rund 2.000 Produktchargen pro Jahr.

Internationale Kooperationen für sichere Blutprodukte

Die Experten arbeiten in zahlreichen nationalen und internationalen Gremien mit und sind an einer Reihe internationaler Studien beteiligt. Hierzu gehört beispielsweise die Mitarbeit im Collaborating Center für das Internationale Konsortium für Blutsicherheit ICBS – die Mitarbeiter vergleichen Test-Kits für den Einsatz in Entwicklungsländern. PEI-IVD arbeitet darüber hinaus für das *Collaborating Centre for Quality Assurance of Blood Products and in vitro Diagnostic Devices* der WHO an der Entwicklung internationaler Standardmaterialien zum Nachweis von HIV, Hepatitis-B- und -C-Viren und anderen Erregern mit. So haben die Mitarbeiter des Prüflabors in den Jahren 2007/2008 federführend einen internationalen Standard für den Hepatitis-B-Antikörpertest (Anti-HBc) entwickelt, den die WHO im Oktober 2008 verabschiedete. Bereits zum dritten Mal innerhalb von fünf Jahren waren Mitarbeiter des PEI-IVD in einem sogenannten *Secondment* für die WHO vor Ort in Genf tätig.

Benannte Stellen

Benannte Stellen sind neutrale Stellen, die Produkte des freien Warenverkehrs auf Vergleichbarkeit (Konformität) bewerten. Zertifizierungsunternehmen für Medizinprodukte müssen sich in Deutschland bei der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten ZLG als Benannte Stelle akkreditieren.
Hersteller von Medizinprodukten können zwischen Benannten Stellen frei wählen. Diese wiederum beauftragen akkreditierte Prüflabore wie PEI-IVD mit der Bewertung und Prüfung der In-vitro-Diagnostika.

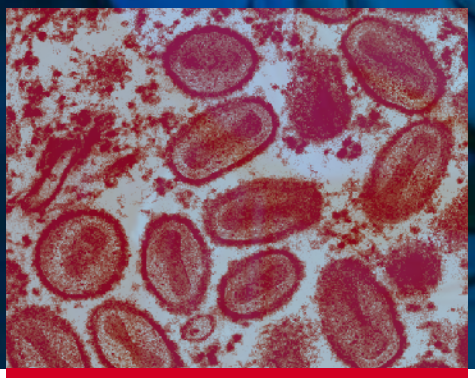
Ausgewählte Aktivitäten

- Dr. Sigrid Nick, Working Group on Common Technical Specifications for IVDs
- Dr. Sigrid Nick, Gemeinsame Diagnostikkommission der Deutschen Vereinigung zur Bekämpfung der Viruskrankheiten (DVV) und Gesellschaft für Virologie (GfV)
- Referenzlabor für INSTAND e.V.

>> www.pei.de/ivd

253

Klinische Prüfungen bearbeitete die Abteilung Immunologie 2007/2008. Das abgeschwächte Pockenvirus gilt als geeigneter Kandidat für die Impfstoffentwicklung.



// NEUE STEUERPOTENZIALE FÜR DAS IMMUNSYSTEM //

Warum sind manche Viren für uns keine Gefahr, während sich andere ungehindert in unserem Körper vermehren und dadurch lebensbedrohliche Krankheiten verursachen? Warum reagiert das Immunsystem manchmal und manchmal nicht?

Diese Mechanismen aufzuklären, könnte helfen, Erreger besser zu bekämpfen und Impfstoffe noch wirksamer zu machen. Zoe Waibler und ihre Kollegen von der Abteilung Immunologie wollen es deshalb genauer wissen. Für ihre Forschung wählten sie von den verschiedenen Abwehrmechanismen des Körpers die *Typ-I-Interferonantwort* aus. Sie gehört zum angeborenen Immunsystem des Menschen und ohne sie wäre ein Leben nicht möglich.

Nette Werkzeuge für Immunologen

An Mäusen untersuchten die Forscher zwei verschiedene Pockenviren. Die eigentlichen Menschenpocken gelten zwar als ausgerottet, doch seit dem 11. September 2001 stehen Pockenimpfstoffe aus Angst vor Bioterrorismus wieder auf der politischen und wissenschaftlichen Agenda. Zudem kommt es immer wieder zu Zoonosen, der Übertragung von Pockenviren von Tieren auf Menschen. „Pockenviren sind außerdem nette Werkzeuge für Immunologen“, erzählt Waibler, „denn sie besitzen sehr viele Immunmodulatoren, können also die Immunantwort des Wirtes, den sie befallen, beeinflussen.“ Auch lassen sich zusätzliche Gene in das Virus einbauen, das dann Antigene quasi huckepack für eine Impfung in die Zellen schleusen kann. Inzwischen gibt es eine Reihe abgeschwächter Pockenviren, die als vielversprechende Impfstoffe erforscht werden. Das modifizierte Vacciniavirus Ankara MVA ist ein solch abgeschwächtes und dadurch ungefährliches Pockenvirus. MVA löst unter anderem eine starke Interferonantwort aus – anders als das Vacciniavirus VACV, bei dem keine Interferonantwort nachweisbar ist.

Tarnung oder Angriff?

Als der Sensor für Viren, deren Erbinformation in Form von DNA vorliegt, gilt der sogenannte Toll-like Rezeptor 9 TLR9. Eigentlich waren sich die Forscher sicher, dass auch MVA bei abgeschaltetem TLR9 vom Radar des Immunsystems verschwinden würde. Doch weit gefehlt – auch ohne TLR9 blieb MVA sichtbar und erzeugte die gewohnte Interferonantwort. „Dies war eine Riesenüberraschung und wahrscheinlich auch der Grund, warum wir unsere Daten so gut publizieren konnten“, berichtet Waibler. Es blieb nicht dabei. Bald schon sollte die zweite große Überraschung folgen. Denn auch wenn die Wissenschaftler wichtige Adaptermoleküle ausschalteten, gab es eine Interferonantwort. Die Forscher bewiesen damit, dass es noch ein weiteres System geben muss, das als Sensor fungiert.

Wenn es gleich mehrere Sensoren gibt, stellt sich erst recht die Frage, wie das Vacciniavirus verhindert, dass es gesehen wird. Fehlen ihm die erkennbaren Strukturen oder besitzt es eigene Waffen und kann damit die Interferonantwort ausschalten? Die Antwort fanden die Forscher, indem sie Mäuse gleichzeitig mit beiden Virustypen infizierten. Die Interferonantwort blieb aus, obwohl sie bei Infektion mit MVA sonst immer nachweisbar war. Dies gilt als Beweis, dass das Vacciniavirus die Interferonantwort aktiv unterdrückt. An dieser Hemmung ist das Virusprotein B18 beteiligt, das wie eine Angel zirkulierendes Interferon abfängt und so daran hindert, seine Wirkung zu entfalten. Darüber hinaus gibt es noch einen bislang unbekannten Interferon-Inhibitor innerhalb der Zellen, und auch hier hat die Arbeitsgruppe schon sechs mögliche Verursacher im Blick.

Wenn Waibler und ihre Kollegen herausbekommen, welche Mechanismen diese Interferon-Antwort blockieren, könnte dies auch die Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie Lupus Erythematodes oder Rheumatoide Arthritis revolutionieren, denn an den chronischen Entzündungszuständen sind oft hohe Spiegel von Typ-I-Interferon beteiligt. Inzwischen hat Waibler die Leitung der Nachwuchsgruppe „Neue Vakzinierungsstrategien und frühe Immunantworten“ übernommen und arbeitet weiter mit Nachdruck an der Lösung dieses Rätsels.

Literatur

- Waibler Z et al.: *Modified vaccinia virus Ankara induces Toll-like receptor-independent type I interferon responses.* J Virol. 2007 Nov; 81(22): 12102-12110
- Waibler Z et al.: *Vaccinia virus-mediated inhibition of type I interferon responses is a multifactorial process involving the soluble type I interferon receptor B18 and intracellular components.* J Virol. 2009 Feb; 83(4): 563-571

Biologische Arzneimittel werden mit modernsten Methoden auf ihre Qualität geprüft

// MODERNE WAFFEN GEGEN KREBS //

Monoklonale Antikörper und therapeutische Impfstoffe – gleich zwei innovative Produktgruppen liegen in der Zuständigkeit der Abteilung Immunologie. Sie sind aus der Krebsbehandlung nicht mehr wegzudenken und auch in der Behandlung von Autoimmunerkrankungen wächst ihre Bedeutung.

Therapeutisch wirken sie, indem sie bei der Behandlung von Brust- und Darmkrebs das Wachstum der Tumorzellen blockieren. Auch bei bestimmten Formen von Leukämie oder Lymphomen werden sie eingesetzt. Dort docken sie gezielt an Tumorzellen an und machen sie für die körpereigene Immunabwehr sichtbar – die Tumorzellen sind zum Abschuss freigegeben und an Antikörper gekoppelte Zellgifte können gezielt an die Krebszellen herangeführt werden. Andere Antikörper helfen, bei der Organtransplantation oder Rheuma die Immunantwort zu unterdrücken. Weltweit arbeiten Wissenschaftler intensiv an solchen innovativen Therapien.

Impfung als Therapie

Doch ist dies nicht die einzige innovative Produktgruppe der Abteilung: Ein neuer Weg in der Forschung sind therapeutische Impfstoffe. Diese sind in der Lage, bereits bestehende Krankheiten zu heilen, in dem sie das körpereigene Immunsystem gegen den Verursacher scharf schalten.
Im Mittelpunkt der Abteilung Immunologie steht daher die Prüfung und Genehmigung der erforderlichen klinischen Prüfungen und die Bewertung der Präparate in Zulassungsverfahren. Zudem beraten die Mitarbeiter Unternehmen, die solche Therapien entwickeln.

MONO- UND POLYKLONALE ANTIKÖRPER

PEI führend in Europa bei Beratung und Zulassung

Seit 2001 werden monoklonale Antikörper als gentechnisch hergestellte biomedizinische Arzneimittel im zentralen Verfahren über die EMEA zulassen – im Dezember 2008 waren davon 18 auf dem Markt. Für sieben von ihnen und damit für mehr als ein Drittel aller in Europa zugelassenen monoklonalen Antikörper ist das PEI mitverantwortlich. Dies unterstreicht die herausragende Bedeutung der Abteilung für die Sicherheit und Wirksamkeit dieser für moderne Therapien so wichtigen Produktgruppe.
Doch auch bei den polyklonalen Antikörpern gibt es Fortschritte: In den Jahren 2006 bis 2008 erhielten insgesamt drei polyklonale Antikörper eine zentrale Zulassung. Das PEI war aufgrund seiner großen Expertise auf diesem Gebiet bei allen Verfahren als Rapporteur oder Co-Rapporteur tätig.
Die steigende Bedeutung der antikörperbasierten Krebstherapie zeigt sich in der stark gestiegenen Zahl klinischer Studien zur Prüfung dieser modernen Therapien. Die Abteilung hat in den Jahren 2007/2008 insgesamt 233 Anträge auf klinische Studien bewertet. Nach der TeGenero-Katastrophe 2006 in London ist zudem das Interesse der pharmazeutischen

Mono- und polyklonale Antikörper

Monoklonale Antikörper stammen von einem Zellklon, der auf einen einzigen B-Lymphozyten zurückgeht. Alle Antikörper dieses Zellklons richten sich gegen einen ganz bestimmten Abschnitt eines Antigens. Polyklonale Antikörper, wie sie beispielsweise in Impfstoffen zur passiven Immunisierung enthalten sind, sind Gemische aus von verschiedenen B-Zellen produzierten Antikörpern. Sie richten sich gegen unterschiedliche Oberflächenstrukturen desselben Antigens.

Unternehmer deutlich gestiegen, sich bereits im Vorfeld klinischer Studien von Experten des PEIs beraten zu lassen und eine Risikoeinschätzung zu erhalten. Allein auf nationaler Ebene fanden 84 Beratungen durch das Fachgebiet statt.

THERAPEUTISCHE IMPFSTOFFE

Impfstoffe in der Krebstherapie

Anders als die klassischen Impfstoffe, die eine Erkrankung verhindern, sollen therapeutische Impfstoffe eine bereits bestehende Krankheit durch aktive Immunisierung heilen. Hauptindikationsgebiet hierfür sind Tumorerkrankungen. Aber auch neurodegenerative Erkrankungen wie Alzheimer, Bluthochdruck oder Diabetes sollen damit eines Tages therapierbar werden.
Bis Ende 2008 waren zwar noch keine Produkte zugelassen, aber pharmazeutische Unternehmen arbeiten intensiv daran. Entsprechend groß ist der Bedarf an Scientific Advice durch Experten. Die Entwicklung neuer Therapien beinhaltet entsprechende klinische Prüfungen: So bearbeitete das Fachgebiet zwischen 2007/2008 insgesamt 20 klinische Studien. Einige therapeutische Impfstoffe basieren auf humanen somatischen Zellen und gehören somit zu den sogenannten Advanced Therapies.
Wenn es um die Entwicklung dieser neuartigen Therapien geht, muss festgelegt sein, wie diese zu prüfen sind, was bei der Zulassung zu beachten und welche Gefahren zu berücksichtigen sind. Die Mitarbeiter des Fachgebiets beteiligen sich in erheblichem Umfang an der Formulierung von Gesetzen der Europäischen Kommission sowie von Leitlinien der EMEA. Ferner begleitete das Fachgebiet GMP-Inspektionen der Produktionsstätten.

IMMUNCHEMIE

Die pharmazeutische Qualität im Fokus

Die pharmazeutische Qualität sicherzustellen, ist Aufgabe des Fachgebiets Immunchemie. Mitarbeiter bestimmen und bewerten experimentell chemische, biochemische und physikalisch-chemische Parameter der Präparate, die zur Zulassung anstehen oder bereits zugelassen sind. Dabei stehen neben der aktiven Substanz und Hilfsstoffen wie Stabilisatoren und Konservierungsmitteln auch mögliche Verunreinigungen im Fokus. Es werden aber auch Eigenschaften der Präparate wie Löslichkeit und Aussehen überprüft. Das Fachgebiet untersucht nicht nur Präparate der eigenen Abteilung, sondern auch die pharmazeutische Qualität von Produkten anderer Abteilungen. Dabei prüfte es allein 2008 1.260 Arzneimittelchargen entweder im Rahmen der Chargenprüfung oder des Cap-Testings.

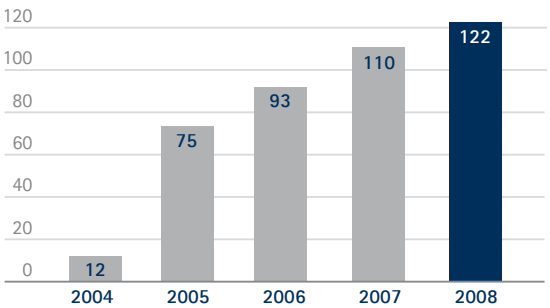
CAP-Testing – Testing of Centrally Authorised Products

Das *Testing of Centrally Authorised Products* dient seit 1998 der Qualitätssicherung in der EU zugelassener Arzneimittel. Die EMEA wählt hierfür pro Jahr etwa 40 Präparate zur Prüfung aus. Die offiziellen Prüflabors in Europa bewerben sich beim *European Department for the Quality of Medicines* EDQM in Straßburg um die Prüfung der Produkte, das die Labore entsprechend ihrer Expertise beauftragt. Pro Produkt werden Stichproben aus drei verschiedenen Ländern gezogen und im Vergleich zu einer Charge untersucht, die direkt vom Hersteller kommt. Im Rahmen des Cap-Testings analysiert das PEI in jedem Jahr Arzneimittel aus verschiedenen Produktgruppen wie monoklonale Antikörper, rekombinante Gerinnungsfaktoren oder auch Veterinärprodukte.

Klinische Prüfungen monoklonaler Antikörper

122

Die Zahl klinischer Prüfungen monoklonaler Antikörper nahm seit 2004 um das Zehnfache zu.

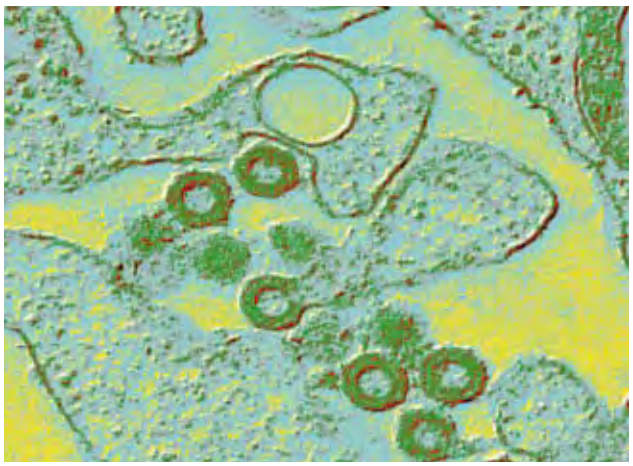


Die Mitarbeiter bewerten zudem die pharmazeutische Qualität mono- und polyklonaler Antikörper bei Zulassungsverfahren und im Scientific Advice. Sie sind an der Entwicklung von Guidelines der EMEA und von Monografien des europäischen Arzneibuchs beteiligt. Darin sind die Anforderungen an Qualität, Herstellung, Prüfung, Lagerung und Abgabe von Arzneimitteln festgelegt. 2008 beteiligte sich das Fachgebiet an der Überarbeitung der Monografie für monoklonale Antikörper und an der Entwicklung einer EMEA-Guideline, die die Qualitätsanforderungen für Arzneimittel in klinischen Prüfungen festlegt.

MORPHOLOGIE

Der Blick auf die kleinen Dinge

Das Fachgebiet Morphologie ist eine Serviceeinrichtung für fortgeschrittene Methoden der Licht- und Elektronenmikroskopie. Es verfügt über Transmissions- und Rasterelektronenmikroskope, mehrere Fluoreszenzmikroskope und ein Laserscanmikroskop. Es stellt Präparate für alle Abteilungen des Instituts her und bewertet und dokumentiert diese in Zusammenarbeit mit den jeweiligen Arbeitsgruppen. In der eigenen Forschung untersuchen die Mitarbeiter das endogene Retrovirus HERV-K, dessen Genom seit Jahrmillionen im Genom des Menschen integriert ist. Es ist nicht mehr infektiös, kann aber elektronenmikroskopisch sichtbare Partikel bilden. Warum sich das Virusgenom über diese lange Zeit im Genom des Menschen gehalten hat und noch heute Virionen produziert, welche Funktion ihm zukommt, sind Fragen, die noch zu beantworten sind.



Das Genom des endogenen Retrovirus HERV-K ist seit Jahrmillionen in das des Menschen integriert

Ausgewählte Aktivitäten / Publikation / Berufungen

- Dr. Jan Müller-Berghaus, Scientific Advice Working Party – EMEA
- Dr. Thomas Hinz, Cell-based Product Working Party – EMEA; Working Party on Cell-based Products CPWP – EMEA
- Dr. Siegfried Giess, Working Group MAB Monoclonal Antibodies – EDQM

Publikation:

- Scherer J, Hinz T, Cichutek K (2008): *Trends in der Impfstoffentwicklung. DNA- und zellbasierte Impfstoffe.* Pharm. Unserer Zeit 37(1): 86-92

>> www.pei.de/immunologie
>> www.pei.de/immunology-research

// KOORDINIERTES FORSCHUNGSMANAGEMENT SCHAFFT SYNERGIEN //

Fast jeder Fünfte der rund 720 Mitarbeiter des PEI arbeitet in der Forschung – eine ungewöhnliche Situation für eine Arzneimittelzulassungsbehörde in Europa.

Dahinter steht die Überzeugung: Für eine optimale Umsetzung der regulatorischen Aufgaben und der Politikberatung ist eigene Forschung auf Augenhöhe mit weltweit führenden Forschungsinstituten und forschenden Unternehmen eine essenzielle Voraussetzung.
Prof. Dr. Stefan Vieths und Privatdozent Dr. Stephan Steckelbroeck koordinieren als Forschungsbeauftragter und Forschungsreferent die Weiterentwicklung der Forschungsinfrastruktur des Instituts. Alle drei bis vier Jahre aktualisieren sie in enger Abstimmung mit den forschenden Wissenschaftlern und der Leitung des Instituts das Forschungsprogramm und legen damit die strategische Ausrichtung fest.
Die Ziele der Forschung sind durch die Aufgaben des PEI klar definiert: die Optimierung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit biomedizinischer Arzneimittel. Die Wissenschaftler verbessern Methoden zur Chargenprüfung und stellen internationale Standardpräparate für die experimentelle Prüfung her. Daneben nimmt die Grundlagenforschung einen sehr wichtigen Platz ein. Schwerpunkte sind hier neue Impfstoffe, Therapien und Diagnostika sowie die Immunantwort und die Wechselbeziehungen zwischen Erreger und Wirt.

Aufgaben der Forschungskoordination

Der Forschungsbeauftragte und der Forschungsreferent leiten die Arbeitsgruppe Forschung, in der alle Forschungsgruppen des PEI gemeinsam an der Weiterentwicklung der Forschungsinfrastruktur des Instituts arbeiten. Sie koordinieren gemeinsame Aktivitäten und bündeln Ressourcen durch Schaffung gemeinsamer Geräteplattformen. Jährlich findet ein mehrtägiges Forschungsretreat statt, in dem alle Forschenden zum wissenschaftlichen Austausch zusammentreffen. Manche abteilungsübergreifenden Projekte entstehen hier. Ein Beispiel ist die Hyposensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergien. Vieths und Steckelbroeck erfassen und bewerten darüber hinaus jährlich die Forschungsleistung über Publikationslisten, Vortragslisten und weitere Indikatoren der wissenschaftlichen Arbeit. Sie unterstützen die Wissenschaftler bei der Beantragung von Drittmitteln bei Institutionen der nationalen und internationalen Forschungsförderung. Eine weitere wichtige Aufgabe ist die Bearbeitung von Anfragen, so etwa vom Haushaltsausschuss des Bundes zur Zusammenarbeit mit den Hochschulen. Außerdem sind die beiden Wissenschaftler im Auftrag des Ministeriums an wissenschaftspolitischen Aktivitäten beteiligt, wie beispielsweise an der Ausgestaltung des Konzepts einer modernen Ressortforschung.

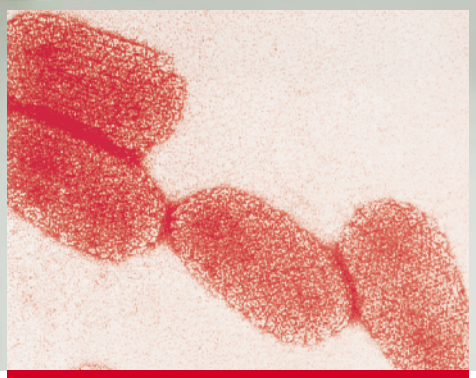
Doktorandenausbildung ist Alleinstellungsmerkmal

Rund 50 Doktoranden arbeiten im Institut. Damit sie die ungewöhnliche Kombination aus Regulation, Zulassung und Forschung als Zusatzqualifikation nutzen können, entwickeln der Forschungsbeauftragte und der Forschungsreferent ein Postgraduiertenprogramm. Es bietet eine konkurrenzfähige Weiterbildung in den Grundlagenforschungsbereichen Virologie, Mikrobiologie, Immunologie, Allergologie, Zell- und Gentherapie sowie im Bereich Arzneimittelnebenwirkungen. In einer Ringvorlesung sollen die jungen Wissenschafter Einblick in alle Bereiche des PEI bekommen – vom Rechtsreferat, über die Verwaltung bis hin zu Zulassung, Chargenprüfung und Forschung.

Qualitätssicherung in der Ressortforschung

In Deutschland arbeiten zwischen 30.000 und 40.000 Wissenschaftler in Ressortforschungseinrichtungen. Die Öffentlichkeit nimmt sie wenig wahr – anders als beispielsweise die Helmholtz-Gemeinschaft oder Max-Planck-Gesellschaft. In der Anfang 2005 gegründeten Arbeitsgemeinschaft Ressortforschung treffen sich Vertreter von 38 Ressortforschungseinrichtungen des Bundes regelmäßig zu einem informellen Erfahrungsaustausch. Weitere Ziele sind die verstärkte Sichtbarkeit und Akzeptanz der Ressortforschung sowie die Qualitätssicherung und Nachwuchsförderung mit gemeinsamen Kriterien. In diesem Sinne haben der Forschungsbeauftragte und Forschungsreferent des PEI als Ressortforschungsvertreter aktiv an der Ausgestaltung der „Landkarte nicht universitäre Gesundheitsforschung“ mitgearbeitet. Diese dokumentiert die aus Bundesmitteln geförderte Forschung außerhalb von Universitäten und Unternehmen.

>> www.pei.de/forschung
>> www.landkarte-nichtuniversitaere-gesundheitsforschung.de
>> www.ressortforschung.de



90 %

der Versuchstiere können dank des PEI-Alternativtests bei Überprüfung der Impfstoffe gegen Tollwut eingespart werden.

// TIERE SCHÜTZEN – TIERVERSUCHE MINIMIEREN //

Im Sinne der Tiergesundheit sowie des Verbraucherschutzes und auch um den Menschen vor Zoonosen zu schützen, wird jedes immunologische Arzneimittel für Tiere vor der Vermarktung auf Qualität, Unbedenklichkeit beziehungsweise Sicherheit und Wirksamkeit überprüft.

Während die Wirksamkeit von Lebendimpfstoffen in der Regel an der Laborbank geprüft werden kann, werden Tot- beziehungsweise inaktivierte Impfstoffe oft in Infektionsversuchen in Tieren auf ihre Wirksamkeit untersucht. So schreibt das Europäische Arzneibuch heute noch einen Infektionsversuch in Mäusen zur Wirksamkeitsprüfung von inaktivierten Tollwutimpfstoffen für Tiere vor. Die Mäuse werden mit verschiedenen Verdünnungen des zu prüfenden Impfstoffes geimpft und nach zwei Wochen mit Tollwutvirus infiziert. Das Maß für die Wirksamkeit ist die möglichst geringe Menge an Impfstoff, die geimpfte Tiere überleben lässt.

Antikörperbestimmung als Alternativmethode

Dies wollten Dr. Beate Krämer, Laborleiterin für die Chargenprüfung von virologischen Impfstoffen und Kombinationsimpfstoffen im PEI, und ihre Kollegen so nicht auf sich beruhen lassen und begannen vor fünf Jahren – quasi nebenbei begleitend zu den Routine-Prüfungen – mit der Entwicklung einer alternativen Prüfmethode. Ihre Forschung sollte schon bald Früchte tragen: Die neue Alternativmethode beruht darauf, die Menge gebildeter Antikörper (Antikörpertiter) gegen den Tollwuterreger im Blut der Versuchstiere zu bestimmen. Krämer konnte nachweisen, dass der Antikörpertiter eindeutig mit dem Impfschutz zusammenhängt, sich über die Antikörper also Aussagen darüber machen lassen, ob der Impfstoff wirksam ist. Das Europäische Arzneibuch erlaubt solche Tests dann, wenn es eine große Übereinstimmung zwischen Alternativmethode und Infektionsversuch gibt. Auch dies konnten die PEI-Forscher zeigen. Damit konnte der Infektionsversuch in Deutschland ersetzt werden.

- Der serologische Alternativtest spart rund 90 Prozent der Versuchstiere ein. Für die Überprüfung der Tollwutimpfstoffe setzte das PEI in den Jahren 2007 und 2008 statt 13.064 nur noch 1.302 Tiere ein, das heißt 11.762 Mäusen wurde unnötiges Leid erspart, da sie nicht mehr mit dem Tollwutvirus infiziert wurden.
- Alle europäischen Prüflabore erkennen die mit der Alternativmethode ermittelten Prüfergebnisse an.

In der Folgezeit wurden in Deutschland alle auf dem europäischen Markt befindlichen Impfstoffe erfolgreich mit dem alternativen Testverfahren überprüft. Jetzt galt es, die Prüflabore der anderen EU-Mitgliedsstaaten zu überzeugen. Trotz der anfänglichen Skepsis haben sich die europäischen Prüfinstanzen sowie die pharmazeutische Industrie bereit erklärt, die Alternativmethode in einem europaweiten Ringversuch zu testen. Wenn in dem Ringversuch übereinstimmende Ergebnisse aller Beteiligten erzielt werden, kann der bisherige Infektionsversuch ersetzt werden – Industrie und staatliche europäische Prüfinstanzen könnten das neue Verfahren umsetzen. Das Ziel der Abteilung Veterinärmedizin ist es, den Infektionsversuch vollständig aus dem Europäischen Arzneibuch zu streichen und durch das detailliert zu beschreibende alternative Prüfmodell zu ersetzen.
Der Einsatz lohnte sich: Im Dezember 2008 erhielt Dr. Beate Krämer den hessischen Tierschutzpreis 2008. Dies war eine persönliche Anerkennung für ihre Arbeiten in der Chargenprüfung virologischer Tierarzneimittel und zudem eine besondere Anerkennung für die gesamte Abteilung. Ob inaktivierte Tollwutimpfstoffe Tiere vor einer drohenden Tollwutvirus-Infektion schützen, kann nun durch die Bestimmung von Antikörpern gegen das Tollwutvirus im Serum von Mäusen festgestellt werden, ohne dass diese Mäuse wie zuvor einem großes Leid verursachenden Infektionsversuch ausgesetzt sind. Das Engagement für verbesserte Versuchsmethoden zum Schutz der Tiere ist den Mitarbeitern der Abteilung Veterinärmedizin schon lange ein Anliegen: Seit bald zwei Jahrzehnten arbeiten sie an Alternativmethoden. Die erzielten Ergebnisse führten häufig zu den angestrebten Änderungen in den relevanten Arzneibuchmonografien. Mit der ersatzlosen Streichung von Tierversuchen zugunsten von In-vitro-Testmethoden oder mit dem Ersatz von Infektionsversuchen durch spezifische Antikörpernachweise sowie mit der Reduzierung der Tierzahl pro Versuch wird in der Abteilung Veterinärmedizin aktiv zum Tierschutz beigetragen. Dafür wurden die Mitarbeiter schon mehrfach mit Tierschutzforschungspreisen belohnt.

Die Pflege kommt nicht zu kurz – auf die Bedürfnisse der Tiere wird eingegangen

// QUALITÄT, UNBEDENKLICHKEIT SOWIE SICHERHEIT UND WIRKSAMKEIT IMMUNOLOGISCHER ARZNEIMITTEL FÜR TIERE //

Die Gesundheit des Menschen ist eng mit der Gesundheit unserer Haus-, Nutz- und Wildtiere verbunden. Impfstoffe, Immunsera und weitere immunologische Tierarzneimittel wie Immunmodulatoren und Tuberkuline werden von der Abteilung Veterinärmedizin des PEI geprüft und zugelassen.

Diese auch als Mittel bezeichneten Produkte nehmen in der Veterinärmedizin eine zentrale Rolle ein: Die rund 400 zugelassenen Impfstoffe machen allein etwa 20 bis 25 Prozent aller Tierarzneimittel aus. Dazu gehört der Tollwutimpfstoff für den Fuchs im Freiland ebenso wie Impfstoffe für Haus- und Heimtiere, landwirtschaftliche Nutztiere und Fische.
Die Prüfungs- und Zulassungsaufgaben werden von den Fachgebieten „Bakterielle Impfstoffe und Immunsera“ – Immunsera, bakterielle Impfstoffe, Parasiten- und Pilzimpfstoffe –, „Virusimpfstoffe I“ – Virusimpfstoffe für Geflügel – und „Virusimpfstoffe II“ – Virusimpfstoffe für alle anderen Tierarten sowie Immunmodulatoren – wahrgenommen. Das Fachgebiet „Zentrale Tierhaltung“ ist für die gesamte Tierhaltung des Paul-Ehrlich-Institutes zuständig.
Der Erhalt der Tiergesundheit, der Verbraucherschutz und der Schutz des Menschen vor Zoonosen stellen die wichtigsten Aufgaben und Ziele der Abteilung Veterinärmedizin dar.
Auch der wissenschaftliche Austausch wird in der Veterinärmedizin groß geschrieben: Das PEI untersteht zwar dem Bundesministerium für Gesundheit BMG, der fachliche Austausch der Abteilung Veterinärmedizin findet jedoch hauptsächlich mit dem Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz BMELV statt. Intensiv arbeitet die Abteilung zudem mit dem Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit – Friedrich-Loeffler-Institut FLI – und dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit BVL zusammen.
PEI und FLI beraten das BMELV und die Bundesländer bei der Erarbeitung von Strategien für die staatliche Bekämpfung von Seuchen wie der Tollwut, der Blauzungenkrankheit oder der aviären Influenza. Weiterhin bestehen fachlich-wissenschaftliche Kooperationen mit verschiedenen Universitäten und außeruniversitären Forschungseinrichtungen auf nationaler und internationaler Ebene.

Produktvielfalt in der Veterinärmedizin

Die Abteilung Veterinärmedizin ist aufgrund ihrer großen Expertise international anerkannt. Eine breite Palette von Mitteln aus Virologie, Bakteriologie, Mykologie und Parasitologie für eine Vielzahl von Tierarten, die als Haus-, Nutz-, oder Wildtiere unter verschiedensten Bedingungen leben, stehen in Deutschland zur Verfügung. Folglich ist der Um-

fang der regulatorischen und der wissenschaftlichen Prüfung erheblich. Dabei berücksichtigt die Prüfung auf Qualität, Unbedenklichkeit und Sicherheit sowie Wirksamkeit von immunologischen Tierarzneimitteln immer auch die Impfbedingungen: So müssen Köderimpfstoffe gegen die Tollwut auch im Freiland bei Hitze oder Feuchtigkeit stabil und wirksam bleiben.

Offizielles Prüflabor für Human- und Veterinärbereich

Alle Chargen biomedizinischer Arzneimittel für die Anwendung am Menschen und Mittel für die Anwendung bei Tieren müssen auf Qualität, Unbedenklichkeit/Sicherheit und Wirksamkeit getestet werden. Es gibt sehr viele zugelassene Produkte in der Human- und Veterinärmedizin. Nicht jedes Land kann alle Chargen testen, die dort auf den Markt kommen sollen. Deshalb haben sich die *Official Medicines Control Laboratories* OMCL der Mitgliedsstaaten der EU, des europäischen Wirtschaftsraumes und der Schweiz in einem Netzwerk zusammengeschlossen. Koordiniert werden die Aktivitäten von der Europäischen Direktion für die Qualität von Arzneimitteln, dem *European Directorate for the Quality of Medicines* EDQM. Das PEI ist als staatliches Kontrolllabor ein Teil dieses Netzwerkes. Die einzelnen Labore übernehmen für definierte Produktgruppen die Chargenprüfung. Die Zertifikate sind europaweit anerkannt. 2007/2008 prüfte das PEI 19.140 Chargen im Human- und Veterinärbereich.

Die Abteilung Veterinärmedizin wirkt bei der Genehmigung klinischer Prüfungen, die im Veterinärbereich als Feldversuche bezeichnet werden, und von wissenschaftlichen Versuchen, die mit nicht zugelassenen Produkten durchgeführt werden, mit. Diese Versuche sind eine Voraussetzung für die Zulassung von immunologischen Tierarzneimitteln. Die Genehmigung erfolgt durch die Bundesländer. Die Mitarbeiter der Abteilung Veterinärmedizin beurteilen die Studien unter seuchenhygienischen Gesichtspunkten. In den Jahren 2007/2008 waren es 560 Anfragen der Bundesländer, die in der Abteilung bearbeitet wurden.

Forschung in der Veterinärmedizin

Die regulatorische Tätigkeit und die Prüfungsaufgaben der Mitarbeiter sind undenkbar ohne begleitende Forschung. Daher wird die Erfüllung des breiten Spektrums gesetzlicher Aufgaben durch verschiedene Forschungsaktivitäten unterstützt und ergänzt. Ein Schwerpunkt ist hier die Aktualisierung und Optimierung von Prüfmethoden entsprechend dem wissenschaftlichen Kenntnisstand. Immer steht auch die Entwicklung von Alternativmethoden zu Tierversuchen und deren Etablierung im Fokus. Das sogenannte 3R-Konzept mit seinen Zielen *Reduction* (Reduzierung), *Replacement* (Ersatz) und *Refinement* (Verbesserung) wird hier umgesetzt, wann immer es möglich ist.

BAKTERIELLE IMPFSTOFFE UND IMMUNSERA

Salmonellen-Impfstoffe – Schutz für Mensch und Tier

Die Salmonellose ist eine der am bedeutendsten Zoonosen in der EU. Zoonosen sind Erkrankungen oder Infektionen, die vom Tier auf den Menschen übertragbar sind. Die Infektion ist häufig auf den Verzehr von Erzeugnissen tierischen Ursprungs zurückzuführen.
Bei der Bekämpfung der Salmonellen versucht man zum einen die Häufigkeit der Infektionen in den Tierbeständen selbst zu reduzieren, zum anderen mit lebensmittelhygienischen Maßnahmen auf dem Weg von der Schlachtung der Tiere beziehungsweise vom Sammeln der Eier bis zum Verbraucher Bedingungen zu schaffen, die eine Kontamination oder die Vermehrung bereits vorhandener Bakterien verhindern. Der Schutz der menschlichen Gesundheit vor Krankheiten und Infektionen ist in der EU von höchster Bedeutung. Die Mitgliedsstaaten legen nationale Pläne zur Überwachung und Bekämpfung von Salmonellen und anderen durch Lebensmittel übertragbaren Zoonoseerregern fest. Die Anwendung von Impfstoffen ist ein Bestandteil der Bekämpfungsprogramme.

„Schon lange für den Tierschutz aktiv!"

Verbesserte Versuchsmethoden zum Schutz der Tiere sind uns in der Abteilung Veterinärmedizin ein dringendes Anliegen. Schon seit Jahren arbeiten wir hier im PEI an Methoden, mit denen sich Tierversuche ersetzen lassen. Wir möchten alle einladen, alte Wege zu verlassen und nach neuen Testverfahren zu suchen, um Tierversuche zu vermeiden und so Leiden zu minimieren.

Dr. Beate Krämer, Laborleiterin für die Chargenprüfung von virologischen Impfstoffen und Kombinationsimpfstoffen

Sowohl bei aviärer Influenza als auch bei Blauzungenkrankheit mussten wir schnell handeln, denn es war Gefahr im Verzug.

Salmonellen-Impfstoffe sichern somit einerseits die Tiergesundheit und haben andererseits eine wichtige Funktion im Rahmen des Verbraucherschutzes zur Vorbeugung von Zoonosen. Vor allem die Impfung der Geflügel-, Schweine- und Rinderbestände stellt ein wichtiges Glied in der komplexen Maßnahmenkette zur Bekämpfung von Salmonellosen dar. Ein Forschungsschwerpunkt in der Veterinärmedizin liegt daher auf der Weiterentwicklung der zurzeit verfügbaren Salmonellen-Lebendimpfstoffe. Die Forscher arbeiten an neuen Ansätzen zur Attenuierung von Impfstämmen und deren Verwendung als Überträger heterologer Antigene. Solche multivalenten Impfstämme sind potenziell geeignet, gleichzeitig einem breiteren Erregerspektrum entgegenzuwirken.

VIRUSIMPFSTOFFE

Blauzungenkrankheit und aviäre Influenza

Blauzungenkrankheit und Vogelgrippe: Gleich zwei Tierseuchen forderten in den Jahren 2007/2008 schnelles und abgestimmtes Handeln.
Erste Fälle der Blauzungenkrankheit, eine durch kleine blutsaugende Mücken (Gnitzen) übertragene Virusinfektion (Blue Tongue Virus – BTV), an der vor allem Wiederkäuer (Schafe, Rinder, Ziegen und Wildwiederkäuer) erkranken, traten schon 2006 zunächst im Grenzgebiet um Aachen auf. Bis zum Jahresende wurden weitere Fälle in Nordrhein-Westfalen, Rheinland-Pfalz, Saarland, Niedersachsen und Hessen verzeichnet. Das Wiederauftreten der Krankheit im nordrhein-westfälischen Raum im Frühsommer 2007 hat gezeigt, dass das eigentlich nicht in Mitteleuropa beheimatete BT-Virus überwintern kann. Die Krankheit breitete sich rasant nach Norden, Süden und Osten aus. Rund 21.000 erkrankte Tiere wurden allein in Deutschland erfasst. Bis dahin gab es keinen Impfstoff. Aufgrund des sehr hohen wirtschaftlichen Schadens, den die Blauzungenkrankheit 2007 in Europa für Halter von Schafen, Rindern und anderen Wiederkäuern verursacht hat, sollte nach einem Beschluss der Europäischen Union flächendeckend, das heißt mindestens 80 Prozent aller gefährdeten Tiere, geimpft werden. Für diese größte Flächenimpfung seit der Bekämpfung der Maul- und Klauenseuche in den 70er und 80er Jahren wurden in Deutschland allein im Jahr 2008 über 20 Millionen Impfdosen beschafft.
Unter der Federführung des Hessischen Ministeriums für Umwelt, ländlichen Raum und Verbraucherschutz HMULV wurde für alle Bundesländer ein europaweites Ausschreibungsverfahren zur Beschaffung von BTV-Impfstoffen durchgeführt, die gegen den aktuellen Serotyp 8 des Erregers der Blauzungenkrankheit gerichtet sind. Gemeinsam mit der Blue-tongue-Taskforce des BMELV, den Bundesländern sowie dem FLI und PEI gelang es, Impfstoffe gegen den aktuellen Serotyp verfügbar zu machen. Die Anwendung dieser Impfstoffe wurde über eine Eilverordnung des BMELV ermöglicht, die Impfung angeordnet. Landwirte und Tierhalter sind demnach verpflichtet, alle Rinder, Schafe und Ziegen gegen die Blauzungenkrankheit impfen zu lassen. Im Mai 2008 fand die erste Impfkampagne statt, die auch 2009 fortgesetzt wird.

Wartezeiten bei lebensmittelliefernden Tieren

Tiere, die der Gewinnung von Lebensmitteln dienen, müssen gesund sein: Impfstoffe tragen dazu bei. Gleichzeitig muss aber sichergestellt sein, dass der Verbraucher den Impfstoff nicht über den Verzehr von Fleisch, Milch oder Eiern aufnimmt. Es muss geprüft werden, ob durch die Verabreichung eines solchen Produktes die Qualität der genannten Lebensmittel in Mitleidenschaft gezogen wird. Wenn notwendig, kann auch bei Tierimpfstoffen - wie bei Tierarzneimitteln - eine Wartezeit festgelegt werden, vor deren Ablauf die reglementierten tierischen Erzeugnisse von geimpften Tieren nicht für den menschlichen Verzehr gewonnen werden dürfen.

Große Produktpalette von immunologischen Tierarzneimitteln sorgt für viele Verfahren

	2007	2008	Gesamt
Neuzulassungen	25	38	63
Änderungsanzeigen, Verlängerungen	263	247	510
Chargenprüfung	1.723	1.859	3.582
Beratungen	33	33	66

63

Neuzulassungen in den Jahren 2007 und 2008 stehen in der Verantwortung der Abteilung Veterinärmedizin.

Da die Bekämpfung der Blauzungenkrankheit ein europäisches Anliegen ist, wurden schon 2007 im Ausschuss für Tierarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur EMEA Mindestanforderungen für solche „Notfallimpfstoffe“ festgesetzt, die im Jahr 2008 in der Formulierung einer Leitlinie umgesetzt wurden, die inzwischen in Kraft getreten ist.
Das PEI trägt hier hauptsächlich dazu bei, dass qualitativ einwandfreie und für die Impflinge unbedenkliche Produkte eingesetzt werden. Die Einschätzung der zu erwartenden Wirksamkeit der „BTV-Notfallimpfstoffe“ erfolgte in Deutschland durch das PEI auf Basis dieser Leitlinie sowie aufgrund eines durch das FLI wissenschaftlich begleiteten Feldversuches mit anschließender Durchführung von Infektionsversuchen bei Schafen und Rindern.
Schon im dritten Quartal 2008 zeichnete sich der Erfolg der großflächigen Impfverpflichtung ab; etwa 5.000 Fälle von Blauzungenerkrankung wurden erfasst. Im Jahr 2007 waren es noch knapp 21.000 Fälle. Es war durch die Impfung gelungen, die weitere massive Ausbreitung des Erregers der Blauzungenkrankheit zu verhindern. Dies kommt besonders in dem fast vollständigen Schutz der östlichen Bundesländer vor BTV-Ausbrüchen zum Ausdruck.
Auch die Vogelgrippe, in der Fachsprache als aviäre Influenza bezeichnet, verlangte besondere Maßnahmen. 2004 gab es bereits einen Ausbruch mit einer H7-Variante des Virus in den Niederlanden. Seitdem beobachtete die Abteilung Veterinärmedizin die Entwicklung aufmerksam. Schnell wurde deutlich, dass die in Asien grassierende Vogelgrippe aufgrund der leichten Übertragbarkeit und der Reisetätigkeit von Tier und Mensch eine Bedrohung auch für Europa darstellt.
Deshalb entstand 2006 in der *Immunological Working Party*, die zum Ausschuss für Tierarzneimittel der EMEA gehört, ein *Reflection-paper*. In diesem sind Mindestanforderungen an die Zulassung der Impfstoffe für solche Notfälle definiert. Basierend auf diesem Papier entstand eine Leitlinie, welche die Anforderungen an die Impfung festlegte. Im Anschluss stellten Unternehmen vier Anträge auf Zulassung von Impfstoffen gegen die aviäre Influenza auf EU-Ebene sowie einen nationalen Antrag für Deutschland. 2007 erhielten die Impfstoffe eine Zulassung.

ZENTRALE TIERHALTUNG

Unterschiedlichen Bedürfnissen wird Rechnung getragen

Das Fachgebiet hält für das gesamte Institut die Tiere. Die Mitarbeiter beschaffen die Tiere, pflegen sie, kümmern sich um rechtliche Vorgaben und bieten ihr Know-how bei der Durchführung von Tierversuchen an. Die Vorgaben zur Haltung von Versuchstieren sind sehr streng: Die Mitarbeiter sorgen für artgerechte Unterbringung und Versorgung. Diese Aufgabe ist so vielfältig, wie die Tiere unterschiedlich sind, und reicht vom richtigen Futter, angemessen großen Käfigen bis hin zum passenden Spielzeug.

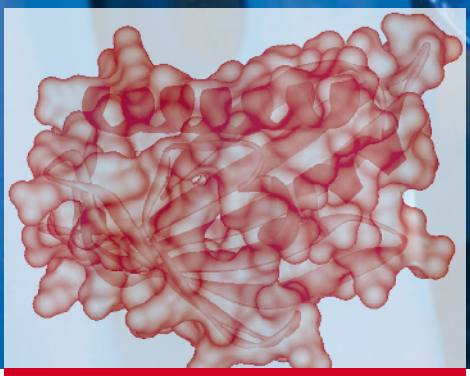
Ausgewählte Aktivitäten / Publikation / Berufungen

- Dr. Manfred Moos, Committee for Medicinal Products for Veterinary Use CVMP - EMEA; Group 15V beim Europäischen Arzneibuch - EDQM
- Dr. Carmen Jungbäck, Immunologicals Working Party IWP im CVMP - EMEA; GEON advisory group - EDQM
- Dr. Esther Werner, Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures - Veterinary CMDv – HMA
- Dr. Karin Duchow, Ständige Impfkommission Veterinärmedizin StIkoVet
- Dr. Roland Plesker, Gesellschaft für Primatologie GfP

>> www.pei.de/veterinaermedizin
>> www.pei.de/veterinary-medicine-research

1.725

Produkte liegen in der Verantwortung der Abteilung Allergologie. Biotechnologische Präparate sind in der Entwicklung, wie beispielsweise das Birkenallergen Bet v 1.



// NEUE STRATEGIEN GEGEN NAHRUNGSMITTELALLERGIEN //

Allergien nehmen in der Bevölkerung immer mehr zu. In Europa leidet heute bereits jedes vierte Kind unter zehn Jahren darunter. Sowohl die symptomatische Behandlung mit Antiallergika als auch die Hyposensibilisierung zum Beispiel gegen Pollen oder Insektengift sind etablierte Behandlungsmethoden.

Bislang gibt es jedoch keine Möglichkeit, Lebensmittelallergien zu kurieren. Hier ist das Risiko schwerer unerwünschter Wirkungen bei einer Hyposensibilisierung zu groß. Menschen mit Allergien gegen ein bestimmtes Nahrungsmittel sind daher in Gefahr, versehentlich ein im Essen verstecktes Allergen zu sich zu nehmen, beispielsweise minimale Mengen von Erdnüssen oder Haselnüssen. Für manche kann dies zum lebensbedrohlichen anaphylaktischen Schock führen.
Die Abteilung Allergologie hat sich auf die Erforschung von Nahrungsmittelallergien spezialisiert und verfolgt hier gleich mehrere Ansätze.

Allergenforschung für Diagnostik und Therapie

Um gezielte Immuntherapien gegen Nahrungsmittelallergien entwickeln zu können, müssen zunächst die Verursacher identifiziert werden. Die Wissenschaftler erforschen, welche Allergene, beispielsweise in Erdnuss, Sojabohne oder Haselnuss, eine Allergie auslösen können und untersuchen ihre Struktur. Manche Allergene haben eine ungewöhnlich hohe biologische Aktivität und lösen deshalb häufig schwere Reaktionen aus. Man kann sie deshalb als diagnostische Marker für schwere Reaktionen heranziehen: Allergiker mit Sensibilisierung auf diese Eiweißstoffe sind besonders gefährdet. Gleichzeitig sind solche Allergene wichtige Zielstrukturen für die Entwicklung von innovativen Immuntherapeutika. Die systematische Identifizierung der Bindungsstellen der Allergene für die allergieauslösenden IgE-Antikörper schafft dabei eine wichtige Grundlage für das Design neuer Therapieallergene mit verbesserten immunologischen Eigenschaften.
Gleich drei verschiedene Strategien verfolgen die Wissenschaftler, um eine optimierte Immuntherapie für diese hochpotenten Allergene zu ermöglichen:

- Gentechnische Veränderung des Allergens: Die erste Strategie der Wissenschaftler ist die gentechnische Veränderung des gefährlichen Allergens, sodass es bei der Immuntherapie weniger Nebenwirkungen auslöst. Hierzu verändern sie das Allergen so, dass die IgE-Antikörper im Körper des Allergikers nicht mehr andocken können. Diese IgE-Antikörper lösen die Symptome aus. Können sie nicht mehr binden, sind schwere allergische Reaktionen sehr unwahrscheinlich. Mit diesen abgeschwächten Allergenen wollen die Forscher die Patienten immunisieren, sodass sie später auch auf das unveränderte Allergen nicht mehr reagieren.
- Entwicklung von Fusionsproteinen aus Allergen und Immunmodulator: Hier fusionieren oder koppeln die Forscher das Allergen mit einem Bestandteil von Bakterien, von dem bekannt ist, dass es eine erwünschte Immunantwort über sogenannte T-Helfer-1-Zellen induziert. Bei Allergikern überwiegt die unerwünschte T-Helfer-2-Zellantwort. Die Behandlung mit dem Fusionsprotein soll dieses veränderte Gleichgewicht wieder in Richtung einer normalen Immunantwort verschieben.
- Entwicklung eines Impfstoffs: Die Wissenschaftler arbeiten abteilungsübergreifend mit Virologen daran, über den modifizierten Vacciniavirus Ankara MVA Gene des Allergens in menschliche Zellen zu schleusen, sodass diese das Allergen produzieren. Anders als bei der normalen Hyposensibilisierung durch Antigene von außen, tragen bei dieser Methode antigenpräsentierende Zellen Fragmente des Allergens nach der Biosynthese auf ihrer Oberfläche. Das Immunsystem nimmt sie auf diese Weise anders wahr. Dies sollte das Risiko schwerer Nebenwirkungen deutlich senken. Zudem unterstützt das Virus aufgrund seiner immunmodulatorischen Eigenschaften die Immunisierung. Die bisherigen Experimente dazu sind vielversprechend.

Literatur

- Holzhauser T et al. (2009): *Soybean (Glycine max) allergy in Europe: Gly m 5 (beta-conglycinin) and Gly m 6 (glycinin) are potential diagnostic markers for severe allergic reactions to soy.* J Allergy Clin Immunol. 123(2): 452-458
- Reese G et al. (2007): *Allergenicity and antigenicity of wild-type and mutant, monomeric, and dimeric carrot major allergen Dau c 1: destruction of conformation, not oligomerization, is the roadmap to save allergen vaccines.* J Allergy Clin Immunol. 119(4): 944-951
- Albrecht M et al. (2008): *Vaccination with a Modified Vaccinia Virus Ankara-based vaccine protects mice from allergic sensitization.* J Gene Med. 10(12): 1324-1333

Immunbiochemische Allergenanalysen werden mit sehr geringen Substanzmengen durchgeführt

// ALLERGOLOGIE – EINE DISZIPLIN IM WANDEL //

Das PEI ist die einzige Zulassungsbehörde in Europa, die eine spezialisierte Abteilung für Allergenprodukte hat. Dadurch kommt dem Institut bei biomedizinischen Arzneimitteln für die Allergologie eine besondere Rolle zu.

Die zentralen Aufgaben der Abteilung sind Zulassung und Chargenprüfung von Allergenprodukten für die spezifische Immuntherapie und In-vivo-Diagnostik: Die Mitarbeiter betreuen rund 1.800 zugelassene Allergenextrakte von allen bekannten europäischen Herstellern und geben pro Jahr rund 2.000 Chargen frei.
Das PEI nimmt eine führende Rolle bei der Regulation von Allergenen ein: Viele Hersteller in Deutschland beantragen erstmalig Zulassungen für ihre Produkte. Aus diesem Grund war der Beratungsaufwand in den Jahren 2007/2008 mit 30 nationalen Beratungen und drei Scientific-Advice-Verfahren der EMEA erheblich. Nahezu alle in Europa aktiven Allergenhersteller nutzen das Beratungsangebot des Instituts.

TEST-ALLERGENE

Großer Zulassungsbedarf nach Gesetzesänderung

Das Fachgebiet ist zuständig für die Zulassung von Allergenen für die In-vivo-Testung. Dazu gehören Allergenextrakte für verschiedene Hauttests wie Prick- oder Intrakutantest. Mit Epikutantest-Allergenen überprüft der Arzt den Patienten auf zellulär vermittelte Allergien, wie sie beispielsweise Nickel verursacht. Ein nasaler Provokationstest nebelt dagegen den Allergenextrakt in die Nase. Das Fachgebiet betreut insgesamt 1.725 Produkte. Ende 2008 arbeitete das Fachgebiet aktuell an 409 Zulassungsanträgen. Diese hohe Zahl ist vor allem durch eine Änderung in der 14. Novelle des Arzneimittelgesetzes AMG bedingt, nach der Testallergene nicht mehr als sogenannte Individualrezepturen auf Rezept für einzelne Patienten ohne Zulassung auf den Markt gebracht werden können. Sie waren im Bereich der Allergologie sehr verbreitet. Die gesetzliche Übergangsfrist ist am 1. September 2008 abgelaufen. Die Hersteller mussten für alle bis zu diesem Zeitpunkt als Individualrezeptur verkauften Testallergene einen Zulassungsantrag eingereicht haben oder sie vom Markt nehmen.

THERAPIE-ALLERGENE

Neue Verordnung für mehr Sicherheit

Das Fachgebiet lässt Allergenprodukte für die spezifische Immuntherapie zu, die natürliche Extrakte enthalten. Die Abteilung initiierte erfolgreich eine Therapieallergene-Verordnung, die im November 2008 in Kraft trat. Hersteller müssen jetzt auch Individualrezepturen zulassen, die therapeutisch wichtige Allergene wie beispielsweise Birkenpollen oder Gräser enthalten. Ziel der neuen Verordnung ist die Sicherheit der Patienten: Zum einen ließen sich zuvor keine

Aussagen über die Wirksamkeit und Sicherheit der Rezepturen machen, weil sie keiner Zulassung und damit keiner unabhängigen Überprüfung von Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit unterlagen. Weiterhin bestand im Gegensatz zu zugelassenen Produkten auch keine Pflicht zur Meldung von Nebenwirkungen. Ohne Wirksamkeitsnachweise war zudem nicht auszuschließen, dass Patienten unwirksame Allergene erhalten. Damit bestand ein Risiko, dass es aufgrund des fehlenden Therapieerfolgs zum gefürchteten Etagenwechsel kommt, also beispielsweise aus einem Heuschnupfen Asthma wird.
Alle therapeutisch wichtigen Allergene und Mischungen verschiedener Extrakte, die mindestens eines der therapeutisch wichtigen Allergene enthalten, sind nun zulassungspflichtig. Seit Inkrafttreten der Verordnung überprüft das PEI auch bei Individualrezepturen die Chargen der Ausgangsextrakte: Findet sich beispielsweise in den Proben kein Allergen, wird die Charge des Produktes nicht freigegeben und gelangt somit nicht auf den Markt. Für den Nachweis der klinischen Wirksamkeit gibt es allerdings eine Übergangsphase, denn hierfür sind mehrjährige klinische Studien notwendig. Die Hersteller müssen jedoch nachweisen, dass sie entsprechende Entwicklungsprogramme vornehmen.
Das Fachgebiet betreute Ende 2008 etwa 240 zugelassene Allergenprodukte. 2007/2008 stellten Unternehmen sechs Zulassungsanträge, das Fachgebiet bearbeitete 54 Änderungsanzeigen und prüfte 1.550 Chargen, davon 1.482 experimentell.

KLINISCHE ALLERGOLOGIE

Bewertung von Allergietherapien

Als Servicefachgebiet unterstützen die Mitarbeiter der Klinischen Allergologie die Fachgebiete Test-Allergene, Therapie-Allergene und rekombinante Allergentherapeutika bei der Bewertung. Sie prüfen und bewerten präklinische Daten, die klinische Wirksamkeit und Sicherheit der Allergenpräparate sowie Anträge auf klinische Studien.
Die klinische Prüfung von Allergenen ist schwierig, weil ein objektiver Biomarker im Blut fehlt, der Rückschlüsse erlaubt, wie wirksam die Behandlung ist. Die Bewertung erfolgt deshalb auf der von den Patienten empfundenen und täglich aufgezeichneten Schwere der Symptome und muss berücksichtigen, wenn Medikamente wie Antihistaminika die Beschwerden unterdrücken. Dabei ist der Placebo-Effekt groß. Um die Langzeitwirkung beispielsweise bei Heuschnupfenpatienten beurteilen zu können, sind zudem mehrere Jahre notwendig. Manche Sommer verdienen den Namen, andere fallen ins Wasser, sodass fast keine allergieauslösenden Pollen in der Luft sind – diese Störfaktoren müssen bei der Bewertung der Wirksamkeit einfließen. Das setzt eine langjährige Erfahrung bei Beurteilung der Daten voraus, über die das Fachgebiet verfügt.

REKOMBINANTE ALLERGENTHERAPEUTIKA

Gentechnologisch hergestellte Therapeutika

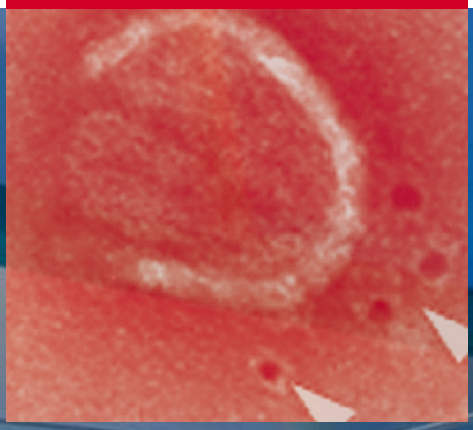
Während in anderen Produktklassen die Biotechnologie nicht mehr wegzudenken ist, setzt die Allergietherapie noch immer Extrakte aus natürlichen Materialien wie Pflanzenpollen, Milben oder Insektengiften ein. Wegen ihrer natürlichen Herkunft ist es schwierig, die wirksamen Allergenanteile zu standardisieren. Je nach Witterung ist beispielsweise in Pflanzenpollen der Allergengehalt unterschiedlich hoch. Auch sind in den Extrakten oft Eiweiße und andere Bestandteile enthalten, gegen die keine Allergie besteht. Im schlimmsten Fall könnten die für die Behandlung überflüssigen Stoffe den Patienten sensibilisieren.
Seit einigen Jahren arbeiten daher mehrere Firmen daran, gentechnologisch erzeugte Allergene in reiner Form auf den Markt zu bringen. Mehrere solcher Präparate befinden sich in der Phase III der klinischen Erprobung und es ist in naher Zukunft mit der Einreichung erster Zulassungsanträge zu rechnen.
Das Fachgebiet ist zuständig für diese innovativen Allergentherapeutika und damit für alle Produkte, die gentechnisch hergestellt oder verändert sind. Ende 2008 war zwar noch kein Produkt zugelassen, das Fachgebiet begleitet jedoch beratend die Entwicklung. Gentechnisch erzeugte biomedizinische Arzneimittel benötigen eine zentrale Zulassung über die EMEA. Aufgrund seiner großen Expertise war die Abteilung Allergologie bisher an jedem Scientific-Advice-Verfahren der EMEA als Rapporteur oder Co-Rapporteur beteiligt. Es ist daher davon auszugehen, dass das Fachgebiet maßgeblich an der Zulassung dieser Allergentherapeutika für Europa beteiligt sein wird.

Ausgewählte Aktivitäten / Publikation / Berufungen

Initiierung und Überarbeitung regulatorischer Dokumente:

- Überarbeitung der EMEA-Qualitätsguideline für Allergenprodukte unter Berücksichtigung gentechnisch hergestellter Allergene: *Guideline on Allergen Products: Production and Quality Issues*. EMEA, CHMP/BWP/304831/2007 adopted by CHMP November 20, 2008
- Überarbeitung der Monografie des Europäischen Arzneibuchs zu Allergenprodukten: European Pharmacopoeia 6.6, Allergen Products, 01/2010/1063
- Entwicklung einer EMEA-Guideline zur klinischen Überprüfung von Produkten für die spezifische Immuntherapie: *Guideline on the Clinical Development of Products for Specific Immunotherapy for the Treatment of Allergic Diseases*. EMEA, CHMP/EWP/18504/2006, adopted by CHMP November 20, 2008
- September 2008: Internationales Paul-Ehrlich-Seminar, weltweit einmaliges Forum zur Diskussion von regulatorischen Aspekten und Standardisierungsproblemen bei Allergenprodukten mit über 200 Teilnehmern aus Behörden, Klinik, Forschung und Industrie: *12th International Paul-Ehrlich-Seminar – Regulatory Control and Standardization of Allergenic Extracts*; Bad Homburg, Germany

>> www.pei.de/allergologie >>www.pei.de/allergology-research



ATMP

Advanced Therapy Medicinal Products sind hochinnovative Arzneimittel auf der Grundlage von Genen, Zellen und Geweben. Zum Beispiel können lentivirale Vektoren an Zellen andocken und therapeutische Gene einschleusen.

// MIT GENTHERAPIE ZUR PRÄZISIONSWAFFE GEGEN KREBS UND ERBKRANKHEITEN //

Erbkrankheiten heilen, indem mutierte Gene durch intakte ersetzt werden, oder Krebserkrankungen durch onkolytische Viren behandeln – die Ziele in der Gentherapie sind klar definiert.

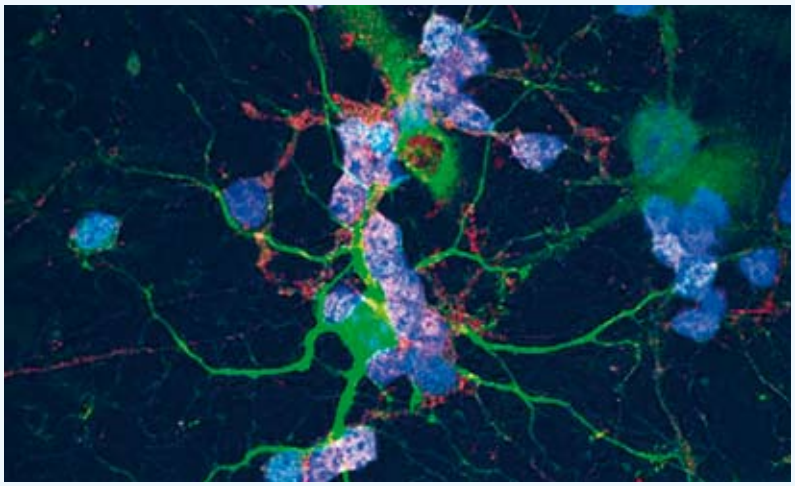
Mit lentiviralen Vektoren – Überträgern von Nukleinsäuren aus einer Untergruppe von Retroviren – lassen sich Gene in ganz verschiedene Zelltypen einschleusen. Damit sie dies effizient tun, wurde ihnen mit VSV-G das Hüllprotein eines anderen Virus (Virus der Vesikulären Stomatitis) verpasst, für das viele menschliche Zellen den passenden Rezeptor auf ihrer Membran tragen. So kann das Viruspartikel an menschlichen Zellen andocken, mit der Zellmembran verschmelzen und das therapeutische Gen in die Zelle schleusen. An einer Gruppe von Zellen beißen sich aber auch die bisher bekannten lentiviralen Vektoren die Zähne aus: nicht teilungsaktive Zellen des blutbildenden Systems – wie Lymphozyten – lassen sich damit nicht „knacken".

Spezialisten statt Generalisten gesucht

Die Vielseitigkeit dieser Genfähren grenzt gleichzeitig ihre Einsatzmöglichkeiten ein: Ob Erbkrankheit oder Krebserkrankung, meist soll nur ein bestimmter Zelltyp genetisch modifiziert werden. Das Gros der Zellen soll unbehelligt bleiben, auch aus Sicherheitsgründen.
Lässt sich ein Lentivirus mit einem Hüllprotein konstruieren, das effizient und zielgerichtet Gene genau in die Zellen überträgt, in denen sie benötigt werden? Die Forscher der Abteilung Medizinische Biotechnologie am PEI haben jahrelang gebastelt. Ihre Geduld hat sich ausgezahlt. Doch nicht mit dem VSV-Hüllprotein ist ihnen der Coup gelungen, sondern sie nutzen hierfür gezielt veränderte Hüllproteine des Masernvirus. Zunächst mussten die Wissenschaftler das Problem lösen, dass Masernvirus-Hüllproteine nicht wie VSV-G in lentivirale Vektorpartikel aufgenommen werden. Anders als bei VSV, das mit einem einzigen Hüllprotein auskommt, teilen sich beim Masernvirus zwei Proteine die Aufgaben Zellerkennung und Fusion der Membranen von Viruspartikel und Zielzelle. Das Hämagglutinin-Protein (H) ist für die Rezeptorerkennung auf der Zellmembran zuständig, das Fusionsprotein (F) für die Membranverschmelzung. Am Einbau der Hüllproteine des Masernvirus in lentivirale Vektorpartikel hatten sich zwar auch schon andere Forschergruppen versucht, doch erst den PEI-Wissenschaftlern gelang es, durch „Protein-Engineering" – namentlich die gezielte Verkürzung der beiden Hüllproteine – Hüllproteine des Masernvirus in lentivirale Vektorpartikel einzubauen.
Das zweite Problem bestand in der gezielten Veränderung der Zellerkennung durch das Hämagglutinin-Protein H, welches normalerweise einen Zellrezeptor erkennt, der jedoch auf einer ganzen Reihe von Zellmembranen vorhanden ist. Um zu prüfen, ob sie ihren Vektor spezifisch auf bestimmte Zellen ausrichten können, nahmen die Forscher CD20 ins Visier, einen Marker von B-Lymphozyten. Zunächst veränderten sie durch Mutationen das H-Protein, sodass es nicht mehr an den natürlichen Rezeptor binden konnte. Im zweiten Schritt fügten sie gezielt ein Antikörperfragment für die CD20-Erkennung hinzu, das – wie der Schlüssel in ein Schloss – an den CD20-Marker auf B-Lymphozyten passt.
Um sichtbar zu machen, bei welchen Zellen es durch den Vektor mit modifizierten Masernvirus-H- und -F-Proteinen zu einem Gentransfer kommt, bauten die Wissenschaftler zusätzlich das Gen für ein grün fluoreszierendes Protein (GFP) ein. Tatsächlich war die grüne Fluoreszenz nur in CD20-positiven Zellen nachweisbar. Damit war gezeigt, dass ein gezielter Gentransfer in gewünschte Zielzellen mit lentiviralen Vektorpartikeln, die modifizierte Masernvirus-Hüllproteine tragen, gelingt.

Auch schlummernde Zellen entkommen nicht

Schon der selektive Gentransfer war ein großer Erfolg. Richtig spektakulär war jedoch ein Befund, von dem die Forscher nicht zu träumen gewagt hatten: Ihr lentiviraler Vektor mit den umgebauten Hüllproteinen war auch in der Lage, die Gene in ruhende B-Lymphozyten zu transferieren, die bislang für einen Gentransfer unerreichbar schienen.
Möglicherweise haben die Forscher mit ihrem neuen Vektorsystem sogar eine Waffe entwickelt, die eine Gruppe von Zellen attackieren könnte, die bisher therapeutisch kaum zu erreichen war und die bei der Entstehung von Metastasen eine wichtige Rolle spielt – die Krebsstammzellen.



Neuronen in der Zellkultur: Die grüne Fluoreszenz zeigt den erfolgreichen Gentransfer

Der nächste Schritt soll weitere Zelltypen für den Gentransfer erschließen. Durch gezieltes Protein-Engineering der einbaufähigen Masernvirus-Hüllproteine wollen die Wissenschaftler eine Sammlung unterschiedlicher lentiviraler Vektoren erzeugen, die jeweils hochselektiv Gene in einen definierten Zelltyp übertragen.

Mehr Sicherheit in der Therapie mit Präzisionsfähren

Auch für die Therapiesicherheit dürfte die Zellspezifität ihres Vektors einen wichtigen Schritt nach vorn bedeuten: In zwei klinischen Studien trat bei einzelnen, mit retroviral modifizierten Blutstammzellen behandelten Patienten eine Leukämie auf – als Folge der Integration des therapeutischen Gens an einer kritischen Stelle des Erbguts der Zelle. Je mehr Viren zur Modifizierung eingesetzt werden, umso höher ist das Risiko für eine maligne Zellentartung. Dies bedeutet auch, dass das Risiko steigt, umso mehr Zellen modifiziert werden. Ein „Targeting-Vektor", der selektiv Zielzellen ansteuert, kann vermutlich das Risiko deutlich reduzieren, weil das therapeutische Gen nur in Zellen gelangt, deren Normalfunktion wieder hergestellt werden soll. Targeting-Lentivektoren des Paul-Ehrlich-Instituts bieten damit ein Modell, das zur Verbesserung von Wirksamkeit und Sicherheit bestimmter Gentherapien dienen kann.

Literatur

- Buchholz C et al. (2009): *Lentiviral vectors with measles virus glycoproteins - dream team for gene transfer?* Trends Biotechnol. 27(5): 259-265
- Funke S et al. (2008): *Targeted cell entry of lentiviral vectors.* Mol Ther. 16(8): 1427-1436
- Funke S et al. (2009): *Pseudotyping lentiviral vectors with the wild-type measles virus glycoproteins improves titer and selectivity.* Gene Ther. 16(5): 700-705

Ernte von Vektorpartikeln aus der Zellkulturschale

// MEDIZINISCHES NEULAND BESCHREITEN UND SICHERN //

Die Abteilung Medizinische Biotechnologie betreut *Advanced Therapy Medicinal Products* ATMP – die Arzneimittel für neuartige Therapien – sowie die klassischen Gewebezubereitungen.

Um der Herausforderung von komplexen biomedizinischen Arzneimitteln gerecht zu werden, kombinieren viele Wissenschaftler der Abteilung Medizinische Biotechnologie ihre regulatorische Tätigkeit mit der Forschung.

ARZNEIMITTEL FÜR NEUARTIGE THERAPIEN, KLASSISCHE GEWEBEZUBEREITUNGEN

Regulatorische Einsatzgruppe

Die Forschung und Entwicklung von Arzneimitteln für neuartige Therapien hat in den letzten Jahren enorm an Fahrt aufgenommen. Zwar waren bis Ende 2008 noch keine Arzneimittel zugelassen, jedoch bereits mehrere Zulassungsanträge gestellt und in der Bewertung. Arzneimittel für neuartige Therapien wie Gentherapie-, Zelltherapie- und Tissue-Engineering-Arzneimittel sind nicht nur medizinisches Neuland: Auch die Bewertung der Zulassungsanträge in den europäischen Gremien CHMP und CAT bringt völlig neue Fragestellungen und Herausforderungen mit sich.
Um eine führende Rolle bei der Zulassung neuartiger Therapien zu übernehmen, ergänzt seit Anfang 2007 ein Fachgebiet die Abteilung, das ausschließlich Zulassungsaufgaben wahrnimmt. Die Assessoren dieses Fachgebiets arbeiten projektbezogen eng mit den Kollegen der Fachgebiete zusammen, die produktbezogen forschen und zulassen. Allein 2008 bearbeiteten sie gemeinsam mehr als 20 regulatorische Verfahren zu Arzneimitteln für neuartige Therapien.
Die enge Verknüpfung in der Abteilung zwischen Forschung und regulatorischen Aufgaben schafft eine ungewöhnliche Expertise, die Wirkung zeigt: Bis Ende 2008 waren bei der EMEA insgesamt fünf Anträge auf Zulassung eines Arzneimittels für neuartige Therapien eingegangen – an allen Verfahren ist die Abteilung beteiligt, meist als Rapporteur.
Ein wichtiges Aufgabengebiet im Hinblick auf die Entwicklung von ATMPs ist die Genehmigung klinischer Studien, die auch bei zentralen Zulassungsanträgen national erfolgt. Gerade weil hier intensiv an neuen Therapien geforscht wird, war der Beratungs- und Genehmigungsaufwand in den Jahren 2007/2008 erheblich und Experten der Abteilung wurden häufig für Scientific Advice und Inspektionen angefragt. Wissenschaftler der Abteilung begleiteten rund 60-mal die zuständigen Landesbehörden bei der Inspektion von Entnahme- und Herstellungsstätten. Viermal bat die EMEA um Koordination eines Scientific Advice und 14 nationale Beratungen fanden statt. Darüber hinaus beraten Mitarbeiter intensiv die EMEA zu neuartigen Therapeutika und damit einhergehenden Fragestellungen und arbeiten an der Formulierung europäischer Leitlinien und Gesetze mit.

NICHT VIRALE GENTRANSFER-ARZNEIMITTEL

Gentechnisch veränderte Bakterien und Plasmide

Es gibt verschiedene Verfahren, um Gene in das menschliche Genom zu übertragen. Auf nicht viralem Weg kann dies beispielsweise mit Hilfe sogenannter Plasmide – kleiner ringförmiger DNA-Moleküle – geschehen. Plasmide werden auf ihre Einsatzmöglichkeit bei Impfungen erforscht, denn eine intramuskuläre Injektion ruft eine Immunreaktion hervor.
Ein ganz neues Forschungsfeld, das für das Fachgebiet in den Jahren 2007/2008 mit umfangreicher Beratung von forschenden Unternehmen verbunden war, ist der Einsatz gentechnisch veränderter Bakterien. Sie sollen beispielsweise Magen-Darm-Erkrankungen auf oralem Weg behandeln. Auch die Therapie mit gentechnisch veränderten Zellen erforscht das Fachgebiet intensiv.
In den Jahren 2007/2008 wurden fünf klinische Studien mit Plasmiden genehmigt. Das Fachgebiet war an allen weiteren Genehmigungsverfahren klinischer Studien, nationalen Firmenberatungen und EMEA-Scientific-Advice-Verfahren im Bereich Gentherapie der Abteilung beteiligt, auch wenn es um viralen Gentransfer ging.
Forschungsschwerpunkte sind die Entwicklung von lentiviralen Vektoren für den Gentransfer in ruhende Zellen und die Untersuchung der Rolle des viralen Proteins Vpx bei der Transduktion von myeloischen Zellen.

VIRALE GENTRANSFER-ARZNEIMITTEL

Erste Produkte in Zulassungsverfahren

Eine Schlüsselrolle beim Gentransfer spielen virale Vektorsysteme, die als Überträgermoleküle für DNA-Fragmente dienen. Vier Zulassungsanträge für virale Gentransfer-Arzneimittel erreichten die EMEA bis Ende 2008. Bei allen Verfahren ist das Fachgebiet beteiligt. Solche Genfähren dienen als Transportmittel für Reparaturgene, die kranke oder fehlende Gene ersetzen sollen. Ziel ist es, damit Gendefekte bei Erbkrankheiten zu kurieren oder Krebserkrankungen zu heilen, indem die Mutation, die zum entarteten Zellwachstum führt, wieder rückgängig gemacht wird.
Die meisten der bisher erforschten Vektoren sind replikationsinkompetente Viren: Sie können zwar das therapeutische Gen in die Zielzellen übertragen, sich aber selbst nicht mehr vermehren. Das schränkt die Reichweite der Wirkung ein: Nicht replizierende Viren können einzelne Tumorzellen treffen, nicht jedoch die ganze Tumormasse.

Selbstmord-Gen soll Tumorwachstum stoppen

Beispiel eines Gentransfers, für das ein Zulassungsverfahren beantragt wurde, ist der Transfer des p53-Gens, das am programmierten Zelltod, der Apoptose, beteiligt ist. Dieses Gen ist bei Patienten mit Li-Fraumeni-Syndrom von Geburt an defekt und auch bei vielen Krebserkrankungen ist das Gen mutiert. Die Folge ist unkontrolliertes Zellwachstum. Das Einbringen des funktionell aktiven p53-Gens soll die Entartung der Zellen aufheben und das unkontrollierte Tumorwachstum beenden.

Aus dem Grund arbeitet das Fachgebiet Virale Gentransfer-Arzneimittel aktuell an einem völlig neuen Behandlungsansatz, der in den Jahren 2007/2008 mit erheblicher Beratungstätigkeit verbunden war: die Verwendung replikationskompetenter viraler Vektoren, auch als onkolytische Viren bezeichnet. Diese Vektoren leiten sich von ungefährlichen Impfstämmen ab, können sich im Patienten vermehren und dadurch mehr Tumorzellen erreichen. Weil sie in die Tumorzellen einwandern und dabei das Immunsystem stimulieren, soll sich so die körpereigene Abwehr des Patienten auf die Tumorzellen ausrichten, mit dem Ziel, diese abzutöten. Die Viren werden dabei ebenfalls eliminiert.

TISSUE ENGINEERING, SOMATISCHE ZELLTHERAPIE

Neue Guideline für zellbasierte Arzneimittel

„Substanziell“ manipulierte Zellen gehören in die Zuständigkeit dieses Fachgebiets. Ob normale Körperzellen oder auch Stammzellen – das Fachgebiet ist immer dann zuständig, wenn die Zellen „in vitro expandiert“, also außerhalb des Körpers vermehrt beziehungsweise manipuliert werden. Genetisch veränderte Zellen sind ein Thema, das nicht nur Forscher weltweit intensiv beschäftigt. Der Aufklärungs- und Beratungsbedarf für Politik, Öffentlichkeit, aber auch forschende Unternehmen ist gewaltig. Wie ist mit den Zellen umzugehen und welche besonderen Fragestellungen bei Zulassungsverfahren sind zu berücksichtigen? Als stellvertretender Vorsitzender der CHMP *Cell-based Product Working Party* der EMEA hat Fachgebietsleiter Dr. Egbert Flory an der Formulierung der grundlegenden Guideline für die Anwendung zellbasierter Arzneimittel, der *Guideline on Cell based Medicinal Products*, mitgewirkt.
Warum kann das Immunsystem der Affen das *simiane Immundefizienzvirus* SIV abwehren, während Menschen am vergleichbaren HI-Virus erkranken? Die Wissenschaftler erforschen die Interaktionen zwischen Virusfaktoren und Signalkomponenten beim Krankheitsgeschehen durch Immundefizienzviren von Affen und Menschen. Darüber hinaus untersuchen sie intrazelluläre Signalmechanismen bei der Differenzierung menschlicher Stammzellen.

AVITALE GEWEBEZUBEREITUNGEN UND XENOGENE ZELLTHERAPEUTIKA

Lebende Zellen von Tieren als Gewebeersatz

Xenogene somatische Zelltherapeutika enthalten Zellen, die von einer anderen Spezies stammen, beispielsweise vom Tier auf den Menschen übertragen werden. Bis Ende 2008 gab es weder in den USA noch in Europa ein zugelassenes xenogenes Zelltherapeutikum. Jedoch sind schon seit Jahrzehnten weltweit Herzklappen vom Schwein beim Menschen im Einsatz. Dass sie nicht zu den xenogenen Zelltherapeutika, sondern zu den Medizinprodukten gehören, liegt daran, dass alle Schweinezellen vor der Transplantation abgetötet wurden. Aktuell arbeiten Wissenschaftler an der Entwicklung von Schweineherzklappen, die von genetisch modifizierten menschlichen

Deutsches Gewebegesetz sorgt für Antragsflut

Am 1. August 2007 trat in Deutschland das Gewebegesetz in Kraft, das die Richtlinie 2004/23/EG der Europäischen Union in deutsches Recht überführt hat. Gewebezubereitungen sind darin als Arzneimittel eingestuft und bedürfen einer Genehmigung durch das Paul-Ehrlich-Institut. „Gewebe" fasst alle menschlichen Gewebe und Zellen inklusive Haut zusammen – nicht jedoch die Organe. „Klassische" Gewebezubereitungen GWZ sind „nicht signifikant manipuliert" wie Herzklappen, Gefäße, Augenhornhaut (Cornea) und muskuloskelettale GWZ. Von den klassischen GWZ werden autologe – Spender und Empfänger sind identisch – und gerichtete allogene – Spender und Empfänger sind nicht identisch – Stammzellzubereitungen aus peripherem Blut oder Nabelschnurblut sowie Arzneimittel für neuartige Therapien wie gentechnisch aufbereitete GWZ unterschieden. Antragsteller, die bereits vor der neuen Gesetzgebung mit Gewebezubereitungen auf dem deutschen Markt waren, hatten nach Inkrafttreten des Gesetzes bis zum Stichtag am 1. Februar 2008 Gelegenheit, eine Genehmigung zu beantragen. Alle Anträge danach gelten als Neuantrag.
Bis zum Stichtag waren 341 Genehmigungsanträge von Gewebezubereitungen im PEI eingegangen. 160 Anträge wurden zurückgezogen oder – in wenigen Fällen - abgelehnt, sodass der Abteilung 181 Anträge zur Beurteilung und Bescheidung vorliegen. Bis Ende 2008 hat das PEI 15 Gewebezubereitungen zugelassen, darunter Femurkopf, Knorpelgewebe, Knochenpulver sowie Sehnen-/Bandgewebe.

Zellen des Empfängers überwachsen sind. Diese sollen eine längere Funktionalität der Herzklappen im Patienten ermöglichen. Damit sind sie Zelltherapeutika, gelten als Arzneimittel für neuartige Therapien und die Zulassung muss zentral über die Europäische Arzneimittelagentur EMEA laufen. Das Fachgebiet berät die forschenden Unternehmen und bewirbt sich um Zulassungsverfahren.
In der Forschung untersuchen Mitarbeiter das Infektionsrisiko, das von den Porcinen endogenen Retroviren PERV in Schweinegeweben ausgeht. Denn erst wenn ausgeschlossen ist, dass es durch xenogene somatische Zelltherapeutika zu Infektionen des menschlichen Empfängers mit Viren, Bakterien oder Pilzen des Schweins und so zur folgenden Übertragung auf Dritte kommt, ist eine solche Therapie vertretbar.
Zudem forschen Wissenschaftler fachgebietsübergreifend daran, Qualitäts- und Sicherheitsanforderungen an humane Stammzellen im Rahmen des *Tissue Engineering* TE zu definieren.
TE-Arzneimittel gehören zu den Zelltherapeutika und können humane Stammzellen enthalten. Durch empfindliche und komplexe Methoden, insbesondere Microarray-Analysen, werden die Stammzelleigenschaften charakterisiert, um spezielle Anforderungsprofile für humane adulte Stammzellen zu erstellen. Damit schaffen sie auch eine wichtige Grundlage, Qualität und Sicherheit bei Herstellung und zukünftigen Anwendungen von Zelltherapie-/TE-Arzneimitteln am Menschen zu beurteilen.

Aufklärung tut not

Gentherapie und regenerative Medizin wecken Hoffnungen – aber auch Ängste. Die Abteilung sieht eine ganz wesentliche Aufgabe darin zu informieren: sowohl die breite Öffentlichkeit über die Chancen und Risiken dieser neuen Therapieentwicklungen als auch forschende Unternehmen und Antragsteller im Hinblick auf Forschung und Zulassung. In den Jahren 2007/2008 veranstaltete das PEI dazu zwei Veranstaltungen:

- Im Dezember 2007 organisierte das PEI für rund 90 Teilnehmer eine Informationsveranstaltung zu Genehmigungsverfahren von Gewebezubereitungen gemäß § 21a AMG.
- ATMP-Meeting – in einem vom PEI in Kooperation mit der Deutschen Gesellschaft für Regulatory Affairs DGRA veranstalteten Symposium präsentierten Experten im November 2008 im PEI der breiten Öffentlichkeit die Grundlagen sowie den aktuellen Stand zu neuartigen Therapien (ATMP *advanced therapy medicinal products*) und der regenerativen Medizin. Mehr als 200 Interessierte nahmen an der Veranstaltung teil.

Ausgewählte Aktivitäten / Publikation / Berufungen

- Prof. Dr. Klaus Cichutek, Gene Therapy Working Party GTWP (Chair) – EMEA
- Dr. Egbert Flory, Committee for Advanced Therapies CAT - Cell-based Products Working Party CPWP – EMEA

Ernennungen und Berufungen:

- Prof. Dr. Christian Buchholz und Prof. Dr. Ralf Tönjes, außerplanmäßige Professuren, Johann Wolfgang Goethe-Universität, Frankfurt am Main
- Prof. Dr. Matthias Schweizer, außerplanmäßige Professur Albert-Ludwigs-Universität, Freiburg
- Dr. Christine Hohenadel, Gastprofessur Veterinärmedizinische Universität, Wien
- Dr. Carsten Münk, Heinz-Ansmann-Stiftungsprofessur für AIDS-Forschung, Heinrich-Heine-Universität, Düsseldorf

>> www.pei.de/med-biotechnologie
>> www.pei.de/med-biotech-research

Über die Grenzen hinaus – sichere Arzneimittel für die ganze Welt

// PEI – KOOPERATIONSZENTRUM DER WHO //

Schon viele Jahre unterstützt das Paul-Ehrlich-Institut die Weltgesundheitsorganisation WHO in ihren Bemühungen, die medizinische Versorgung weltweit zu verbessern.

Seit Juni 2005 ist mit dem *Collaborating Centre for Quality Assurance of Blood Products and in vitro Diagnostic Devices* der WHO eines von weltweit vier Kooperationszentren zur biologischen Standardisierung am Institut angesiedelt. Prof. Rainer Seitz leitet das Kooperationszentrum, an dem 14 Fachgebiete und Referate des PEI beteiligt sind. Schwerpunkte sind Blutsicherheit und In-vitro-Diagnostika.
Dr. Gabriele Unger arbeitete von Sommer 2004 bis Herbst 2005 als erste abgeordnete Mitarbeiterin des PEI im Rahmen eines *Secondments* bei der WHO und koordiniert seitdem die Zusammenarbeit. Seit dieser Zeit entsendet das Institut regelmäßig Wissenschaftler zur WHO, um ihre Erfahrung einzubringen und die Kommunikation zu intensivieren.

Internationale Referenzmaterialien für Blutsicherheit

Das *Expert Committee on Biological Standardization* ECBS ist ein Expertenausschuss der WHO zur Standardisierung von biologischen Präparaten und steuert die Entwicklung internationaler Standards, um so die Sicherheit der Blutprodukte weltweit zu erhöhen. Präsident Prof. Johannes Löwer unterstützt als Mitglied die Arbeit des Committees.
Verschiedene Abteilungen beteiligen sich daran, Standards zu etablieren, denn ohne diese ist Arzneimittelsicherheit nicht möglich. Auf Standards muss Verlass sein – taugt das Referenzmaterial nichts, kann beispielsweise weder garantiert werden, dass Blutkonserven erregerfrei sind, noch dass ein Gerinnungsfaktor wirklich aktiv ist. In den Jahren 2007/2008 entwickelten Mitarbeiter im Auftrag der WHO das erste internationale Referenzmaterial für Tests zur Erkennung von Antikörpern gegen das Kernprotein des Hepatitis-B-Virus, den WHO Internationalen anti-HBc-Standard. Aktuell sind Standards für das Oberflächenantigen des Hepatitis-B-Virus (HBs-Ag) sowie für die Hepatitis-B-DNA in der Entwicklung und Anträge für weitere Standards hat das Institut 2008 eingereicht. An der Entwicklung internationaler Standards zum Nachweis bestimmter Bakterienstämme wie *Escherischia coli* und *Streptococcus pyogenes* ist das Fachgebiet Bakteriologische Sicherheit beteiligt.
Doch nicht nur Erreger gilt es, standardisiert nachzuweisen: Die Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin arbeitet auch an einem internationalen Standard, um die Aktivität des Blutgerinnungsfaktors VIII nachzuweisen.

Reaktionsschnelle Einsatztruppe für den Notfall

Um die weltweite Zusammenarbeit bei Blutprodukten zu verbessern und schnell handlungsfähig zu sein, empfahl das

Wir haben Anfragen aus der ganzen Welt, denn unser Fachwissen ist international sehr gefragt.

ECBS die Gründung eines weltweiten Netzwerks erfahrener Behörden. Das *Blood Regulators Network* BRN der WHO entstand im Herbst 2006, Prof. Rainer Seitz war Gründungsvorsitzender und leitete das Netzwerk bis Herbst 2008. Aufgabe des BRN ist es, bei plötzlich auftretenden Gefahren wie Influenza-Pandemien schnell Empfehlungen zu erarbeiten, um die Sicherheit der Blutprodukte zu gewährleisten.
PEI-Experten formulieren mit internationalen Kollegen Leitlinien und Empfehlungen und unterstützen die WHO bei Schulungen und Tagungen zu Blutprodukten und In-vitro-Diagnostik.

PEI strebt Status eines Kooperationszentrums an

Auch bei den Impfstoffen gibt es eine langjährige Zusammenarbeit: Neben umfangreicher Gremienarbeit testeten Mitarbeiter 2007/2008 insgesamt 21 Impfstoff-Chargen für das *Prequalification Programme for Vaccines* der WHO. Impfstoffe, die den Standards bezüglich Qualität, Sicherheit und Wirksamkeit entsprechen, erhalten eine WHO-Präqualifikation. Mit diesem Service will die Weltgesundheitsorganisation sicherstellen, dass UNICEF und andere UN-Agenturen nur sichere und wirksame Impfstoffe in ihren Impfprogrammen einsetzen.
PEI-Mitarbeiter beteiligen sich darüber hinaus an der Zulassung und Zertifizierung von Herstellern und Produktionsstätten. Das Institut will sein großes Engagement für Impfstoffe weltweit noch stärker einbringen: Ziel ist es, auch bei Impfstoffen den Status eines *Collaborating Centres* zu erreichen, um ein stärkeres Mitspracherecht zu erhalten, wenn es beispielsweise darum geht, globale Impfstrategien zu entwickeln. Zudem erstellt das PEI für die WHO eine Datenbank zum Thema Xenotransplantationen. Hierbei werden Zellen, Zellverbände oder ganze Organe zwischen verschiedenen Spezies übertragen – also beispielsweise vom Tier auf den Menschen. Die Datenbank dokumentiert weltweit durchgeführte Studien und Daten. Denn Organspenden sind knapp – viele Patienten warten verzweifelt auf das rettende Organ. Tierorgane könnten diesen Engpass möglicherweise eines Tages beheben. Die Erfassung aller Daten liefert dafür einen wichtigen Beitrag.

Schwerpunkt Assessorentraining

Das PEI hat Partnerschaftsabkommen, *Memorandums of Understanding*, mit der amerikanischen Zulassungsbehörde *Food and Drug Administration* FDA und der chinesischen Zulassungsbehörde *National Institute for the Control of Pharmaceutical and Biological Products* NICPBP. Diese sollen den internationalen Informationsaustausch und die Zusammenarbeit intensivieren.
Ein wesentlicher Beitrag dazu ist das *Training of Assessors*: Mitarbeiter von Gesundheitsbehörden weltweit können im Rahmen dieser Trainingsprogramme Praktika im Paul-Ehrlich-Institut absolvieren. Das Interesse daran ist groß: 14 Praktikanten aus sieben Ländern wie Thailand, Kuwait und Kroatien verbrachten insgesamt 30 Wochen am Institut. Hauptinteressen waren die Regulation von Impfstoffen, Blutprodukten und In-vitro-Diagnostika, doch auch die Nachfrage nach Know-how aus der Allergologie und der Biotechnologie nimmt zu.

>> www.pei.de/who-cc

46 %

aller Plasmaproduktchargen in Europa prüft und zertifiziert das PEI. Blutprodukte müssen sicher sein, denn daraus werden viele lebens-wichtige Arzneimittel hergestellt.

// TÖDLICHE THROMBOSEN UND IHRE URSACHEN //

Plötzliche Todesfälle bei Herzoperationen brachten Forscher auf die Spur: Sie entdeckten einen bis dahin unbekannten Aktivator der Blutgerinnung.

Patienten mit Herzklappenfehlern bekommen bei Operationen Gerinnungsfaktoren, um schwere Blutungen zu verhindern. Ein bestimmtes Präparat führte vor einigen Jahren jedoch zu schweren Thrombosen und Todesfällen. Als Ursache wurden „scharf geschaltete" Gerinnungsfaktoren in den Präparaten vermutet, welche die unkontrollierte Gerinnung auslösten. Die Vermutung war jedoch falsch.
Einige Zeit später entdeckten die Wissenschaftler den tatsächlichen Verursacher: einen erhöhten Gehalt des noch nicht scharf geschalteten Gerinnungsfaktors Prothrombin.
Bei ihrer Suche fanden sie aber auch eine bisher unbekannte Komponente. Sie nannten sie Hyaluronsäure-bindende Protease HABP. Den Namen verdankt das Protein seiner Affinität zu dem Zuckerprotein Hyaluronsäure und der Fähigkeit, andere Proteine zu spalten (proteolytische Aktivität). Da HABP den Gerinnungsfaktor VII aktivieren kann, wird das Enzym auch als Faktor-VII-aktivierende Protease FSAP bezeichnet.

Die Janusköpfigkeit der HABP

HABP kann die Blutgerinnung aktivieren. Sie kann aber auch ein System in Gang setzen, das Blutgerinnsel wieder auflöst. Diese Janusköpfigkeit macht die Suche nach der vorherrschenden Wirkung des Enzyms im Menschen schwierig.
Inzwischen ist bekannt, dass einer von zehn Menschen mischerbiger heterozygoter Träger einer genetischen Variante des Enzyms ist, in der Fachsprache als *Marburg-I-Einzelnukleotid-Polymorphismus* MI-SNP bezeichnet. Diese genetische Variante des HABP wird als Risikofaktor für Thrombosen diskutiert, weil bei den Trägern gehäuft thromboembolische Komplikationen auftreten. In einer Kooperation mit der Universität Gießen haben die Forscher des PEI herausgefunden, dass die normale Version des Enzyms den Gerinnungsfaktor VIII schnell inaktiviert und damit die Gerinnung hemmt. Die MI-Mutante dagegen aktiviert den Gerinnungsfaktor VIII, wenn auch nur in geringem Umfang. Das erklärt eine erhöhte Gerinnungs- und damit Thromboseneigung bei Trägern dieser Genvariante [1].

HABP – Wanderhilfe für Metastasen?

HABP hat viele Gesichter – es beeinflusst nicht nur die Blutgerinnung, es wirkt auch auf verschiedene Zelltypen wie Bindegewebs- und Endothelzellen [2]. Das Endothel ist die innere Auskleidung von Lymph- und Blutgefäßen. Während HABP das Endothel im Wachstum hemmt, regt es bestimmte Zellen des Bindegewebes zum Wachstum und zur Wanderung an. Die Protease beeinflusst zudem Enzyme, welche die Zellbeweglichkeit erhöhen, die Lockerung von Krebszellen aus dem Zellverband erleichtern und damit die Metastasierung fördern.
Wie und in welchem Umfang HABP das Wachstum bestimmter Tumorzellen fördert, untersuchen die Forscher aktuell in einem fachgebietsübergreifenden Projekt.

Literatur

1 Etscheid M et al. (2009): *The Marburg I polymorphism (G534E) of factor VII activating protease (FSAP) prevents FVII activation, but contributes to thromboembolic risk due to FVIII activation.* J Thromb Haemost: 7 (Suppl 2), Abstract OC-TH110

2 Etscheid M, Kreß J, Seitz R, Dodt J (2008): *The hyaluronic acid-binding protease: A novel vascular and inflammatory mediator?* Int Immunopharmacol 8: 166-170

Charakterisierung von gentechnisch hergestellten Gerinnungsfaktoren

// PEI-ZERTIFIKATE FÜR BLUTPRODUKTE WELTWEIT ANERKANNT //

Die Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin sorgt für die Sicherheit von Blutprodukten. Seit ihrer Gründung im Jahr 1994 hat sie die führende Rolle in Europa bei Zulassung und Prüfung von Blutprodukten übernommen.

Die Mitarbeiter betreuen sowohl etablierte Produkte aus Blutplasma – wie Gerinnungsfaktoren oder Blutkomponenten zur Bluttransfusion – als auch gentechnisch hergestellte Gerinnungsprodukte sowie innovative Produkte wie Nabelschnurblut als Quelle für blutbildende Stammzellen.
Im Mittelpunkt steht die Sicherheit von Blutprodukten. Strenge Regularien und intensive Kontrollen gewährleisten dies in Deutschland – das PEI leistet hier einen ganz wesentlichen Beitrag. Zwei verschiedene Strategien sorgen für Sicherheit: Alle Blutprodukte werden auf potenzielle Erreger und Risiken untersucht. Zudem geben Bundesärztekammer und das PEI gemeinsam Richtlinien heraus, die bestimmen, wer Blut spenden darf. So gibt es verschiedene Gründe, weshalb Spender zeitweilig oder dauerhaft von der Spende zurückgestellt sind: zum Beispiel ein Aufenthalt in Risikogebieten für Krankheiten wie Malaria, aber auch Lebensumstände, die mit einem erhöhten Risiko für bestimmte Erkrankungen wie HIV assoziiert sind. Allen Kriterien ist gemeinsam, dass sie jede vermeidbare Gefährdung ausschließen sollen. Die Sicherheit des Empfängers hat absolute Priorität, auch wenn dies bedeutet, potenzielle Spender zu verlieren. Beide Ansätze sorgen gemeinsam für eine hohe Sicherheit von Blutprodukten in Deutschland.

GERINNUNGSPRODUKTE

Kettenreaktion Blutgerinnung

Die Blutgerinnung ist ein komplexer Vorgang, der als Kettenreaktion abläuft und an dem viele Proteine beteiligt sind. Durch Abspalten einzelner Molekülgruppen werden Gerinnungsfaktoren scharf geschaltet, die daraufhin die Blutgerinnung aktivieren.
Bluterkranken fehlen einzelne dieser Faktoren. Deshalb erhalten sie therapeutische Faktorkonzentrate mit den fehlenden Gerinnungsfaktoren. Diese müssen aber nicht nur erregerfrei sein – sie dürfen zudem nur Enzymvorstufen, nicht jedoch aktivierte Faktoren oder andere proteolytische Aktivitäten besitzen, die zu einer unkontrollierten Blutgerinnung und schweren Thrombosen führen könnten. Der Zulassungs- und Betreuungsaufwand für Gerinnungsprodukte ist deshalb erheblich.
Die Fachgebiete für Gerinnungsprodukte bewerten die Dokumentationen zur Qualität, Präklinik sowie Klinik und betreuen die Abläufe der Zulassungsverfahren. Die beiden Fachgebiete betreuen 182 Produkte. 2007/2008 lieferten sie 36 klinische Studien.

CHARGENPRÜFUNG, BLUTPRODUKTE, LOGISTIK

Sichere Blutprodukte erfordern strenge Überwachung

Nach den HIV-Infektionen durch Blutprodukte in den 1980er und Anfang der 1990er Jahre waren sich alle Akteure einig: Blutprodukte müssen sicher sein. Staatliche Prüflabore testen in Europa jede Charge. Dabei bestimmen die Labore qualitäts- und sicherheitsrelevante Messwerte und überprüfen die Herstellungsunterlagen umfassend. So muss lückenlos dokumentiert sein, aus welchen Plasmaspenden das Produkt gewonnen wurde. Diese Rückverfolgbarkeit ist wichtig für die Sicherheit der Blutprodukte: Nur so können rasch alle Präparate vom Markt genommen werden, wenn sich herausstellt, dass das Plasma eines erkrankten Spenders in den Pool eingegangen ist.

Wettbewerbsmarkt Chargenprüfung – PEI führend

Die bestandene Chargenprüfung durch ein offizielles Prüflabor eines EU-Mitgliedsstaats erkennen alle 26 anderen Mitgliedsstaaten an. Damit steht das aus Plasma gewonnene Blutprodukt den 500 Millionen Einwohnern der EU sofort zur Verfügung. Die pharmazeutischen Unternehmen können sich aussuchen, in welchem Prüflabor sie ihre Chargen testen lassen. Dadurch ist ein internationaler Wettbewerb zwischen den Prüflaboren entstanden. Mit rund 50 Prozent aller europäischen Chargenprüfungen im Bereich der Blutprodukte hat sich das PEI eine marktführende Stellung erarbeitet. Der entscheidende Erfolgsfaktor liegt in der Effizienz der Prüfung: Nach dem Gesetz darf die Chargenprüfung bis zu 60 Tage dauern, die mittlere Prüfzeit im PEI liegt jedoch bei nur 14 Tagen. Dazu trägt die seit 2002 ständig weiterentwickelte Chargenprüfungsdatenbank bei. 2007/2008 überprüfte das Fachgebiet 3.136 Chargen experimentell.
Nicht nur in der EU spielt die Abteilung eine wichtige Rolle: Viele Staaten, die über kein vergleichbares Chargenprüfungssystem verfügen, fordern von pharmazeutischen Unternehmen einen Qualitätsnachweis der Blutprodukte. Das PEI-Zertifikat ist ein weltweit akzeptierter Qualitätsnachweis.

Das Plasma-Master-File

Plasmaprodukte werden aus Plasma-Pools hergestellt. Ein Plasma-Pool kann aus rund 2.000 bis 15.000 Spenden bestehen. Daraus entstehen viele verschiedene Arzneimittel. Damit das Ausgangsmaterial „Plasma zur Fraktionierung" sicher und gut dokumentiert ist, führte das europäische Arzneimittelrecht 2003 das *Plasma-Master-File* PMF ein. Das Verfahren dient dazu, die Bewertung des Plasmas zu verbessern und innerhalb der EU zu vereinheitlichen. Ein PMF ist eine eigenständige Dokumentation und beinhaltet alle Informationen zum Plasma – ausgehend von der Einzelspende bis zum Plasma-Pool. Hierzu gehören beispielsweise Angaben zu Spendezentren, Testlabore, Plasmalager und -transporteuren mit Adressen und Inspektionsstatus, Angaben zu den eingesetzten Testkits zur Prüfung von Einzelspenden und Plasmapool, Auswahlkriterien für Spender und epidemiologische Daten zu jedem Spendezentrum. Der wichtigste Aspekt ist eine Risikobewertung zur Sicherheit des Plasmas, in die alle Maßnahmen einfließen, die der PMF-Halter ergreift. Dabei wird das Risiko, mit dem eine infizierte Spende in die Herstellung einfließen kann, abgeschätzt.
Die Zertifizierung der Plasma-Master-Files erfolgt über die EMEA. Insgesamt gibt es bisher zwölf europäisch zertifizierte PMFs, bei vier Zertifizierungen arbeitete das PEI als Koordinator mit.

Weltweite Akzeptanz der Zertifikate und Bescheide des PEI

77

Staaten akzeptieren weltweit PEI-Zertifikate als Qualitätsnachweis.

Akzeptanz in EU-Mitgliedsstaaten Akzeptanz weltweit

TRANSFUSIONSMEDIZIN

Klassische Blutspende und Nabelschnurblut

Während die EMEA viele biomedizinische Arzneimittel zentral reguliert, fallen Bluttransfusionen nicht unter die europäische pharmazeutische, sondern unter die nationale Gesetzgebung. In Deutschland gelten Bluttransfusionen als Arzneimittel und sind zulassungspflichtig. In die Zuständigkeit des Fachgebiets fallen Blutzellen und Plasmen, einschließlich bestrahlter Präparate für immungeschwächte Patienten. Diese Zulassungen betreffen 84 Blutspendeeinrichtungen mit 140 Herstellungsstätten. Durch das Gewebegesetz 2007 sind auch blutbildende Stammzellen genehmigungspflichtig, die aus Knochenmark, maschinell aus Blut sowie aus Nabelschnurblut gewonnen und autolog oder gerichtet – für einen bestimmten Patienten – angewendet werden. Bisher liegen mehr als 200 Anträge von rund 70 Einrichtungen vor.

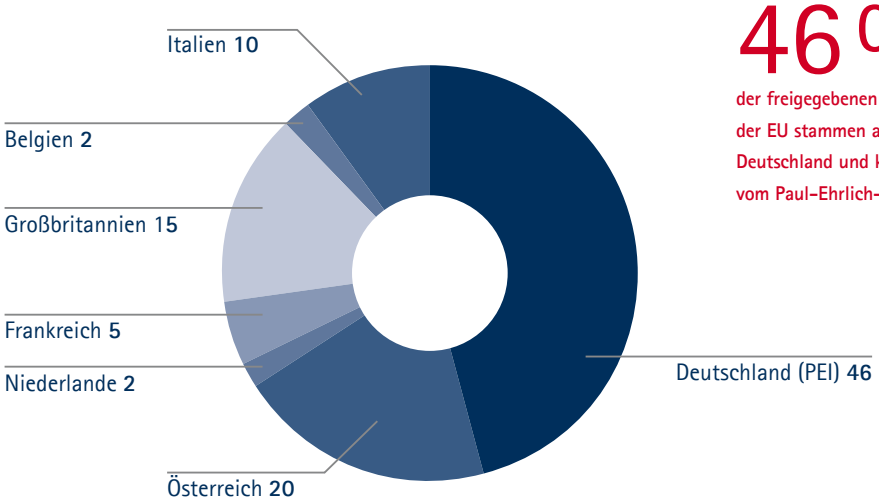
Deutsches Hämophilieregister DHR

Bluter sind Patienten, bei denen sich kleinste Verletzungen aufgrund eines fehlenden Gerinnungsfaktors zu lebensgefährlichen Blutungen entwickeln können. Sie bekommen Gerinnungspräparate, die den fehlenden Faktor enthalten. Weil beispielsweise Einblutungen in ein Gelenk zu dauerhaften Schäden führen können, gilt es, jeden einzelnen Patienten individuell zu behandeln, Lebensqualität zu verbessern und Komplikationen zu verhindern. Um die Therapie weiterzuentwickeln und zu optimieren, müssen detaillierte sowie vergleichbare Daten über die Verläufe von möglichst vielen Patienten zusammengeführt und analysiert werden. Im Dezember 2004 begann die Planung für ein Register, das die therapierelevanten Daten aller Hämophiliepatienten in Deutschland erfassen soll. Das Bundesministerium für Gesundheit unterstützte das als Online-Datenbank konzipierte Register von Anfang an. Die Software bietet die moderne Form eines klinischen, überregionalen Patientenregisters, das den Datenschutz streng berücksichtigt. Das PEI etablierte und betreibt federführend das Register in Kooperation mit der Gesellschaft für Thrombose und Hämostaseforschung e.V. GTH sowie den zwei Hämophilie-Patientenorganisationen, der Deutschen Hämophiliegesellschaft zur Bekämpfung von Blutungskrankheiten e.V. DHG und der Interessengemeinschaft Hämophiler e.V. IGH. Im Mai 2007 begann die Programmierung der Datenbank, im Oktober 2008 war sie abgeschlossen. Der Online-Betrieb startete im Dezember 2008 als Pilotphase mit den Patientendaten eines großen Behandlungszentrums. Das PEI schaltet weitere Zentren sukzessive zur Dateneingabe frei.

Nabelschnurblut als Stammzellquelle

Vor Jahren wurde das Nabelschnurblut als neue Quelle für Stammzellen entdeckt. Es enthält Stammzellen, die einen großen Vorteil gegenüber blutbildenden Stammzellen aus dem Knochenmark besitzen: Sie sind immunologisch weniger festgelegt und erlauben so größere Unterschiede zwischen Spender und Empfänger. Nabelschnurblut-Stammzellen lassen sich nach der Geburt leicht und gefahrlos aus dem in der Plazenta vorhandenen Restblut gewinnen. Stammzellpräparate aus Nabelschnurblut sind zulassungspflichtig.
Der Antragsteller muss die Herstellung dokumentieren, das Arzneimittel spezifizieren, darlegen, wie er Spender auswählt beziehungsweise testet, und nachweisen, dass er die vorgeschriebenen Kriterien geprüft hat. Erst dann darf er das Präparat in den Verkehr bringen.
Seit 2001 hat das PEI acht Stammzellpräparate aus Nabelschnurblut zugelassen. Diese helfen Patienten, das blutbildende System wiederherzustellen, beispielsweise bei Leukämieerkrankten.

EU-Chargenfreigabe von Produkten aus Blutplasma 2007
(Angaben in Prozent)



46 %

der freigegebenen Chargen der EU stammen aus Deutschland und kommen somit vom Paul-Ehrlich-Institut.

Wir sind stolz darauf, dass wir rund die Hälfte aller Chargen in Europa prüfen.

Zwei Gremien sind in Deutschland maßgeblich für Blutkomponenten zur Transfusion zuständig: Der Arbeitskreis Blut ist ein nationales Expertengremium, das die Bundesregierung in Fragen der Sicherheit bei der Gewinnung und Anwendung von Blut und Blutprodukten berät. Das PEI ist über den Abteilungsleiter, Prof. Rainer Seitz, vertreten. Das Transfusionsgesetz legt fest, dass Blutprodukte auf bestimmte Erreger getestet sein müssen. Die konkreten Einzelheiten sind in technischen Vorschriften festgelegt. Die Bundesärztekammer - das zweite wichtige Gremium - legt in Abstimmung mit dem PEI die Richtlinien zur Gewinnung von Blut und Blutbestandteilen sowie die Anwendung von Blutprodukten fest.
Das PEI übernimmt Verantwortung über die Grenzen Deutschlands hinaus und bemüht sich als offizielles WHO-Kollaborationszentrum intensiv darum, den Standard für Blutprodukte weltweit zu heben. Mitarbeiter des PEI bringen ihre Erfahrung in zahlreichen europäischen Gremien ein und unterstützen die WHO durch aktive Mitarbeit in ihren Bemühungen, die gesundheitliche Versorgung auf der ganzen Welt zu verbessern. Davon profitieren nicht nur die lokale Bevölkerung, sondern auch Reisende – denn Bluttransfusionen kann man nicht mitnehmen.

Forschung für sichere Blutprodukte

In eigenen Forschungsprojekten befassen sich die Wissenschaftler mit der Entwicklung neuer Methoden zur Messung der Aktivität von Gerinnungsfaktoren und sicherheitsrelevanten Parametern sowie zur Qualitätskontrolle von Blutkomponenten. Ein weiterer Schwerpunkt ist die Untersuchung von Interaktionen zwischen Gerinnungsfaktoren und Tumorzellen.

Ausgewählte Aktivitäten / Publikationen / Berufungen

- Prof. Dr. Rainer Seitz, Blood Regulators Network (Chair) – WHO;
  Blood Products Working Party (Chair) – EMEA;
  European Pharmacopoeia Expert Group 6B (Chair), Biological Standardisation Programme Steering Committee (Chair) – EDQM
- PD Dr. Johannes Dodt, Expert Group P4 Biologicals, Expert Group 6B Blood Products – EDQM
- Dr. Uwe Unkelbach, Advisory Group for the Official Control Authority Batch Release Network – EDQM
- Dr. Anneliese Hilger, Blood Products Working Party BPWP – EMEA
- Dr. Margarethe Heiden, European Committee for Blood Transfusion CD-P-TS - EDQM

Veranstaltungen:

- Juni 2007: IPFA / PEI 14th Workshop on Surveillance and Screening of Blood Borne Pathogens
- Februar 2008: 10th Haemovigilance Seminar
- April 2008: Third German-Czech Transfusion Days
- April 2008: KOLT 2008: Informationsveranstaltung für KontrollleiterInnen von Blutspendeeinrichtungen
- Mai 2008: IPFA / PEI 15th Workshop on Surveillance and Screening of Blood Borne Pathogens

>> www.pei.de/haematologie-transfusionsmedizin
>> www.pei.de/haematology-research
>> www.pei.de/dhr

763

Periodische Sicherheitsberichte zugelassener Arzneimittel bearbeitete das PEI 2007/2008.

// LEBENSBEDROHLICHE TRANSFUSIONS-REAKTIONEN VERHINDERN //

Strenge Richtlinien für Herstellung und Gabe von Blutprodukten sowie umfassende Kontrollen haben das Risiko für transfusionsassoziierte Komplikationen erheblich gesenkt – trotzdem kommt es in Einzelfällen immer wieder dazu.

Die transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz TRALI ist eine sehr seltene unerwünschte Reaktion bei der Gabe von plasmahaltigen Blutkomponenten. Die Daten verschiedener nationaler Hämovigilanzsysteme zeigen, dass TRALI mittlerweile, auch wenn es sich insgesamt um sehr wenige Fälle handelt, die häufigste Ursache für Todesfälle im Zusammenhang mit Bluttransfusionen ist. Bisher lagen keine genauen Daten über die (Melde)-Häufigkeit in Deutschland vor, da die Ursache für das plötzlich auftretende Lungenödem häufig fehlgedeutet wurde. Zudem ist eine TRALI-Reaktion nur dann bestätigt, wenn klar definierte Kriterien erfüllt und dokumentiert sind.

Auch wenn es sich um eine seltene Nebenwirkung handelt, hat die Abteilung Arzneimittelsicherheit proaktiv eine deutschlandweite epidemiologische Studie ins Leben gerufen, um mehr Informationen über TRALI zu gewinnen und dadurch transfusionsassoziierte Risken noch weiter zu senken. In Zusammenarbeit mit deutschen Blutspendediensten wurden Blutproben der betroffenen Empfänger sowie der beteiligten Spender auf spezifische Antikörper untersucht, die TRALI auslösen können. Diese leukozytären Antikörper fanden sich fast ausschließlich bei Spenderinnen mit einer Schwangerschaftsanamnese. Zudem traten die meisten TRALI-Reaktionen nach der Gabe von therapeutischem Frischplasma auf. In der Zeit von 2006 bis 2007 wurden 44 Patienten identifiziert, die eine TRALI-Symptomatik entwickelten. Acht Patienten verstarben. Aufgrund der Daten ordnete das PEI Maßnahmen an, die das Auftreten von TRALI-Reaktionen noch weiter reduzieren sollen. So dürfen inzwischen nur noch therapeutische Einzelplasmen von Spenderinnen verwendet werden, die noch nie schwanger waren oder bei denen durch Testung nachgewiesen wurde, dass keine leukozytären Antikörper vorhanden sind.

Was ist Pharmakovigilanz?

Die Weltgesundheitsorganisation WHO definiert Pharmakovigilanz als Wissenschaft, die sich mit der Aufdeckung, Bewertung, dem Verstehen und der Prävention von Nebenwirkungen oder von anderen arzneimittelbezogenen Problemen befasst. Um die Sicherheit und Unbedenklichkeit biomedizinischer Arzneimittel und Medizinprodukte zu prüfen, führen Mitarbeiter der Abteilung in enger Zusammenarbeit mit den zulassenden Fachgebieten kontinuierlich Risiko-Nutzen-Bewertungen durch.

Experten aus der Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln beraten Gremien und Ausschüsse auf nationaler und internationaler Ebene

// EIN KRITISCHER BEGLEITER //

Vom Aufspüren sehr seltener Nebenwirkungen bis hin zur Beratung bei Rechtsangelegenheiten – die Abteilung S sorgt für Sicherheit.

Ein wichtiges Instrument zur Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten ist die Erfassung und Bewertung unerwünschter Wirkungen auch über die Zulassung des Medikaments hinaus. Nur so können sehr seltene Nebenwirkungen erkannt werden.

PHARMAKOVIGILANZ I + II

Kontinuierliche Erfassung und Bewertung von Risiken

Die Pharmakovigilanz I beurteilt die Sicherheit von Impfstoffen, monoklonalen Antikörpern und Allergenen, während die Pharmakovigilanz II für die Sicherheit von Blut- und Gewebezubereitungen sowie In-vitro-Diagnostika zuständig ist.
Am Beginn der Prüfkette steht die Information. Denn um Risiken bewerten zu können, muss man sie zunächst kennen. Ärzte und Apotheker sind gesetzlich verpflichtet, Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu melden. Die Arzneimittelsicherheit erfasst diese Spontanberichte. Zudem erstellen die Zulassungsinhaber gemäß dem Arzneimittelgesetz regelmäßig periodische Sicherheitsberichte, die *Periodic Safety Update Reports* PSUR. Darüber hinaus sind pharmazeutische Unternehmer und Sponsoren verpflichtet, alle Informationen, die Einfluss auf das Risiko-Nutzen-Verhältnis der Arzneimittel haben könnten – bis hin zu Ergebnissen aus Tierversuchen –, an das PEI zu übermitteln. Mitarbeiter werten zudem die internationale medizinische Literatur nach neuen Erkenntnissen zur Sicherheit von Arzneimitteln aus.

Risk-Management-Pläne

Bei der Zulassung eines Arzneimittels hat der Antragsteller in der Regel einen *Risk Management Plan* RMP vorzulegen. Darin sind Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit des Produkts erfasst: bereits identifizierte Risiken ebenso wie potenzielle. Der RMP legt fest, wie nach der Zulassung die systematische Untersuchung der Risiken fortgesetzt wird.
Dies kann beispielsweise bei Impfstoffen eine kontrollierte Studie mit mehreren Zehntausend Studienteilnehmern bedeuten. Auch muss der Antragsteller darlegen, ob Maßnahmen notwendig sind, die das Risiko vermindern und wie deren Effektivität zu ermitteln ist.

Stufenplan: bewerten und intervenieren

Bei der Risiko-Nutzen-Bewertung arbeiten die Mitarbeiter der Referate eng mit den Kollegen der zulassenden Fachgebiete, des Rechtsreferates sowie der Hausleitung zusammen. Detek-

tieren die Experten ein Signal – einen Hinweis auf eine unerwünschte Wirkung – prüfen sie, ob Maßnahmen erforderlich sind und leiten sie umgehend ein. Je nach Schwere des Falles sind folgende Maßnahmen möglich:

- Forderung nach pharmakologischen Untersuchungen
- Forderung nach Beobachtungsstudien, konfirmatorischen oder epidemiologischen Studien
- Durchführung eigener epidemiologischer Studien: zum Beispiel Untersuchung zum Risiko der transfusionsassoziierten Lungeninsuffizienz
- Zulassungsänderung wie Anpassung der Indikation, Ausschluss gefährdeter Patientengruppen, Anordnung zusätzlicher Untersuchungen oder Ergänzung von Warnhinweisen in der Packungsbeilage
- Suspendierung: Zulassung kommt vorübergehend zum Ruhen
- Widerruf der Zulassung

Diese Maßnahmen kann das PEI nur anordnen, wenn es sich um nationale Zulassungen handelt.

Europäisches Vorgehen bei zentralen Zulassungen

Immer mehr Arzneimittel werden in europäischen Zulassungsverfahren zentral über die EMEA zugelassen. Das erfordert auch ein gemeinsames Vorgehen bei der Arzneimittelsicherheit. Ist das PEI Rapporteur für ein bestimmtes Produkt, erfasst und bewertet das Fachgebiet die Signale und schlägt im CHMP auf EU-Ebene vor, wie mit dem Produkt zu verfahren ist. Sehen die Experten des PEI ein Signal bei einem zentral zugelassenen Produkt, das nicht in der eigenen Zuständigkeit liegt, informieren sie gemäß den Empfehlungen der EMEA den Rapporteur und geben eine fachliche Bewertung ab. Die Meldung kann informell oder je nach Dringlichkeit als *Non-Urgent Information* NUI oder in dringenden Fällen als *Pharmacovigilance Rapid Alerts* RA erfolgen. Alle erfassten Risiken und Verdachtsfälle von Reaktionen für EU-weit zugelassene Arzneimittel sind in der EUDRA-Vigilanz-Datenbank erfasst.

Kinderarzneimittel: neues Gesetz für mehr Sicherheit

Kinder sind keine kleinen Erwachsenen – bei der Arzneimitteltherapie schon gar nicht. Jede Altersgruppe reagiert unterschiedlich auf verschiedene Wirkstoffe und baut sie unterschiedlich schnell ab. Dies muss eine Therapie berücksichtigen. Obwohl das schon lange bekannt ist, gibt es für viele Medikamente nach wie vor keine Zulassungen bei Kindern – sie sind also nicht in klinischen Studien bei diesen geprüft und bewertet. Im Januar 2007 trat eine neue europäische Kinderarzneimittelverordnung in Kraft, um die Entwicklung von Kinderarzneimitteln zu fördern. Der Kern dieses Beschlusses: Bei Antrag auf Zulassung für neue Arzneimittel muss der Antragsteller ein pädiatrisches Prüfkonzept *Paediatric Investigation Plan* PIP vorlegen, sofern es Erkrankungen bei Kindern gibt, die mit dem Medikament behandelt werden könnten. Ein wissenschaftlicher Ausschuss der EMEA, der *Pädiatrieausschuss Paediatric Committée* PCDO muss das Prüfkonzept genehmigen. Die Abteilung hat intensiv an der Entwicklung der Verordnung mitgearbeitet und stellt mit dem Kinderarzt Dr. Dirk Mentzer den deutschen Vertreter im Expertengremium.

Pharmakovigilanz human und veterinär

	2006	2007	2008
human:			
PSUR[1] und ASR[2]	384	457	645
UAW[3]-Meldungen	4.276	6.672	8.136
veterinär:			
PSUR[1]	77	130	194
UAW[3]-Meldungen	355	388	1.031

60 %

Seit 2006 sind mit der Zunahme der Produkte in der Verantwortung des PEI auch die Meldungen im humanmedizinischen Bereich um fast 60 Prozent gestiegen – in der Veterinärmedizin waren es fast 40 Prozent.

1 PSUR *Perodic Safety Update Reports* - Periodische Sicherheitsberichte

2 ASR *Annual Safety Reports* - Jährliche Sicherheitsberichte

3 UAW Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

An der Genehmigung einer klinischen Prüfung sind viele im PEI beteiligt. Dabei ist die Sicherheit der Prüfungsteilnehmer unsere wichtigste Aufgabe.

Sicherheit von In-vitro-Diagnostika

Das Paul-Ehrlich-Institut ist für Erfassung, Bewertung und wissenschaftliche Auswertung der Meldungen von In-vitro-Diagnostika IVD der Hochrisikogruppe zuständig. Da diese Testsysteme wichtige Erreger wie HI-, Hepatitis-B- und -C-Viren nachweisen, haben sie unter anderem bei der Blutspenderauswahl eine große Bedeutung und müssen in hohem Maße verlässlich sein. Das PEI bewertet Meldungen über fehlerhafte Testergebnisse und leitet, wenn nötig, Korrekturmaßnahmen ein. Diese können eine Anwenderwarnung, ein Chargenrückruf oder ein Bericht über die Sicherheit des Arzneimittels, ein Pharmakovigilanzreport, sein.
84,4 Prozent der Meldungen übermittelten in den vergangenen Jahren die IVD-Hersteller selbst. Die Meldequote der Anwender lag bei 8,5 Prozent und in zwölf Fällen (7,1 Prozent) setzten *Vigilance Reports* anderer europäischer Behörden das PEI in Kenntnis. Meist handelte es sich um Defizite bei Nachweisgenauigkeit der Tests sowie Stabilität der eingesetzten Reagenzien. Weniger häufig waren Sterilität oder Kennzeichnung ungenügend. In der überwiegenden Zahl der Fälle erfolgte in Absprache mit den Herstellern eine Kundeninformation oder ein Chargenrückruf. Selten führten die Meldungen zur Änderung des Herstellungsprozesses oder des Designs.

SICHERHEIT VETERINÄRMEDIZINISCHER MITTEL, TIERSCHUTZ

Tierseuchen fordern schnelles Handeln

Die Veterinäre beurteilen Nebenwirkungen und Nutzen-Risiko-Profile in Verfahren, die denen der Humanarzneimittel vergleichbar sind. Ziel des Referats ist, Unternehmen und Tierärzte zu motivieren, Verdachtsfälle auf Komplikationen zu melden, um eine valide Datenbasis für die Bewertung zu haben. Und dies mit Erfolg: Die Zahl der Meldungen steigt kontinuierlich um rund 20 Prozent jährlich.
Eine besondere Herausforderung war 2008 die Impfkampagne gegen die Blauzungenkrankheit. Um Ausbreitung und wirtschaftliche Verluste zu begrenzen, mussten die Verantwortlichen schnell handeln, denn es war keine Zeit für eine reguläre Zulassung. So machte das BMELV Impfstoffe, die noch nicht zugelassen waren, per Dringlichkeitsverordnung verfügbar. Diese Maßnahme erforderte eine besonders sorgfältige Begleitung – das Referat erfasste und bewertete die Meldungen und veröffentlichte die Ergebnisse zeitnah.

KLINISCHE PRÜFUNGEN

Hohe Hürden vor der Klinik

Klinische Prüfungen sind die Voraussetzung für die Zulassung und Anwendung von Arzneimitteln. Sie reichen von Phase-I-Studien, welche die Verträglichkeit und Sicherheit des Medikaments erstmalig bei Menschen untersuchen, bis zur Phase IV, bei der das Medikament bereits zugelassen ist. Obwohl inzwischen 25 Prozent aller klinischen Prüfungen in Europa multinational durchgeführt werden, sind auch weiterhin nationale Genehmigungen erforderlich. Klinische Prüfungen für biomedizinische Arzneimittel in Deutschland muss das Referat Klinische Prüfungen genehmigen. Bei der Bewertung der Anträge kooperiert dieses mit den produktverantwortlichen Fachgebieten, der Arzneimittelsicherheit sowie den Fachgebieten Virussicherheit und Biostatistik. Die Experten zeigen etwaige Mängel auf und formulieren Einwände an den Antragsteller. Nach ihrer Beantwortung gibt es eine Gesamtentscheidung. Bei etwa zehn Prozent der Anträge ist die Genehmigung an Bedingungen geknüpft, die der Antragsteller vor Studienbeginn erfüllen muss. Das Rechtsreferat überprüft diese Ablehnungen und Bescheide mit Bedingungen. In den Jahren 2007/2008 hat das Institut 424 Anträge auf klinische Prüfungen bearbeitet.

Europaweite Harmonisierung der klinischen Prüfungen

Wer eine klinische Prüfung genehmigt, trifft eine Entscheidung darüber, ob beispielsweise ein neuartiger Wirkstoff Menschen verabreicht werden darf. Strenge Kriterien sollen eine Gefährdung der Prüfungsteilnehmer verhindern. Mit den Richtlinien zur klinischen Prüfung beschäftigt sich eine Ad-hoc-Arbeitsgruppe der EU-Kommission, in der das Referat vertreten ist.
Die *Clinical Trials Facilitation Group* CTFG befasst sich mit der praktischen Umsetzung der Leitlinien und Harmonisierung zwischen den EU-Mitgliedsländern. Bei multinationalen klinischen Studien müssen die teilnehmenden Länder diese

unabhängig voneinander genehmigen. Das kann bedeuten, dass ein Land eine Studie genehmigt, ein anderes sie jedoch ablehnt. Um dies zu verhindern, hat die Gruppe unter der Leitung des Referatsleiters Dr. Hartmut Krafft intensiv an einer Leitlinie gearbeitet, der *Voluntary Harmonisation Procedure*. Antragsteller klinischer Studien haben damit seit Februar 2009 die Möglichkeit, Unterlagen zentral bei der CTFG-Gruppe einzureichen, in der alle EU-Mitgliedsländer vertreten sind. Die teilnehmenden Länder bewerten die Studien gemeinsam, sodass die Anträge zwar weiterhin – entsprechend der Gesetzgebung – national genehmigt, aber nicht mehr getrennt bewertet werden. Dies hat zwei Vorteile: Der Antragsteller gewinnt Zeit, gleichzeitig können die Assessoren mit ihren europäischen Kollegen die Studien diskutieren und so zu gemeinsamen Entscheidungen kommen.

RECHTSANGELEGENHEITEN

Rechtssicherheit als Qualitätsmerkmal

Das juristische Referat bietet umfangreiche Beratung zu arzneimittelrechtlichen Vorschriften und unterstützt Maßnahmen zur Gewährleistung der Sicherheit und Qualität von Arzneimitteln.
Von der klinischen Prüfung, über die Zulassung bis zur Markteinführung fließen hohe Summen in die Entwicklung eines Medikamentes. Obwohl eher die Ausnahme, so kann das PEI doch nicht jedem Antrag in vollem Umfang stattgeben. Manchmal ergeben sich nach einer Genehmigung Fakten, die es erforderlich machen, diese zu widerrufen oder zurückzunehmen. Dies kann zum Beispiel die Ablehnung einer klinischen Prüfung sein, die Rücknahme einer Chargenfreigabe, die nachträgliche Anordnung von Auflagen zur Zulassung eines Arzneimittels oder in Einzelfällen sogar deren Widerruf. Die Fachgebiete und das Rechtsreferat kooperieren interdisziplinär. Die frühe Einbindung der Juristen bei Maßnahmen mit belastendem Charakter für die pharmazeutische Industrie reduziert die Anzahl von Widerspruchsverfahren. Nach den bisherigen Erfahrungen halten die Bescheide einer gerichtlichen Überprüfung stand, wenn sie angefochten werden.
Schwerpunkt der Arbeit sind das deutsche und europäische Arzneimittel- und Tierseuchenrecht sowie das Medizinprodukterecht. Darüber hinaus gehören Fragen zum allgemeinen Verwaltungsrecht, zum Gebührenrecht, die Gestaltung und Prüfung von Verträgen sowie die Bearbeitung verschiedener zivilrechtlicher Fragestellungen zu den Tätigkeiten des Referates.
Seit Anfang 2006 erlaubt das Informationsfreiheitsgesetz IFG Bürgern, bestimmte Auskünfte von Behörden einzufordern. Das Rechtsreferat klärt hierzu rechtliche Fragen.

Ausgewählte Aktivitäten / Publikationen / Berufungen

- Dr. med. Brigitte Keller, Global Advisory Committee on Vaccine Safety – WHO; Pharmacovigilance Working Party PhVWP – EMEA
- Dr. med. Dirk Mentzer, Pädiatrischer Ausschuss - Paediatric Committee PDCO – EMEA; Pharmacovigilance Working Party PhVWP – EMEA
- Dr. Hartmut Krafft, Clinical Trials Facilitation Group CTFG (Chair) – HMA
- Dr. vet. Klaus Cußler, Pharmacovigilance Working Party - Veterinary PhVWP-Vet
- Claudia Ruoff, EMACOLEX – HMA

Veröffentlichungen:

- A. Hoffmann, K. Cußler; Impfkampagne zur Bekämpfung der Blauzungenkrankheit, Deutsches Tierärzteblatt 2/200

>> www.pei.de/sicherheit-arzneimittel-medizinprodukte
>> www.pei.de/db-verdachtsfaelle
>> www.pei.de/klinische-pruefungen

15%

der Belegschaft sind Mitarbeiter mit einer Behinderung. Das PEI will ihnen den Weg in die Wissenschaft ebnen.

// VIELES IST MÖGLICH – TANDEM-PARTNER IN DER WISSENSCHAFT //

Am Anfang stand ein Bewerbungsgespräch: Ein Rollstuhlfahrer hatte sich Anfang der 90er Jahre am PEI beworben. Es war ein Gespräch mit Hindernissen – durch das Fehlen barrierefreier Wege und Räume.

Dies gab Personalleiter Klaus Posselt zu denken, und es entstand die Idee der Förderung von Menschen mit Behinderung in der Wissenschaft. 1996 stellte das Projekt „Tandempartnerschaft" fünf Schwerstbehinderten jeweils einen nicht behinderten Kollegen zur Seite. Das Projekt verlief so erfolgreich, dass es auf immer mehr Personen erweitert wurde.
2001 entstand im PEI eine Integrationsabteilung, um noch stärker die Integration behinderter Menschen in der Wissenschaft voranzutreiben. Immer mehr behinderte Mitarbeiter arbeiteten in den verschiedenen Abteilungen. Sie konnten sich so zusätzlich qualifizieren und zudem nicht behinderte Kollegen entlasten.

Behindertenförderung über alle Grenzen hinweg

Aufgrund dieser positiven Erfahrungen initiierte das PEI im Frühjahr 2005 das EQUAL-Projekt „Vieles ist möglich – Tandem-Partner in der Wissenschaft". Gemeinsam mit dem Robert Koch-Institut RKI, der Bundesakademie für öffentliche Verwaltung BakövV, zwei Universitäten, Unternehmen und einem Selbsthilfeverband entwickelte das PEI in dem von der Europäischen Union geförderten Modell Strategien, um schwerbehinderte Menschen zu unterstützen und in der biomedizinischen Forschung von der Ausbildung bis zur Qualifikation als Wissenschaftler zu integrieren.
„Die Tandempartnerschaften wie zu Beginn gibt es heute nicht mehr. Heute haben einige Assistenzen: Immer dort, wo wir wegen unserer Behinderung Hilfe benötigen, bekommen wir Unterstützung", erzählt Annetraud Grote, Juristin und Schwerbehindertenvertrauensfrau im PEI. Sie selbst ist aufgrund einer angeborenen Muskel- und Gelenkerkrankung auf den Rollstuhl angewiesen.
„Tandem steht für die Möglichkeit behinderter Menschen, mit anderen Wissenschaftlern im Verbund zu arbeiten", ergänzt sie. Viele Menschen mit Behinderung haben inzwischen im Institut eine berufliche Heimat gefunden. Ein weiteres Ziel ist es, behinderten Wissenschaftlern und Arbeitnehmern aus wissenschaftlichen Assistenzberufen den Weg in den ersten Arbeitsmarkt zu ebnen. Doch auch damit geben sich die Akteure im Haus nicht zufrieden: „Was nützt es, wenn wir Stellen für behinderte Postdocs nach einer Promotion zur Verfügung stellen, aber es fehlt Schülern oder Studierenden überhaupt der Mut, naturwissenschaftliche Berufe zu ergreifen?", fragt Annetraud Grote. „Wir wollen ganzheitlich aktiv sein", ergänzt sie und verweist auf die Öffentlichkeitsarbeit, die behinderte junge Menschen ermutigen soll, in die Wissenschaft zu gehen: Sie reicht von Pressemitteilungen, über einen Newsletter, Workshops und Messeständen bis hin zu dem Internetauftritt *www.tandem-in-science.de* und einem Film über das EQUAL-Projekt.
„Menschen mit Behinderungen haben vielfach andere Ideen, um Probleme zu lösen – für viele Forschungsprojekte ist das ein Gewinn. Zudem ist unser Konzept auch wirtschaftlich sinnvoll, denn mit entsprechenden Fördermitteln lassen sich Projekte verfolgen, die sonst nicht möglich gewesen wären."
Das EQUAL-Projekt ist Ende 2007 ausgelaufen, das Engagement im PEI jedoch nicht. Aktuell entwickeln die Mitarbeiter unter anderem ein Weiterqualifizierungsprogramm für behinderte Bachelor-Absolventen.

- In den letzten zwölf Jahren ist die Quote der beschäftigen Arbeitnehmer mit einer Behinderung im PEI von 6,5 auf 15 Prozent gestiegen.
- Ende 2008 qualifizierten sich zwei behinderte Auszubildende für den Beruf des/der Biologielaboranten/in.
- Drei behinderte Doktoranden haben 2008 ihre Doktorarbeit abgeschlossen.
- Seit dem Beginn der Behindertenförderung haben 38 behinderte Menschen an Qualifizierungsmaßnahmen im PEI teilgenommen.

>> www.pei.de/integration

Ausbildung wird großgeschrieben

// VIELFÄLTIGES SPEKTRUM AN AUFGABEN //

Von Personal und Haushalt über den Betrieb von Hochsicherheitslaboren bis zu Pandemie-Notfallplänen: Ein zukunftsorientiertes Dienstleistungsteam sorgt für eine belastbare Infrastruktur.

Klassische Verwaltungsaufgaben wie Finanzen und Personal gehören ebenso zur Zuständigkeit der Abteilung Verwaltung wie Bereiche, die durch die besonderen Amtsaufgaben und die Forschung im PEI bedingt sind.
Mit großem Engagement schaffen die Mitarbeiter zudem immer neue Ausbildungsmöglichkeiten für junge Menschen, bemühen sich um die Vereinbarkeit von Beruf und Familie und fördern behinderte Menschen in der Wissenschaft.

PERSONAL

Herausforderungen für ein modernes Personalreferat

Das Paul-Ehrlich-Institut konnte 2007/2008 - wie auch in den Jahren zuvor - einen kontinuierlichen Zuwachs von Beschäftigten verzeichnen, 717 waren es bis zum Jahresende 2008. Deren Personalangelegenheiten nehmen die Mitarbeiter des Personalreferats engagiert wahr: Sie verstehen sich als moderne Dienstleister für alle Beschäftigten. Die Gewinnung von qualifiziertem Personal gehörte daher auch 2007/2008 zu den zentralen Aufgaben. Eine alltägliche Herausforderung für das Personalreferat ist es, dass viele Wissenschaftler einen Teil ihrer Ausbildung – Diplomarbeit, Promotion oder wissenschaftliche Weiterqualifikation – im PEI absolvieren, was zu einer spürbaren Dynamik im Institut führt.

Dass das PEI auch für die etwa 400 unbefristet Beschäftigten ein attraktiver Arbeitgeber ist, liegt nicht zuletzt an rund 70 verschiedenen Arbeitszeitmodellen, die die Vereinbarkeit von Familie und Beruf verbessern.

Ausbildungsberufe in acht Bereichen

- Labor
- Bürokommunikation
- Medien- und Informationsdienste, Fachrichtung Bibliothek
- Fachinformatik, Fachrichtung Systemintegration
- Elektronik für Betriebstechnik
- Abwassertechnik
- Industriemechanik
- Tierpflege, Fachrichtung Forschung und Klinik

Neben den klassischen administrativen Aufgaben wie Betreuung der Personalangelegenheiten von Beamten und Tarifbeschäftigten, Organisation von Dienstreisen und der Abrechnung von Reisekosten, ist das Personalreferat zuständig für die Ausbildung. Möglichst vielen Jugendlichen einen Ausbildungsplatz anzubieten, ist erklärtes Ziel des Instituts. 2007/2008 wurden die Anstrengungen erneut verstärkt und

Wir möchten möglichst vielen Jugendlichen eine große Bandbreite an Ausbildungsberufen anbieten.

durch den Ausbau von Kooperationen mit Unternehmen und öffentlichen Einrichtungen die Ausbildung in acht verschiedenen Berufen angeboten. 2007 befanden sich 36 und im Jahr 2008 40 Jugendliche in Ausbildung. Bis 2005 waren darunter noch keine schwerbehinderten Auszubildenden, 2008 lag ihr Anteil bei etwa 20 Prozent.
Seit das Institut 1996 mit dem Projekt „Tandempartnerschaft" erstmals schwerbehinderte Wissenschaftler einstellte, ist das Engagement hier stetig gewachsen. Kontinuierlich bemühen sich Mitarbeiter des Referats um Fördermittel zur Finanzierung von Integrationsprojekten für schwerbehinderte Beschäftigte. In den Jahren 2007/2008 hat das Referat für diesen Zweck rund 1,54 Millionen Euro eingeworben.
Das 2008 eingeführte Betriebliche Eingliederungsmanagement BEM dient dazu, arbeitsbedingten Gesundheitsgefahren, chronischen Erkrankungen und Behinderungen von Beschäftigten vorzubeugen und, wenn möglich, zu beheben. Das Personalreferat koordiniert, steuert und setzt diese wichtigen Maßnahmen um.

HAUSHALT

Vom Kugelschreiber bis zum Hängebauchschwein

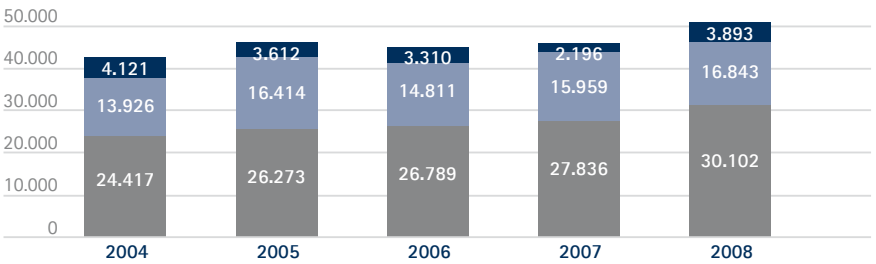
Haushalts-, Kassen-, Rechnungswesen und Beschaffung sind die Aufgaben des Referats Haushalt. Mit der ständig steigenden Anzahl von Aufgaben und Mitarbeitern im PEI steigen auch Haushalts- und Investitionsvolumina.
Das Haushaltsvolumen lag 2007/2008 bei 86,7 Millionen Euro. Das PEI ist als Behörde an das öffentliche Vergaberecht gebunden – mit entsprechend aufwendigen Verfahren. Allein 2008 führte das Referat 28 Ausschreibungen durch, erteilte 7.440 Aufträge im Wert von 9,1 Millionen Euro, orderte mehrere 10.000 Positionen und beglich knapp 10.000 Rechnungen. Doch nicht nur die Anzahl der Bestellungen ist eine Herausforderung – die Vielfalt der Produkte ist riesig. Sie reicht vom Kugelschreiber über technisches Klein- und Großgerät für Büros und Labore bis hin zu Tieren. Ob Maus, Frettchen oder Hängebauchschwein – das Referat ist nicht nur für die Beschaffung, sondern für die gesamte Logistik zuständig.
Im Jahr 2006 hat das Referat gemeinsam mit dem Controlling ein Budgetierungssystem eingeführt, das den Abteilungsleitern die eigenverantwortliche Nutzung zugewiesener Mittel erlaubt. Dies hat in den Jahren 2007/2008 zu einer signifikanten Steigerung der Effektivität geführt.

PEI-PORTAL, DOKUMENTENMANAGEMENT

Ausrichtung auf digitale Prozessabwicklung

Das Referat ist für das gesamte *Information Lifecycle Management* ILM – Datenbanken und Prozesse – zuständig. Die Mitarbeiter begleiten als zentrale Einheit einen Großteil des Informationsflusses im PEI: Sie registrieren und verteilen die Posteingänge, informieren die Öffentlichkeit über den Bundesanzeiger und pflegen nationale und internationale Datenbanken. Eine solche nationale Datenbank ist das *Arzneimittelinformationssystem des Bundes* AMIS, das Daten der Arzneimittelzulassungsbehörden für Öffentlichkeit sowie Fachkreise zur Verfügung stellt.
Mit den verschiedenen Novellen des *Arzneimittelgesetzes* AMG verändern sich auch die Produktbereiche in der Zuständigkeit des PEI. 2007/2008 war das Referat daher in erheblichem Umfang damit beschäftigt, neu hinzugekommene Arzneimittel wie Gewebezubereitungen oder Indi-

Ist-Ausgaben der Jahre 2004 bis 2008
(Angaben in Tausend Euro)



30,1 Mio.
Euro Personalausgaben hatte das PEI im Jahr 2008.

vidualzubereitungen der Therapieallergene zu ergänzen, die Datenqualität zu verbessern und ergänzende Informationen bereitzustellen.

Arzneimitteldaten zentral und transparent

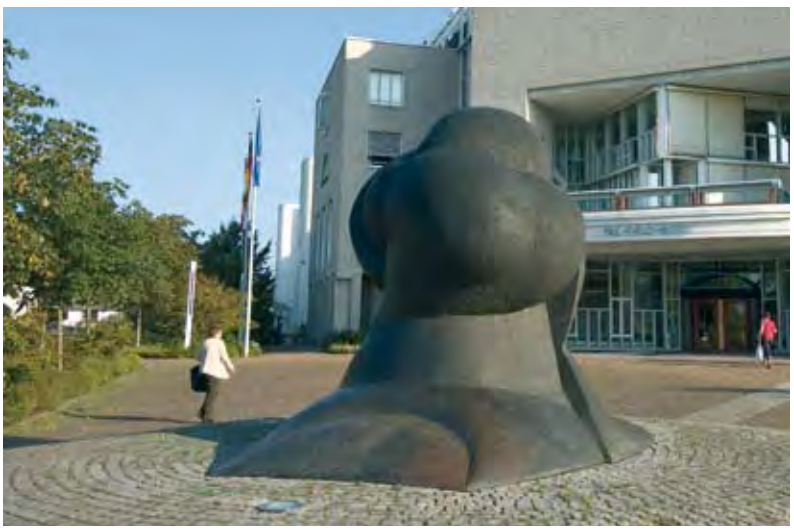
Intensiv arbeitet das Referat seit 2005 an dem integrierten Arzneimittel-Informationssystem PharmNet.Bund, einem Informationssystem des Bundes und der Länder. Dies stellt bundesweit vorliegende amtliche Daten im Rahmen der Zulassung, Registrierung und Überwachung von Arzneimitteln in Deutschland zur Verfügung. In dem Projekt kooperieren die deutschen Zulassungsbehörden PEI und das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM, das Robert Koch-Institut RKI, das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation DIMDI sowie das Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit BVL. Ein wichtiges Teilprojekt ist die elektronische Antragstellung: In Zukunft sollen Zulassungs- und Chargenanträge sowie Änderungsanzeigen durch die Pharmaunternehmen nur noch elektronisch erfolgen. Die Einführung ist für 2010 geplant.

Im April 2008 begann das PEI gemeinsam mit der Schwesterbehörde BfArM das Projekt eines gemeinsamen Dokumentenmanagement- und Vorgangsbearbeitungssystems DMS/VBS. Ziel ist es, ein abgestimmtes, durchgängiges elektronisches Zulassungsverfahren umzusetzen.

BAU UND BETRIEB

24 Stunden Einsatz für hochkomplexe Gebäudetechnik

Ganze 16 Fußballfelder sind nötig, um die 86.000 m² Grundrissfläche des PEIs unterzubringen. Die Liegenschaft besteht aus zehn Gebäuden mit anspruchsvoller Technik: Die Labore nehmen allein 10.000 m² ein; darunter auch 13 Laboranlagen der Sicherheitsstufe 3. Der technische Aufwand ist gewaltig: Die Mitarbeiter des Referats überwachen 30.000 Datenpunkte aus der Raumluft-, Elektro-, Wasser-, Abwasser- und Labortechnik.



Ein Antikörper –
Skulptur von Waldemar Otto

In Zusammenarbeit mit dem hessischen Baumanagement planen die Mitarbeiter bauliche Maßnahmen und betreuen die Umsetzung. Zu Planungen der Jahre 2007/2008 gehörte der Austausch von Autoklaven, Druckbehältern für die thermische Inaktivierung von Stoffen im Überdruckbereich. Weiter plante das Referat eine neue zentrale Inaktivierungsanlage für Abwässer aus Tierhaltungsanlagen, die ab 2011 neu errichtet werden soll – Kostenrahmen rund 9 Millionen Euro. Über das Energieeinsparungsprogramm für Bundesliegenschaften waren dem Institut 18 Millionen Euro im Jahr 2007 zugesagt. Dies dient zum Beispiel dazu, in dem 20 Jahre alten Gebäude Fenster auszutauschen, Photovoltaik-Module zu installieren sowie Sonnenschutzanlagen zu erneuern.

INFORMATIONSTECHNIK – ORGANISATION

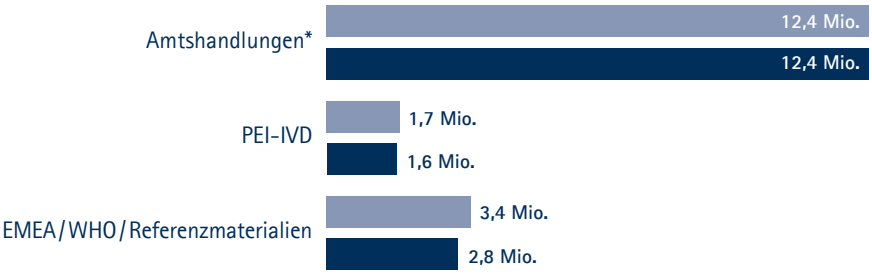
Leistungsfähige IT-Infrastruktur

Eine leistungsfähige IT-Infrastruktur ist Voraussetzung für effektive Arbeit. Die Mitarbeiter nutzen Programme und Datenbanken, die zum Teil mit Datenbanken der Europäischen Zulassungsbehörde EMEA sowie der WHO kompatibel sein müssen. Dabei stellt das Referat den durchgängigen Zugriff auf die IT-Infrastruktur sicher. Die IT-Ausstattung umfasst rund 850 Rechner und eine Serverumgebung, die die täglich entstehenden großen Datenmengen verarbeitet und deren Verfügbarkeit gewährleistet. Um die Leistungsfähigkeit zu verbessern, haben die Mitarbeiter des Referats 2008 die Bandbreite des Backbones des IT-Netzes auf 10 GBit erhöht.

Vereinbarkeit von Familie und Beruf

Viele Experten des PEI arbeiten in internationalen Gremien: Die IT schaffte 2007/2008 die technischen Voraussetzungen für Kommunikationsformen wie Videokonferenzen, welche Zeit einsparen, Reisekosten senken und Arbeitsfähigkeit bei drohenden Pandemien sicherstellen. Darüber hinaus sorgt das Referat für eine Infrastruktur, die den Mitarbeitern weltweit den Zugriff auf die gesamten Ressourcen des PEI ermöglicht. Optimale Arbeitsbedingungen zu schaffen, ist eine Hauptaufgabe des Referats. Der Fokus lag dabei 2007/2008 auf der Vereinbarkeit von Familie und Beruf – immerhin sind 70 Prozent der Mitarbeiter Frauen. Das Haus bietet für Teilzeitbeschäftigte mehr als 70 verschiedene Arbeitszeitmodelle. Weil Betreuungsplätze knapp sind, hat

Einnahmen im Jahr 2007 und 2008
(Angaben in Euro)



16,9 Mio.
Euro Gesamteinnahmen hatte das PEI im Jahr 2008.

* beispielsweise Zulassungen und Chargenprüfungen

2007 2008

das Referat 2008 mit der Stadt Langen einen Vertrag vorbereitet, der zehn Kindern im Alter von einem Jahr bis zum Schuleintritt einen Betreuungsplatz in Kinderkrippe oder Kindergarten garantiert. Auch das Arbeiten von zu Hause wird weiter ausgebaut: Ende 2008 waren bereits 15 Telearbeitsplätze eingerichtet, 2009 soll die Anzahl mehr als verdoppelt werden.

Strukturierte Personalauswahl und Bildungscontrolling

Die wichtigste Ressource des PEI sind seine Mitarbeiter, darum beginnt die Personalentwicklung bereits mit der Auswahl. Neben dem fachlichen Können gewinnt die persönliche Qualifikation immer mehr an Bedeutung. Deshalb bietet das Referat moderne Testverfahren an, die das Bewerberinterview dahingehend ergänzen. Ein weiterer Schwerpunkt im Jahr 2008 war die Entwicklung eines Fort- und Weiterbildungskonzepts, das Mitarbeiter zielgerichtet und effizient fortbildet. Entscheidend dabei ist, den Wissenstransfer vom Seminar zum Arbeitsplatz zu sichern.

ARBEITSSCHUTZ – GENEHMIGUNGEN

Von Verbandsmaterial bis Pandemieplan

Für ein sicheres Arbeiten untersuchen Mitarbeiter des Referats die technischen Voraussetzungen sowie die konkrete Arbeitssituation einzelner Mitarbeiter an ihren Arbeitsplätzen. Sie prüfen bei Begehungen, ob die gesetzlichen Vorgaben eingehalten sind.
Das Referat führt die Genehmigungsverfahren im Gentechnikbereich, aber auch bei Infektionsschutz und Strahlenschutz durch, koordiniert arbeitsmedizinische Untersuchungen und organisiert Sicherheitsschulungen. Wäre das PEI im Fall einer Pandemie nicht mehr arbeitsfähig, käme sehr schnell die Versorgung mit Blutprodukten in Deutschland zum Erliegen, Impfstoffe wären nicht mehr verfügbar und es könnte kein neuer Impfstoff gegen den Pandemieerreger geprüft werden. Die Mitarbeiter des Referats Arbeitsschutz begannen daher nach Auftreten der Vogelgrippe die Arbeit an einem Plan für den Ernstfall: Welche Mitarbeiter müssen auch während einer Pandemie ihren Arbeitsplatz aufsuchen, um zentrale Amtsaufgaben wie Chargenprüfung und Zulassung neuer Impfstoffe zu gewährleisten, und wie viele antivirale Mittel müssen bevorratet werden? Eine besondere Herausforderung ist es, dass der Pandemieplan kontinuierlich der aktuellen Situation angepasst werden muss.

GEBÜHREN

Auf Basis der Kostenverordnungen

Ein großer Teil der regulatorischen Leistungen im PEI sind gebühren- oder entgeltpflichtig. Die drei großen Säulen sind:
- Amtsaufgaben wie Zulassung und Chargenprüfung: Die Gebühren entstehen auf Basis der Kostenverordnungen nach dem Arzneimittelgesetz und der Tierimpfstoffverordnung. 2007/2008 ergingen rund 6.450 Kostenbescheide für rund 18.000 Amtshandlungen.
- Bewertung von In-vitro-Diagnostika: Das Prüflabor stellte 2007/2008 rund 820 Rechnungen.
- Leistungen für Aufträge Dritter auf dem Gebiet des Gesundheitswesens: Dazu gehören beispielsweise die Entwicklung und der Verkauf von Referenzmaterialien sowie Aufträge der EMEA und der WHO.

Ende 2006 trat in Umsetzung europäischer Regelungen eine neue Tierimpfstoffverordnung in Kraft. Diese wurde 2007/2008 in den Entwurf einer Neufassung der Tierimpfstoffkostenverordnung umgesetzt. Hierfür ermittelten die Mitarbeiter des Referats die damit verbundenen Amtshandlungen, den Aufwand und kostenneutrale Gebührensätze. Zudem erarbeitete das Referat 2008 entsprechende Gebührensätze für neue Amtshandlungen aufgrund des in Kraft getretenen Gewebegesetzes.

>> www.pei.de/verwaltung
>> www.pei.de/stellenangebote

// LEISTUNGEN 2007/2008 //

Abgeschlossene Verfahren	2007	2008
Zulassungsverfahren von Humanarzneimitteln und Mitteln zur Anwendung bei Tieren		
Gesamt	121	121
Zulassungsentscheidung im zentralen europäischen Verfahren nach der VO (EG) Nr. 726/2004		
Gesamt	14	14
a) PEI Berichterstatter oder Mitberichterstatter *(Co) Rapportagen*	6	6
b) PEI kommentierende Behörde *Concerned Member State CMS*	8	8
Zulassungsentscheidung auf Basis von Zulassungen in EG- oder EWR-Mitgliedsstaaten – Verfahren der gegenseitigen Anerkennung (MR-Verfahren) und dezentralisiertes Verfahren (DC-Verfahren)		
Gesamt	30	33
a) PEI Berichterstatter *Reference Member State RMS* – das PEI erkennt Zulassung durch andere EG- oder EWR Mitgliedsstaaten an	13	18
b) PEI anerkennende Behörde *Concerned Member State CMS*	17	15
Zulassungsentscheidung im nationalen Verfahren		
Gesamt	77	74
a) nationales Zulassungsverfahren für Originalhersteller	54	55
b) nationales Zulassungsverfahren für Parallelimporte	33	19

Folgeverfahren: Entscheidungen über Verfahren nach Zulassung von Humanarzneimitteln und Mitteln zur Anwendung bei Tieren

- Erweiterungen der Zulassung wie neue Indikationen, neue Applikationsform, neue Anwendungsart
- Zustimmungspflichtige Änderungsanzeigen nach § 29 AMG/Tierimpfstoffverordnung bzw. für europäische Verfahren Variationen Typ II gemäß VO (EG) Nr. 1084 bzw. 1085/2003
- Verlängerung der Zulassung nach § 31 AMG/ § 26 der Tierimpfstoffverordnung bzw. *Renewals* für europäisch zugelassene Produkte gemäß VO (EG) Nr. 726/2004 sowie Richtlinie 2001/82/EG und 2001/83/EG
- Erfüllung von Commitments aus dem europäischen Zulassungsverfahren gemäß VO (EG) 726/2004 (FUMs)

Gesamt	1.559	1.376
Entscheidungen für im zentralen europäischen Verfahren nach der VO (EG) Nr. 726/2004 zugelassene Produkte. PEI als Berichterstatter oder Mitberichterstatter		
Gesamt	248	300
a) Erweiterung der Zulassung *Extension*	5	6
b) Verlängerung der Zulassung *Renewal* bzw. *annual re-assessment*	3	6
c) Änderungsanzeigen *Variations Typ II*	105	103
d) Bewertung der Erfüllung von *Commitments* aus dem Zulassungsverfahren FUMs	135	185
Entscheidungen für im europäischen Verfahren der gegenseitigen Anerkennung oder im dezentralisierten Verfahren zugelassene Produkte. PEI als Berichterstatter oder anerkennende Behörde		
Gesamt	194	267
a) Verlängerung der Zulassung *Renewal*	23	21
b) Änderungsanzeigen *Variations Typ II*	171	246
Entscheidungen für im nationalen Verfahren zugelassene Produkte		
Gesamt	1.117	809
a) Verlängerung der Zulassung	426	192
b) Zustimmungspflichtige Änderungsanzeigen	691	617

Abgeschlossene Verfahren	2007	2008
Inspektionen: Überprüfung zulassungsbezogener Angaben und Unterlagen in Betrieben und Einrichtungen, die die genannten Arzneimittel entwickeln, herstellen, prüfen oder klinisch prüfen, auch im Zusammenhang mit einer Zulassung nach der VO (EG) Nr. 726/2004		
Gesamt	183	236
Beteiligung PEI an Inspektionen im Auftrag der Europäischen Arzneimittelagentur EMEA		
Gesamt	42	31
a) GCP *Good Clinical Practice*-Inspektionen	2	3
b) GMP *Good Manufacturing Practice*-Inspektionen	9	4
c) PMF *Plasma Master File*-Inspektionen	31	22
d) PhV *Pharmakovigilanz*-Inspektionen	0	2
Beteiligung des PEI als Sachverständige an nationalen Inspektionen der zuständigen Landesbehörden		
Gesamt	132	188
a) Inspektionen im Zusammenhang mit Erteilung von Herstellungserlaubnissen nach § 13 AMG und Erlaubnisse zur Gewinnung, Be- und Verarbeitung von Gewebe- und Gewebezubereitungen etc. nach § 20 b,c AMG bzw. § 17 d TierSeuchG	30	81
b) Inspektionen im Zusammenhang mit Ausstellung von Zertifikaten nach § 72, 72a, 72b Einfuhrerlaubnisse und Zertifikate über zugelassen Arzneimittel und für Gewebe und bestimmte Gewebezubereitungen	24	30
c) Routineinspektionen nach § 64 AMG	78	77
Nationale Inspektionen, vom PEI geleitet		
Gesamt	9	17
a) Inspektionen im Zusammenhang mit Genehmigung klinischer Prüfungen gemäß § 9 der GCP-Verordnung	5	7
b) Zulassungsbezogene Inspektionen nach § 25 AMG	2	0
c) Pharmakovigilanz-Inspektionen nach § 63b AMG	2	10
Wissenschaftliche Beratung für Arzneimittel im Human- und Veterinärbereich. Beratungen können in der frühen Phase der Entwicklung eines Arzneimittels, vor der Durchführung von klinischen Prüfungen oder direkt vor bzw. während des Zulassungsverfahrens stattfinden.		
Gesamt	239	208
a) Nationale wissenschaftliche Beratungsgespräche	209	180
b) Europäischer *Scientific Advice/Protocol Assistance* der EMEA unter Beteiligung des PEI als *Co-ordinator* – federführende Beantwortung der Fragen	30	28
Staatliche Chargenprüfung von Humanarzneimitteln gemäß § 32 und 77 Abs. 2 AMG und Mitteln zur Anwendung bei Tieren gemäß § 32, 33 Tierimpfstoff-Verordnung		
Gesamt	9.343	9.797
a) Freigabe von Chargen auf Grundlage eigener experimenteller Untersuchungen	4.669	4.758
b) Freigabe von Chargen auf Grundlage der Anerkennung der Prüfungen von zuständigen Behörden anderer EU-Mitglieds-/EWR-Vertragsstaaten	4.674	5.039

Abgeschlossene Verfahren	2007	2008
Pharmakovigilanz bei Humanarzneimitteln und Mitteln zur Anwendung bei Tieren		
Gesamt	7.641	10.006
Bewertung der regelmäßig vom pharmazeutischen Unternehmer einzureichenden aktualisierten Berichte über Unbedenklichkeit von zugelassenen Humanarzneimitteln und Mitteln zur Anwendung bei Tieren *Periodic Safety Update Report* PSUR		
Gesamt	457	624
a) PSURs für im europäischen Verfahren nach der VO (EG) Nr. 726/2004 zugelassene Produkte	77	102
b) PSURs für im Verfahren der gegenseitigen Annerkennung zugelassene Produkte	108	121
c) PSURs für national zugelassene Produkte	272	401
Bewertung der jährlich vorzulegenden Berichte über Unbedenklichkeit von Humanarzneimitteln, die sich in der klinischen Prüfung befinden *Annual Safety Reports ASR*		
Gesamt	124	215
Erfassung und Risikobewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen UAW		
Gesamt	7.060	9.167
a) Humanarzneimittel	6.672	8.136
b) Mittel zur Anwendung bei Tieren	338	1.031
Klinische Prüfungen von Humanarzneimitteln und Feldversuche für Mittel zur Anwendung bei Tieren		
Gesamt	476	508
a) Bewertung und Entscheidung über Anträge auf Genehmigung klinischer Prüfungen mit Humanarzneimitteln gemäß § 42 Abs. 2 AMG, § 9 GCP-Verordnung	210	214
b) Mitwirkung bei Genehmigung wissenschaftlicher Versuche / Feldversuche für Mittel zur Anwendung bei Tieren gemäß § 17 Abs. 4 Ziff. a) TierSeuchG	266	294
Weitere Aufgaben im Zusammenhang mit der Zulassung von Humanarzneimitteln		
Bewertung von Pädiatrischen Prüfplänen PIPs gemäß VO (EG) Nr. 1901/2006		
Gesamt seit Ende 2007	N/A	70
a) PEI als Berichterstatter	N/A	18
b) PEI als *Peer Reviewer*	N/A	20
Bewertung und jährliche Wiederbewertung im Zusammenhang mit der (Re)zertifizierung von Plasma Master Files PMFs		
Gesamt seit 2004	11	11
PEI als Berichterstatter *Co-ordinator*	4	4

N/A *not applicable* – neues Verfahren, noch keine abschließende Bewertung

// PUBLIKATIONEN 2007 //

Andersson K, Ballmer-Weber BK, Cistero-Bahima A, Östling J, **Lauer I**, **Vieths S**, Lidholm J (2007): *Enhancement of hazelnut extract for IgE testing by recombinant allergen spiking.*
Allergy 62: 897–904

Antonis AFG, van der Most RG, **Suezer Y**, Stockhofe-Zurwieden N, Daus F, **Sutter G**, Schrijver RS (2007): *Vaccination with recombinant modified vaccinia virus Ankara expressing bovine respiratory syncytial virus (bRSV) proteins protects calves against RSV challenge.*
Vaccine 25: 4818–4827

Asero R, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Conti A, Dubakiene R, Fernandez-Rivas M, Hoffmann-Sommergruber K, Lidholm J, Mustakov T, Oude Elberink JN, Pumphrey RS, Stahl Skov P, van Ree R, Vlieg-Boestra BJ, Hiller R, Hourihane JO, Kowalski M, Papadopoulos NG, Wal JM, Mills EN, **Vieths S** (2007): *IgE-Mediated food allergy diagnosis: Current status and new perspectives.*
Mol Nutr Food Res 51: 135–147

Bach P, **Kamphuis E**, Odermatt B, **Sutter G**, **Buchholz CJ**, **Kalinke U** (2007): *Vesicular stomatitis virus glycoprotein displaying retrovirus-like particles induce a type I IFN receptor-dependent switch to neutralizing IgG antibodies.*
J Immunol 178: 5839–5847

Ballmer-Weber BK, **Holzhauser T**, Scibilia J, **Mittag D**, Zisa G, Ortolani C, Oesterballe M, Poulsen LK, **Vieths S**, Bindslev-Jensen C (2007): *Clinical characteristics of soybean allergy in Europe: A double-blind, placebo-controlled food challenge study.*
J Allergy Clin Immunol 119: 1489–1496

Bayerer B, Savidou I, **Engelbergs J**, Wissmann A, Limmroth V, Diener HC (2007): *Migraine: Is it a Question of the Genes.*
Akt Neurol 34: 444–447

Beer F, Kuo CH, Morohoshi K, Goodliffe J, Munro P, Aye CC, Dawson M, Richardson RM, Jones LH, Ikeda Y, Nakamura T, **Toda M**, Flynn T, Ohbayashi M, Miyazaki D, Ono SJ (2007): *Role of beta-chemokines in mast cell activation and type I hypersensitivity reactions in the conjunctiva: in vivo and in vitro studies.*
Immunol Rev 217: 96–104

Blakqori G, Delhaye S, Habjan M, Blair CD, Sánchez-Vargas I, Olson KE, Attarzadeh-Yazdi G, Fragkoudis R, Kohl A, **Kalinke U**, Weiss S, Michiels T, Staeheli P, Weber F (2007): *La Crosse bunyavirus nonstructural protein NSs serves to suppress the type I interferon system of mammalian hosts.*
J Virol 81: 4991–4999

Cosma A, Nagaraj R, Staib C, Diemer C, Wopfner F, Schätzl H, Busch DH, **Sutter G**, Goebel FD, Erfle V (2007): *Evaluation of modified vaccinia virus Ankara as an alternative vaccine against smallpox in chronically HIVType 1-infected individuals undergoing HAART.*
AIDS Res Hum Retroviruses 23: 782–793

Demirel O, **Waibler Z**, **Kalinke U**, Grunebach F, Appel S, Brossart P, Hasilik A, Tampe R, Abele R (2007): *Identification of a lysosomal peptide transport system induced during dendritic cell development.*
J Biol Chem 282: 37836–37843

Denner J, **Tönjes RR** (2007): *International symposium on xenotransplantation.*
Xenotransplantation 14: 366–373

DiCarlo A, **Möller P**, Lander A, Kolesnikova L, Becker S (2007): *Nucleocapsid formation and RNA synthesis of Marburg virus is dependent on two coiled coil motifs in the nucleoprotein.*
Virol J 4: 105

Dietz K, Raddatz G, Wallis J, Müller N, Zerr I, Duerr HP, Lefévre H, Seifried E, **Löwer J** (2007): *Blood Transfusion and Spread of Variant Creutzfeldt-Jakob Disease.*
Emerg Infect Dis 13: 89–96

Dzagnidze A, Katsarava Z, Makhalova J, **Liedert B**, Yoon MS, Kaube H, Limmroth V, Thomale J (2007): *Repair capacity for platinum-DNA adducts determines the severity of cisplatin-induced peripheral neuropathy.*
J Neurosci 27: 9451–9457

El-Gogo S, Staib C, Meyr M, Erfle V, **Sutter G**, Adler H (2007): *Recombinant murine gammaherpesvirus 68 (MHV-68) as challenge virus to test efficacy of vaccination against chronic virus infections in the mouse model.*
Vaccine 25: 3934–3945

Gabriel G, Abram M, Keiner B, **Wagner R**, Klenk HD, Stech J (2007): *Differential polymerase activity in avian and mammalian cells determines host range of influenza virus.*
J Virol 81: 9601–9604

Gasteiger G, Kastenmuller W, Ljapoci R, **Sutter G**, Drexler I (2007): *Crosspriming of cytotoxic T-cells dictates antigen requisites for MVA vector vaccines.*
J Virol 81: 11925–11936

Gerlich WH, Wagner FF, **Chudy M**, Harritshoj LH, Lattermann A, Wienzek S, Glebe D, Saniewski M, Schuttler CG, Wend UC, Willems WR, Bauerfeind U, Jork C, Bein G, Platz P, Ullum H, Dickmeiss E (2007): *HBsAg non-reactive HBV infection in blood donors: Transmission and pathogenicity.*
J Med Virol 79: S32–S36

Gubesch M, Theler B, Dutta M, Baumer B, Mathis A, **Holzhauser T**, **Vieths S**, Ballmer-Weber BK (2007): *Strategy for allergenicity assessment of 'natural novel foods': clinical and molecular investigation of exotic vegetables (water spinach, hyacinth bean and Ethiopian eggplant).*
Allergy 62: 1243–1250

Hakansson L, Dalgleish A, Kallen KJ, **Schuessler-Lenz M** (2007): *Vaccines: A rapidly evolving technology – Are the hurdles being addressed?*
Eur J Cancer Supplements 5: 29–32

Hartz C, San Miguel-Moncin MM, Cistero-Bahima A, **Fötisch K**, Metzner KJ, Fortunato D, Lindholm J, **Vieths S**, **Scheurer S** (2007): *Molecular characterisation of Lac s 1, the major allergen from lettuce (Lactuca sativa).*
Mol Immunol 44: 2820–2830

Hoffmann A, **Mergel A**, **Cußler K** (2007): *Pharmakovigilanzreport Tierimpfstoffe. Zur Statistik der im Jahr 2006 im Paul-Ehrlich-Institut eingegangenen Meldungen.*
Deutsches Tierärzteblatt 12/2007: 1536–1539

Hoff M, Son DY, **Gubesch M**, Ahn K, Lee SI, **Vieths S**, Goodman RE, Ballmer-Weber BK, Bannon GA (2007): *Serum testing of genetically modified soybeans with special emphasis on potential allergenicity of the heterologous protein CP4 EPSPS.*
Mol Nutr Food Res 51: 946–955

Ivaskevicius V, **Seitz R**, Kohler HP, Schroeder V, Muszbek L, Ariens RAS, Seifried E, Oldenburg J, The Study Group (2007): *International Registry on Factor XIII Deficiency: A basis formed mostly on European data.*
Thromb Haemost 97: 914–921

Kaul S, **Lüttkopf D**, **Kastner B**, **Vogel L**, **Höltz G**, **Vieths S**, **Hoffmann A** (2007): *Mediator release assays based on human or murine IgE in allergen standardization.*
Clin Exp Allergy 37: 141–150

Kegel B, **Behrensdorf-Nicol HA**, **Bonifas U**, **Silberbach K**, **Klimek J**, **Krämer B**, **Weißer K** (2007): *An in vitro assay for detection of tetanus neurotoxin activity: Using antibodies for recognizing the proteolytically generated cleavage product.*
Toxicol in Vitro 21: 1641–1649

Koerner I, Kochs G, **Kalinke U**, Weiss S, Staeheli P (2007): *Protective Role of Beta Interferon in Host Defense against Influenza A Virus.*
J Virol 81: 2025–2030

Kreijtz JHCM, **Suezer Y**, van Amerongen G, de Mutsert G, **Schnierle BS**, Wood JM, Kuiken T, Fouchier RAM, **Löwer J**, Osterhaus ADME, Sutter G, Rimmelzwaan GF (2007): *Recombinant modified vaccinia virus Ankara-based vaccine induces protective immunity in mice against infection with influenza virus H5N1.*
J Infect Dis 195: 1598–1606

Kretzschmar E, **Chudy M**, **Nübling CM**, Ross RS, Kruse F, Trobisch H (2007): *First case of hepatitis C virus transmission by a red blood cell concentrate after introduction of nucleic acid amplification technique screening in Germany: a comparative study with various assays.*
Vox Sang 92: 297–301

Kwok T, Zabler D, Urman S, Rhode M, Hartig R, **Wessler S**, Misselwitz R, Berger J, Sewald N, König W, Backert S (2007): *Helicobacter exploits integrin for type IV secretion and kinase activation.*
Nature 449: 862–866

Lantermann M, **Schwantes A**, **Sliva K**, **Sutter G**, **Schnierle BS** (2007): *Vaccinia virus double-stranded RNA-binding protein E3 does not interfere with siRNA-mediated gene silencing in mammalian cells.*
Virus Res 126: 1–8

Lauer I, San Miguel-Moncin MM, **Abel T**, **Foetisch K**, **Hartz C**, Fortunato D, Cistero-Bahima A, **Vieths S**, **Scheurer S** (2007): *Identification of a plane pollen lipid transfer protein (Pla a 3) and its immunological relation to the peach lipid-transfer protein, Pru p 3.*
Clin Exp Allergy 37: 261–269

Liedert B, **Bassus S**, **Schneider C**, **Kalinke U**, **Löwer J** (2007): *Safety of Phase I clinical trials with monoclonal antibodies in Germany – the regulatory requirements viewed in the aftermath of the TGN1412 disaster.*
Int J Clin Pharmacol Ther 45: 1–9

Lin J, Renault N, Haas H, Schramm G, **Vieths S**, **Vogel L**, Falcone FH, Alcocer MJ (2007): *A novel tool for the detection of allergic sensitization combining protein microarrays with human basophils.*
Clin Exp Allergy 37: 1854–1862

Marzi A, **Möller P**, Hanna SL, Harrer T, Eisemann J, Steinkasserer A, Becker S, Baribaud F, Pöhlmann S (2007): *Analysis of the interaction of Ebola virus glycoprotein with DC-SIGN (dendritic cell-specific intercellular adhesion molecule 3-grabbing nonintegrin) and its homologue DC-SIGNR.*
J Infect Dis 196: S237–S246

Montag T, **Spreitzer I**, **Löschner B**, **Unkelbach U**, **Flory E**, **Sanzenbacher R**, **Schwanig M**, **Schneider CK** (2007): *Safety testing of cell-based medicinal products: Opportunities for the monocyte activation test for pyrogens.*
ALTEX 24: 81–89

Muckenfuss H, **Cichutek K**, **Flory E** (2007): *Current Regulation of Advanced Therapy Medicinal Products in the European Union.*
J Intern Biotechnology Law 4: 16–20

Muckenfuss H, **Kaiser JK**, **Krebil E**, **Battenberg M**, **Schwer C**, **Cichutek K**, **Münk C**, **Flory E** (2007): *Sp1 and Sp3 regulate basal transcription of the human APOBEC3G gene.*
Nucleic Acids Res 35: 3784–3796

Müller S, **Möller P**, Bick MJ, Wurr S, Becker S, Günther S, Kümmerer BM (2007): *Inhibition of filovirus replication by the zinc finger antiviral protein.*
J Virol 81: 2391–2400

Münk C, **Zielonka J**, Constabel H, **Kloke BP**, Rengstl B, **Battenberg M**, Bonci F, Pistello M, Löchelt M, **Cichutek K** (2007): *Multiple Restrictions of Human Immunodeficiency Virus Type 1 in Feline Cells.*
J Virol 81: 7048–7060

Oertel K, **Hunfeld A**, Specker E, Reiff C, **Seitz R**, Pasternack R, Dodt J (2007): *A highly sensitive fluorometric assay for determination of human coagulation factor XIII in plasma.*
Anal Biochem 367: 152–158

Ohbayashi M, Manzouri B, Flynn T, **Toda M**, Ikeda Y, Nakamura T, Ono SJ (2007): *Dynamic changes in conjunctival dendritic cell numbers, anatomical position and phenotype during experimental allergic conjunctivitis.*
Exp Mol Pathol 83: 216–223

Oricchio E, Sciamanna I, Beraldi R, Tolstonog GV, **Schumann GG**, Spadafora C (2007): *Distinct roles for LINE-1 and HERV-K retroelements in cell proliferation, differentiation and tumor progression.*
Oncogene 26: 4226–4233

Osterloh A, **Kalinke U**, Weiss S, Fleischer B, Breloer M (2007): *Synergistic and differential modulation of immune responses by Hsp60 and lipopolysaccharide.*
J Biol Chem 282: 4669–4680

Otto C, **Wessler S**, Fritzemeier KH: *Exploiting nongenomic estrogen receptor-mediated signaling for the development of pathway-selective estrogen receptor ligands.* In: Korach KS., Wintermantel T. (Hrsg.), Tissue-Specific Estrogen Action: *Novel Mechanisms, Novel Ligands, Novel Therapies 1.* edition: Springer, 2007.
163–181. ISBN 3540495479
(Ernst Schering Foundation Symposium Proceedings 2006/1)

Pereira-Leal JB, Levy ED, **Kamp C**, Teichmann SA (2007): *Evolution of protein complexes by duplication of homomeric interactions.*
Genome Biol 8: R51

Pillitteri D, Bassus S, **Boller K**, Mahnel R, Scholz T, Wegert W, Kirchmaier CM (2007): *Thrombin-induced interleukin 1beta synthesis in platelet suspensions: impact of contaminating leukocytes.*
Platelets 18: 119–127

Poppe M, Feller SM, Römer G, **Wessler S** (2007): *Phosphorylation of Helicobacter pylori CagA by c-Abl leads to cell motility.*
Oncogene 26: 3462–3472

Popp SK, Mann DA, Milburn PJ, Gibbs AJ, McCullagh PJ, Wilson JD, **Tönjes RR**, Simeonovic CJ (2007): *Transient transmission of porcine endogenous retrovirus to fetal lambs after pig islet tissue xenotransplantation.*
Immunol Cell Biol 85: 238–248

Raut S, Merton RE, Rigsby P, Muszbek L, **Seitz R**, Ariens RA, Barrowcliffe TW, Ichinose A (2007): *A collaborative study to establish the 1st International Standard for factor XIII plasma.*
J Thromb Haemost 5: 1923–1929

Reese G, Ballmer-Weber BK, **Wangorsch A**, **Randow S**, **Vieths S** (2007): *Allergenicity and antigenicity of wild-type and mutant, monomeric and dimeric carrot major allergen Dau c 1: Destruction of conformation, not oligomerization is the roadmap to save allergen vaccines.*
J Allergy Clin Immunol 119: 944–951

Repanas K, **Zingler N**, **Layer LE**, **Schumann GG**, Perrakis A, Weichenrieder O (2007): *Determinants for DNA target structure selectivity of the human LINE-1 retrotransposon endonuclease.*
Nucleic Acids Res 35: 4914–4926

Ring S, Weyer SW, Kilian SB, Waldron E, Pietrzik CU, Filippov MA, Herms J, **Buchholz C**, Eckman CB, Korte M, Wolfer DP, Muller U (2007): *The secreted beta-amyloid precursor protein ectodomain APPs alpha is sufficient to rescue the anatomical, behavioral, and electrophysiological abnormalities of APP-deficient mice.*
J Neurosci 27: 7817–7826

Rits MAN, van Dort KA, **Münk C,** Meijer AB, Kootstra N (2007): *Efficient transduction of simian cells by HIV-1 based lentiviral vectors that contain mutations in the capsid protein.*
Mol Ther 15: 930–937

Rollier CS, Paranhos-Baccala G, Verschoor EJ, Verstrepen BE, Drexhage JA, Fagrouch Z, Berland JL, Komurian-Pradel F, Duverger B, Himoudi N, Staib C, Meyr M, Whelan M, Whelan JA, Adams VA, Larrea E, Riezu JI, Lasarte JJ, Bartosch B, Cosset FL, Spaan WJM, Diepolder HM, Pape GR, **Sutter G**, Inchauspe G, Heeney JL (2007): *Vaccine-induced early control of hepatitis C virus infection in chimpanzees fails to impact on hepatic PD-1 and chronicity.*
Hepatology 45: 602–613

Salge-Bartels U, **Breitner-Ruddock S**, **Hunfeld A**, **Seitz R**, **Heiden M** (2007): *Reply to Svae et al. Letter to the Editor.*
Transfus Med 17: 321

Sanzenbacher R, Dwenger A, **Schuessler-Lenz M**, **Cichutek K**, **Flory E** (2007): *European regulation tackles tissue engineering.*
Nat Biotechnol 25: 1089–1091

Schleicher U, Liese J, Knippertz I, Kurzmann C, Hesse A, Heit A, Fischer JA, Weiss S, **Kalinke U**, Kunz S, Bogdan C (2007): *NK cell activation in visceral leishmaniasis requires TLR9, myeloid DCs, and IL-12, but is independent of plasmacytoid DCs.*
J Exp Med 204: 893–906

Schneider CK: *EU Regulatory Guidelines and Advice on Working with Regulators.* In: Lyscom N (Hrsg.), Immunogenicity to Biologics: *Impact on Product Development and Strategy for Assessment, Risk Management and Avoidance.*
London: Biopharm Knowledge Publ., 2007. 120–144

Schneider CK, **Kalinke U** (2007): *After the TGN1412 incident. Principles for assessment of first-in-man trials with monoclonal antibodies by the Paul Ehrlich Institute.*
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 50: 1213–1220

Schneider CK, **Löwer J**: *Safety Aspects of Biologics: Lessons Learnt from Monoclonal Antibodies.* In: Boehncke WH, Radeke H (Hrsg.): *Biologics in General Medicine.*
Berlin: Springer, 2007. 169–174. ISBN 978-3-540-29017-9

Schürks M, Limmroth V, Geissler I, Tessmann G, Savidou I, **Engelbergs J**, Kurth T, Diener HC, Rosskopf D (2008): *Association between migraine and the G1246A polymorphism in the hypocretin receptor 2 gene.*
Headache 47: 1195–1199

Schumann GG (2007): *APOBEC3 proteins: major players in intracellular defence against LINE-1-mediated retrotransposition.*
Biochem Soc Trans 35: 637–642

Seitz R, von Auer F, **Blümel J**, Burger R, Buschmann A, Dietz K, **Heiden M**, Hitzler WE, Klamm H, Kreil T, Kretzschmar H, **Nübling M**, Offergeld R, Pauli G, Schottstedt V, **Volkers P**, Zerr I (2007): *Impact of vCJD on blood supply.*
Biologicals 35: 79–97

Seitz R, **Blümel J**, Burger R, Drosten C, Gröner A, Gürtler L, **Heiden M**, Hitzler W, Jansen B, Klamm H, Ludwig WD, **Montag-Lessing T**, Offergeld R, Pauli G, Schlenkrich U, Schottstedt V, **Willkommen H** (2007): *Arbobakterien (über Arthropoden übertragbare Bakterien).*
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 50: 1192–1207

Seitz R, **Blümel J**, Burger R, Drosten C, Gröner A, Gürtler L, **Heiden M**, Hildebrandt M, Jansen B, Klamm H, **Montag-Lessing T**, Offergeld R, Pauli G, Schlenkrich U, Schottstedt V, Schwaiger B, **Willkommen H**, Wirsing von König CH (2007): Influenzaviren.
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 50: 1184–1191

Selbitz HJ, **Moos M** (2007): F*ledermäuse - Kein Ende der Tollwutbekämpfung?*
Kleintier konkret 5: 40–43

Selbitz HJ, **Moos M** (2007): *Zoonotische Colibakterien - Nach 100 Jahren - Gefahr erkannt.*
Kleintier konkret 3: 29–32

Simmons WM, Navratilova Z, Foster S, Roden D, **Boller K**, Murray PG, Nelson PN (2007): *Optimal seeding concentrations of hybridomas and other novel strategies to enhance antibody yield.*
Hum Antibodies 16: 159–162

Sliva K, **Schnierle B** (2007): F*rom actually toxic to highly specific - novel drugs against poxviruses.*
Virol J 4: Published online 2007 January 15. doi: 10.1186/1743-422X-4-8

Taylor A, Akdis M, Joss A, **Wenig R**, Colonna M, Daigle I, **Flory E**, Blaser K, Akdis C (2007): *IL-10 inhibits CD28 and ICOS costimulations of T cells via src homology 2 domain-containing protein tyrosine phosphatase 1.*
J Allergy Clin Immunol 120: 76–83

Thomas K, Bannon G, Herouet-Guicheney C, Ladics G, Lee L, Lee SI, Privalle L, Ballmer-Weber B, **Vieths S** (2007): *The utility of an international sera bank for use in evaluating the potential human allergenicity of novel proteins.*
Toxicol Sci 97: 27–31

Thomas K, Herouet-Guicheney C, Ladics G, Bannon G, Cockburn A, Crevel R, Fitzpatrick J, Mills C, Privalle L, **Vieths S** (2007): *Evaluating the effect of food processing on the potential human allergenicity of novel proteins: international workshop report.*
Food Chem Toxicol 45: 1116–1122

Toda M, Nakamura T, Ohbayashi M, Ikeda Y, Dawson M, Aye CC, Miyazaki D, Ono SJ (2007): *Mechanisms of leukocyte trafficking in allergic diseases: insights into new therapies targeting chemokines and chemokine receptors.*
Expert Review of Clinical Immunology 3: 351–364

Überla K, Rosenwirth B, ten Haaft P, Heeney J, **Sutter G**, Erfle V (2007): T*herapeutic immunization with Modified Vaccinia Virus Ankara (MVA) vaccines in SIV-infected rhesus monkeys undergoing antiretroviral therapy.*
J Med Primatol 36: 2–9

Ugurel S, Thirumaran RK, Bloethner S, Gast A, Sucker A, **Mueller-Berghaus J**, Rittgen W, Hemminki K, Becker JC, Kumar R, Schadendorf D (2007): *B-RAF and N-RAS mutations are preserved during short time in vitro propagation and differentially impact prognosis.*
PLoS One 2: e236

Waibler Z, **Anzaghe M**, **Ludwig H**, Akira S, Weiss S, **Sutter G**, **Kalinke U** (2007): *Modified vaccinia virus Ankara induces Toll-like receptor-independent type I interferon responses.*
J Virol 81: 12102–12110

Waibler Z, **Detje CN**, Bell JC, **Kalinke U** (2007): *Matrix protein mediated shutdown of host cell metabolism limits vesicular stomatitis virus-induced interferon-alpha responses to plasmacytoid dendritic cells.*
Immunobiology 212: 887–894

Waibler Z, **Kalinke U**, Will J, Juan MH, Pfeilschifter JM, Radeke HH (2007): *TLR-ligand stimulated interleukin-23 subunit expression and assembly is regulated differentially in murine plasmacytoid and myeloid dendritic cells.*
Mol Immunol 44: 1483–1489

Wallner M, Stöcklinger A, Thalhamer T, Bohle B, **Vogel L**, Briza P, Breiteneder H, **Vieths S**, Hartl A, Mari A, Ebner C, Lackner P, Hammerl P, Thalhamer J, Ferreira F (2007): *Allergy multivaccines created by DNA shuffling of tree pollen allergens.*
J Allergy Clin Immunol 120: 374–380

// PUBLIKATIONEN 2008 //

Wangorsch A, Ballmer-Weber BK, Rösch P, **Holzhauser T**, **Vieths S** (2007): *Mutational epitope analysis and cross-reactivity of two isoforms of Api g 1, the major celery allergen.*
Mol Immunol 44: 2518–2527

Waterkamp A, **Haschberger B**, **Hesse J**, **Heiden M**, **Seitz R** (2007): *Bericht zur Meldung nach § 21 TFG für die Jahre 2003 und 2004.*
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 50: 209–229

Werner A, **Binninger-Schinzel D**, **Müller D**, **Krause B**, **Meye B**, **Winskowsky G**, Wolf T, Brodt R, **Schnierle B** (2007): *Evolution of HIV Geno- and Phenotypes during Anti-Retroviral Therapy.*
Eur J Med Res 12: 12–13

Westritschnig K, Linhart B, Focke-Tejkl M, Pavkov T, Keller W, Ball T, Mari A, Hartl A, Stöcklinger A, Scheiblhofer S, Thalhamer J, Ferreira F, **Vieths S**, **Vogel L**, Böhm A, Valent P, Valenta R (2007): *A Hypoallergenic Vaccine Obtained by Tail-to-Head Restructuring of Timothy Grass Pollen Profilin, Phl p 12, for the Treatment of Cross-Sensitization to Profilin.*
J Immunol 179: 7624–7634

Weydig C, Starzinski-Powitz A, Carra G, **Löwer J**, **Wessler S** (2007): *CagA-independent disruption of adherence junction complexes involves E-cadherin shedding and implies multiple steps in Helicobacter pylori pathogenicity.*
Exp Cell Res 313: 3459–3471

Wolfrum N, **Mühlebach MD**, **Schüle S**, **Kaiser JK**, **Kloke BP**, **Cichutek K**, **Schweizer M** (2007): *Impact of viral accessory proteins of SIVsmmPBj on early steps of infection of quiescent cells.*
Virology 364: 330–341

Yutzy B, **Holznagel E**, **Coulibaly C**, Stuke A, Hahmann U, Deslys JP, Hunsmann G, **Löwer J** (2007): *Time-course studies of 14-3-3 protein isoforms in cerebrospinal fluid and brain of primates after oral or intracerebral infection with bovine spongiform encephalopathy agent.*
J Gen Virol 88: 3469–3478

Albrecht M, Alessandri S, Conti A, **Reuter A**, **Lauer I**, **Vieths S**, **Reese G** (2008): *High level expression, purification and physico- and immunochemical characterisation of recombinant Pen a 1: A major allergen of shrimp.*
Mol Nutr Food Res 52: S186–S195

Albrecht M, **Suezer Y**, Staib C, **Sutter G**, **Vieths S**, **Reese G** (2008): *Vaccination with a Modified Vaccinia Virus Ankara-based vaccine protects mice from allergic sensitization.*
J Gene Med 10: 1324–1333

Aly S, Mages J, Reiling N, **Kalinke U**, Decker T, Lang R, Ehlers S (2008): *Mycobacteria-induced granuloma necrosis depends on IRF-1*
J Cell Mol Med Aug 14

Backert S, Feller SM, **Wessler S** (2008): *Emerging roles of Abl family tyrosine kinases in microbial pathogenesis.*
Trends Biochem Sci 33: 80–90

Ballmer-Weber BK, **Vieths S** (2008): *Soy allergy in perspective.*
Curr Opin Allergy Clin Immunol 8: 270–275

Ballmer-Weber BK, Weber JM, **Vieths S**, Wüthrich B (2008): *Predictive value of the sulfidoleukotriene release assay in oral allergy syndrome to celery, hazelnut, and carrot.*
J Investig Allergol Clin Immunol 18: 93–99

Behrensdorf-Nicol HA, **Kegel B**, **Bonifas U**, **Silberbach K**, **Klimek J**, **Weißer K**, **Krämer B** (2008): *Residual enzymatic activity of the tetanus toxin light chain present in tetanus toxoid batches used for vaccine production.*
Vaccine 26: 3835–3841

Berkner H, Neudecker P, Mittag D, Ballmer-Weber BK, Schweimer K, **Vieths S**, Rösch P (2008): *Cross-reactivity of pollen and food allergens: soybean Gly m 4 is a member of the Bet v 1 superfamily and closely resembles yellow lupine proteins.*
Biosci Rep 29: 183–192

Binninger-Schinzel D, **Müller D**, Wolf T, **Krause B**, **Meye B**, **Winskowsky G**, **Raupp S**, Norley S, Brodt R, Werner A (2008): *Characterization of a Chemokine Receptor CCR5-Negative T Cell Line and Its Use in Determining Human Immunodeficiency Virus Type 1 Phenotype.*
J Med Virol 80: 192–200

Blümel J, **Stühler A**, Dichtelmüller H (2008): *Kinetics of inactivating human parvovirus B19 and porcine parvovirus by dry-heat treatment.*
Transfusion 48: 790–791

Boller K, Schönfeld K, Lischer S, **Fischer N**, **Hoffmann A**, Kurth R, **Tönjes RR** (2008): *Human endogenous retrovirus HERV-K 113 is capable of producing intact viral particles.*
J Gen Virol 89: 567–572

Bublin M, **Lauer I,** Oberhuber C, Alessandri S, Briza P, Radauer C, Himly M, Breiteneder H, **Vieths S**, Hoffmann-Sommergruber K (2008): *Production and characterization of an allergen panel for component-resolved diagnosis of celery allergy.*
Mol Nutr Food Res 52: S241–S250

Chapman MD, Ferreira F, Villalba M, Cromwell O, Bryan D, Becker WM, Fernández-Rivas M, Durham S, **Vieths S,** van Ree R, CREATE consortium (2008): *The European Union CREATE Project: A model for international standardization of allergy diagnostics and vaccines.*
J Allergy Clin Immunol 122: 882–889

Cichutek K: *Gene Therapy: Achievements and Challenges.* In: Nisticò G, Papaluca-Amati M, Brasseur D (Hrsg.): *Challenges in New Advanced Therapies.*
Rome: Exorma, 2008. 16–22. ISBN 978-88-95688-07-7
(Monograph Series Vol. 3)

Crevel RW, Ballmer-Weber BK, **Holzhauser T**, Hourihane J O'B, Knulst AC, Mackie AR, Timmermans F, Taylor SL (2008): *Thresholds for food allergens and their value to different stakeholders.*
Allergy 63: 597–609

Cußler K, Fröhlich T (2008): *Impfschäden und Pharmakovigilanz bei der Massenimpfung gegen die Blauzungenkrankheit.*
Amtstierärztlicher Dienst- und Lebensmittelkontrolle 4/2008: 277–279

Dedic A, Gadermaier G, **Vogel L,** Ebner C, **Vieths S**, Ferreira F, Egger M (2008): *Immune recognition of novel isoforms and domains of the mugwort pollen major allergen Art v 1.*
Mol Immunol 46: 416–421

Denner J, **Tönjes RR** (2008): *International symposium on xenotransplantation.*
Xenotransplantation 15: 290–306

Dörrschuck E, Münk C, Tönjes RR (2008): *APOBEC3 proteins and porcine endogenous retroviruses.*
Transplant Proc 40: 959–961

El-Gogo S, Staib C, Lasarte JJ, **Sutter G**, Adler H (2008): *Protective vaccination with hepatitis C virus NS3 but not core antigen in a novel mouse challenge model.*
J Gene Med 10: 177–186

Enzmann H, **Schneider C** (2008): *Die Rolle des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) bei der europäischen zentralen Zulassung.*
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 51: 731–739

Etscheid M, Kreß J, Seitz R, Dodt J (2008): *The hyaluronic acid-binding protease: A novel vascular and inflammatory mediator?*
Int Immunopharmacol 8: 166–170

Funke S, Maisner A, **Mühlebach MD,** Koehl U, Grez M, Cattaneo R, **Cichutek K**, Buchholz CJ (2008): *Targeted cell entry of lentiviral vectors.*
Mol Ther 16: 1427–1436

Goodman RE, **Vieths S,** Sampson HA, Hill D, Ebisawa M, Taylor SL, van Ree R (2008): *Allergenicity assessment of genetically modified crops - what makes sense?*
Nat Biotech 26: 73–81

Haschberger B, Henseler O, Hesse J, Heiden M, Seitz R (2008): *Bericht zur Meldung nach § 21 TFG für die Jahre 2005 und 2006.*
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 51: 353–372

Haschberger B, Hesse J, Heiden M, Seitz R (2008): *Aufbau des Deutschen Hämophilieregisters.*
Hämostaseologie 28: S12–S16

Henzgen M, Ballmer-Weber BK, Erdmann S, Fuchs T, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Reese I, Saloga J, **Vieths S,** Zuberbier T, Werfel T (2008): *Skin testing with food allergens: Guideline of the German Society of Allergology and Clinical Immunology (DGAKI), the Physicians' Association of German Allergologists (ÄDA) and the Society of Pediatric Allergology (GPA) together with the Swiss Society of Allergology.*
J Dtsch Dermatol Ges 6: 983–988

Hoffmann A, Mergel A, Cußler K (2008): *Pharmakovigilanzreport Tierimpfstoffe. Zur Analyse der im Jahr 2007 im Paul-Ehrlich-Institut eingegangenen Meldungen.*
Deutsches Tierärzteblatt 11/2008: 1478–1483

Hoffmann-Sommergruber K, Mills ENC, **Vieths S** (2008): *Coordinated and standardized production, purification and characterization of natural and recombinant food allergens to establish a food allergen library.*
Mol Nutr Food Res 52: S159–S165

Holzhauser T, Ree RV, Poulsen LK, Bannon GA (2008): *Analytical criteria for performance characteristics of IgE binding methods for evaluating safety of biotech food products.*
Food Chem Toxicol 46: S15–S19

Jahn EM, Lang K, Schneider CK (2008): *Biotechnology-derived Therapeutics : Immunogenicity – the Regulatory Point of View.*
SCREENING – Trends in Drugs Discovery 2/2008: 28–30

Jappe U, Raulf-Heimsoth M (2008): *Kreuzreagierende Kohlenhydratdeterminanten (cross-reactive carbohydrate determinants = CCD) und ihre Bedeutung für die Allergiediagnostik.*
Allergologie 31: 82–90

Jappe U, Vieths S (2008): *Allergie auf Lupinenmehl: ein neues oder ein verstecktes Allergen?*
Allergologie 31: 314–325

Jungmann A, Tönjes RR (2008): *Retrotransposition: another obstacle for xenotransplantation?*
Transplant Proc 40: 596–597

Karo O, Wahl A, Nicol SB, Brachert J, Lambrecht B, Spengler HP, Nauwelaers F, Schmidt M, **Schneider CK, Müller TH, Montag T** (2008): *Bacteria detection by flow cytometry.*
Clin Chem Lab Med 46: 947–953

Kaul S, Jappe U, Vieths S, May S (2008): *Überwachung von Allergenextrakten zur spezifischen Immuntherapie: rechtliche Grundlagen und Verfahren.*
Allergo J 17: 385–393

Kirilyuk A, Tolstonog GV, **Damert A, Held U, Hahn S, Löwer R, Buschmann C, Horn AV**, Traub P, **Schumann GG** (2008): *Functional endogenous LINE-1 retrotransposons are expressed and mobilized in rat chloroleukemia cells.*
Nucleic Acids Res 36: 648–665

Kleine-Tebbe J, Herold DA, **Vieths S**: *Sojaallergie durch Kreuzreaktionen gegen Birkenpollen-Majorallergen Bet v 1.*
Allergologie 31: 314–325

Knauer O, Binai NA, Carra G, Beckhaus T, **Hanschmann KM**, Renné T, Backert S, Karas M, Wessler S (2008): *Differential phosphoproteome profiling reveals a functional role for VASP in Helicobacter pylori-induced cytoskeleton turnover in gastric epithelial cells.*
Cell Microbiol 10: 2285–2296

Ladics GS, van Bilsen JH, Brouwer HM, **Vogel L, Vieths S**, Knippels LM (2008): *Assessment of three human FcepsilonRI-transfected RBL cell-lines for identifying IgE induced degranulation utilizing peanut-allergic patient sera and peanut protein extract.*
Regul Toxicol Pharmacol 51: 288–294

Lauer I, Alessandri S, **Pokoj S, Reuter A**, Conti A, **Vieths S**, Scheurer S (2008): *Expression and characterization of three important panallergens from hazelnut.*
Mol Nutr Food Res 52: S262–S271

Löwer M, **Weydig C**, Metzler D, Reuter A, Starzinski-Powitz A, **Wessler S**, Schneider G (2008): *Prediction of extracellular proteases of the human pathogen Helicobacter pylori reveals proteolytic activity of the Hp1018/19 protein HtrA.*
PloS One 3: e3510

Lorenz AR, Lüttkopf D, Seitz R, Vieths S (2008): *The regulatory system in Europe with special emphasis on allergen products.*
Int Arch Allergy Immunol 147: 263–275

Marsh J, Rigby N, Wellner K, **Reese G**, Knulst A, Akkerdaas J, van Ree R, Radauer C, Lovegrove A, Sancho A, Mills C, **Vieths S**, Hoffmann-Sommergruber K, Shewry PR (2008): *Purification and characterisation of a panel of peanut allergens suitable for use in allergy diagnosis.*
Mol Nutr Food Res 52: S272–S285

Michallet MC, Meylan E, Ermolaeva MA, Vazquez J, Rebsamen M, Curran J, Poeck H, Bscheider M, Hartmann G, König M, **Kalinke U**, Pasparakis M, Tschopp J (2008): *TRADD protein is an essential component of the RIG-like helicase antiviral pathway.*
Immunity 28: 651–661

Montag T (2008): *Strategies of bacteria screening in cellular blood components.*
Clin Chem Lab Med 46: 926–932

Montag T, Nicol SB, Schurig U, Heiden M, Huber H, Sanzenbacher R, Flory E, Schwanig M, Schneider CK (2008): *Microbial safety of cell based medicinal products - what can we learn from cellular blood components?*
Clin Chem Lab Med 46: 963–965

Mühlebach MD, Leonard VHJ, Cattaneo R (2008): *The measles virus fusion protein transmembrane region modulates availability of an active glycoprotein complex and fusion efficiency.*
J Virol 82: 11437–11445

Münk C, Beck T, **Zielonka J**, Hotz-Wagenblatt A, Chareza S, **Battenberg M**, Thielebein J, Cichutek K, Bravo IG, O'Brien SJ, Löchelt M, Yuhki N (2008): *Functions, structure, and read-through alternative splicing of feline APOBEC3 genes.*
Genome Biol 9: R48

Neugebauer B, Drai C, **Haase M, Hilger A, Keller-Stanislawski B**, Laitinen-Parkkonen P, **Mentzer D**, Rasmussen C, Ratignier C, Seitz R (2008): *Factor VIII products and inhibitor development: concepts for revision of European regulatory guidelines.*
Haemophilia 14: 142–144 (Online-Abstract)

Nübling CM, Unkelbach U, Chudy M, Seitz R (2008): *Effect of viral nucleic acid testing on contamination frequency of manufacturing plasma pools.*
Transfusion 48: 822–826

Oberhuber C, Bulley SM, Ballmer-Weber BK, Bublin M, Gaier S, DeWitt AM, Briza P, Hofstetter G, Lidholm J, **Vieths S**, Hoffmann-Sommergruber K (2008): *Characterization of Bet v 1-related allergens from kiwifruit relevant for patients with combined kiwifruit and birch pollen allergy.*
Mol Nutr Food Res 52: S230–S240

Ogden SR, Wroblewski LE, **Weydig C**, Romero-Gallo J, O´Brien DP, Israel DA, Krishna US, Fingleton B, Reynolds AB, Wessler S, Peek RM Jr (2008): *p120 and Kaiso regulate Helicobacter pylori-induced expression of matrix metalloproteinase-7.*
Mol Biol Cell 19: 4110–4121

Pedersen MH, **Holzhauser T**, Bisson C, Conti A, Jensen LB, Skov PS, Bindslev-Jensen C, Brinch DS, Poulsen LK (2008): *Soybean allergen detection methods - A comparison study.*
Mol Nutr Food Res 52: 1486–1496

Pfleiderer M (2008): *Herstellung und Qualitätskontrolle von Impfstoffen.*
Pharmazie in unserer Zeit 37: 28–38

Poeck H, Besch R, Maihoefer C, Renn M, Tormo D, Morskaya SS, Kirschnek S, Gaffal E, Landsberg J, Hellmuth J, Schmidt A, Anz D, Bscheider M, Schwerd T, Berking C, Bourquin C, **Kalinke U**, Kremmer E, Kato H, Akira S, Meyers R, Häcker G, Neuenhahn M, Busch D, Ruland J, Rothenfusser S, Prinz M, Hornung V, Endres S, Tüting T, Hartmann G (2008): *5'-Triphosphate-siRNA: turning gene silencing and Rig-I activation against melanoma.*
Nat Med 14: 1256–1263

Prinz M, Schmidt H, Mildner A, Knobeloch KP, Hanisch UK, Raasch J, Merkler D, **Detje CN**, Gutcher I, Mages J, Lang R, Martin R, Gold R, Becher B, Brück W, **Kalinke U** (2008): *Distinct and nonredundant in vivo functions of IFNAR on myeloid cells limit autoimmunity in the central nervous system.*
Immunity 28: 675–686

Pruß A, Caspari G, Krüger DH, **Blümel J, Nübling M**, Quenzel EM, Kalus U, Gerlich W, Gürtler L (2008): *Nukleinsäure-Amplifikationstests für HIV, HBV und HCV bei Gewebespendern: Sinnvoll oder überflüssig?*
Transfus Med Hemother 35: 421–430

Reese I, Zuberbier T, Bunselmeyer B, Erdmann S, Henzgen M, Fuchs T, Jäger L, Kleine-Tebbe J, Lepp U, Niggemann B, Raithel M, Saloga J, **Vieths S,** Werfel T (2008): *Diagnostic approach for suspected pseudoallergic reaction to food ingredients.*
J Dtsch Dermatol Ges 7: 70–77

Riecken S, Lindner B, Petersen A, **Jappe U**, Becker WM (2008): *Purification and characterization of natural Ara h 8, the Bet v 1 homologous allergen from peanut, provides a novel isoform.*
Biol Chem 389: 415–423

Röder M, Ibach A, Baltruweit I, Gruyters H, **Janise A**, Suwelack C, Matissek R, **Vieths S, Holzhauser T** (2008): *Pilot plant investigations on cleaning efficiencies to reduce hazelnut cross-contamination in industrial manufacture of cookies.*
J Food Prot 71: 2263–2271

Scherer J, Hinz T, Cichutek K (2008): *Trends in der Impfstoffentwicklung. DNA- und zellbasierte Impfstoffe.*
Pharmazie in unserer Zeit 37: 86–92

Schilling-Leiß D, Godehardt AW, Scherer J, Cichutek K, Tönjes RR (2008): *Genehmigungsverfahren für klassische Gewebezubereitungen gemäß § 21a Arzneimittelgesetz (AMG).*
Transfus Med Hemother 35: 453–462

Schneeweiß B, **Pfleiderer M, Keller-Stanislawski B** (2008): *Impfsicherheit heute.*
Dtsch Arztebl 105: 590–595

Schneider CK: *Regulatory experiences in the assessment of new advanced therapies.* In: Nisticò G, Papaluca-Amati M, Brasseur D (Hrsg.): *Challenges in New Advanced Therapies.*
Rome: Exorma, 2008. 95–102. ISBN 978-88-95688-07-7
(Monograph Series Vol. 3)

Schneider CK (2008): *Monoclonal antibodies - regulatory challenges.*
Curr Pharm Biotechnol 9: 431–438

Schneider CK (2008): *First-in-human trials with therapeutic proteins: regulatory rethink?*
Expert Rev Clin Pharmacol 1: 327–331

Schneider CK, Kalinke U (2008): *Toward biosimilar monoclonal antibodies.*
Nat Biotechnol 26: 985–990

Schneider CK, Schäffner-Dallmann G (2008): *Typical pitfalls in applications for marketing authorization of biotechnological products in Europe.*
Nat Rev Drug Discov 7: 893–899

Schneider S, Weydig C, Wessler S (2008): *Targeting focal adhesions: Helicobacter pylori-host communication in cell migration.*
Cell Commun Signal 6: 2

Schraven B, **Kalinke U** (2008): *CD28 superagonists: what makes the difference in humans?*
Immunity 28: 591–595

Seitz R, Enzmann H (2008): *Arzneimittelzulassung: Europäische Zusammenarbeit ohne Alternative.*
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 51: 703–704

Seitz R, Gürtler L, **Blümel J**, Burger R, Drosten C, Gröner A, **Heiden M**, Hitzler W, Jansen B, Klamm H, Ludwig WD, **Montag-Lessing T**, Offergeld R, Pauli G, Schlenkrich U, Schottstedt V, Willkommen H (2008): *Arbobacteria - pathogens transmittable by arthropods.*
Transfus Med Hemother 35: 374–390

Seitz R, Haase M (2008): *Stammdokumentationen: weniger Papier, mehr Inhalt.*
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 51: 764–770

Seitz R, Heiden M, Nübling CM, Unger G, Löwer J (2008): *The harmonization of the regulation of blood products: a European perspective.*
Vox Sang 94: 267–276

Sperling KM, Schwantes A, Schnierle BS, Sutter G (2008): *The highly conserved orthopoxvirus 68k ankyrin-like protein is part of a cellular SCF ubiquitin ligase complex.*
Virology 374: 234–239

Spoden G, Freitag K, Husmann M, **Boller K**, Sapp M, Lambert C (2008): *Clathrin- and caveolin-independent entry of human papillomavirus type 16--involvement of tetraspanin-enriched microdomains (TEMs).*
PLoS One 3: e3313

Spreitzer I, **Löschner B**, **Schneider CK**, **Hanschmann KM**, **Montag T** (2008): *10 years of experience with alternative pyrogen tests (monocyte activation tests).*
AATEX 14: 587–589

Stapel SO, Asero R, Ballmer-Weber BK, Knol EF, Strobel S, **Vieths S**, Kleine-Tebbe J (2008): *Testing for IgG4 against foods is not recommended as a diagnostic tool: EAACI Task Force Report.*
Allergy 63: 793–796

Steckelbroeck S, Ballmer-Weber BK, **Vieths S** (2008): *Potential, pitfalls, and prospects of food allergy diagnostics with recombinant allergens or synthetic sequential epitopes.*
J Allergy Clin Immunol 121: 1323–1330

Tönjes RR, **Scherer J**, **Cichutek K**: *Regelungen des Gewebegesetzes für klassische Gewebezubereitungen und Stand der Genehmigungsverfahren gemäß §21a Arzneimittelgesetz.* In: Pühler W., Middel C.-D., Hübner M. (Hrsg.): *Praxisleitfaden Gewebegesetz*
Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2008. 161–175 ISBN 978-3-7691-3377-6

Vandenplas O, Sohy C, D'Alpaos V, Nootens C, Thimpont J, Weigand D, **Scheurer S** (2008): T*omato-induced occupational asthma in a greenhouse worker.*
J Allergy Clin Immunol 122: 1229–1231

van Ree R, Chapman MD, Ferreira F, **Vieths S**, Bryan D, Cromwell O, Villalba M, Durham SR, Becker WM, Aalbers M, André C, Barber D, Cistero Bahima A, Custovic A, Didierlaurent A, Dolman C, Dorpema JW, Di Felice G, Eberhardt F, Fernandez Caldas E, Fernandez Rivas M, Fiebig H, Focke M, **Fötisch K**, Gadermaier G, Das RG, Gonzalez Mancebo E, Himly M, Kinaciyan T, Knulst AC, Kroon AM, Lepp U, Marco FM, Mari A, Moingeon P, Monsalve R, Neubauer A, Notten S, Ooievaar-de Heer P, Pauli G, Pini C, Purohit A, Quiralte J, Rak S, Raulf-Heimsoth M, San Miguel Moncin MM, Simpson B, Tsay A, Vailes L, Wallner M, Weber B (2008): *The CREATE project: development of certified reference materials for allergenic products and validation of methods for their quantification.*
Allergy 63: 310–326

Vieths S, Hoffmann-Sommergruber K (2008): *EuroPrevall food allergen library.*
Mol Nutr Food Res 52: S157–S158

Vieths S, **Lorenz AR**: *Kapitel 8.10 Nüssel.* In: Jäger L, Wüthrich B, Ballmer-Weber BK, Vieths S (Hrsg.): *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen: Immunologie - Diagnostik - Therapie - Prophylaxe.*
3. Aufl. München, Jena: Urban & Fischer, 2008. 176–184
ISBN 978-3-437-21362-5

Vieths S, **Lorenz AR**: *Kapitel 8.12 Gewürze und Kräuter.* In: Jäger L, Wüthrich B, Ballmer-Weber BK, Vieths S (Hrsg.): *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen: Immunologie - Diagnostik - Therapie - Prophylaxe.*
3. Aufl. München, Jena: Urban & Fischer, 2008. 186–191
ISBN 978-3-437-21362-5

Vieths S, **Lorenz AR**: *Kapitel 8.8 Gemüse und verwandte Nahrungsmittel.* In: Jäger L, Wüthrich B, Ballmer-Weber BK, Vieths S (Hrsg.): *Nahrungsmittelallergien und -intoleranzen : Immunologie - Diagnostik - Therapie - Prophylaxe.*
3. Aufl. München, Jena: Urban & Fischer, 2008. 154–166
ISBN 978-3-437-21362-5

Vieths S, **Reese G**, Ballmer-Weber BK, Beyer K, Burney P, Fernandez-Rivas M, Summers C, Ree RV, Mills C (2008): *The serum bank of EuroPrevall - The prevalence, cost and basis of food allergy across Europe.*
Food Chem Toxicol 46: S12–S14

Wagner S, Radauer C, Bublin M, Hoffmann-Sommergruber K, Kopp T, Greisenegger EK, **Vogel L**, **Vieths S**, Scheiner O, Breiteneder H (2008): *Naturally occurring hypoallergenic Bet v 1 isoforms fail to induce IgE responses in individuals with birch pollen allergy.*
J Allergy Clin Immunol 121: 246–252

Waibler Z, **Anzaghe M**, Konur A, Akira S, Müller W, **Kalinke U** (2008): *Excessive CpG 1668 stimulation triggers IL-10 production by cDC that inhibits IFN-alpha responses by pDC.*
Eur J Immunol 38: 3127–3137

Waibler Z, **Sender LY**, **Kamp C**, **Müller-Berghaus J**, **Liedert B**, **Schneider CK**, **Löwer J**, **Kalinke U** (2008): *Toward experimental assessment of receptor occupancy: TGN1412 revisited.*
J Allergy Clin Immunol 122: 890–892

Waibler Z, **Sender LY**, Merten C, Hartig R, Kliche S, Gunzer M, Reichardt P, Kalinke U, Schraven B (2008): *Signaling signatures and functional properties of anti-human CD28 superagonistic antibodies.*
PLoS ONE 3: e1708

Weghofer M, Dall'Antonia Y, Grote M, Stöcklinger A, Kneidinger M, Balic N, Krauth MT, Fernández-Caldas E, Thomas WR, van Hage M, **Vieths S**, Spitzauer S, Horak F, Svergun DI, Konarev PV, Valent P, Thalhamer J, Keller W, Valenta R, Vrtala S (2008): *Characterization of Der p 21, a new important allergen derived from the gut of house dust mites.*
Allergy 63: 758–767

Wessler S, Backert S (2008): *Molecular mechanisms of epithelial-barrier disruption by Helicobacter pylori.*
Trends Microbiol 16: 397–405

// IMPRESSUM //

Herausgeber
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen
Dr. Susanne Stöcker
Leiterin Referat Presse, Informationen (V.i.S.d.P.)

Konzeption, Redaktion
Brigitte Morgenroth
Referat Presse, Informationen
Paul-Ehrlich-Institut, Langen

Text
Dr. Corinna Volz-Zang
CVZ MedWiss, Frankfurt am Main

Lektorat
Kirsten Külker, Heidelberg

Layout und grafische Produktion
Nicole Kruse
XYMBOL - design strategies, Seeheim-Jugenheim

Fotos
Andreas Buck, außer
Seite 2, 3, 14, 46, 48: Marco Reiss
Seite 16, 22, 26 (kleine Fotos): Dr. Klaus Boller
Seite 6, 31: Brigitte Morgenroth
Seite 12: Dr. Melanie Störmer
Seite 28: Dr. Elisabeth Kamphuis
Seite 20, 36, 46 (kleines Foto): fotolia.com

Druck
Frotscher Druck GmbH, Darmstadt

Stand Dezember 2009

Die Verwendung des neutralen Begriffs „Mitarbeiter" umfasst grundsätzlich weibliche wie männliche Beschäftigte.

Paul-Ehrlich-Institut

Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen
Deutschland
Telefon +49 6103 77 0
Telefax +49 6103 77 1234

>> www.pei.de