Paul-Ehrlich-Institut

Bundesinstitut für Impfstoffe
und biomedizinische Arzneimittel

Federal Institute for Vaccines
and Biomedicines

# // JAHRESBERICHT / ANNUAL REPORT 2013/2014 //

# INHALT CONTENTS


MITEINANDER AM PEI 8
TOGETHER AT THE PEI

FORSCHUNG AM PEI 22
RESEARCH AT THE PEI

SCHNITTSTELLE FORSCHUNG UND REGULATION AM PEI 40
INTERFACE BEETWEEN RESEARCH AND REGULATION AT THE PEI

REGULATION AM PEI 50
REGULATION AT THE PEI

ORGANISATION AM PEI 66
ORGANISATION AT THE PEI

DRITTMITTELPROJEKTE 94
EXTERNALLY FUNDED PROJECTS

HAUSHALT / FINANZEN 96
PROCUREMENT / FINANCES

LEISTUNGEN 2013/2014 97
PERFORMANCE 2013/2014

PEI IM EUROPÄISCHEM VERGLEICH 100
PEI ON A EUROPEAN SCALE

PUBLIKATIONEN 2013/2014 102
PUBLICATIONS 2013/2014

IMPRESSUM 113
PUBLISHING INFORMATION

Prof. Klaus Cichutek ist seit fünf Jahren Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts.

# // FRAGEN AN DEN PRÄSIDENTEN DES PAUL-EHRLICH-INSTITUTS //

## QUESTIONS TO THE PRESIDENT OF THE PAUL-EHRLICH-INSTITUT

**Ein beherrschendes Thema 2014 war die Ebola-Epidemie in Westafrika. Welche Rolle spielte das Paul-Ehrlich-Institut?**
Das Paul-Ehrlich-Institut PEI hat die Bundesregierung im Hinblick auf Einsatz- und Entwicklungsmöglichkeiten von Impfstoffen und biomedizinischen Therapeutika beraten. Wir haben die Entwicklung von Impfstoffen und antikörperenthaltenden Blutplasmen mit vorangetrieben und konnten mit dem Deutschen Zentrum für Infektionsforschung DZIF den Hersteller eines Ebolaimpfstoffkandidaten für eine klinische Prüfung in Deutschland gewinnen – und haben die Studie geprüft und genehmigt. Ich habe als Vertreter des PEI an High-level-WHO-Meetings zur Ebolaimpfstoffentwicklung teilgenommen. Experten des PEI waren in WHO-Arbeitsgruppen und in der Ad-hoc-Beratungsgruppe der Europäischen Arzneimittelagentur EMA zur Entwicklung von Ebolaimpfstoffen führend beteiligt. In der Krisensituation zeigten sich die große Einsatzbereitschaft und Flexibilität der Wissenschaftler des PEI sowie die Bedeutung unseres über viele Jahre aufgebauten weltweiten Expertennetzwerkes. Um zukünftig in einem Krisenfall besser gerüstet zu sein, erforschen wir gemeinsam mit dem DZIF, zu dessen Mitgründern ich für das PEI gehöre, sogenannte Impfstoff-

**Prof. Klaus Cichutek is President of the PEI since five years. A major theme in 2014 was the Ebola epidemic in West Africa. What role did the PEI play?**
The Paul-Ehrlich-Institut PEI provided advice to the German Government with regard to the possibilities to use and develop vaccines and therapeutic biomedicines. We promoted the development of vaccines and blood plasmas from convalescents containing antibodies and, together with the German Centre for Infection Research DZIF, we were able to convince the manufacturer of a candidate Ebola vaccine to support initiation of a clinical trial in Germany – and we reviewed and authorised the clinical trial. I represented the PEI at high-level WHO meetings on the development of Ebola vaccines. PEI experts played a leading role in WHO working groups and in the ad hoc advisory group of the European Medicines Agency EMA on Ebola vaccine development. In this crisis situation, we saw the great commitment and flexibility of the PEI's scientists and the importance of our worldwide network of experts, which has been built up over many years. In order to be better prepared in future in the event of a crisis, we are examining, together with the DZIF, of which I am one of the co-founders on behalf of the PEI, so-called

**Paul-Ehrlich und Ludwig-Darmstädter-Preis 2014:**
Prof. Klaus Cichutek und Preisträger Prof. Michael Reth
Prof. Klaus Cichutek and prize winner Prof. Michael Reth

Plattformen gegen neuartige Erreger. Diese sollen ermöglichen, schneller als bisher einen sicheren und wirksamen Impfstoff gegen neue oder neu auftretende Erreger zur Verfügung zu stellen.

**Die Presse berichtet häufig über vielversprechende neuartige Therapieansätze zur Behandlung von Krebserkrankungen. Weniger hört man von entsprechenden Arzneimittelzulassungen. Wo auf dem Weg zu neuen Therapien steht das PEI?**
Zwar sind es bisher nicht viele neu zugelassene biomedizinische Arzneimittel, doch gibt es durchaus nennenswerte Erfolge: So hat in den letzten Jahren die sogenannte Tumorimmuntherapie einen Sprung gemacht. Ein erster zellulärer Tumorimpfstoff wurde in der EU zugelassen. Hohe Erfolgsraten bei der Remission von B-Zelltumoren wurden von der Behandlung mit sogenannten CAR-T-Zellen berichtet. Das PEI betreibt auf diesem Feld ein eigenes, nicht klinisches Forschungsprojekt, sodass wir auf Basis eigener Forschungserfahrung bei der Arzneimittelentwicklung wissenschaftlich exzellent beraten können. In der klinischen Praxis bereits zur Reife gekommen sind Krebsbehandlungen mit monoklonalen Antikörpern, von denen inzwischen eine ganze Reihe zugelassen sind.

**Der kritische Schritt zur Zulassung ist oftmals die Überführung von der präklinischen Forschung in die klinische Entwicklung. Was ist hier die Rolle des PEI?**
Das PEI ist für die Genehmigung klinischer Prüfungen von biomedizinischen Arzneimitteln und Impfstoffen zuständig. Darüber hinaus fördert das PEI durch gut adaptierte regulatorische Begleitung die Entwicklung dieser Arzneimittel. Wir setzen bei der wissenschaftlichen Beratung aller Antragsteller sehr früh an, bevorzugt gleich nach der Entdeckung des Wirkstoffs. Darüber hinaus berät das Innovationsbüro zu Arzneimitteln für neuartige Therapien ATMP, das Office for Scientific and Regulatory Advice OSRA des DZIF am PEI unterstützt die Entwicklung von Arzneimitteln gegen Infektionskrankheiten und im Rahmen des Deutschen Konsortiums für Translationale Krebsforschung DKTK bieten wir unsere regulatorische Expertise für innovative Krebstherapien an.

'vaccine platforms' to be used against novel pathogens. These are intended to make it possible to make safe and effective vaccines available more quickly than today against novel or newly emerging pathogens.

**The press frequently reports on promising novel therapeutic approaches for the treatment of cancer. We hear rather less often about the provision of marketing authorisations for respective medicinal products. Where is the PEI positioned on the path to new therapies?**
While it is true that so far there have not been many new authorised biomedicines, there have been some very noteworthy successes: for example, in recent years so-called tumour immunotherapy has made a leap forward. The first cell-based tumour vaccine has received marketing authorisation in the EU. High success rates have been reported for the remission of B-cell tumours following treatment with so-called CAR T-cells. In this area, the PEI is running its own non-clinical research project, so that we can provide excellent scientific advice on the development of these biomedicines, based on our own research experience. Cancer treatments with monoclonal antibodies, many of which have now received marketing authorisation, are already well established in clinical practice.

**The critical step towards marketing authorisation is often the translation of preclinical research into clinical development. What is the PEI's role in this respect?**
The PEI is responsible for authorising clinical trials of biomedicines and vaccines. In addition, the PEI promotes the development of these medicinal products by means of well-adapted regulatory support. We start providing scientific advice at a very early stage to all applicants, preferably immediately after the discovery of the active substance. Furthermore, the Innovation Office provides advice on advanced therapy medicinal products ATMPs, the Office for Scientific and Regulatory Advice OSRA of the DZIF at the PEI supports the development of vaccines and biomedicines against infectious diseases and, within the framework of the German Consortium for Translational Cancer Research DKTK, we offer our regulatory expertise for innovative cancer therapies.

**Prof. Cichutek, you have been President of the PEI for five years. What were the greatest challenges and changes during that time? What tasks do you see ahead in the next few years?**
A particular challenge in 2014 was the increased incidence of counterfeit medicinal products in Germany. In this area,

**Prof. Cichutek, Sie sind seit fünf Jahren Präsident des PEI. Welches waren die größten Herausforderungen und Veränderungen? Welche Aufgaben sehen Sie für die nächsten Jahre?**
Eine besondere Herausforderung war 2014 das vermehrte Auftreten von Arzneimittelfälschungen in Deutschland. Unsere Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter leisteten hier in Zusammenarbeit mit Behörden aus dem In- und Ausland intensive Aufklärungsarbeit und unterstützten die für die Überwachung des Arzneimittelmarktes zuständigen Landesbehörden.

Wir haben in den letzten fünf Jahren fünf von neun Abteilungsleiterpositionen neu besetzt und freuen uns über erweiterte Expertise und frischen Wind.

Wir freuen uns, dass wir unsere nationale und internationale Zusammenarbeit ausbauen konnten: So sind wir als erstes Bundesinstitut Partner der zwei Gesundheitsforschungszentren DZIF und DKTK. Auf europäischer Ebene übernehmen Experten des PEI im Bereich Impfstoffe und Biomedizin federführend weiterhin 30 bis 50 Prozent der Verfahren. Stolz sind wir zudem darauf, dass wir nach wie vor wichtige Positionen in Gremien der Europäischen Arzneimittelagentur EMA besetzen. So ist es gelungen, erneut einen Experten des PEI zum Mitglied des Ausschusses für Humanarzneimittel CHMP aufzubauen. Auch stellen wir die stellvertretende Vorsitzende im Ausschuss für neuartige Therapien CAT und ein PEI-Experte steht dem Kinderarzneimittelausschuss PEDCO vor – um nur einige erfreuliche Beispiele zu nennen.

Auch die Zusammenarbeit mit der Weltgesundheitsorganisation WHO wurde gestärkt: Ich selbst wurde Mitglied des *Expert Committee on Biological Standardization* ECBS und des *Product Development for Vaccines Advisory Committee* PD-VAC. Nach achtjähriger erfolgreicher Zusammenarbeit wurde das WHO-Kooperationszentrum für Blutprodukte und In-vitro-Diagnostika für weitere vier Jahre bestätigt. Im gleichen Jahr ernannte die WHO erstmals ein Kooperationszentrum für die Standardisierung und Bewertung von Impfstoffen am PEI. Unser außereuropäisches Netzwerk wurde zudem durch die Zusammenarbeit in der sich formierenden *International Coalition of Medicines Regulatory Authorities* ICMRA gestärkt. Neue Vereinbarungen zur Zusammenarbeit wurden mit Arzneimittelbehörden in China, Singapur, Südkorea, Russland, Kanada, Irland und Schweiz getroffen.

our staff, in collaboration with agencies at home and abroad, carried out intensive educational and information work and supported the state authorities responsible for surveillance of the medicinal product market.

In the past five years, we have appointed new heads to five of the nine divisions and we are delighted about our augmented expertise and new ideas.

We are pleased that we have been able to expand our national and international cooperation: for instance, we are the first federal institute to be a partner of the two health research centres DZIF and DKTK. At a European level, PEI experts continue to play the lead role in 30 to 50 percent of procedures in the field of vaccines and biomedicine. We are also proud that we continue to occupy important positions on the committees and working parties of the European Medicines Agency EMA. We have, for example, succeeded once again in having a PEI expert being co-opted as a member of the Committee for Medicinal Products for Human Use CHMP. One of our experts was elected vice-chair of the Committee for Advanced Therapies CAT and a PEI expert chairs the Paediatric Committee PDCO – to mention just a few positive examples.

Cooperation with the World Health Organization WHO has also been strengthened: I myself became a member of the Expert Committee on Biological Standardization ECBS and the Product Development for Vaccines Advisory Committee PD-VAC. After eight years of successful cooperation, the WHO Collaborating Centre for Blood Products and in vitro Diagnostics has been re-designated for another four years. In the same year, WHO designated for the first time a Collaborating Centre for Standardization and Evaluation of Vaccines at the PEI. Our non-European network was also reinforced by our involvement in the newly International Coalition of Medicines Regulatory Authorities ICMRA which

Prof. Reinhold E. Schmidt, Vorsitzender des Wissenschaftlichen Beirats des PEI und Prof. Klaus Cichutek
Prof. Reinhold E. Schmidt, Chair of the Scientific Advisory Board of the PEI and Prof. Klaus Cichutek

Ein wichtiges Anliegen für die Zukunft ist die Verbesserung der Zusammenarbeit mit dem Gemeinsamen Bundesauschuss G-BA. Auch besteht derzeit noch zu wenig Kontakt mit dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen IQWiG. Aus unserer Sicht ist es wichtig, spätestens vor Beginn der wichtigen klinischen Prüfungen für neue Arzneimittel neben Fragen zur Zulassung die Fragen zur Zusatznutzenbewertung in einem wissenschaftlichen Diskurs zwischen Entscheidungsträgern und Antragstellern gemeinsam zu besprechen.

Die regulatorische Arbeit, Grundvoraussetzung für die Sicherheit und Wirksamkeit unserer Arzneimittel, wird häufig unterschätzt und ist daher leider unterfinanziert. Dies gefährdet auf Dauer die Gewährleistung von Sicherheit und Wirksamkeit unserer Arzneimittel. Dass wir bisher dennoch so erfolgreich national und international arbeiten, ist den engagierten Mitarbeitern des PEI zu verdanken, denen ich meine Hochachtung und meinen herzlichen Dank aussprechen möchte!

is currently being formed. New agreements of cooperation were signed with medicines agencies in Australia, China, Singapore, South-Korea, Kanada, Ireland and Switzerland.

An important issue for the future is to improve our cooperation with the Federal Joint Committee G-BA. At present, there is also still too little contact with the Institute for Quality and Efficiency in Health Care IQWiG. In our view, before the start of pivotal clinical trials of new medicinal products, it is important to have a scientific discussion between decision-makers and applicants, to address questions relating to marketing authorisation and to the assessment of the additional benefit.

The regulatory work that is an essential prerequisite for the safety and efficacy of our medicinal products is often underestimated and therefore, unfortunately, also underfunded. In the long term, this puts the guaranteed safety and efficacy of our medicinal products at risk. The fact that we have so far nonetheless managed to work so successfully, both nationally and internationally, is due to the dedicated staff of the PEI, to whom I would like to express my admiration and my heartfelt thanks!

In zehn Jahren läuft die Lebenszeit des PEI-Gebäudes ab. Und dann: Renovierung, Neubau mit Teilabriss oder gar ein neuer Standort? In jedem Fall Grundstein für die strategische Ausrichtung und zukünftiges Arbeiten.

Fragen an Prof. Dr. Stefan Vieths, Vizepräsident und Dr. Michael Frieser, Abteilungsleiter der Verwaltung.

# // PEI-GESAMTKONZEPT: NEUES GEBÄUDE FÜR DIE ZUKUNFT DES PEI //

## THE PEI OVERALL CONCEPT: A NEW BUILDING FOR THE PEI'S FUTURE

**Was verbirgt sich hinter dem Begriff PEI-Gesamtkonzept?**
*Prof. Stefan Vieths:* Industriegebäude haben eine beschränkte Lebenszeit. Die des PEI-Gebäudes ist abgelaufen. Mit einigen Anstrengungen wird sich der Betrieb noch maximal zehn Jahre aufrechterhalten lassen. Die Technik ist nicht auf aktuellem Stand, die Energieeffizienz entspricht nicht den heutigen Anforderungen und die räumliche Aufteilung passt nicht zu den veränderten Arbeitsstrukturen. Wir brauchen entweder ein vollständig saniertes oder ein neues Gebäude. Doch es geht nicht nur um den Bau, sondern auch darum, wie sich das PEI zukünftig positioniert.

**Wie ist der Stand?**
*Dr. Michael Frieser:* Ein Planungsbüro hat 2014 den Bestand vor Ort analysiert und bewertet. Die Experten haben sich das Gebäude und die verschiedenen Bereiche im PEI angeschaut und sich bei den Mitarbeitern über ihre Arbeit informiert. Die Anforderungen variieren stark: Von den Tierställen, die 24 Stunden lang 365 Tage im Jahr betrieben werden müssen, über Sicherheitslabore der Stufe 3 mit hohen technischen Standards, den Prüflaboren bis hin zu Büros, Lagern und Werkstätten. Die Planer entwickelten Teilkonzepte für die verschiedenen Bereiche und erstellten drei Varianten eines Gesamtkonzepts.

In ten years, the lifespan of the PEI building will have come to an end. And what then? Renovation, a new building with partial demolition, or even a new location? This will determine the future strategic direction and work of the PEI. **Questions to Prof. Dr Stefan Vieths, Vice President, and Dr Michael Frieser, Head of the Administration division.**

**What exactly is the 'PEI overall concept'?**
*Prof. Stefan Vieths:* Industrial buildings have a limited lifespan, and the PEI building is now approaching the end of its useful life. With some effort, the Institute will be able to keep the building going for another ten years, at most. The technology is not up to date, the building does not meet current energy efficiency requirements and its spatial layout is not suitable for new working structures. We either need a fully renovated building or a completely new one. It is, however, not just about the building itself, but about how the PEI is going to position itself in the future.

What is the current situation?
*Dr Michael Frieser:* In 2014 a planning consultancy analysed and evaluated the existing situation on site. The experts looked at the building and the various areas in the PEI and

**Wie sehen die drei Varianten aus?**
*Frieser:* Erstes Szenario: Das PEI wird im Bestand saniert. Die Gebäude werden nach und nach bis auf den Rohbau zurückgebaut und modernisiert – das würde rund 26 Jahre dauern. Szenario zwei ist Neubau im Bestand: Die Gebäude werden sukzessiv abgerissen und neu gebaut – Dauer 16 Jahre. Beide Varianten sind mit einer hohen Belastung der Mitarbeiter verbunden, denn Baulärm und Umzüge wären jahrzehntelanger Begleiter. Deshalb scheint die dritte Variante am praktikabelsten: Das PEI-Gebäude wird an einem neuen Standort errichtet, ohne Beeinträchtigung des laufenden Betriebs – Bauzeit rund acht Jahre. 2015 soll entschieden werden, welche Variante in die Planung geht.

**Wo wäre ein möglicher neuer Standort?**
*Vieths:* Wir stehen hinter einer lokalen Lösung. Die Stadt Langen unterstützt uns bei der Bauplatzsuche vor Ort. Doch auch ein Umzug innerhalb des Rhein-Main-Gebiets wäre möglich. Eine enge Anbindung zum Frankfurter Flughafen ist für die Kollegen unerlässlich, die Deutschland bei der Europäischen Arzneimittelagentur oder der WHO vertreten. Wir können jedoch nicht vollständig ausschließen, dass das PEI zum Beispiel in Berlin angesiedelt wird. Denn die Entscheidung liegt letztendlich nicht in unserer Hand – das letzte Wort spricht die Politik. Wir geben jedoch zu bedenken, dass wir hoch qualifizierte Mitarbeiter haben, deren Expertise durch einen weiten Umzug zum Teil verloren gehen würde, da viele Kollegen familiär gebunden sind. Aus Erfahrung weiß man: Es kann Jahre dauern, bis das vorherige hohe Niveau wieder etabliert ist.

**Welche weiteren Vorteile hätte ein Neubau?**
*Frieser:* Ein Neubau kann von Anfang an energieeffizient, nachhaltig und mit einer optimierten Nutzung des umbauten Raums geplant werden. Gebäude des öffentlichen Dienstes müssen mindestens der silbernen Nachhaltigkeitsstufe genügen. Eine neue Strukturierung der Büro- und Laborbereiche würden weniger Platz benötigen und funktionales Arbeiten fördern.

**Prof Dr. Stefan Vieths,** Vizepräsident
Vice President

asked the members of staff about their work. The requirements vary widely: from the animal housing, which must be operated 24 hours a day, 365 days a year, by way of level 3 high-security laboratories with high technical standards, test laboratories, through to offices, storerooms and workshops. The architects developed sub-concepts for the various areas and drew up three versions of an overall concept.

**What do the three versions look like?**
*Frieser:* First scenario: the existing PEI buildings are refurbished. The buildings would be gradually dismantled down to the shell and then modernised – this would take around 26 years. Scenario two consists of new buildings on the existing site: the buildings would be demolished one after another and then rebuilt, which would take 16 years. Both versions would entail a great deal of inconvenience for staff, since they would have to put up with decades of construction noise and relocations. For this reason, the third scenario seems the most practical: the PEI building would be constructed at a new location, without interfering with current operations – this would be completed in around eight years. In 2015, it will be decided which version will proceed to the planning stage.

**Where might a possible new location be?**
*Vieths:* We are firmly committed to a local solution. The town of Langen is supporting us in our search for a building site in the area, but a relocation within the Rhine-Main region might also be possible. Close proximity to Frankfurt Airport is essential for those colleagues who represent Germany at the European Medicines Agency or WHO. We cannot, however, completely rule out the possibility of the PEI being relocated to Berlin, for example. Ultimately, the decision is not in our hands – the government will have the final say. We would, of course, point out to them that we have highly qualified members of staff whose expertise would, to some extent, be lost in the event of a long-distance relocation, as many colleagues could not relocate as a result of family ties. Experience shows that it can take many years to re-establish the previous high level of expertise.

**What other benefits would a new building have?**
*Frieser:* A new building can be designed from the start to be energy-efficient, sustainable and with an optimum use of space. A public sector building must be meet at least the requirements of the Silver sustainability level. A restructuring of the office and laboratory areas would require less space and would encourage functional working.

**Dr. Michael Frieser,**
Abteilungsleiter der Verwaltung
Head of Administration division

**Wie das?**
*Frieser:* Arbeit verändert sich. Moderne Kommunikationstechniken macht sie ortsunabhängiger, flexibler – was auch der internationalen Arbeit des PEI entgegenkommt. Das Büro ist nicht mehr alleiniger Arbeitsplatz. Neue Raumkonzepte fördern das Miteinander: mehr öffentliche Bereiche, soziale Treffpunkte für informellen Austausch, Besprechungsräume nach Bedarf. Aber auch Forschung und Prüfung findet immer mehr in separaten Laborgebäuden mit modular aufgebauten, flexibel nutzbaren Laborbereichen statt, getrennt von der administrativen und der reinen Bürotätigkeit. Wir können eine Umgebung schaffen, die diesen Anforderungen – und damit auch dem Menschen – mehr entspricht. Und man darf nicht vergessen: Wir planen für nachfolgende Generationen und müssen uns bei der Planung an den Aufgaben und der Funktionalität der Räumlichkeiten orientieren – und weniger an den konkreten Bedürfnissen der heute im PEI arbeitenden Menschen.

**Wie ist der weitere Zeitplan?**
*Vieths:* 2015 einigen wir uns auf einen „Masterplan“, der mit dem Bundesministerium für Gesundheit BMG, dem Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit BMUB, dem Bundesfinanzministerium BMF unter Beteiligung der Bundesanstalt für Immobilienaufgaben sowie des Hessischen Baumanagements hbm verhandelt wird. Übernimmt das BMF die Kosten von geschätzten rund 300 Millionen Euro, dann kann der Bau nach einer etwa dreijährigen Planungsphase beginnen. Je länger wir warten, desto höher werden die Kosten – denn alle Finanzen, die wir in die Renovierung des alten Gebäudes stecken, sind verloren.

**Wie ist Ihre Vision für ein zukünftiges PEI?**
*Vieths:* Es muss in seiner Einzigartigkeit mit dem existierenden Dualismus als Arzneimittelbehörde und Forschungsinstitut erhalten werden. Eingebettet in ein Umfeld, das qualifizierte Mitarbeiter anzieht und hält, internationale Anbindung garantiert und einen lebendigen Austausch mit Wissenschaft und Klinik ermöglicht.
*Frieser:* Ein Gebäude, das Offenheit und Transparenz vermittelt, öffentliche Räume, die den Besucher einladen und eine funktionale Gestaltung, die unsere Arbeit als moderne Behörde visualisiert und fördert.

**How so?**
*Frieser:* Work is changing. Modern communication technologies mean that work is location-independent and more flexible – which is ideal for the international work of the PEI. The office is no longer the sole place of work. New spatial concepts encourage interaction: more public spaces, social meeting places for informal exchanges of information, conference rooms as and when required. Research and testing are, however, also increasingly being conducted in separate laboratory buildings with modular, flexible laboratory areas, separate from administrative and office activities. We can create an environment that is more responsive to these requirements and thus also to the needs of staff members. And we mustn't forget that we are planning on behalf of future generations, so that our plans must focus on the PEI's duties and on the functionality of the buildings – and less on the specific needs of the people working at the PEI today.

**What is the future timetable?**
*Vieths:* In 2015, we will agree on a “master plan” which will be negotiated with the Federal Ministry of Health BMG, the Federal Ministry for the Environment, Nature Conservation, Building and Nuclear Safety BMUB, the Federal Ministry of Finance BMF, with the participation of the Federal Institute for Real Estate and the Hesse Construction Management Agency hbm. If the BMF covers the estimated costs of €300 million, building can begin after a planning phase of around three years. The longer we wait, the higher the costs will be – because all the money used for the renovation of the old building is being lost.

**What is your vision of a future PEI?**
*Vieths:* Its existing, unique character as both a medicinal product agency and a research institute must be preserved, within an environment that attracts and retains highly qualified members of staff, guarantees international connections and enables a lively exchange of ideas with the worlds of science and clinical practice.
*Frieser:* A building that conveys openness and transparency, with public spaces that are inviting to visitors and a functional design that reflects and encourages our work as a modern agency.

# // MITEINANDER AM PEI //

## TOGETHER AT THE PEI

Dr. Veronika von Messling leitet seit Oktober 2012 die Abteilung Veterinärmedizin.

# // NEUER WIND IN DER VETERINÄRMEDIZIN //

## NEW IDEAS IN VETERINARY MEDICINE

Bewährte Expertise bei Regulation, intensive zulassungsbegleitende Forschung, innovative Impfstoffkonzepte durch Grundlagenforschung – und ein frischer, strategischer Wind.

Dr. Veronika von Messling ist viel in der Welt herumgekommen: Nach ihrer Promotion in der Virologie an der Tierärztlichen Hochschule Hannover kam sie über Forschungsaufenthalte in den USA, Kanada und Singapur zum Paul-Ehrlich-Institut PEI. Die Leitung einer Abteilung mit rund 110 Mitarbeitern, Forschung in einem Bundesinstitut mit guter Infrastruktur und Anschluss zur Praxis in der Tierarzneimittelregulation – diese vielfältigen Herausforderungen überzeugten die Wissenschaftlerin, die Position im PEI zu übernehmen. Die ersten beiden Jahre standen das Management und die strategische Ausrichtung im Vordergrund. „Ich habe eine gut aufgestellte Abteilung mit viel Expertise für Zulassung und prüfungsbegleitender Forschung übernommen“, so von Messling. „Ich konnte mich in Ruhe der Abteilung und ihren Aufgaben nähern.“ Als Abteilungsleiterin will sie einen Rahmen schaffen, in dem Mitarbeiter erfolgreich sein können.

### Viren, die durch die Luft fliegen

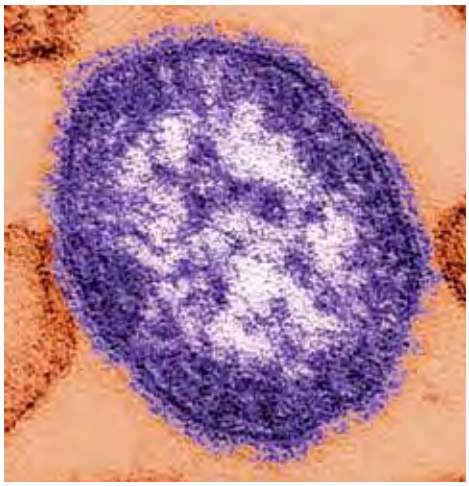
Von Messling forscht zu Pathogenen, die mit der Luft übertragen werden wie Masern- oder Influenzaviren. Im Fokus steht dabei die Pathogenese, also die Entstehung und Entwicklung der Krankheit von der Infektion an. Um diesen

**Proven expertise in regulation, intensive research in support of marketing authorisations, innovative vaccine concepts originating from basic research – and new strategic ideas.**

Dr Veronika von Messling has worked across the world: after receiving her PhD in virology from the University of Veterinary Medicine in Hanover, she arrived at the Paul-Ehrlich-Institut PEI after conducting research in the USA, Canada, and Singapore. Dr von Messling was convinced to take up her position at the PEI by the diverse challenges of heading a division with around 110 employees, carrying out research in a federal institute with outstanding infrastructure, and a close connection to clinical practice through the regulation of veterinary medicinal products. During her first two years, the focus was on management and strategic direction. “I inherited a well-established division with a lot of expertise in marketing authorisation and regulatory research,” says Dr von Messling. “I was able to take my time getting to know the division and its activities.” As head of the division, she wants to create a framework in which everyone can be successful.

### Viruses that fly through the air

Dr von Messling’s research focuses on pathogens that are transmitted by air, such as the measles or influenza



Masernviren werden mit der Luft übertragen.
Measles viruses are transmitted by air.

Prozess im Tiermodell zu erforschen, benötigt die Wissenschaftlerin Labore der Sicherheitsstufe 3. Nur dort ist es möglich, mit infizierten Versuchstieren in offenen Käfigen zu arbeiten. Zum Beispiel mit Frettchen, die bei einer Ansteckung mit Influenzaviren ähnliche Symptome wie Menschen entwickeln. Der Raum muss hermetisch abgeriegelt sein und darf nur über eine Schleuse in Schutzkleidung betreten werden. Die Abluft wird gefiltert, Unterdruck saugt beim Öffnen der Tür die Luft nach innen – die Erreger bleiben im Labor. Die Erkenntnisse, die sie aus ihrer Forschung gewinnt, geben wichtige Anstöße für die Entwicklung von Arzneimitteln für Tier und Mensch.

## Forschung für Impfstoffe der nächsten Generation

Wie interagiert der Erreger mit dem Immunsystem des Wirts? Warum löst er die Krankheit aus? Diesen Prozess zu verstehen ist grundlegend für die Frage, wie man eine Erkrankung gezielt therapeutisch behandeln oder prophylaktisch verhindern kann. Wenn man weiß, welche Immunantwort den schützenden Effekt erzielt, kann man einen Impfstoff durch das sogenannte *Reverse Engineering* vom Endpunkt her entwickeln. Im historischen Ansatz wurde empirisch über die Sammlung von Daten und Versuch-und-Irrtum-Verfahren ermittelt, welcher Impfstoff zum Erfolg führt. Heute dagegen erforschen Wissenschaftler erst verschiedene Angriffspunkte für potenziell schützende Immunantworten gegen einen Erreger, um darauf aufbauend einen Impfstoff zu entwickeln. Der Erfolg wird wiederum empirisch und experimentell geprüft. Dadurch entsteht eine Feedback-Schleife, welche die gewonnenen Erkenntnisse vervielfacht.

## 3R: Das Arzneimittel ist die Motivation

Im Europäischen Arzneibuch *Pharmakopöe* sind Standards für die Prüfung von Arzneimitteln verbindlich festgelegt – so auch vorgeschriebene Tierversuche. Das PEI entwickelt seit 25 Jahren erfolgreich Alternativen, um Tierversuche durch In-vitro-Methoden zu ersetzen, zu reduzieren oder zu

viruses. She is particularly interested in pathogenesis, i.e. the emergence and development of the disease after infection. To investigate this process in animal models, Dr von Messling requires biosafety level 3 laboratories. Only in such facilities is it possible to work with infected experimental animals in open cages, e.g. with ferrets, which in the event of infection with influenza viruses develop clinical signs similar to those seen in patients. The room must be hermetically sealed and may only be entered in protective clothing via an airlock. The exhaust air is filtered and a vacuum pulls the air inwards when the door is opened to ensure that the pathogens remain in the laboratory. The knowledge she gains from her research provides a significant impetus for the development of medicinal products for veterinary and human use.

## Research into the next generation of vaccines

How does the pathogen interact with the host's immune system? Why does it trigger the disease? Understanding this process is fundamental to determining the best method for the targeted treatment or prophylaxis. Knowing which immune response generates the protective effect is the basis for reverse engineering a custom-made vaccine. Traditionally, it empirically determined which vaccine led to success by collecting data and using trial and error. Today however, scientists first explore various targets for potentially protective immune responses against a pathogen, and then use these as starting point for vaccine development. The vaccine's efficacy is then tested empirically and experimentally. This creates a feedback loop, which amplifies the insights gained.

## 3R: the medicinal product is the motivation

The European pharmacopoeia defines mandatory standards for the testing of medicinal products – including animal experiments. For 25 years, the PEI has been successful in developing *in vitro* assays to replace, reduce, or refine animal testing. Dr von Messling supports this tradition, but she focuses on the medicinal product: animal testing is not only onerous and expensive, but often also imprecise. The tests based on animal experiments were developed at a time when there were no alternatives. The methodology has evolved, but new procedures need to be validated – a long and time-consuming process. “The motivation should be to use the technological advances over the past decades to create precise testing methods that guarantee or even improve the quality, efficacy, and safety of medicinal products,” says

verfeinern. Von Messling steht zu dieser Tradition, doch sie sieht mehr das Arzneimittel im Mittelpunkt: Tierversuche sind nicht nur belastend und aufwendig, sondern oftmals auch ungenau. Die auf Tierversuchen basierenden Tests wurden festgelegt, als es noch keine Alternativen gab. Die Methodik hat sich weiterentwickelt, doch neue Verfahren müssen aufwendig etabliert werden – ein langer Prozess. „Die Motivation sollte sein, den Fortschritt zu nutzen, um mit präzisen Prüfmethoden Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittel zu gewährleisten oder gar zu verbessern", so von Messling. Das gehöre zu den vorrangigen Aufgaben einer regulatorischen Arzneimittelbehörde. Als Konsequenz verringerten sich dann auch die Tierversuche.

## Vernetzung und Sichtbarkeit

Politikberatung ist Amtsaufgabe des PEI – und ist von Messling sehr wichtig. Das PEI ist ein Bundesinstitut des Bundesministeriums für Gesundheit BMG. Die Abteilung Veterinärmedizin ist fachlich jedoch dem Bundesministerium für Ernährung und Landwirtschaft BMEL zugeordnet. Die Zulassung und Prüfung von Tierarzneimitteln teilt sich die Abteilung Veterinärmedizin mit dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit BVL, das für nicht immunologische Tierarzneimittel zuständig ist. In diesem Spannungsfeld bringt von Messling die Expertise der Abteilung Veterinärmedizin für immunbiologische Tierarzneimittel ein – und schlägt die Brücke zum Know-how des PEI bei biomedizinischen Humanarzneimitteln sowie zur Grundlagenforschung, die Mensch und Tier gleichermaßen einschließt. Die Abteilungsleiterin will die Zusammenarbeit mit dem Friedrich-Löffler-Institut FLI, dem Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, weiter intensivieren, um besonders im Krisenfall schnell und effizient reagieren zu können.

Es gilt, vorhandene Ressourcen möglichst gewinnbringend einzusetzen, um die Abteilung Veterinärmedizin – und damit das PEI – politisch zu vernetzen und in der Forschungslandschaft zu platzieren.

Eine weitere Ressource für kompetente Politikberatung ist die europaweite Vernetzung: Experten der Veterinärabteilung sind Mitglieder in Gremien der Europäischen Arzneimittelagentur EMA, der Heads of *Medicine Agencies* HMA und des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln EDQM. „Wir haben viel zu bieten", so von Messling. „Das stellen wir Europa zur Verfügung."

Dr von Messling. This is one of the most important tasks of a regulatory medicinal product agency. As a consequence, animal testing will then also be reduced.

## Networking and visibility

Policy advice is one of the PEI's core responsibilities – and very important to Dr von Messling. The PEI is a federal institute under the auspices of the *Federal Ministry of Health* BMG. The Veterinary Medicine Division also reports to the *Federal Ministry of Food and Agriculture* BMEL. The marketing authorisation and testing of veterinary medicinal products is shared between the Veterinary Medicine Division and the *Federal Office of Consumer Protection and Food Safety* BVL, which is responsible for non-immunological veterinary medicinal products. In this context, Dr von Messling contributes the Veterinary Medicine Division's expertise in immunobiological veterinary medicinal products – building bridges to the PEI's knowhow in biological medicinal products for human use and basic research that includes both humans and animals. The head of the division would like to further intensify the existing cooperation with the Friedrich-Loeffler-Institut FLI, the Federal Research Institute for Animal Health, to ensure quick and efficient responses in crisis situations.

The goal is to leverage the available resources in order to integrate the Veterinary Medicine division – and thus the PEI – within political networks and to position it in the research landscape.

European networking represents another resource for expert policy advice: experts from the Veterinary Medicine Division are members of committees of the European Medicines Agency EMA, the Heads of Medicine Agencies HMA, and the European Directorate for the Quality of Medicines EDQM. "We have a lot of expertise to offer," says Dr von Messling. "Which we are making it available to the European community."

**Dr. Veronika von Messling** und ihre Arbeitsgruppe.
**Dr Veronika von Messling** and her research group.

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

Prof. Dr. Dr. Ute Modlich forscht als Professorin des LOEWE-Zentrums für Gen- und Zelltherapie Frankfurt CGT am Paul-Ehrlich-Institut.

# // POTENZIAL UND SICHERHEIT DER GENTHERAPIE – LOEWE-FORSCHUNG IM PEI //

## POTENTIAL AND SAFETY OF GENE THERAPY – LOEWE RESEARCH AT THE PEI

Prof. Modlich und ihr Team entwickeln Verfahren, um die Sicherheit genmodifizierter Stammzellen vor ihrer Anwendung in der Gen- und Zelltherapie zu beurteilen.

Die Vernetzung mit renommierten Forschungsgruppen im In- und Ausland wird am Paul-Ehrlich-Institut PEI groß geschrieben: Ein Beispiel hierfür ist die Arbeit als Teil des LOEWE-Zentrums für Zell- und Gentherapie Frankfurt CGT. Das PEI ist darin einer von fünf Partnern neben der Universität Frankfurt, dem Georg-Speyer-Haus, dem Institut für Transfusionsmedizin und dem Max-Planck-Institut für Herz- und Lungenforschung in Bad Nauheim. Gemeinsam bilden Forschungsgruppen der Partner ein Exzellenzzentrum im Bereich der regenerativen und molekularen Medizin. Das CGT beinhaltet mehrere Professuren. Prof. Ute Modlich hat eine solche Professur an der Medizinischen Fakultät der Goethe-Universität inne und arbeitet seit April 2013 für eine Laufzeit von fünf Jahren am PEI an Aspekten der Genmodifikation von Stammzellen.

### „Designer"-Zellen für Zell- und Gentherapie

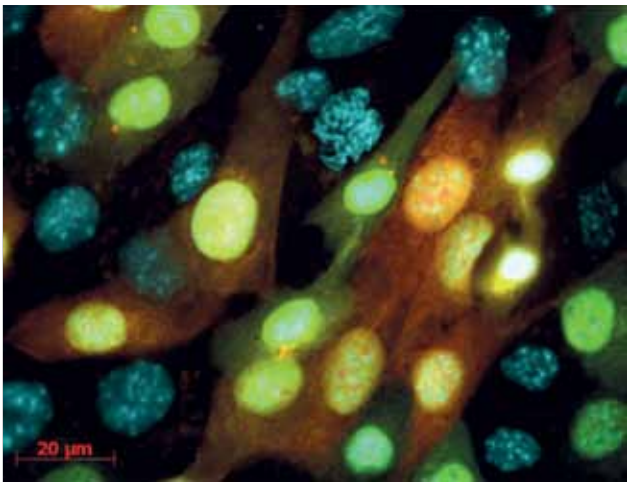
Genetische Modifikationen sollen es möglich machen, maßgeschneiderte „Designer"-Zellen für die Zell- und Gentherapie zu kreieren und so bisher nicht heilbare oder unzureichend therapierbare Krankheiten erfolgreich zu behandeln. Modlich und ihre Gruppe untersuchen u.a. die Modifikation des

**Prof. Modlich and her team develop procedures for assessing the safety of genetically modified stem cells prior to their application for cell and gene therapy.**

The Paul-Ehrlich-Institut PEI places great emphasis on networking with renowned research groups internationally and in Germany: one example is the work in the LOEWE Centre for Cell and Gene Therapy Frankfurt CGT. The PEI is one of five partners of the CGT, together with the University of Frankfurt, the Georg-Speyer-Haus, the Institute for Transfusion Medicine and the Max-Planck-Institute for Heart and Lung Research in Bad Nauheim. Together, the partners' research groups form a centre of excellence in the field of regenerative and molecular medicine. The CGT has several professorships, one of which is held by Prof. Ute Modlich at the Faculty of Medicine of the Goethe University. In April 2013, she began working for a period of five years at the PEI on aspects of the genetic modification of stem cells.

### "Designer" cells for cell and gene therapy

Genetic modifications allow the generation of tailor-made "designer" cells for cell and gene therapy and thus to treat




Genetisch veränderte Zellen, die zwei fluoreszierende Markerproteine produzieren.
Genetically modified cells which produce two fluorescent marker proteins.

Blutsystems über den Gentransfer in hämatopoetische Stammzellen. Auch vergleicht sie die Differenzierung von Blutzellen aus embryonalen Stammzellen und induzierten pluripotenten Stammzellen, die aus Körperzellen reprogrammiert wurden.

Die Gentherapie steht erst am Anfang. Ihr Potenzial für neuartige Therapien lässt sich im Ansatz erahnen.

Stammzellen sind deswegen für die Gentherapie interessant, weil sie langlebig sind und das Potenzial zur Selbsterneuerung sowie die Fähigkeit besitzen, ganz unterschiedliche Zelltypen zu bilden, die für die jeweilige Behandlung benötigt werden. Bevor genetisch modifizierte Stammzellen jedoch therapeutisch eingesetzt werden können, muss sichergestellt sein, dass die Behandlung sicher ist und durch die modifizierten Zellen nicht möglicherweise Tumorerkrankungen hervorgerufen werden. Ein Fokus der derzeit sechsköpfigen Forschergruppe ist daher die Weiterentwicklung von Testverfahren, die eine frühe Beurteilung der Sicherheit konkreter Genmodifikationen erlauben. Darüber hinaus arbeitet die Gruppe daran, die Gentransfer- und Kultivierungsbedingungen der Zellen zu verbessern, um unerwünschte Nebeneffekte der Zellbehandlung zu minimieren. Ein weiterer Aspekt, die Aufklärung der mechanistischen Zusammenhänge gentherapiebedingter Transformationen, erlaubt weitere Einblicke in physiologische Regelkreise von Zellen.

previously incurable or insufficiently treatable diseases. One of the research interests of Prof. Modlich and her group is studying the modification of the blood system via gene transfer into haematopoietic stem cells. They are also comparing the differentiation of blood cells from embryonic stem cells and induced pluripotent stem cells that were reprogrammed from somatic cells.

Gene therapy is in its infancy. We are only beginning to get an idea about its potential for novel therapies.

Stem cells are of great interest for gene therapy because they are long-lived, have self-renewal potential and can differentiate all cell types that are required for cell therapy. Before genetically modified stem cells can be used therapeutically, however, it must be ensured that the treatment is safe and that there is no possibility of the modified cells causing any form of cancer. A key priority of the six-member research team is therefore to develop test procedures that allow an early assessment of the safety of specific genetic modifications. In addition, the group aims on improving the conditions for the gene transfer and cultivation of the cells, in order to minimise any unwanted side effects of the cell therapy. Another aspect, the better understanding of the mechanisms of transformations caused by gene therapy, will provide further insight into physiological pathways of cells.

**Prof. Modlich** und ihre Arbeitsgruppe.
**Prof. Modlich** and her research group.

>> www.pei.de/loewe-research

# // INTERNATIONALITÄT AM PEI: FORSCHUNG OHNE GRENZEN //

## INTERNATIONALISATION AT THE PEI: RESEARCH WITHOUT BORDERS

Die neue Forschungsgruppe beim Vizepräsidenten vereint die Expertise in molekularer Allergologie und demonstriert die zunehmende Internationalität des PEI.

Was hat der Klimawandel mit Allergien zu tun? Das wärmere Klima ermöglicht es Tieren und Pflanzen, die bisher nur in den Tropen heimisch waren, sich zunehmend in Europa anzusiedeln – ihr allergenes Potenzial bringen sie mit. Andrea Wangorsch, Wissenschaftlerin der Forschungsgruppe Molekulare Allergologie, und Annette Jamin arbeiten gemeinsam mit indischen und österreichischen Kollegen an der gentechnischen Herstellung von Allergenen, um eine verbesserte Diagnostik bei Allergien gegen die tropische Küchenschabenart *Periplaneta americana* zu entwickeln. Diese wird in Indien dringend benötigt, später vielleicht auch in Europa. Das Konsortialprojekt INDIGO, das die indisch-europäische Zusammenarbeit fördert, ermöglicht die gemeinsame Forschung und den Austausch der Wissenschaftler. Für 2015 ist geplant, dass PEI-Doktorandin Kirsten Kuttich den indischen Partner in Delhi besucht.
Teil eines weiteren Projekts war ein sechsmonatiger Forschungsaufenthalt der indischen Wissenschaftlerin Anuja Kulkarni am PEI, die zwei allergieauslösende Proteine der Kichererbse identifizierte. Ein Grundnahrungsmittel in Indien, das auch gerne in Deutschland gegessen wird. Mögliche

**The new Vice President's Research Group brings together expertise in molecular allergology and demonstrates the increasing internationalisation of the PEI.**
What does climate change have to do with allergies? Warmer climates allow animals and plants that were previously indigenous only to the tropics to become increasingly established in Europe – and they bring their allergenic potential with them. Andrea Wangorsch, a scientist in the Molecular Allergology research group, and Annette Jamin are collaborating with Indian and Austrian colleagues on the genetic engineering of allergens, in order to develop an improved method of diagnosing allergies to the tropical species of cockroach *Periplaneta americana*. This is urgently required in India, and may in the future also be needed in Europe. The INDIGO consortium project, which promotes Indo-European cooperation, enables joint research and the exchange of scientists. In 2015, it is planned that PEI doctoral student Kirsten Kuttich will visit the Indian partner in Delhi.
As part of another project, Indian scientist Anuja Kulkarni spent a six-month research visit at the PEI, during which time she identified two allergenic proteins of the chickpea.

„Die Zusammenarbeit mit Forschern aus verschiedenen Nationen ist eine Bereicherung für die Mitarbeiter, für die Forschung und für das PEI. Wissenschaft ist international – und das wollen wir leben."

"Collaborating with researchers from different nations is an asset for the staff members, for their research and for the PEI. Science is international – and we want to put that into practice."

**Dr. Stephan Scheurer, Leiter der Forschungsgruppe beim Vizepräsidenten Molekulare Allergologie**
Head of the Vice President's Molecular Allergology Research Group

Kreuzallergien sind von Interesse für alle Partner: So könnten Allergene der Kichererbse bei Allergien gegen andere Hülsenfrüchte eine Rolle spielen.
Dr. Stephan Scheurer leitet die Forschungsgruppe Molekulare Allergologie, die 2014 aus dem Fachgebiet Rekombinante Allergentherapeutika der Abteilung Allergologie und der Nachwuchsforschungsgruppe Experimentelle Allergiemodelle um Dr. Masako Toda entstanden ist. Die neun Mitarbeiter sind direkt dem Vizepräsidenten des PEI, Prof. Stefan Vieths, unterstellt und forschen zur molekularen Allergendiagnostik und der Pathogenese und Therapie von Allergien. Dr. Stefan Schülke entwickelt neue Strategien zur Prävention und Therapie von Allergien durch Immunmodulatoren.

## Molekulare Allergologie: Täterprofil eines Allergens

Für eine differenzierte Allergiediagnostik ist es wichtig, das Allergie auslösende Protein genau zu kennen. Denn Allergenquellen wie Küchenschaben oder Kichererbsen enthalten mehrere Gruppen von Allergenen, die unter Verdacht stehen, eine Allergie auszulösen. Die Wissenschaftler des PEI untersuchen, welches dieser Proteine das größte allergische Potenzial hat. Sie isolieren das Allergen und beschreiben seine molekulare Struktur. Je genauer ein Einzelmolekül und seine klinische Relevanz charakterisiert ist, desto größer ist sein Nutzen für die Diagnostik – und für die Forschung.

This is a staple food in India and is also frequently eaten in Germany. Possible allergic cross-reactions are of interest to all the partners: chickpea allergens could, for instance, play a role in allergies to other legumes.
Dr Stephan Scheurer heads the Molecular Allergology research group, which was formed in 2014 from the Recombinant Allergen Therapeutics section of the Allergology division and the Experimental Allergy Models temporary research group led by Dr Masako Toda. The nine members of staff report directly to the Vice President of the PEI, Prof. Stefan Vieths, and carry out research into molecular allergen diagnostics and the pathogenesis and treatment of allergies. Dr Stefan Schülke is developing new strategies for the prevention and treatment of allergies by immunomodulators.

## Molecular allergology: the profiling of an allergen

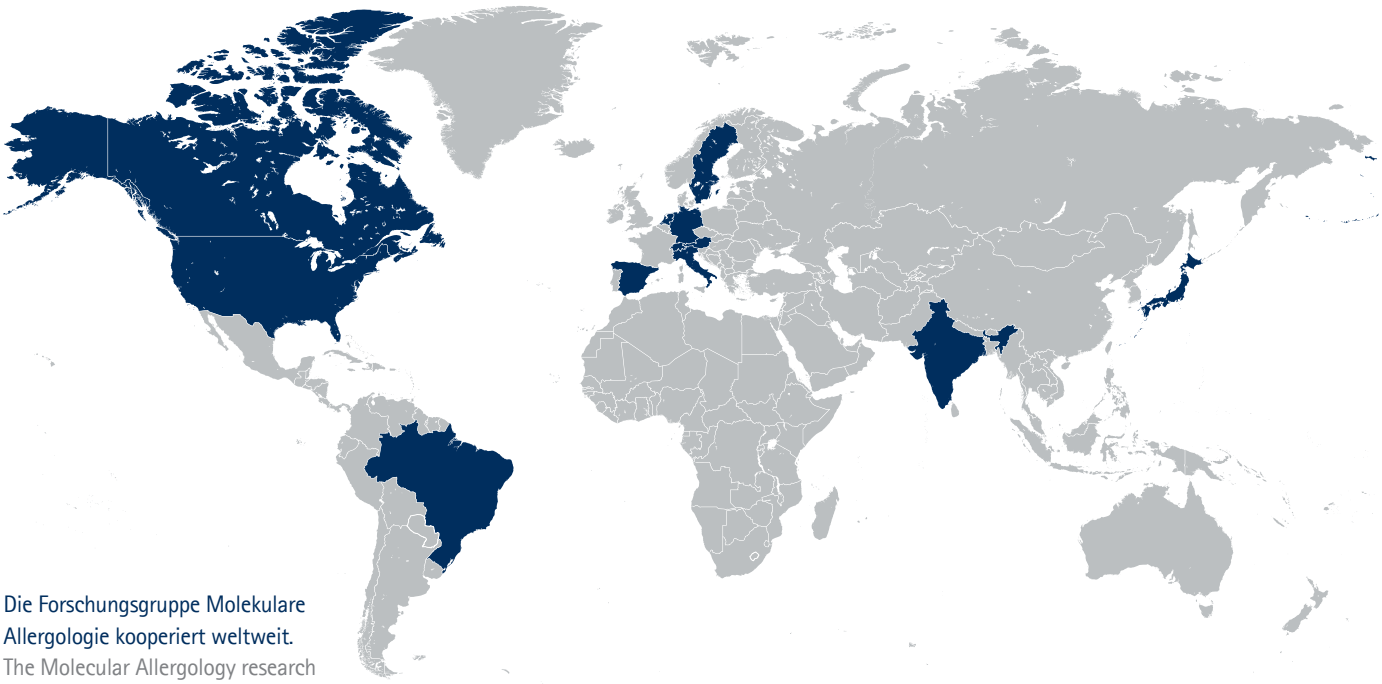
For the differential diagnosis of an allergy, it is important to have a detailed understanding of the allergenic protein. Allergen sources such as cockroaches or chickpeas contain several groups of allergens which are suspected of triggering an allergy. The scientists at the PEI investigate which of these proteins has the greatest allergic potential. They isolate the allergen and describe its molecular structure. The more precisely a single molecule and its clinical relevance can be characterised, the greater is its usefulness for diagnosis – and for research.

## Internationalität erwünscht

Acht Wissenschaftler aus Indien, Kanada, Italien, Portugal und USA forschten jeweils bis zu 15 Monate – insgesamt mehr als 3,5 Jahre – bei den Allergologen. Die Mitarbeiter schätzen die Möglichkeit, im Laboralltag Englisch zu sprechen und unterstützen die Gastwissenschaftler bei Behördengängen und Wohnungssuche. Auch die Verwaltung ist gefordert, denn administrative Vorgänge müssen internationalisiert werden. Wissenschaftliche Veranstaltungen wie das wöchentliche Plenum werden selbstverständlich in Englisch abgehalten. Scheurer und sein Team arbeiteten 2014 in 21 Kooperationen mit Wissenschaftlern aus elf Ländern.
Aus einem Forschungsaufenthalt entwickelt sich oftmals ein lebendiger wissenschaftlicher Austausch. So ist der italienische Wissenschaftler Dr. Gianni Zoccatelli, der ein Jahr am PEI geforscht hat, inzwischen Kooperationspartner. Anuja Kulkarni forscht in Delhi weiter an den Allergenen von Kichererbsen und steht im Austausch mit den deutschen Kollegen.

## Internationalisation is desirable

Eight scientists from India, Canada, Italy, Portugal and the USA each carried out research for up to 15 months – a total of more than 3.5 years – with the PEI allergology experts. The staff members appreciate the opportunity to speak English in everyday laboratory practice and assist the visiting scientists in dealing with the authorities and in looking for somewhere to live. Challenges are also placed on Administration, as administrative procedures must be internationalised. Scientific events, such as the weekly plenary session, are of course conducted in English. In 2014, Dr Scheurer and his team worked on 21 collaborations with scientists from 11 countries. A research visit often develops into a lively scientific exchange. For instance, the Italian scientist Dr Gianni Zoccatelli, who carried out research at the PEI for a year, has now become a cooperation partner. Anuja Kulkarni is continuing her research in Delhi into the allergens of chickpeas and remains in close contact with her German colleagues.



Die Forschungsgruppe Molekulare Allergologie kooperiert weltweit.
The Molecular Allergology research group collaborates worldwide.

www.pei.de/research-groups-vice-president

# // LEUKÄMIE-STAMMZELLEN – FORSCHUNG AN DER WURZEL DES BÖSEN //

## LEUKAEMIA STEM CELLS – RESEARCH INTO THE ROOT OF THE EVIL

Manfred Pusdrowski, Prof. Hansjörg Schild, Thomas Ilka, Dr. Florian Heidel, Prof. Klaus Cichutek, Prof. Johannes Löwer

Privatdozent Dr. med. Florian Heidel erhielt am 15. November 2013 den mit 15.000 Euro dotierten Langener Wissenschaftspreis für seine Verdienste in der translationalen Krebsforschung.

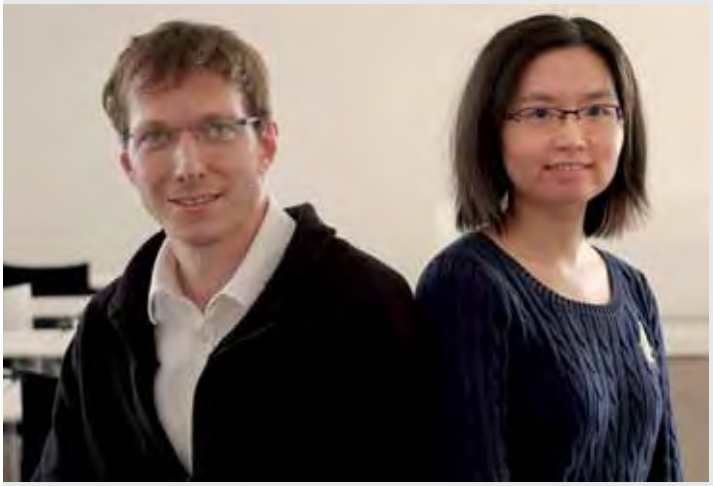
Dr. Heidel von der Klinik für Hämatologie/Onkologie am Universitätsklinikum Magdeburg sucht Angriffspunkte, um Leukämiestammzellen zu zerstören. Diese sind gefürchtet, denn sie können im Knochenmark behandelter Blutkrebspatienten verbleiben – eine Chemotherapie tötet die Leukämiestammzellen nicht vollständig ab. Leukämiestammzellen sind wahrscheinlich dafür verantwortlich, dass bei bestimmten Leukämieformen mehr als die Hälfte der Patienten wenige Jahre nach der Behandlung einen Rückfall erleidet. Im Tierversuch ist es dem Forscher nun gelungen, über die Inaktivierung eines Signalwegs Leukämiestammzellen abzutöten.
„Wir freuen uns, einen Wissenschaftler auszuzeichnen, dessen Arbeit sich an der Schnittstelle zwischen Grundlagenforschung und klinischer Entwicklung befindet und das Potenzial besitzt, die Heilungschancen bestimmter Krebserkrankungen zu verbessern“, so Prof. Klaus Cichutek, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts PEI. Den Preis übergab Staatssekretär Thomas Ilka vom Bundesministerium für Gesundheit. Das PEI, die Stadtwerke Langen GmbH und die Stadt Langen haben den renommierten Langener Wissenschaftspreis 2001 ins Leben gerufen.

**On 15 November 2013, Dr Florian Heidel received the Langen Science Prize, worth €15,000, for his achievements in translational cancer research.**
Dr Heidel, of the Department of Haematology/Oncology at the University Hospital of Magdeburg, is looking for ways of destroying leukaemia stem cells. These are particularly feared because they can remain in the bone marrow of treated leukaemia patients – chemotherapy does not kill the leukaemia stem cells completely. Leukaemia stem cells are probably responsible for the fact that in certain forms of leukaemia more than half of patients will suffer a relapse only a few years after treatment. In animal experiments, Dr Heidel has now succeeded in killing leukaemia stem cells through the inactivation of a signalling pathway.
“We are delighted to honour a scientist whose work is at the interface between basic research and clinical development and which has the potential to improve the prospects of curing certain types of cancer,” said Prof. Klaus Cichutek, President of the Paul-Ehrlich-Institut PEI. The prize was presented by Secretary of State Thomas Ilka from the Federal Ministry of Health. The prestigious Langen Science Prize was launched in 2001 by the PEI, Stadtwerke Langen GmbH and the town of Langen.

>> www.langener-wissenschaftspreis.de

# // LANGENER NACHWUCHSWISSENSCHAFTS-PREIS – ANREIZ FÜR JUNGE FORSCHER //

## THE LANGEN YOUNG SCIENTISTS PRIZE – AN INCENTIVE FOR YOUNG RESEARCHERS



Dr. Tobias Abel und Dr. Qi Zhou Dr Tobias Abel and Dr Qi Zhou

Förderung von Nachwuchsforschung wird am Paul-Ehrlich-Institut PEI groß geschrieben – und Forscherinnen sind ganz vorn dabei.

Gentherapie, Krebstherapie, Arzneimittelsicherheit bei innovativen Arzneimitteln – die Preisträger der Jahre 2013 und 2014 forschen am Puls der Zeit. Platz eins ging 2013 an Dr. Qi Zhou: Sie konnte zeigen, wie bestimmte Zellen des Immunsystems durch Gentransfer so verändert werden können, dass sie gezielt Tumorzellen abtöten – ein neuer Ansatz in der Krebsimmuntherapie. Den zweiten Platz erreichte Dr. Sabrina Weißmüller, deren Ergebnisse zur Aufklärung der Frage beitragen, warum vor einigen Jahren der monoklonale Antikörper TGN1412 – zur Behandlung von Multipler Sklerose und anderen schweren Krankheiten entwickelt – in einer klinischen Studie in Großbritannien zu schwersten Nebenwirkungen bei den Probanden führte. Platz drei ging an Dr. Robert Münch, der Viren so verändert hat, dass diese gezielt Tumorzellen angreifen, ohne die übrigen Zellen im Körper abzutöten.
2014 ging der erste Platz an Dr. Tobias Abel, der zielgerichtete Genfähren entwickelte, welche die besondere Fähigkeit besitzen, therapeutische Gene nur an das gewünschte Ziel – in diesem Fall in Blutgefäßzellen – zu transportieren. Den zweiten Platz teilten sich die jungen Forscherinnen Dr. Elea Conrad und Theresa Resch. Ihnen war es gelungen, eine wichtige Schutzfunktion von Typ-I-Interferonen, besonderen Botenstoffen des Immunsystems, für die Leber nachzuweisen. Der dritte Preis ging an Dr. Katrin Friedrich, die mit ihren Kollegen erstmalig Tumor abtötende Viren für die Krebstherapie erzeugen konnte.
Das PEI und der Verein zur Förderung des Langener Wissenschaftspreises vergeben seit 2012 jedes Jahr den Langener Nachwuchswissenschaftspreis. Die Sparkasse Langen-Seligenstadt finanziert den Preis.

**The Paul-Ehrlich-Institut PEI places great emphasis on promoting research by young scientists – and female researchers are right at the forefront.**
Gene therapy, cancer therapy, the safety of innovative medicinal products – the 2013 and 2014 prize winners are all carrying out cutting-edge modern research. In 2013, first place went to Dr Qi Zhou: she successfully demonstrated how certain cells in the immune system can be modified by gene transfer so that they can specifically kill tumour cells – a new approach in cancer immunotherapy. Second place went to Dr Sabrina Weißmüller, whose findings go some way to explaining why the monoclonal antibody TGN1412 – developed for the treatment of multiple sclerosis and other serious diseases – led to severe adverse reactions in subjects in a clinical study in the UK a few years ago. Third place went to Dr Robert Münch, who modified viruses so that they can specifically attack tumour cells without killing the other cells in the body.
In 2014, first place went to Dr Tobias Abel, who has developed targeted gene vectors which have the specific ability to transport therapeutic genes only to the desired destination – in this case the cells of blood vessels. Second place was shared by the young researchers Dr Elea Conrad and Theresa Resch. They succeeded in demonstrating an important protective function for the liver of type I interferons, special messenger substances in the immune system. Third place went to Dr Katrin Friedrich, who together with her colleagues was able to produce tumour-killing viruses for cancer therapy for the first time.
The Langen Young Scientists Prize has been awarded by the PEI and the Association for the Promotion of the Langen Science Prize every year since 2012. The prize is financed by the Sparkasse Langen-Seligenstadt.

# // NACHRUF: PROF. REINHARD KURTH – PRÄSIDENT UND FORSCHER //

## OBITUARY: PROF. REINHARD KURTH – PRESIDENT OF THE PEI AND RESEARCHER

Am 2. Februar 2014 starb der Virologe und Mediziner Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reinhard Kurth, der das Paul-Ehrlich-Institut PEI von 1986-2001 als Präsident leitete.

Reinhard Kurth formte das heutige Profil des PEI als regulatorische Behörde und Forschungsinstitut. Er war eine charismatische Leitfigur und hatte die Gabe, seine Zuhörer – Entscheidungsträger, Mitarbeiter oder Laien – für die Wissenschaft zu begeistern. Vor seiner Ernennung zum Präsidenten des PEI leitete er seit 1980 die Abteilung Virologie des PEI. Seit seiner Approbation als Arzt 1969 forschte er leidenschaftlich im Bereich der Pathogenese und Immunbiologie von Retroviren wie dem Humanen Immundefizienzvirus HIV.

Der Regulation stellte er die Forschung zur Seite – und begründete damit den internationalen Ruf des PEI.

Von 1996 bis 2008 leitete Kurth das Robert Koch-Institut RKI in Berlin – ab 2002 als dessen Präsident. Zusätzlich war er in den Jahren 2004 bis 2007 Kommissarischer Leiter des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM in Bonn.
Reinhard Kurth erwarb sich in seiner langjährigen Tätigkeit große Verdienste in Wissenschaft und Gesundheitswesen: 2005 erhielt er das Große Verdienstkreuz des Verdienstordens der Bundesrepublik Deutschland. Er war Mitglied zahlreicher wissenschaftlicher Gesellschaften wie der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften seit 1998, der American Philosophical Society 2005 und der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina 2008 und übte eine Vielzahl gutachterlicher und beratender Funktionen aus. 2006 erhielt er die Ehrendoktorwürde der Medizinischen Fakultät der Charité in Berlin.

**The virologist and physician Prof. Reinhard Kurth, who led the Paul-Ehrlich-Institut PEI as its President from 1986 to 2001, passed away on 2 February 2014.**
Reinhard Kurth shaped the current profile of the PEI as a regulatory agency and research institute. He was a charismatic figurehead who had the ability to inspire his audience – decision makers, colleagues or members of the public – with an enthusiasm for science. Prior to his appointment as President of the PEI, he had been Head of the PEI's Virology division since 1980. After receiving his licence to practise medicine in 1969, he became a passionate researcher into the pathogenesis and immunobiology of retroviruses, such as the human immunodeficiency virus HIV.

He combined regulation with research – and thus laid the foundations for the PEI's international reputation.

Between 1996 and 2008 Kurth headed the Robert Koch-Institut RKI in Berlin – as its President from 2002. In addition, from 2004 to 2007 he was also the Acting Head of the Federal Institute for Drugs and Medical Devices BfArM in Bonn.
During his long career, Reinhard Kurth received various major awards and distinctions in science and healthcare: in 2005 he was awarded the Grand Cross of the Order of Merit of the Federal Republic of Germany. He was a member of numerous learned societies, such as the Berlin-Brandenburg Academy of Sciences and Humanities since 1998, the American Philosophical Society since 2005 and the German Academy of Sciences Leopoldina since 2008, and performed a wide variety of expert and advisory functions. In 2006 he received an honorary doctorate from the Medical Faculty of the Charité University Hospital in Berlin.

# // NACHRUF: KLAUS DERTINGER – KOOPERATION UND RESPEKT //

## OBITUARY: KLAUS DERTINGER – COOPERATION AND RESPECT

Am 25. Februar 2013 verstarb Klaus Dertinger, seit 2004 Vorsitzender des Personalrats des Paul-Ehrlich-Instituts PEI.

Seine Arbeit war geprägt von dem Wunsch, die Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des PEI optimal dabei zu unterstützen, das Maximum für sich und das Institut zu erreichen. Dabei verlor er nicht die Interessen der Hausleitung aus dem Auge. Klaus Dertinger genoss bei Kollegen jeder Hierarchiestufe ein hohes Ansehen. Er lebte als Personalrat seinen Grundsatz, nach dem jeder Mitarbeiter für das Haus einen ganz besonderen Wert hat. Dafür setzte er sich stets ein. Kooperation und Respekt waren der Schlüssel für seine erfolgreiche Arbeit. Vor seiner Zeit am PEI leitete Dertinger als gelernter Koch ein Restaurant in Portugal. Nach einer schweren Erkrankung begann er 1989 am PEI eine beeindruckende zweite Karriere, die vom Boten zum Personalratsvorsitzenden führte. Von 1990 bis 2004 arbeitete er im Referat Bau, Betrieb. 2002 bestand er die Prüfung zum Verwaltungsfachwirt. Wie selbstverständlich stellte er seine Koch- und Organisationskünste in den Dienst des PEI und sorgte bei Tagen der offenen Tür und Weihnachtsfeiern für eine professionelle Bewirtung.

Klaus Dertinger wurde nur 61 Jahre alt. Sein Wesen und sein Wirken waren außergewöhnlich. Seine Kollegen am PEI denken gern an ihn zurück – er war ein besonderer Mensch.

**Klaus Dertinger, who since 2004 had been the Chairman of the Staff Representatives Council at the Paul-Ehrlich-Institut PEI, passed away on 25 February 2013.**
His work was characterised by a desire to help the PEI's employees achieve the best for themselves and for the Institute. At the same time, he did not lose sight of the interests of the Institute's management.
Klaus Dertinger was highly respected among colleagues at every level. As Chairman of the Staff Representatives Council, he worked according to the principle that each employee has a unique and special value for the Institute – a principle of which he was a constant advocate. Cooperation and respect were the keys to his successful work.
Prior to his time at the PEI, Dertinger, who was a qualified chef, ran a restaurant in Portugal. After a serious illness, he set out in 1989 on an impressive second career at the PEI, starting as a messenger and ultimately becoming the Chairman of the Staff Representatives Council. From 1990 to 2004 he worked in the Technical Services unit. In 2002 he passed the examination to become a business administrator. Naturally enough, he put his cooking and organisational skills to good use within the PEI and provided professional catering for open days and Christmas parties.

Klaus Dertinger was only 61 years old. He was exceptional in terms of both his character and his work. His colleagues at the PEI remember him with great fondness – he was a very special person.

DIC III

# // FORSCHUNG AM PEI //

## RESEARCH AT THE PEI

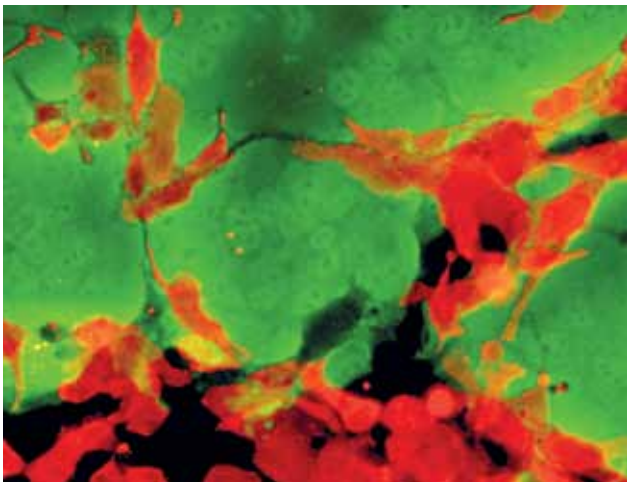
# // ERSTMALS ONKOLYTISCHE VIREN ZUM ANGRIFF AUF KREBSSTAMMZELLEN ERZEUGT //

## ONCOLYTIC VIRUSES FOR TARGETED ATTACK ON CANCER STEM CELLS CREATED FOR THE FIRST TIME

Forschern des Paul-Ehrlich-Instituts ist es gelungen, onkolytisch wirksame Viren zu erzeugen, die das Potenzial haben, gezielt bestimmte Krebsstammzellen zu infizieren und abzutöten.

Tumoren bestehen in der Regel nicht aus einer homogenen Zellpopulation, bei der alle Zellen gleich empfindlich auf verschiedenste Therapien ansprechen. Es wird vermutet, dass viele Tumortypen Krebsstammzellen enthalten. Diese sprechen auf Chemo- und Strahlentherapie in der Regel schlecht an und werden für die Entstehung von Metastasen verantwortlich gemacht. Intensiv wird daher nach Möglichkeiten gesucht, diese auch als tumorinitiierende Zellen bezeichneten Zellen zu identifizieren und zu eliminieren.
Das Zelloberflächenprotein CD133 wird als ein charakteristischer Marker solcher Krebsstammzellen diskutiert. Forscher um Prof. Christian Buchholz, Leiter der Arbeitsgruppe Molekulare Biotechnologie und Gentherapie des Präsidenten des Paul-Ehrlich-Instituts PEI, haben ein abgeschwächtes und dadurch ungefährliches Masernimpfvirus für den gezielten Angriff auf die Krebsstammzellen modifiziert: Sie veränderten es so, dass es das Oberflächenprotein CD133 als Rezeptor für das Eindringen in die Zelle benötigt. Die Forscher konnten nachweisen, dass das veränderte Virus in Zellgemischen tatsächlich nur Zellen mit diesem Oberflächenprotein infiziert.

**Researchers at the Paul-Ehrlich-Institut have succeeded in creating effective oncolytic viruses which have the potential to infect and kill specific cancer stem cells in a targeted manner.**
In general, tumours do not consist of a homogeneous cell population in which all the cells respond with equal sensitivity to a wide variety of therapies. It is believed that many types of tumour contain cancer stem cells. As a rule, these respond poorly to chemotherapy and radiotherapy and are thought to be responsible for the formation of metastases. Scientists have therefore stepped up their efforts to find ways of identifying and eliminating these tumour-initiating cells.
The cell surface protein CD133 is being discussed as a characteristic marker for such cancer stem cells. Researchers led by Prof. Christian Buchholz, the head of the PEI President's Molecular Biotechnology and Gene Therapy Research Group, modified an attenuated and thus innocuous measles vaccine virus for a targeted attack on cancer stem cells. They altered it in such a way that it requires the surface protein CD133 as a receptor for penetration into the cell. The researchers were able



CD133-positive Tumorzellen (grün) und benachbarte CD-133-negative Zellen (rot)
CD133-positive tumour cells (green) and adjacent CD133-negative cells (red)

## Modifizierte Masernviren wirksam gegen Tumore

In Zusammenarbeit mit Forschern der Universität Heidelberg und des Deutschen Krebsforschungszentrums DKFZ untersuchten die PEI-Forscher die antitumorale Wirksamkeit ihres zielgerichteten Virus. Dafür setzten sie Mausmodelle für die humanen Tumortypen Gliom, Kolonkarzinom und Leberkrebs ein. In allen untersuchten Tiermodellen zeigte das modifizierte Virus eine ausgeprägte antitumorale Aktivität – das Tumorwachstum wurde reduziert oder sogar komplett unterdrückt. Die Forscher verglichen die Wirksamkeit ihres modifizierten onkolytischen Masernvirus mit der Wirksamkeit eines onkolytischen Masernvirus, das derzeit in klinischen Studien untersucht wird und keine Spezifität für Subtypen von Tumorzellen aufweist. Dabei erwies sich das CD133-spezifische Virus als mindestens ebenso gut wirksam gegen die Tumoren wie das Standardvirus. Im Fall des Tiermodells mit Leberkrebs war es sogar deutlich überlegen und führte zu einer vollständigen Rückbildung des Tumors. Ein Vorteil dieser onkolytischen Viren in der Krebstherapie könnte ihr Verstärkermechanismus sein: Die infizierte Zelle produziert neue Viruspartikel, die sich bei der Lyse der Zelle weiter ausbreiten und weitere Tumorzellen aufspüren können.
Damit eine solche Therapie Aussicht auf Erfolg hat, darf sie sich nicht gegen gesunde Zellen richten. Aber werden mit dem Angriff auf CD133-positive Zellen tatsächlich nur Krebszellen adressiert? Denn nicht nur Krebsstammzellen tragen den Oberflächenmarker CD133, sondern auch blutzellbildende *hämatopoetische* Stammzellen. Dennoch wurden diese von den onkolytischen Masernviren nicht attackiert. Der Grund hierfür: Diese Zellen besitzen eine angeborene Immunität gegenüber den Masernviren, während in vielen Tumorzelltypen diese Immunität defekt ist.

to prove that in mixed cell populations the modified virus actually only infects cells with this surface protein.

## Modified measles virus effective against tumours

In collaboration with researchers from Heidelberg University and the German Cancer Research Centre DKFZ, the PEI scientists investigated the anti-tumoural efficacy of their targeted virus using mouse models of the human tumour types glioma, colon carcinoma and liver cancer. The modified virus displayed a pronounced anti-tumoural activity in all the animal models tested – tumour growth was reduced or even completely suppressed. The researchers compared the efficacy of their modified oncolytic measles virus with that of an oncolytic measles virus that is currently being assessed in clinical trials and which does not display any specificity for subtypes of tumour cells. This showed that the CD133-specific virus was at least as effective against tumours as the standard virus. In fact, in the animal model of liver cancer its anti-tumoural activity was clearly superior and led to complete tumour remission. One potential advantage of these oncolytic viruses in cancer therapy is their amplification mechanism. The infected cells produce progeny virus particles which are released upon cell lysis and are able to detect other tumour cells.
For this type of therapy to have any prospect of success, it must not target healthy cells. But does the CD133-specific virus really only attack cancer cells? After all, it is not just cancer stem cells that have the surface marker CD133, but also haematopoietic stem cells. These cells, however, were not attacked by the oncolytic measles virus. The reason for this is that these cells have an innate immunity to the measles virus, while in many types of tumour cell this immunity is defective.

## Literatur Literature

Bach P, Abel T, Hoffmann C, Gal Z, Braun G, Völker I, Ball CR, Johnston ICD, Lauer UM, Herold-Mende C, Mühlebach MD, Glimm H, Buchholz CJ (2013): *Specific elimination of CD133+ tumor cells with targeted oncolytic measles virus.* Cancer Res 73: 1-10.

**>> www.pei.de/pm2013**
**>> www.pei.de/press-releases**

# // MAUSHAUS – ZUCHTSTATION FÜR BESONDERE TIERE //

## THE MOUSE FACILITY – A BREEDING STATION FOR SPECIAL ANIMALS

Das Maushaus ist eine langfristige Investition zur Stärkung der pharmakologischen und biomedizinischen Forschung und der Arzneimittelprüfung des PEI.

Wissenschaftler schalten im Erbmaterial von Mäusen Gene gezielt ein oder aus, um deren Funktion zu erforschen. Diese Knock-out-, Knock-in- oder auch transgene Mäuse sind wichtige Modelle, um beispielsweise neue Methoden zur Behandlung von Erbkrankheiten zu entwickeln. Humanisierte Mäuse, die zusätzlich mit Komponenten des menschlichen Immunsystems ausgestattet sind, eignen sich zur Erforschung von Krankheiten wie Leukämien oder HIV.
Seit 2012 werden im Maushaus solche Tiere speziell für die Forschung von PEI-Wissenschaftlern gezüchtet – kosteneffektiv und flexibel. Dr. Jörg Kirberg hat die Zuchtstation aufgebaut. Sie umfasst sieben Räume mit 1.500 Käfigen für rund 2.000 bis 4.000 Tiere mit dazugehöriger Infrastruktur wie Personenschleusen und Laboren. Kirberg ist Grundlagenforscher und kennt die Bedürfnisse der Kollegen aus eigener Erfahrung. Fast alle Abteilungen nutzen das Angebot des Maushauses. Denn zur Untersuchung der pharmakologischen Eigenschaften biomedizinscher Arzneimittel und der Erforschung physiologischer Mechanismen zur Prävention und Behandlung von Krankheiten, sind solche Mausmodelle unerlässlich.

**The mouse facility is a long-term investment to strengthen the PEI's pharmacological and biomedical research and its testing of medicinal products.**
Scientists can switch specific genes in the genome of mice on or off in order to investigate their function. These knock-out/knock-in or transgenic mice are important models to develop new methods for treating hereditary diseases, for example. Humanised mice, which received components of the human immune system, are suitable for research into diseases such as leukaemia or HIV.
Since 2012, these animals have been bred – cost-effectively and flexibly – in the mouse facility, specifically for the research carried out by PEI scientists. This breeding station was set up by Dr Jörg Kirberg. It includes seven rooms with 1,500 cages for approximately 2,000 - 4,000 animals, together with the associated infrastructure such as personnel entryways and laboratories. Dr Kirberg is a researcher and thus knows by experience what his colleagues need. Almost all the divisions use the services provided by the mouse facility, since these mouse models are essential for investigating the pharmacological properties of biological medicinal

## Hygiene ist oberstes Gebot

Die vielfach immundefizienten Tiere müssen frei von Keimen bleiben, um nicht zu erkranken – und damit unerwünschte Erreger nicht die Forschungsergebnisse verfälschen. In sogenannten Isolatoren werden Mäuse unter gnotobiotischen Bedingungen gehalten – vollkommen frei von Keimen oder nur mit zugelassenen Erregern. Luft, Wasser und Futter sind steril. Bis zu 50 Mauskäfige passen in einen Isolator, an dem Handschuhe mit Ärmel integriert sind. Die Tierpfleger versorgen die Mäuse, ohne in direkten Kontakt zu kommen. Das PEI erhält die Mäuse meist von Universitäten. Damit sie den Hygieneansprüchen des PEI genügen, müssen sie „saniert“ werden. Ihre Jungen werden per Kaiserschnitt geboren – zu diesem Zeitpunkt sind sie noch frei von Keimen – und von „sauberen“ Ammenmüttern aus den Isolatoren großgezogen. Dann wird der jeweilige Maustyp vermehrt, bis genügend Tiere für die geplanten Versuche vorhanden sind. Rund 100 verschiedene Stämme werden im Maushaus gezüchtet – eine große Varianz.

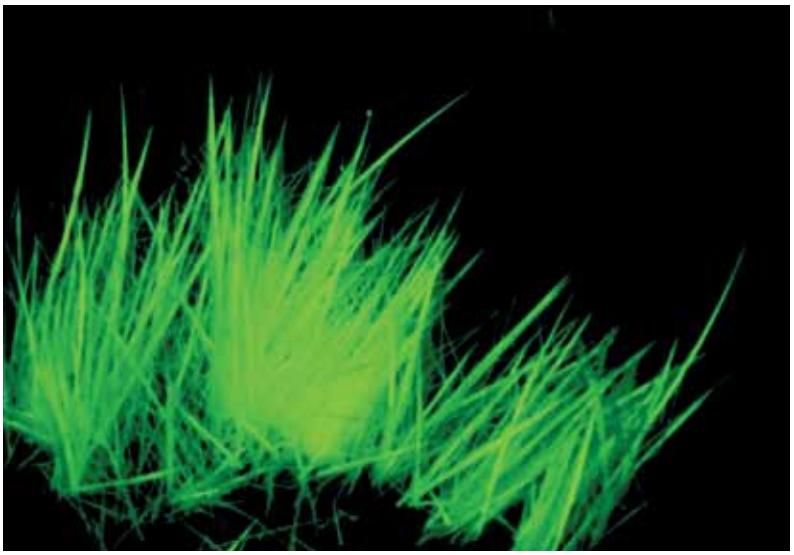
products and for researching into physiological mechanisms for the prevention and treatment of diseases.

## Hygiene is the top priority

Many of the animals are immunodeficient and thus must remain free of pathogenic germs to ensure that they do not fall ill spontaneously and to prevent pathogens from distorting the research results. To this end, some mice are kept under “gnotobiotic” conditions – completely free of germs or only with permitted ones – in so-called isolators. Air, water and animal feed are sterile. Up to 50 mouse cages fit into an isolator, which is equipped with integrated gloves with sleeves. The animal caretakers can look after the mice without coming into direct contact with them.
The PEI obtains most mice strains from universities. To make sure they comply with the PEI’s hygiene standards, they must be “sanitised”. Their young are derived by caesarean section – at this point they are still free of germs – and raised by “clean” foster mothers bred within isolators. The relevant mouse strain is then bred until enough animals are available for the planned experiments. Around 100 different strains are bred in the mouse facility – a large variety.

# // SLEEPING BEAUTY – DORNRÖSCHEN FÜR GENTRANSFER //

## SLEEPING BEAUTY – TRANSPOSONS FOR GENE TRANSFER



Mit einem Griff in die Vergangenheit auf dem Weg in die Zukunft: Neue Methode des Gentransfers schafft Spielräume für die Übertragung von Genen.

Fluoreszierendes Fell einer Maus nach Sleeping-Beauty-Transfer eines Fluoreszenzfarbstoffs.
Fluorescent coat of a mouse following Sleeping Beauty gene transfer of a fluorescent marker gene.

Bei der Übertragung von Genen einer Tierart beziehungsweise Spezies in die Keimbahn anderer entstehen transgene Organismen. Mit transgenen Tieren werden angeborene und erworbene Krankheiten erforscht, sie dienen der pharmazeutischen Forschung und sie können menschliche Proteine als Arzneistoffe bilden. Eines Tages könnten transgene Tiere vielleicht sogar dem menschlichen Organersatz dienen. Wissenschaftler um Dr. Zoltán Ivics, Leiter der Abteilung Medizinische Biotechnologie, entwickelten in einer internationalen Forschungskooperation ein Verfahren, mit dem dauerhaft Gene in die Keimbahn von Mäusen, Ratten, Kaninchen und Schweinen eingeführt werden können. Dazu benutzen sie ein springendes Gen – ein Transposon –, das seine Position im Genom verändern kann. *Sleeping Beauty* ist ein künstlicher Genvektor, der von mehr als zehn Millionen Jahre alten Transposons abgeleitet und in Anlehnung an Grimms Dornröschen *Sleeping Beauty* genannt und „zum Leben erweckt“ wurde. *Sleeping Beauty* erlaubt den Transfer größerer Transgeneinheiten als bisher und ist effizienter und weniger toxisch als bisherige Gentransfer-Vehikel.

**Reaching back into the past to create the future: new gene transfer method creates opportunities for the introduction of genes**

Transferring genes from one species into the germline of another gives rise to transgenic organisms. Transgenic animals can be used to study congenital and acquired diseases, for pharmaceutical research and to produce human proteins as medicinal products. One day, transgenic animals might even perhaps be used to provide replacement of human organs. As part of an international research collaboration, scientists led by Dr Zoltán Ivics, head of the Medical Biotechnology division, have developed a procedure for permanently transferring genes into the germline of mice, rats, rabbits and pigs. To do this, they use a jumping gene – a transposon – which can change its position in the genome. *Sleeping Beauty* is a synthetic gene vector derived from transposons that are more than 10 million years old; it was “awakened” from its long sleep, for which reason it was named after the fairy tale by the Brothers Grimm. *Sleeping Beauty* makes it possible to transfer larger transgene units than before, and is more efficient and less toxic than previous gene transfer vehicles.

### Literatur Literature


Ivics Z et al. (2014): *Germline transgenesis in pigs by cytoplasmic microinjection of Sleeping Beauty transposons.* Nat Protoc 9(4):810-27.

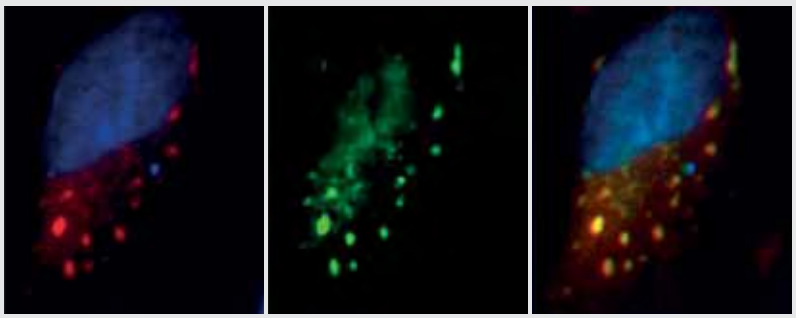
Ivics Z et al. (2014): *Germline transgenesis in rabbits by pronuclear microinjection of Sleeping Beauty transposons.* Nat Protoc 9(4):794-809.

Ivics Z et al. (2014): *Germline transgenesis in rodents by pronuclear microinjection of Sleeping Beauty transposons.* Nat Protoc 9(4):773-93.


**>> www.pei.de/pm2014**
**>> www.pei.de/press-releases**

# // WAFFE MENSCHLICHER ZELLEN GEGEN SPRINGENDE GENE GEFUNDEN //

## HUMAN CELLS' WEAPON AGAINST JUMPING GENES FOUND



Menschliche Zelle mit APOBEC3C-Proteinen (grün) bindet Retrotransposon-Proteine (rot) für intrazelluläre Abwehr.
Human cell with APOBEC3C proteins (green) binding to retrotransposon proteins (red) for intracellular defence.

Jede Zelle hat sie, doch meist werden sie in Schach gehalten: springende Gene, die sich im Genom ausbreiten und so das Genom schädigen können. PEI-Forscher haben einen bisher unbekannten Schutzmechanismus entdeckt.

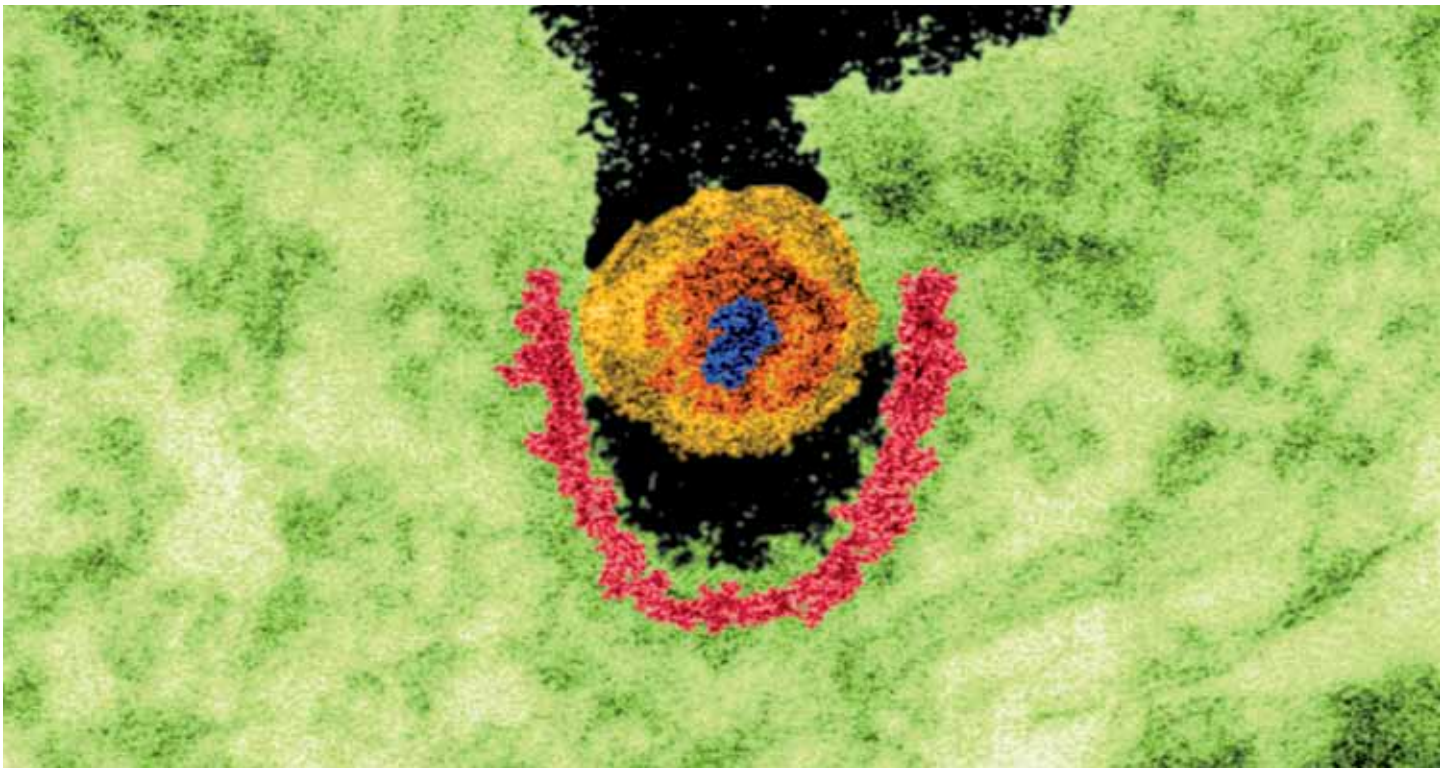
Eine Gruppe genetischer Elemente kann sich über einen Copy-und-paste-Mechanismus vervielfältigen und sich so über das gesamte menschliche Genom verteilen. Diese sogenannten Retrotransposons, auch als springenden Gene bezeichnet, sorgen im günstigen Fall für genetische Veränderungen, die einen evolutionären Vorteil darstellen. Sie können aber auch genetische Erkrankungen verursachen oder an der Entstehung von Tumoren beteiligt sein. Menschliche Zellen geben sich jedoch nicht kampflos geschlagen, sondern blockieren über unterschiedliche intrazelluläre Verteidigungsmechanismen die Mobilisierung dieser körpereigenen, Mutationen verursachenden Elemente. Nur wenige dieser Schutzmechanismen sind bisher vollständig aufgeklärt. Forschern um Prof. Gerald Schumann im Fachgebiet Tissue Engineering, Somatische Zelltherapeutika der Abteilung Medizinische Biotechnologie ist es gelungen, einen bisher unbekannten Schutzmechanismus aufzuklären. Im Mittelpunkt steht hierbei ein Mitglied der sogenannten APOBEC3-Proteinfamilie, die den Menschen auch vor der Ausbreitung pathogener Viren schützt. Möglicherweise könnte dieser Mechanismus genutzt werden, um über eine gezielte Aktivierung – Überexpression – von APOBEC3C therapeutisch relevante Zellen vor der unkontrollierten und schädigenden Aktivität springender Gene zu schützen.

**Every cell has them, but usually they are kept in check: jumping genes that proliferate in and can damage the genome. PEI researchers have discovered a previously unknown protective mechanism.**
A group of genetic elements can use a copy & paste mechanism to multiply themselves and thus spread throughout the entire human genome. In favourable scenarios, these "retrotransposons", also called jumping genes, bring about genetic changes that represent an evolutionary advantage. They can, however, also cause genetic disorders or be involved in the development of tumours. Human cells do not take this lying down, but block the mobilisation of these endogenous mutagenic elements by means of various intracellular defence mechanisms. Only a small number of these protective mechanisms have so far been fully understood. A research team headed by Prof. Gerald Schumann in the Tissue Engineering, Somatic Cell Therapeutics section of the Medical Biotechnology division has succeeded in elucidating a previously unknown protective mechanism. A central role in this is played by a member of the "APOBEC3 protein family", which also protects humans from the proliferation of pathogenic viruses. It is possible that this mechanism could be used, by means of a targeted activation – overexpression – of APOBEC3C, to protect therapeutically relevant cells from the uncontrolled and damaging activities of jumping genes.

### Literatur Literature

Horn AV, Klawitter S, Held U, Berger A, Vasudevan AA, Bock A, Hofmann H, Hanschmann KM, Trösemeier JH, Flory E, Jabulowsky RA, Han J, Löwer J, Löwer R, Münk C, Schumann GG (2014): *Human LINE-1 restriction by APOBEC3C is deaminase independent and mediated by an ORF1p interaction that affects LINE reverse transcriptase activity.* Nucleic Acids Res 42: 396-416.

**>> www.pei.de/pm2013**
**>> www.pei.de/press-releases**



# // XENOTRANSPLANTATION – ORGANE VON TIEREN //

## XENOTRANSPLANTATION – ORGANS FROM ANIMALS

Entwarnung – keine Vermehrung endogener Retroviren des Schweins in menschlichen Zellen.

Nicht erst seit dem Transplantationsskandal im Jahr 2013 sind menschliche Organe für die Transplantation knapp und Patienten müssen häufig lange auf ein geeignetes Organ warten. Die Transplantation tierischer Zellen, Gewebe oder Organe auf den Menschen *Xenotransplantation* könnte eines Tages das Problem des Organmangels lösen. Das Schwein wird schon lange als möglicher Organspender erforscht und erste klinische Studien mit insulinproduzierenden Zellen des Schweins bei Patienten mit Typ-1-Diabetes laufen bereits. Auch die Transplantation ganzer tierischer Organe wie Herz und Niere vom Schwein ist mittelfristig denkbar und wird intensiv erforscht. Bei der Transplantation von tierischen Organen auf den Menschen besteht jedoch die Gefahr, dass sogenannte endogene Retroviren, die im Genom der Schweine, die als Spendertiere dienen könnten, verankert sind, als vermehrungsfähige Viruspartikel übertragen werden und Infektionen hervorrufen. So sind die bei Schweinen vorkommenden porzinen endogenen Retroviren – kurz PERV – eng verwandt mit Retroviren, die zum Beispiel bei Mäusen oder Gibbonaffen Leukämien auslösen können. Könnten PERV nach Übertragung auf den Menschen diese Krankheiten auslösen? Diese Frage war lange unbeantwortet.

**All-clear sounded – no replication of porcine endogenous retroviruses in human cells.**
Human organs for transplantation were scarce even before the transplantation scandal of 2013, and patients often face long waits before receiving a suitable organ. The transplantation of animal cells, tissue or organs to humans *xenotransplantation* could one day solve the problem of the shortage of organs. Pigs have long been the subject of research as potential organ donors, and the first clinical trials using insulin-producing porcine cells in patients with type-1 diabetes are already underway. The transplantation of whole animal organs, such as pigs' hearts or kidneys, is also conceivable in the medium-term and is being intensively studied. With the transplantation of animal organs to humans there is, however, the risk that endogenous retroviruses, which form an integral part of the genome of the pigs being used as the donor animals, could be transmitted as replication-competent virus particles and might cause infections. The porcine endogenous retroviruses – PERV – present in pigs are closely related to retroviruses which can, for example, cause leukaemia in mice or gibbons. Could PERV cause these diseases after transmission to humans? This question has long remained unanswered.

Endogenes Retrovirus des Schweins.
Porcine endogenous retrovirus.

„Unsere Experimente mit den besten Screeningmethoden ergaben keine Hinweise darauf, dass bei einer Xenotransplantation ein hohes Infektionsrisiko von PERV auf menschliche Blutzellen ausgeht."
"Our experiments with the best screening methods currently available gave no indication that there would be a high risk of human blood cells becoming infected by PERV in the event of a xenotransplantation."
**Prof. Ralf R. Tönjes,** Leiter des Fachgebiets Avitale Gewebezubereitungen, Xenogene Zelltherapeutika der Abteilung Medizinische Biotechnologie Head of the Non-vital Tissue Preparations, Xenogeneic Cell Therapeutics section of the Medical Biotechnology division

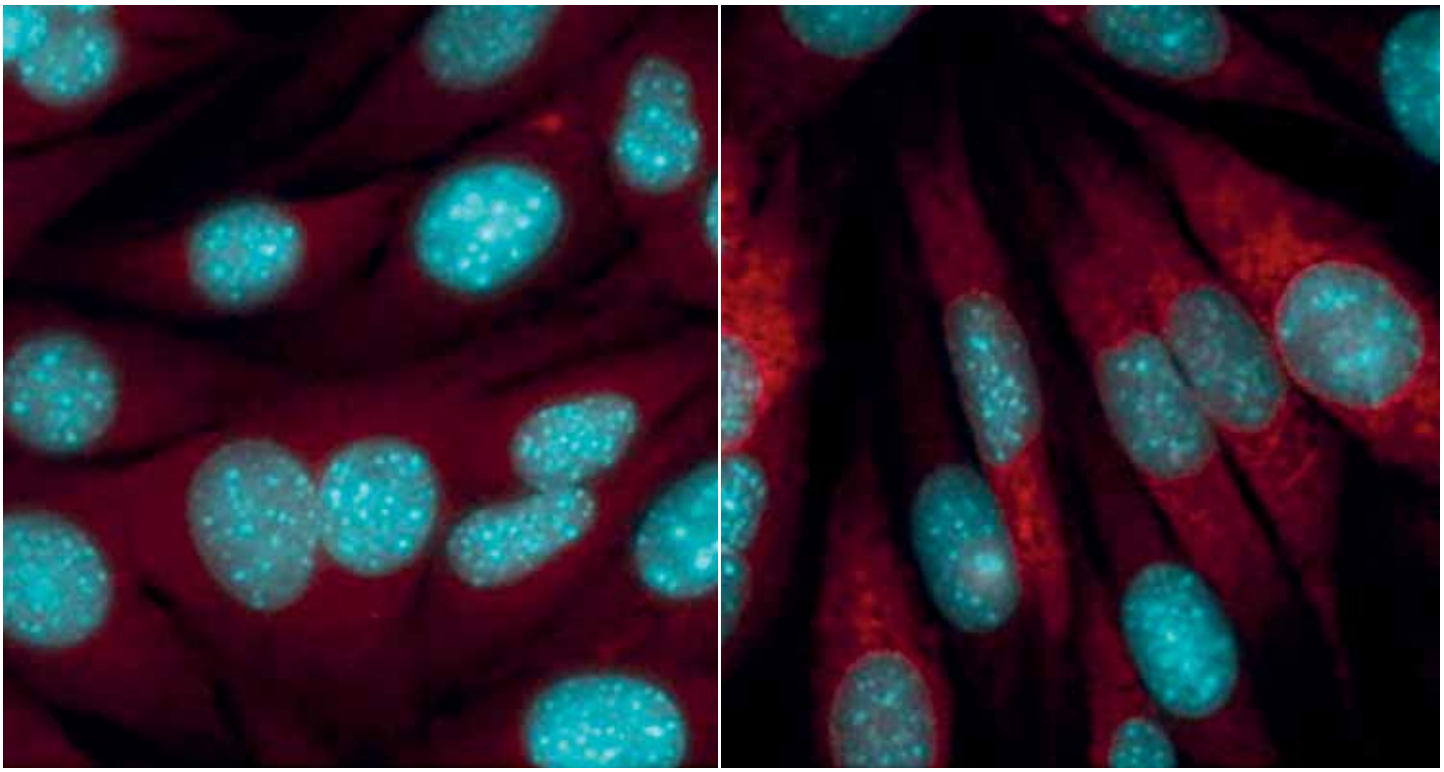
Forscher um Prof. Ralf R. Tönjes konnten mit eigener experimenteller Forschung nachweisen, dass endogene Retroviren des Schweins PERV zwar unter bestimmten Umständen in menschliche Lymphozyten eindringen, sich dort aber nicht vermehren können. In Verbindung mit Screeningmethoden, die den Nachweis erbringen müssen, dass kein funktionstüchtiges PERV im Spendergewebe oder -organ vorliegt, könnte das Risiko einer Übertragung von PERV durch das Xenotransplantat reduziert werden.
Sollte es dennoch zu einer PERV-Übertragung auf den menschlichen Empfänger kommen, so ist zu erwarten, dass zelluläre Schutzmechanismen menschlicher Blutzellen gegen PERV aktiv werden. Diese könnten die Viren in den unterschiedlichen Phasen ihres Vermehrungszyklus hemmen.

The research team led by Prof. Ralf R. Tönjes has now been able to demonstrate with its own experimental research that while under certain conditions porcine endogenous retroviruses PERV can indeed penetrate human lymphocytes, they cannot replicate there. The risk of transmission of PERV by the xenograft could be reduced in conjunction with screening methods designed to prove that no functional PERV are present in the donor tissue or organ.
If PERV should nonetheless be transmitted to the human recipient, it is to be expected that cellular protective mechanisms of human blood cells against PERV would become active. These could inhibit the viruses in the various phases of their replication cycle.

## Literatur Literature

Rodrigues Costa M, Fischer N, Gulich B, Tönjes RR (2014): *Comparison of porcine endogenous retroviruses infectious potential in supernatants of producer cells and in cocultures.* Xenotransplantation 21: 162-173.

**>> www.pei.de/pm2014**
**>> www.pei.de/press-releases**



# // RELIKTE AUS GRAUER VORZEIT FÜR DEN ANGRIFF AUF KREBS //

## RELICS FROM PREHISTORIC TIMES OFFER A WAY TO ATTACK CANCER

Forschern des Paul-Ehrlich-Instituts ist es gelungen, eine Besonderheit von Krebszellen für einen gezielten immunologischen Angriff zu nutzen: Krebszellen produzieren Proteine von bestimmten Retroviren, gegen die Impfstoffe gerichtet werden könnten.

Die Genome humaner endogener Retroviren HERV sind vor langer Zeit in die menschliche Keimbahn geraten und werden von Generation zu Generation weitergegeben. Das menschliche Genom enthält mehrere Tausend endogene Retrovirusgenome. In der Regel verhalten sich die Gene der HERV-Genome stumm, werden also nicht in Proteine übersetzt. Bei verschiedenen Krebserkrankungen kommt es jedoch in den Tumorzellen verstärkt zur Expression der Gene bestimmter Retroviren HERV-K und damit zur Bildung ihrer Proteine, darunter das HERV-K-Hüllprotein-Gen.
Wissenschaftler um Prof. Barbara Schnierle, Leiterin des Fachgebiets AIDS, Neue und neuartige Erreger der Abteilung Virologie, haben eine Mäuse-Nierenkrebszelllinie Renca genetisch so verändert, dass die Zellen das (menschliche) HERV-K-Hüllprotein bilden und so die Situation bei HERV-positiven menschlichen Krebszellen nachgebildet wird. Mäuse, denen diese Zellen intravenös appliziert wurden, entwickelten erwartungsgemäß nach kurzer Zeit Lungenmetastasen.
Zur „Impfung“ gegen diese Tumoren nutzten die Forscher ein

**Researchers at the Paul-Ehrlich-Institut have succeeded in using a peculiarity of cancer cells for a targeted immunological attack: cancer cells produce proteins of specific retroviruses, against which vaccines could be directed.**
The genomes of human endogenous retroviruses HERV entered the human germ line millions of years ago and have been passed on from generation to generation. The human genome contains several thousand such endogenous retrovirus genomes. In general, the genes of the HERV genomes are silent, i.e. they are not translated into proteins. In various types of cancer, however, there is enhanced expression of the genes of certain retroviruses HERV-K in the tumour cells, with subsequent formation of their proteins, including the HERV-K envelope protein gene.
Scientists led by Prof. Barbara Schnierle, head of the AIDS, New and Emerging Pathogens section of the Virology division, genetically altered a murine renal cancer cell line Renca in such a way that the cells produced the human HERV-K envelope protein in order to simulate the situation

Zellen der Mäuse-Nierenkrebszelllinie Renca ohne (links) und mit (rechts) HERV-K-Hüllprotein-Produktion (in rot).
Cells (red) of the murine renal cancer cell line Renca without (left) and with (right) HERV-K envelope protein production.

„Unsere Befunde zeigen erstmalig, dass das HERV-K-Hüllprotein ein nützlicher Angriffspunkt für eine Tumorimpfstoffentwicklung ist und neue Optionen für die Behandlung verschiedener Krebserkrankungen bietet."
"Our findings have shown for the first time that the HERV-K envelope protein could be a useful target for the development of a tumour vaccine, and may offer new options for the treatment of various types of cancer."

**Prof. Barbara Schnierle,** Leiterin des Fachgebiets AIDS, Neue und neuartige Erreger der Abteilung Virologie
Head of the Molecular Biotechnology and Gene Therapy section of the Virology division

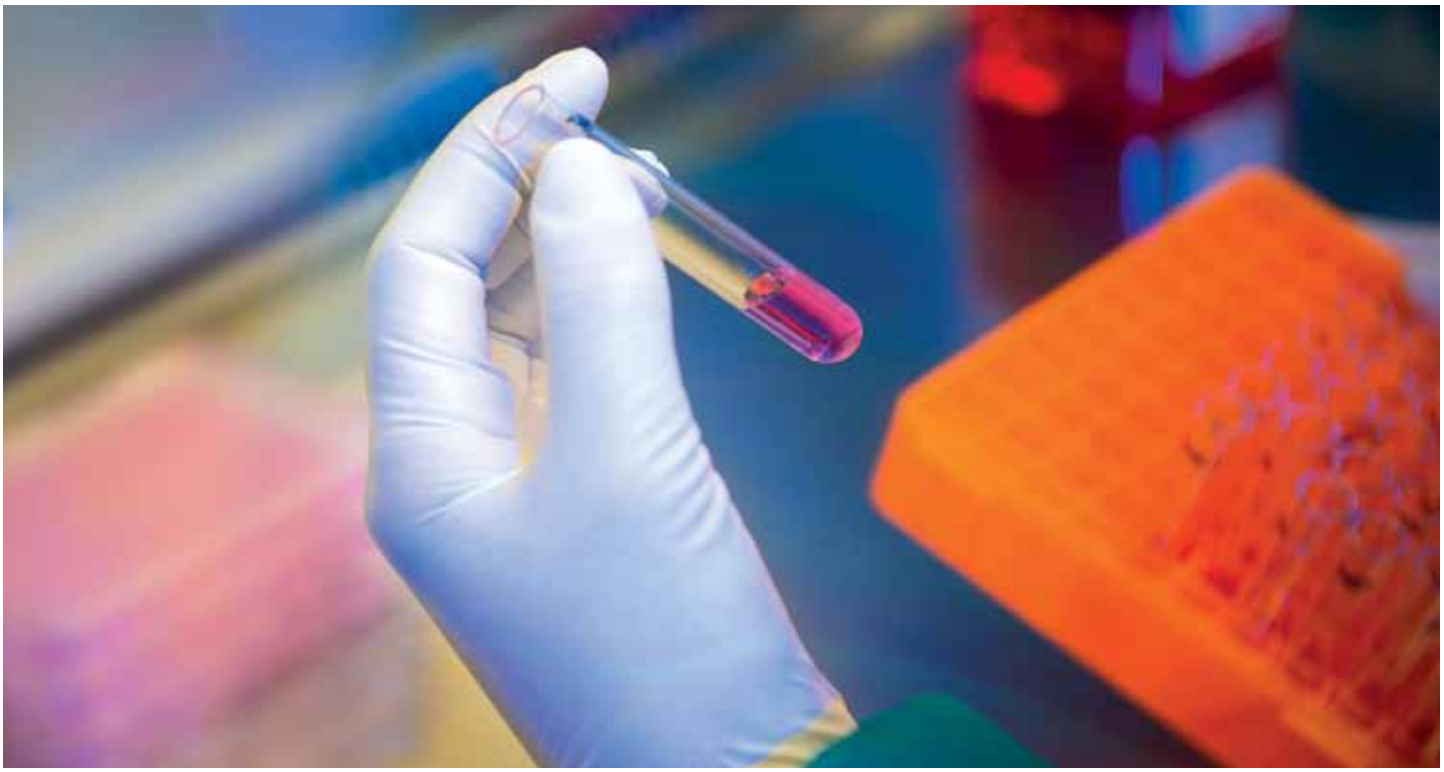
abgewandeltes Impfvirus, das Vacciniavirus Ankara MVA, das sich nicht vermehren kann. In das MVA-Erbgut hatten Schnierle und Kollegen das Gen für das HERV-K-Hüllprotein eingebaut. Nach der Impfung wird das Gen in Zellen abgelesen und das Hüllprotein gebildet. Es wird dem Immunsystem als Antigen präsentiert, wodurch es zu einer Immunreaktion kommt.
Die PEI-Forscher prüften die Anwendbarkeit ihres „Impfstoffs" sowohl im Hinblick auf eine therapeutische als auch eine prophylaktische Impfung: Für den therapeutischen Ansatz applizierten sie zunächst die genetisch veränderten Nierenkrebszellen, warteten zehn Tage, bis sich die Lungenmetastasen gebildet hatten, und behandelten einen Teil der Mäuse mit dem MVA-Impfstoff. Bei den geimpften Tieren wuchsen die Tumoren deutlich langsamer und die Anzahl der Metastasen war geringer als bei den nicht geimpften Tieren. Eine vollständige Rückbildung des Tumors gelang allerdings nicht.
Bei der prophylaktischen Impfung fiel der Effekt stärker aus: Hier wurden die Tiere zunächst zweimal mit dem Virus geimpft, erst knapp zwei Wochen später wurden die Krebszellen appliziert. Die geimpften Tiere waren vollständig vor einer Tumorbildung geschützt – es waren keine Metastasen nachweisbar.

in HERV-positive human cancer cells. As expected, mice which received an intravenous administration of these cells developed lung metastases within a short period of time.
For the "vaccination" against these tumours, the researchers used the modified vaccinia virus Ankara MVA, an attenuated virus which does not replicate. In addition, Prof. Schnierle and her colleagues inserted the gene for the HERV-K envelope protein into the MVA genome. After inoculation, the gene is transcribed in the cells and the envelope protein is formed. It is presented to the immune system as an antigen, thus inducing an immune response.
The PEI researchers investigated whether their "vaccine" could be used both for therapeutic and for prophylactic purposes: for the therapeutic approach, they first injected the genetically modified murine cancer cells, waited ten days until the lung metastases had formed and then treated some of the mice with the MVA vaccine. The tumours grew considerably more slowly in the vaccinated animals and fewer metastases were observed than in the non-vaccinated animals. Complete tumour remission was not, however, achieved.
With the prophylactic vaccination, the effect was even more pronounced: in this case, the animals were first vaccinated twice with the virus, and the cancer cells were administered two weeks later. The vaccinated animals were completely protected from the formation of tumours – no metastases could be identified.

## Literatur Literature

Kraus B, Fischer K, Büchner SM, Wels W, Löwer R, Sliva K, Schnierle B (2013): *Vaccination directed against the human endogenous retrovirus-K envelope protein inhibits tumor growth in a murine model system.* PLoS One 8: e72756.

**>> www.pei.de/pm2013**
**>>www.pei.de/press-release**



# // SCHÜTZENDE WIRKUNG VON INTERFERON AUF DIE LEBER AUFGEKLÄRT //

## PROTECTIVE EFFECT OF INTERFERON ON THE LIVER EXPLAINED

PEI-Forscher haben den Mechanismus aufgeklärt, über den Interferon die Leber vor den Auswirkungen bestimmter Gefahrenstoffe schützt. Die Erkenntnisse bieten möglicherweise Ansatzpunkte für eine spezifischere Therapie der Leberentzündung mit weniger Nebenwirkungen.

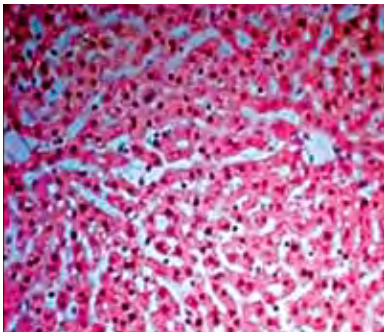
Typ-I-Interferone sind vor allem für ihre immunstimulierenden, antiviralen und antitumoralen Effekte bekannt. Doch haben sie auch eine entzündungshemmende Wirkung. So verbessert Interferon beispielsweise bei Patienten mit Leberentzündung aufgrund einer chronischen Hepatitis-C-Infektion den Zustand der Leber. Allerdings ist die Interferonbehandlung mit erheblichen Nebenwirkungen verbunden. Über welchen Mechanismus der schützende Effekt auf die Leber zustande kommt, haben Forscher um die Nachwuchsgruppenleiterin Privatdozentin Dr. Zoe Waibler untersucht. Mit einem leberschädigenden Agens behandelten die Forscher Mäuse, die keinen Interferonrezeptor haben *IFNAR-defiziente Mäuse,* und genetisch unveränderte Kontrollmäuse. Bei IFNAR-defizienten Mäusen traten durch die Behandlung entzündliche Leberveränderungen auf, während die Kontrolltiere geschützt waren. Wie auch bei Leberentzündungen des Menschen stiegen zudem bei den IFNAR-defizienten Mäusen die Spiegel eines bestimmten Enzyms *Alanin-Aminotransferase* im Blut an, nicht dagegen bei den Kontrollmäusen.

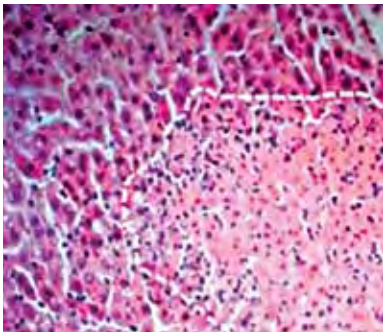
**PEI researchers have now discovered how interferon protects the liver from the effects of certain danger signals. These findings may provide starting points for a more specific treatment for liver inflammation with fewer adverse effects.**

Type I interferons are primarily known for their immunostimulatory, anti-viral and anti-tumoural effects. However, they also have anti-inflammatory properties. For instance, in patients with a liver inflammation caused by a chronic hepatitis C infection, interferon may improve the condition of the liver. Treatment with interferon is, however, associated with severe adverse effects.

Scientists in a junior research group led by associate professor Dr Zoe Waibler studied the mechanism of this protective effect. The researchers applied a hepatotoxic agent to mice lacking the interferon receptor IFNAR-deficient mice and to genetically unmodified control mice. In IFNAR-deficient mice, this treatment induced inflammatory changes in the liver, while the control animals were protected. As is the case

Durch Ausschalten des Interferonrezeptors auf einzelnen Zelltypen und die Untersuchung spezifischer Oberflächenmarker gelang es den PEI-Forschern in Zusammenarbeit mit Wissenschaftlern aus Erlangen, sogenannte Suppressorzellen als die Zellen zu identifizieren, die unter dem Einfluss von Interferon in die Leber einwandern und dort die schützende Wirkung vermitteln.
Wie die PEI-Forscher weiter zeigen konnten, beeinflussen diese Suppressorzellen in der Leber das Gleichgewicht zwischen dem sehr wirksamen entzündungsfördernden Protein Interleukin-1beta IL-1beta und seinem natürlich vorkommenden Hemmstoff, dem antientzündlichen Interleukin-1Rezeptor-Antagonisten IL-1RA.
Mit weiteren Versuchen konnten die PEI-Forscher nachweisen, dass tatsächlich IL-1beta und IL-1RA die entzündlichen beziehungsweise protektiven Effekte in der Leber auslösen.
„Interferone wirken extrem vielfältig, indem sie mehr als 2.000 Gene regulieren und dadurch sehr viele Wirkungen hervorrufen. Nur ein geringer Teil davon ist für diesen Lebereffekt verantwortlich. Vielleicht ist hier eine organspezifische Therapie mit weniger Nebenwirkungen möglich“, erläutert Waibler einen potenziell klinischen Nutzen dieser Befunde.





Leberschaden histologisch sichtbar gemacht.
Liver damage made visible histologically.

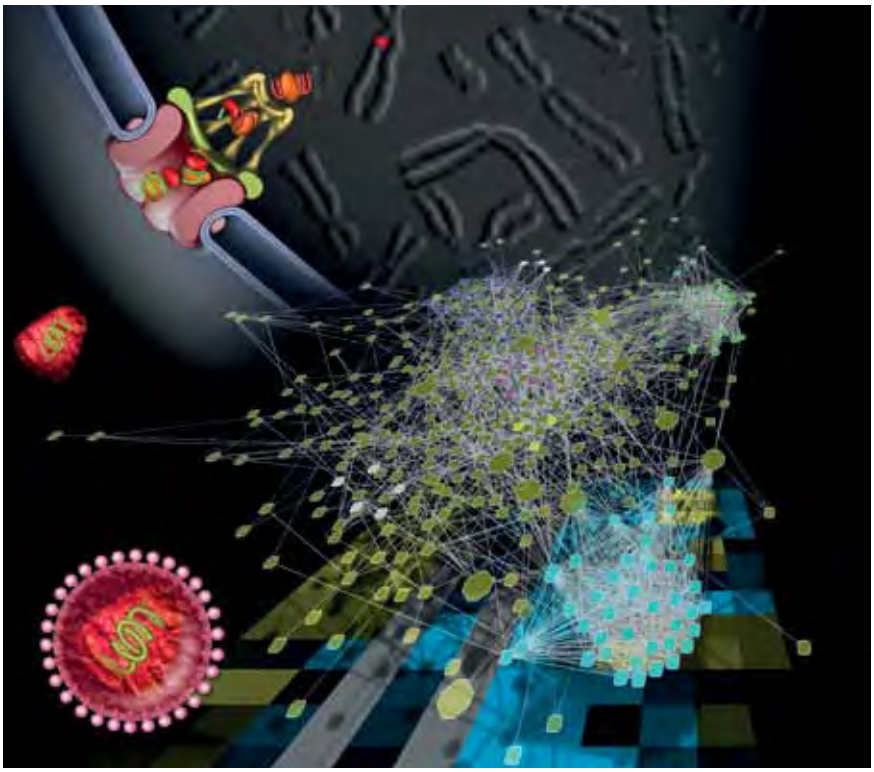
PD Dr. Zoe Waibler und ihre Forschungsgruppe
PD Dr. Zoe Waibler and her research-group

with human liver inflammations, serum levels of a particular enzyme (alanine aminotransferase) also increased in the IFNAR-deficient mice, but not in the control mice.
In collaboration with scientists from Erlangen, the PEI researchers succeeded in identifying “suppressor cells” which, under the influence of interferon, migrate into the liver and there produce the protective effect; the researchers achieved this by switching off the interferon receptor on individual cell types and studying specific surface markers.
The PEI researchers were also able to show that these suppressor cells in the liver influence the balance between the highly pro-inflammatory protein interleukin-1beta IL-1beta and its naturally occurring inhibitor, the anti-inflammatory interleukin-1 receptor antagonist IL-1RA.
In further experiments, the PEI researchers were able to demonstrate that IL-1beta and IL-1RA do indeed induce inflammatory or protective effects in the liver. “Interferons regulate more than 2000 genes, thus producing a large variety of effects. Only a small number of these are responsible for this effect on the liver. An organ-specific therapy with fewer adverse reactions might be possible here,” explains Dr Waibler, indicating a potential clinical use of these findings.

## Literatur Literature

Conrad E, Resch TK, Gogesch P, Kalinke U, Bechmann I, Bogdan C, Waibler Z (2013):
*Protection against RNA-induced liver damage by myeloid cells requires type I IFN and IL-1 receptor antagonist.*
Hepatology 59 (4): 1555

**>> www.pei.de/pm2013**
**>> www.pei.de/press-releases**



HIV kapert die Proteinmaschine der Wirtszelle für die eigene Vermehrung.
HIV hijacks the host cell's protein machinery for its own replication.

# // DAS LEBEN VON VIREN UNTER DER LUPE //

## SPOTLIGHT ON THE LIFE OF VIRUSES

Um Viren wie HIV erfolgreich bekämpfen zu können, muss man ihre Angriffsmechanismen verstehen. Nachwuchsgruppenleiterin Dr. Renate König und ihre Mitarbeiter schauen tief ins zelluläre Geschehen.

Welche Proteine des Wirts benötigen Viren für ihre Vermehrung? Und auf der anderen Seite: Welche zellulären Faktoren des Wirts umgeht das Virus trickreich, um der Immunantwort zu entkommen? Dr. Renate König, Leiterin der Nachwuchsgruppe Zelluläre Aspekte von Pathogen-Wirt-Interaktionen, untersucht mit ihren Mitarbeitern mit modernsten Methoden die zellulären Prozesse, die den Infektionen zugrunde liegen. So suchen die Forscher mit genomweiten Durchsatzverfahren nach den Faktoren, die bei Virusbefall und -vermehrung eine Rolle spielen. Konkret schalten sie mit Hilfe der RNA-Interferenz RNAi jeden Faktor im Genom der Wirtszelle einzeln aus und untersuchen dann, ob dies einen Einfluss auf die Vermehrung des Virus hat.
Aber die Gruppe um König geht noch tiefer hinein in das Geschehen: Die Forscher können sich „anschauen", in welchem Stadium seines Vermehrungszyklus sich ein Virus konkret befindet. Möglich macht dies das im Jahr 2014 im Paul-Ehrlich-Institut neu eingeführte Hochdurchsatzscreening mit automatisierter Mikroskopie *High Content Screening*. Mit Hilfe dieser modernen Technologie lässt sich beispielsweise untersuchen, ob das Virus in den Zellkern der Wirtszelle gelangt ist, ob gerade neue Virusproteine gebildet werden und vieles mehr. Auch wie eine Wirtszelle auf das Virus

**In order to successfully combat viruses such as HIV, we need to understand their mechanisms of attack. Dr Renate König and the members of her temporary research group look closely at cellular processes.**
Which host proteins do viruses need in order to replicate? And, on the other hand: what cellular factors of the host does the virus deviously bypass to escape the immune response? Together with her team, Dr Renate König, head of the Cellular Aspects of Pathogen Host Interactions temporary research group, uses cutting-edge methods to investigate the cellular processes underlying infections. For instance, the researchers employ genome-wide high-throughput methods to identify the factors that play a role in viral infection and replication. Specifically, they use RNA interference RNAi to individually switch off each factor in the host cell's genome and then examine whether this has an effect on the replication of the virus.
Dr König's group studies the processes even more deeply: the researchers can "take a look" to see what stage of its replication cycle a virus has actually reached. This is made possible by high-throughput screening with automated microscopy (high-content screening), which was introduced within the Paul-Ehrlich-Institut in 2014. With the aid of this

„Indem wir die zellulären Faktoren identifizieren, mit denen das Immunsystem HIV erkennen kann, können wir Ansatzpunkte für eine verbesserte Immunantwort auf potenzielle Impfstoffe finden."

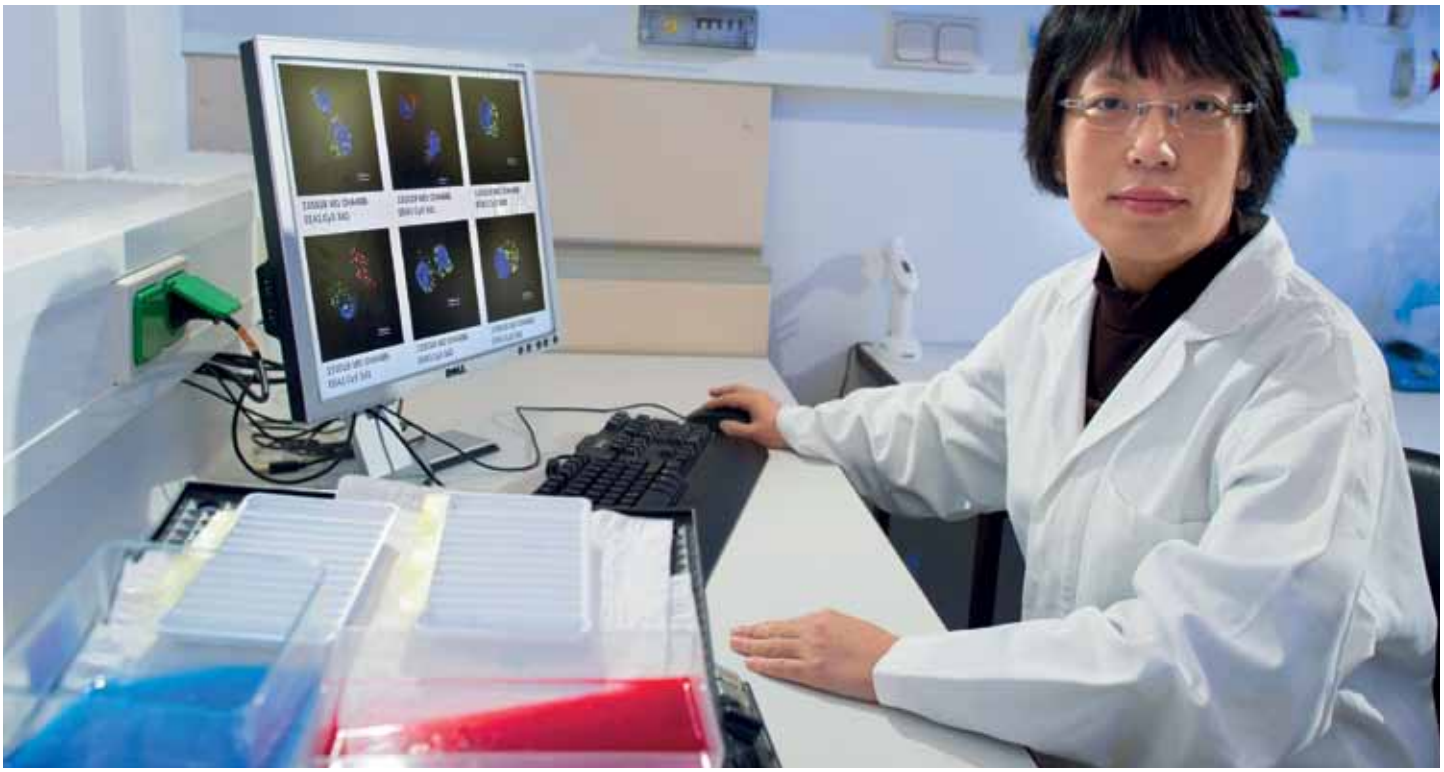
"By identifying the cellular factors with which the immune system recognises HIV, we can identify possible approaches for improving the immune response to potential vaccines."

**Dr. Renate König,** Leiterin der Nachwuchsgruppe Zelluläre Aspekte von Pathogen-Wirt-Interaktionen
Head of the Cellular Aspects of Pathogen Host Interactions Temporary Research Group

reagiert, lässt sich so nachverfolgen: Werden beispielsweise Transkriptionsfaktoren der infizierten Zelle in den Zellkern transportiert, um dort Gene als Reaktion auf den Virusbefall anzuschalten? Diese Hochdurchsatztechnik ist auch deswegen von großer Bedeutung, weil sie dazu beitragen kann, beim Auftreten neuartiger Erreger möglichst schnell deren Weg in den Wirt und die Mechanismen ihrer Vermehrung zu identifizieren und so mögliche Angriffspunkte für Therapie oder Prävention auszumachen.
Innerhalb eines EU-Projekts mit Kooperationspartnern aus Belgien, Frankreich und Kollegen aus Heidelberg geht die Forschergruppe um König zudem ein bisher ungelöstes Problem an: Latente HIV-Viren können sich im Patienten verstecken und erst nach vielen virenfreien Jahren aktiv werden und sich vermehren. Über welche Mechanismen geschieht dies und wie könnte man dies dauerhaft unterbinden?
Auch in der Arbeitsgruppe von Dr. Renate König werden Kooperation und Vernetzung großgeschrieben: So fördert das Deutsche Zentrum für Infektionsforschung DZIF sowohl ihre Forschung im Hinblick auf neuartige Erreger als auch ihre HIV-Forschung. Darüber hinaus arbeitet König in enger Kooperation mit Wissenschaftlern am Sanford-Burnham Medical Research Institute in La Jolla, an der Mount Sinai School of Medicine, New York, beide USA, sowie an der Universität Zürich, Schweiz.

modern technology it is possible, for example, to examine whether the virus has entered the nucleus of the host cell, whether new viral proteins are being formed, and much more. It is also possible to monitor how a host cell reacts to the virus: for example, are transcription factors of the infected cell transported into the nucleus, in order to switch on genes in response to viral infection? If novel pathogens emerge, this high-throughput technology is also of great importance, because it can make a contribution towards determining, as quickly as possible, their pathway into the host and their replication mechanisms and thus towards identifying potential targets for therapy or prevention.
As part of an EU project in collaboration with partners from Belgium and France and colleagues from Heidelberg, Dr König's research group is also investigating a hitherto unsolved problem: latent HIV viruses can hide in the patient and only become active and start replicating after many virus-free years. Via what mechanisms does this happen, and how can it be permanently stopped?
Cooperation and networking are also very important for Dr Renate König's working group: for instance, the German Centre for Infection Research DZIF funds both their research into novel pathogens and their HIV research. In addition, Dr König works in close collaboration with scientists from the Sanford-Burnham Medical Research Institute in La Jolla and the Mount Sinai School of Medicine in New York, both in the USA, as well as scientists from the University of Zurich in Switzerland.

>> www.pei.de/pm2013
>> www.pei.de/press-releases



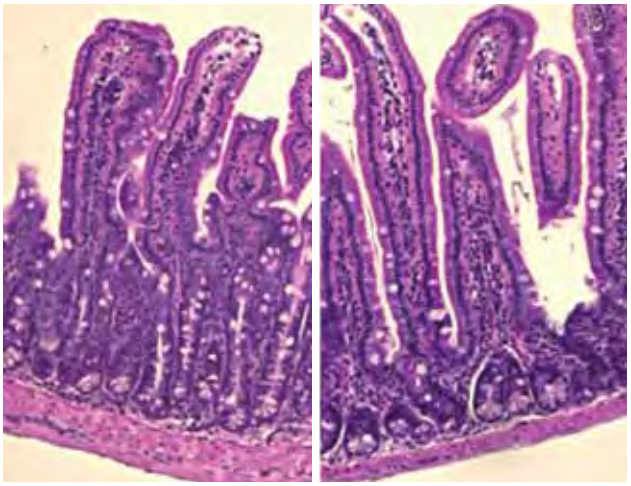
# // NACHWUCHSGRUPPENFORSCHUNG – FÖRDERUNG JUNGER WISSENSCHAFTLER //

## TEMPORARY RESEARCH GROUPS – PROMOTION OF YOUNG SCIENTISTS

Lebensmittelallergien sind gefürchtet und sie sind nicht selten. Nachwuchsforscherin Dr. Masako Toda erforscht wichtige Grundlagen und Therapieansätze.

Die Etablierung neuer Technikplattformen und die Förderung des wissenschaftlichen Nachwuchses hat sich das Paul-Ehrlich-Institut PEI auf die Fahnen geschrieben und unterstützt dies unter anderem mit gleich drei Nachwuchsforschungsgruppen. Die Leiterin der Nachwuchsgruppe Experimentelle Allergiemodelle, Dr. Masako Toda, arbeitet mit ihren Wissenschaftlern im Bereich der Allergologie. Toda, die bereits an der Universität von Tokio, Japan, und am University College London, Großbritannien, in Forschungsgruppen gearbeitet hat, ist von der Arbeitsdisziplin der Studenten in Deutschland beeindruckt und schätzt in hohem Maß die Forschungsförderung im PEI. Diese habe es ihr ermöglicht, ihre eigenen Projekte zu entwickeln und hierbei auch viele Kollaborationen mit internationalen Arbeitsgruppen einzugehen.
Im Mittelpunkt der Forschung von Toda stehen Nahrungsmittelallergien, die in Industrieländern stetig zunehmen. Etablierte kausale Therapien dagegen – wie es sie etwa für Heuschnupfen gibt – fehlen bislang, weil es bei Versuchen der allergenspezifischen Immuntherapie mit Lebensmitteln zu lebensbedrohlichen allergischen Reaktionen kommen

**Food allergies are dreaded and are far from rare. Junior scientist Dr Masako Toda conducts research into important fundamentals and therapeutic approaches.**
The Paul-Ehrlich-Institut PEI has committed itself to establishing new technology platforms and to promoting the next generation of scientists; one of the ways it does this is with three temporary research groups. The head of the Experimental Allergy Models temporary research group, Dr Masako Toda, and her colleagues work in the field of allergology. Dr Toda, who has previously worked in research groups at the University of Tokyo and University College London, is impressed by the work ethic of students in Germany and places a high value on the PEI's efforts to promote research. This has enabled her to develop her own projects, while entering into a large number of collaborations with international working parties.
Toda's research focuses on food allergies, which are increasing steadily in industrialised countries. To date, there are no established causative treatments for these allergies – unlike, for instance, hay fever – because allergen immunotherapy



Entzündung der Darmschleimhaut in allergischen Mäusen – links Verdickung der Basalmembran; rechts MVA-OVA-vakzinierte Mäuse mit gesunder Darmschleimhaut.
Inflammation of intestinal mucosa in allergic mice – on the left, thickened basal layer; on the right, MVA-OVA-vaccinated mice with unimpaired intestinal mucosa.

könnte. Herauszufinden, wie genau die Entzündung im Darm entsteht, die zu der Lebensmittelallergie führt, ist eines ihrer Schwerpunktthemen. Auch gehen die jungen Wissenschaftler der Frage nach, wie genau technologische Prozessierung von Lebensmitteln deren Immunogenität und das allergene Potenzial beeinflussen.

## Modelle für Lebensmittelallergien

Und schließlich – ein sehr wichtiger Forschungsschwerpunkt – arbeiten Toda und Kollegen an der Entwicklung geeigneter Allergiemodelle. Eine durchaus anspruchsvolle Aufgabe, gilt es doch, Tiermodelle zu entwickeln, bei denen sich das Allergiegeschehen bei Nahrungsmittelallergien des Menschen nachstellen und untersuchen lässt. Die Arbeitsgruppe hat hierzu bereits erfolgreich in Zusammenarbeit mit der Universität von Tokio ein Allergiemodell bei Mäusen entwickelt, mit dem zum Beispiel Allergien gegen Hühnereiweiß untersucht werden können. So konnten die Forscher in Zusammenarbeit mit Forschern der Abteilung Allergologie des PEI mit ihrem Modell zeigen, dass ein ganz ungewöhnlicher Behandlungsansatz vielleicht einmal die Hyposensibilisierung gegen Nahrungsmittelallergien ermöglichen könnte: Der Transfer des für ein bestimmtes Allergen kodierenden Gens mit Hilfe veränderter und ungefährlicher Viren als Genfähren. Dadurch wird das Allergen in Körperzellen direkt hergestellt und das Immunsystem kommt erst bei der Präsentation kleiner Allergenfragmente auf der Oberfläche bestimmter Zellen mit dem Allergen in Kontakt und nicht unmittelbar nach der Nahrungsaufnahme, was das Risiko schwerer allergischer Reaktionen deutlich vermindern sollte. Die Forscher konnten zeigen, dass Mäuse, die mit einer solchen Genfähre „geimpft“ worden waren, die das Gen für das Hühnereiweiß Ovalbumin enthielt, nach Exposition mit Hühnerweiß keine allergieauslösenden spezifischen Antikörper und Symptome der Lebensmittelallergie entwickelten, nicht behandelte Tiere dagegen schon.
Seit 2014 ist Dr. Toda stellvertretende Leiterin der Forschung beim Vizepräsidenten Molekulare Allergologie.

trials for specific foods could result in life-threatening allergic reactions. One of her priorities is to identify the mechanism causing the intestinal inflammation in food allergy. The young scientists are also examining the question of how exactly food processing affects immunogenicity and allergenic potential of foods.

## Food allergy models

As a final and very important focus of their research, Toda and her colleagues are working on the development of appropriate allergy models. This is a very challenging task, which involves developing animal models in which human food allergies can be mirrored and studied. In collaboration with the University of Tokyo, the working party has already successfully developed an allergy model in mice for studying allergies to a hen’s egg allergen, for example. This model enabled the researchers to show, in collaboration with researchers from the PEI’s Allergology division, that a quite unique treatment approach might result in desensitisation to food allergens: the transfer of the gene encoding a specific allergen, using modified, harmless viruses as gene vectors. This transfer means that the allergen biosynthesis takes place in cells of “vaccinated” individuals and the immune system recognises small allergen fragments on the surface of specific cells to suppress allergy instead of being exposed to intact allergenic proteins after food consumption. This therapeutic mechanism will likely result in a remarkable decrease of allergic side effects during immunotherapy. The researchers were able to demonstrate that mice that had been “vaccinated” by transferring the gene for the hen’s egg allergen ovalbumin did not develop disease causing antibodies and allergic inflammation and symptoms to the allergen, while non-treated animals did.
Since 2014, Dr Toda has been deputy head of the of the Vice President’s Molecular Allergology Research Group.

>> www.pei.de/pm2013
>> www.pei.de/press-releases

# // SCHNITTSTELLE FORSCHUNG UND REGULATION AM PEI //

## INTERFACE BEETWEEN RESEARCH AND REGULATION AT THE PEI

# // IMPFSTOFFE: REGULATORISCHE EXPERTISE DES PAUL-EHRLICH-INSTITUTS BEI WHO GEFRAGT //

## VACCINES: PAUL-EHRLICH-INSTITUT'S REGULATORY EXPERTISE IN DEMAND AT WHO

2013 ernennt die WHO am Paul-Ehrlich-Institut PEI das WHO-Kooperationszentrum für die Standardisierung und Bewertung von Impfstoffen.

Alle Menschen auf der Welt haben Zugang zu wirksamen und sicheren Impfstoffen – das ist Vision der *Decade of Vaccines Collaboration* und Ziel der Weltgesundheitsorganisation WHO. Dieses Ziel unterstützt das WHO-Kooperationszentrum WHO-CC Impfstoffe am PEI mit regulatorischer Expertise. Dr. Michael Pfleiderer ist Leiter des Zentrums, für das Impfstoffexperten aus dem von ihm geleiteten Fachgebiet Virale Impfstoffe sowie dem Fachgebiet Mikrobiologische Impfstoffe unter Leitung von Dr. Volker Öppling arbeiten. Den Weg bereitete Dr. Christoph Conrad, stellvertretender Leiter des Referats Medizinische Grundsatzfragen und internationale Beziehungen, der zuvor zwei Jahre für die WHO in Genf tätig war. Mit dem PEI gewann die WHO ein gut vernetztes, starkes Kompetenzzentrum für die Regulation von Impfstoffen in Europa – und formalisierte 15 Jahre erfolgreiche Zusammenarbeit. Nur sieben WHO-CC gibt es weltweit in diesem Bereich.

### Ebola: Einsatztruppe der WHO

Die WHO-CC sind die Expertenteams der WHO – sie können schnell und flexibel auf Krisen reagieren. So brauchte die

**In 2013, WHO designated the WHO Collaborating Centre for Standardization and Evaluation of Vaccines at the Paul-Ehrlich-Institut PEI.**
A world in which all people have equal access to safe and effective vaccines – that is the vision of the Decade of Vaccines Collaboration and the goal of the World Health Organization WHO. The WHO Collaborating Centre for Vaccines WHO-CC at the PEI supports this goal with its regulatory expertise. Dr Michael Pfleiderer is the head of the Centre, which is staffed by vaccine experts from the Viral Vaccines section which he also heads and from the Microbiological Vaccines section headed by Dr Volker Öppling. The way was paved by Dr Christoph Conrad, deputy head of the Major Policy Issues, International Relations unit, who had previously worked for WHO in Geneva for two years. In the form of the PEI, WHO has gained a strong, well-connected centre of excellence for the regulation of vaccines in Europe – and has thus formalised 15 years of successful cooperation. There are only seven WHO-CCs worldwide in this field.

WHO für die Ebola-Epidemie möglichst schnell nach hohem Standard entwickelte Impfstoffe, die sie prüfen und anwenden kann. Die Experten des PEI trugen dazu bei, zwei Impfstoffkandidaten, die bisher noch nicht am Menschen getestet waren, strukturiert in ein klinisches Entwicklungsprogramm zu überführen. Conrad koordinierte die Aktivitäten mit der WHO, während Pfleiderer den Vorgang auf Ebene der Europäischen Arzneimittelagentur EMA begleitete. Ein global harmonisiertes Verfahren machte es möglich: Bereits Anfang 2015 starten in Westafrika Phase-II/III-Studien.

## Präqualifizierung: Qualitätscheck durch die WHO

Die Bekämpfung gefährlicher Infektionserreger durch Impfungen ist Ziel des Global Vaccine Action Plan. Für weltweite Impfprogramme, zum Beispiel durch die UNICEF, werden sichere und wirksame Impfstoffe benötigt. Dafür sorgt ein Gütesiegel der WHO – die Präqualifizierung. Diese beinhaltet alle Aspekte einer Zulassung wie die Dokumentation nach WHO-Richtlinien, weltweite Inspektionen der Produktionsstätten sowie stichprobenartige Überprüfung der verwendeten Chargen. Seit 2006 prüfen Experten des PEI Impfstoffe im Auftrag der WHO.

## Kontrollierter Transport von Impfstoffen

Impfstoffe sind komplexe Arzneimittel, die unter kontrollierten Bedingungen gelagert und transportiert werden müssen – ein Problem bei der Versorgung entlegener Regionen. Im Juni 2013 trafen sich internationale Experten der WHO im PEI, um regulatorische Maßnahmen zu diskutieren, die sicherstellen, dass Impfstoffe auch bei extremen Temperaturbedingungen transportiert und eingesetzt werden können. Das Stichwort

## Ebola: WHO Task Force

The WHO-CCs are WHO's expert teams – they can respond to crises quickly and flexibly. For instance, in response to the Ebola epidemic WHO needed vaccines as quickly as possible that had been developed to a high standard, which they could then test and use. The PEI experts helped to initiate, in a structured manner, a clinical development programme for two candidate vaccines that had not yet been tested on humans. Conrad coordinated activities with WHO, while Pfleiderer assisted in the process at the European Medicines Agency EMA level. A globally harmonised procedure made it possible for phase II/III trials to be launched in West Africa as early as the start of 2015.

## Prequalification: quality check by WHO

The fight against dangerous infectious agents through vaccinations is the objective of the Global Vaccine Action Plan. Global vaccination programs, e.g. by UNICEF, require safe and effective vaccines. The WHO stamp of approval means that the vaccines have been prequalified. This prequalification includes all the aspects of a marketing authorisation, such as documentation in accordance with WHO guidelines, worldwide inspections of production facilities and random testing of the batches used. PEI experts have been testing vaccines on behalf of WHO since 2006.

## Controlled transport of vaccines

Vaccines are complex medicinal products that must be stored and transported under controlled conditions – which is a problem when supplying them to remote regions. In June 2013, international experts from WHO met at the PEI to

„Die WHO schätzt Expertise und Erfahrung des PEI in der wissenschaftlichen und regulatorischen Beratung zur Entwicklung von Impfstoffen."

"WHO values the PEI's expertise and experience in scientific and regulatory advice relating to the development of vaccines."

**Dr. Michael Pfleiderer**, Leiter des WHO-CC für die Bewertung und Standardisierung von Impfstoffen
Head of WHO-CC for the Standardization and Evaluation of Vaccines

hierzu heißt Controlled Temperature Chain CTC. Auf die verschiedenen Impfstoffe angepasste Verfahren und Kontrollen sollen die Versorgung verbessern und dabei Qualität und Sicherheit der Impfstoffe gewährleisten. Conrad organisierte die Veranstaltung und ist an der Erstellung einer Leitlinie beteiligt.

## Regulatorischer Paradigmenwechsel

Wurde bisher die Qualität der Impfstoffe vor allem in Relation zu Standardmaterialien bestimmt, so rückt bei neueren Impfstoffen immer mehr die weltweit vergleichbare Herstellung und Prüfung – und damit die Regulation – in den Fokus der WHO. Eine von der WHO unterstützte Agenda, die *Regulatory Science Agenda for Vaccines*, hat zum Ziel, regulatorische Methoden weltweit auf hohem Niveau zu etablieren und weiterzuentwickeln. Pfleiderer hat die Agenda mitformuliert – und wird als Leiter des WHO-CC für Umsetzung sorgen.

discuss regulatory measures for ensuring that vaccines can be transported and used even under extreme temperature conditions. The key term here is controlled temperature chain CTC. Procedures and controls adapted to the various vaccines should improve the supply of vaccines, while guaranteeing their quality and safety. The event was organised by Conrad, who is currently involved in drafting appropriate guidelines.

## Paradigm shift in regulation

Whereas the quality of vaccines has hitherto been determined primarily in relation to standard materials, with more recent vaccines WHO is focusing increasingly on comparable manufacturing and testing worldwide – and thus on regulation. An agenda supported by WHO, the Regulatory Science Agenda for Vaccines, aims to establish and develop a high level of regulatory methods worldwide. Dr Pfleiderer helped to formulate the agenda – and, as the head of the WHO-CC, will be responsible for its implementation.

Prof. Klaus Cichutek und Impfstoffexperten des WHO-Kooperationszentrum.
Prof. Klaus Cichutek and vaccine experts of the WHO Collaborating Centre.

## Literatur Literature

Elmgreen E, Li X, Wilson C, Ball R, Wang J, Cichutek K, Pfleiderer M, Kato A, Cavaleri M, southern J, Jivapaisarnpong T, Minor P, Griffiths W, Sohn Y, Wood D (2013): *A global regulatory science agenda for vaccines*, Vaccine 31: B163-B175

Meeting Report: *WHO/Paul-Ehrlich-Institut Informal Consultation on Scientific and Regulatory Considerations on the Stability Evaluation of Vaccines under Controlled Temperature Chain (CTC)*
Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Germany, 4-6 June 2013.

**>> www.pei.de/who-cc-impfstoffe**
**>> www.pei.de/who-cc-vaccines-en**

# // DKTK – KRÄFTE IN DER KREBSFORSCHUNG BÜNDELN //

## DKTK – JOINING FORCES FOR CANCER RESEARCH

Das Paul-Ehrlich-Institut unterstützt das Deutsche Konsortium für Translationale Krebsforschung DKTK mit regulatorischer Expertise.

Grundlagenforschung in die klinische Entwicklung zu bringen, ist Anliegen der translationalen Krebsforschung. Voraussetzung dafür ist ein intensiver Austausch zwischen Wissenschaftlern, Ärzten und zulassenden regulatorischen Behörden wie dem Paul-Ehrlich-Institut PEI. Das DKTK, bestehend aus Forschungszentren, Universitätskliniken und dem Deutschen Krebsforschungszentrum DKFZ, bündelt diese Expertisen. Das PEI ist regulatorischer Partner des Netzwerkes. Damit die Regulation nicht unnötig zur Hürde wird, beraten Experten des PEI die Forscher von Anfang an. Sie prüfen, ob notwendige Voraussetzungen erfüllt sind, die innovative Arzneimittel für ihren Weg zur Zulassung brauchen. Kritischer Schritt ist dabei die Überführung von Forschungsergebnissen in die klinische Prüfung.

### Translationale Forschung: Vom Labor ans Krankenbett

Dr. med. Martina Schüßler-Lenz, die Koordinatorin des DKTK am PEI, kennt alle Aspekte der Entwicklung, Zulassung und Anwendung von onkologischen Arzneimitteln. Als Ärztin arbeitete sie in der Onkologie, erforschte als Wissenschaftlerin die Biologie von Tumoren und war in der Industrie tätig. Sie ist Vize-Vorsitzende des Ausschusses für neuartige Therapien CAT bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA und kennt die regulatorischen Voraussetzungen, die neuartige Arzneimittel in Europa erfüllen müssen. Schüßler-Lenz und ihre Kollegen nutzen die wissenschaftliche, regulatorische und klinische Erfahrung, um kritische Punkte bei der Entwicklung innovativer Therapieansätze herauszuarbeiten und regulatorische Anforderungen für neue onkologische Produktgruppen zu definieren.

**The PEI supports the German Consortium for Translational Cancer Research DKTK with regulatory expertise**

Translational cancer research is all about translating basic research into clinical developments. This requires an intensive exchange of information between scientists, physicians and regulatory agencies such as the Paul-Ehrlich-Institut PEI. The DKTK, which consists of research centres, university hospitals and the German Cancer Research Centre DKFZ, brings all this expertise together. The PEI is the network's regulatory partner. To ensure that regulation does not become an unnecessary hurdle, PEI experts advise the researchers right from the start. They assess whether innovative medicinal products have met the necessary requirements on their way to marketing authorisation. A critical step in this regard is the translation of research findings into clinical trials.

### Translational research: from bench to bedside

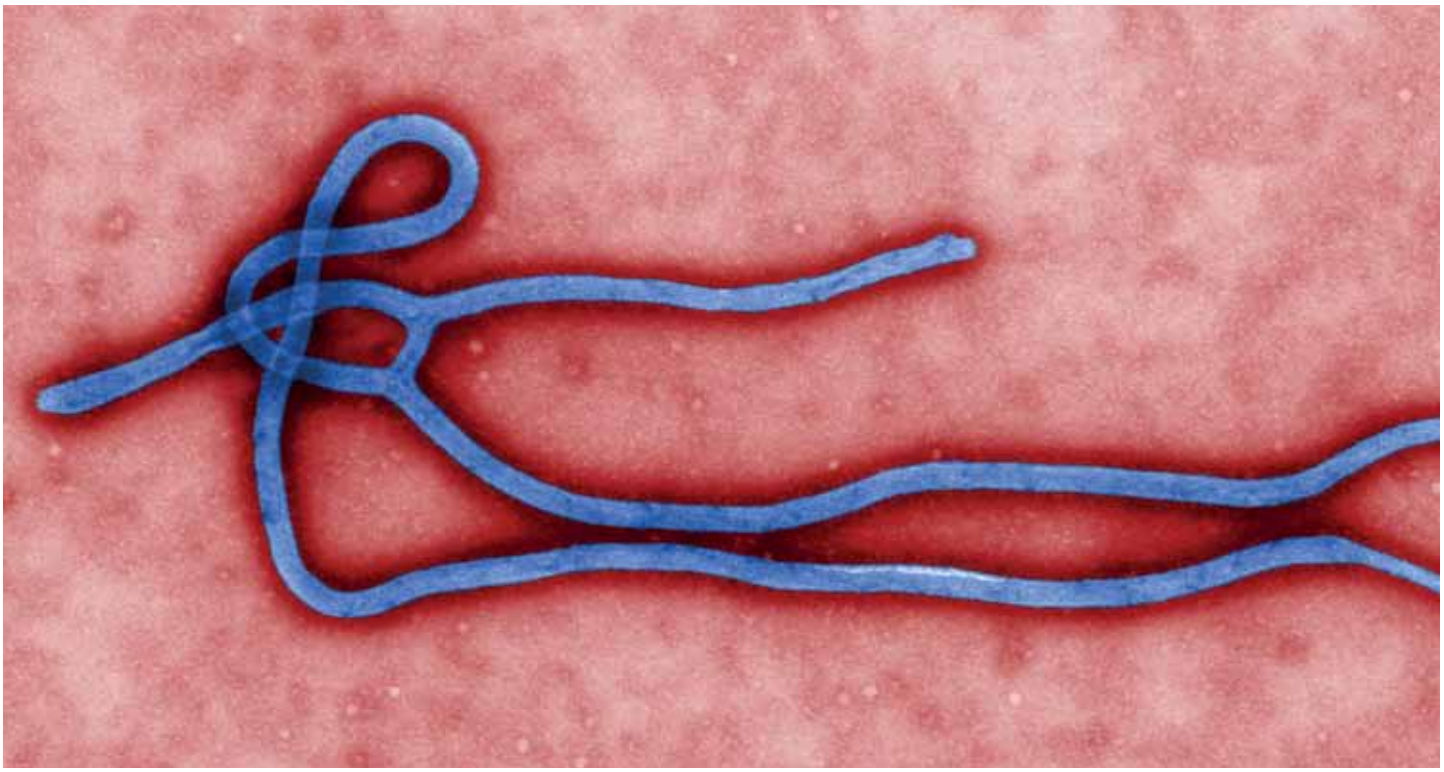
Dr Martina Schüßler-Lenz, the DKTK coordinator at the PEI, is familiar with all aspects of the development, marketing authorisation and application of oncological medicinal products. As a physician she worked in oncology, while as a scientist she researched the biology of tumours and also worked in industry. She is Vice-Chair of the Committee for Advanced Therapies CAT at the European Medicines Agency EMA and is an expert regarding the regulatory requirements for advanced therapy medicinal products in Europe. Dr Schüßler-Lenz and her colleagues use their scientific, regulatory and clinical experience to identify critical issues in the development of innovative therapeutic approaches and to define regulatory requirements for new oncological product groups.

„Forschergruppen des DKTK beantragen begleitende Unterstützung bei der Entwicklung innovativer Therapieansätze. Fünf Anträge haben wir 2014 bearbeitet. Unsere Expertise wird sehr geschätzt."

"Research groups of the DKTK apply for assistance and support in the development of innovative therapeutic approaches. In 2014 we analysed five applications. Our expertise is highly valued."

**Dr. med. Martina Schüßler-Lenz,** Stellvertretende Leiterin des Fachgebiets Arzneimittel für neuartige Therapien, Gewebezubereitungen Deputy Head of the Advanced Therapy Medicinal Products, Tissue Preparations section

>> www.pei.de/dktk >> www.pei.de/dktk-en



# // DZIF: IMPFSTOFF GEGEN EBOLA //

## DZIF: VACCINE AGAINST EBOLA

Als regulatorischer Partner des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung DZIF ermöglichte das PEI die zügige Überführung eines vielversprechenden Impfstoffkandidaten gegen Ebola in die klinische Prüfung.

Ab Februar 2014 breitete sich Ebola in Westafrika aus. Am 8. August erklärte die Weltgesundheitsorganisation WHO die Epidemie zum internationalen Gesundheitsnotfall. Der Einsatz experimenteller, noch nicht zugelassener Wirkstoffe zur Bekämpfung der Epidemie sei ethisch vertretbar, hieß es vier Tage später. Die gemeldeten Neuinfektionen verdoppelten sich in den ersten neun Monaten etwa alle drei bis vier Wochen und stagnierten erst ab Oktober 2014 auf hohem Niveau. Bis Ende 2014 hatten sich etwa 20.200 Menschen infiziert, rund 7.900 starben, davon 375 Helfer.
Ein Impfstoff gegen Ebola wurde dringend benötigt – für diese, aber auch für künftige Epidemien. Die kanadische Gesundheitsbehörde Health Canada hatte einen hoffnungsvollen Impfstoffkandidaten entwickelt, der im Tierversuch eine 100-prozentige Wirksamkeit zeigte. Der Vektorimpfstoff rVSV-ZEBOV basiert auf einem vesikulären Stomatitisvirus VSV, das auf seiner Oberfläche ein Protein des Ebolavirus trägt. Das lebende, abgeschwächte Virus dient als Taxi und bringt das zellbindende Protein in den Körper. Das Immunsystem des Geimpften bildet daraufhin Antikörper, die gegen Ebola schützen sollen. Es galt, den vielversprechenden Impfstoff zügig und strukturiert in eine klinische Studie zu bringen – damit er noch während der Epidemie den Menschen in Westafrika zur Verfügung steht.

**As the regulatory partner of the DZIF, the PEI helped expedite the clinical trial of a promising candidate vaccine against Ebola.**
From February 2014 onwards, an outbreak of Ebola spread across West Africa. On 8 August, the World Health Organization WHO declared the epidemic to be a *Public Health Emergency of International Concern*. Four days later, it stated that it was ethically justifiable to use experimental, as yet unauthorised active substances to combat the epidemic.
In the first nine months, the number of new infections was doubling approximately every three to four weeks and it was not until October 2014 that the figures began to level off, albeit at a high level. By the end of 2014, around 20,200 people had been infected, of whom approximately 7,900 had died, including 375 aid workers.
A vaccine against Ebola was urgently required – not just for this outbreak, but also for future epidemics. The Canadian public health agency, Health Canada, had developed a promising candidate vaccine, which demonstrated 100% efficacy in animal experiments. The vector vaccine rVSV-ZEBOV is based on a vesicular stomatitis virus VSV, which carries a protein of the Ebola virus on its surface. The live attenuated virus is used as a taxi for transporting the cell-binding

„Durch die gebündelte Expertise des DZIF konnten wir einen experimentellen Impfstoff näher zu den Menschen bringen, die das Arzneimittel dringend brauchen."

"Thanks to the combined expertise of the DZIF, we were able to bring an experimental vaccine closer to the people who so urgently need it."

**Dr. Christoph Conrad**, stellvertretender Leiter des Referats Medizinische Grundsatzfragen, Internationale Beziehungen, Leiter des Office for Scientific and Regulatory Advice OSRA

Deputy head of the Major Policy Issues, International Relations unit and head of the Office for Scientific and Regulatory Advice OSRA

## Konzertierte Expertise des DZIF

Prof. Klaus Cichutek, Präsident des PEI, brachte im Vorfeld die Akteure zusammen. PEI-Experte Dr. Christoph Conrad vermittelte den Kontakt mit der WHO, die den Impfstoff zur Verfügung stellte. Conrad ist Leiter des Büros für wissenschaftliche und regulatorische Beratung OSRA, dem regulatorischen Partner des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung DZIF. Translationale Infektionsforschung ist dezidiertes Ziel des Konsortiums aus Forschungszentren und Universitätskliniken – und dafür ist es aufgestellt.
Der erste Schritt in die Praxis war gemacht.
DZIF-Professorin Marylyn Addo vom Eppendorf-Klinikum Hamburg leitet die Phase-I-Studie, die vom PEI genehmigt wurde. Um keine Zeit zu verlieren, schlugen die Regulatoren des Fachgebiets Arzneimittel für neuartige Therapien, Gewebezubereitungen der Abteilung Medizinische Biotechnologie einen ungewöhnlichen Weg ein: Sie begannen mit der Prüfung der sukzessive eintreffenden Unterlagen unmittelbar nach deren Eingang – ein sogenanntes Rolling Review. Am 10. November konnte die Studie starten. Finanziert wurde sie vom Bundesministerium für Gesundheit und vom Welcome Trust.
Im ersten Schritt ging es darum, die Sicherheit des Impfstoffes an 30 gesunden Probanden zu prüfen. Vor allem Helfern, die in Ebolagebiete ausreisen wollten, wurde der Impfstoff angeboten. Prof. Stephan Becker, Direktor des Instituts für Virologie der Philipps-Universität Marburg und Koordinator des DZIF-Schwerpunkts Neu auftretende Infektionskrankheiten bewertetete die Daten immunologisch für eine erste Einschätzung zur Dosisfindung. Anfang 2015 sind Phase-II/III-Studien in Afrika geplant.

protein into the body. The immune system of the vaccinated person then forms antibodies that should protect him/her against Ebola. The aim was to rapidly initiate a structured clinical trial of this promising vaccine – so that it would be available to the people of West Africa during the epidemic.

## Concerted expertise of the DZIF

Prof. Klaus Cichutek, President of the PEI, brought the various players together in advance. PEI expert Dr Christoph Conrad coordinated the contact with WHO, which made the vaccine available. Dr Conrad is head of the Office for Scientific and Regulatory Advice OSRA, the regulatory partner of the German Centre for Infection Research DZIF. The consortium of research centres and university hospitals was set up to promote translational infection research, and it works determinedly towards that goal. The first practical step had been taken.
DZIF professor Marylyn Addo from the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf is leading the phase I trial, which was approved by the PEI. In order to lose no time, the regulators of the Advanced Therapy Medicinal Products, Tissue Preparations section of the Medical Biotechnology division pursued an unconventional approach: they began assessing the individual documents as soon as they were received – a so-called rolling review. On 10 November, the trial was able to begin. It was financed by the Federal Ministry of Health and the Wellcome Trust.
The first step was to test the safety of the vaccine on 30 healthy subjects. The vaccine was offered primarily to aid workers who wished to travel to Ebola-affected areas.
Prof. Stephan Becker, Director of the Institute of Virology at the Philipp University of Marburg and Coordinator of the DZIF's Emerging Infections Thematic Translational Unit, assessed the data immunologically for an initial evaluation of the appropriate dose. Phase II/III trials in Africa are planned for the start of 2015.

>> www.pei.de/dzif-osra
>> www.pei.de/dzif-osra-en
>> www.dzif.de

# // ALLERGENE ZUR DIAGNOSTIK UND THERAPIE: 14. INTERNATIONALES PAUL-EHRLICH-SEMINAR //

## ALLERGEN PRODUCTS FOR DIAGNOSIS AND THERAPY: 14TH INTERNATIONAL PAUL-EHRLICH-SEMINAR

Großen Zuspruch fand das vom Paul-Ehrlich-Institut organisierte 14. Internationale Paul-Ehrlich-Seminar – hochkarätige Teilnehmer aus 20 Ländern sorgten für einen spannenden Austausch.

Allergien sind eine der großen Volkskrankheiten und verursachen enorme sozioökonomische Kosten – so ist in einer Untersuchung bei Erwachsenen in Deutschland bei knapp einem Drittel der Erwachsenen mindestens eine Allergie ärztlich diagnostiziert worden. Allerdings bewirken die meisten der bisher etablierten Therapien nur eine kurzfristige Besserung der Symptome, die nach Absetzen der Medikamente wieder auftreten. Dies kann im schlimmsten Fall zu einer Verschlechterung der Erkrankung trotz Therapie führen. Die spezifische Immuntherapie ist die einzige Behandlungsmethode mit dem Potenzial, den Verlauf der Erkrankung nachhaltig positiv zu beeinflussen. „Unser Ziel ist es, darauf hinzuwirken, dass Betroffene mit wirksamen und möglichst nebenwirkungsarmen Allergenprodukten therapiert werden, um die allergische Symptomatik langfristig zu verbessern und möglichst den gefürchteten Etagenwechsel – die Weiterentwicklung eines Heuschnupfens hin zum Asthma – zu verhindern“, erläutert Prof. Stefan Vieths, Leiter der Abteilung Allergologie und Vizepräsident des Paul-Ehrlich-Instituts PEI.
Alle drei Jahre organisiert die Abteilung Allergologie, weltweit einzige Fachabteilung für die Prüfung und Zulassung von

**The 14th International Paul Ehrlich Seminar organised by the Paul-Ehrlich-Institut proved to be very popular – high-profile attendees from 20 countries took part in a fascinating exchange of information.**
Allergies are one of the most prevalent disorders and cause enormous socioeconomic costs – a study in Germany showed that just under one third of all adults had been medically diagnosed with at least one allergy. Most of the established therapies, however, only produce short-term relief of the symptoms, which then reappear once medication is discontinued. In the worst case scenario, this may lead to a deterioration of the disorder in spite of therapy. Specific immunotherapy is the only treatment method with the potential for positively influencing the course of the disorder in a sustained manner. “Our goal is to work towards a situation in which allergic patients can be treated with effective allergen products showing the fewest possible adverse reactions, which will improve the allergic symptoms in the long term and, if possible, prevent the dreaded ‘allergic march’ – the progression from hay fever to asthma,” explains Prof. Stefan Vieths, head of the Allergology division and Vice President of the Paul-Ehrlich-Institut PEI.

Allergenprodukten, das *International Paul-Ehrlich-Seminar – Allergen Products for Diagnosis and Therapy*: *Regulation and Science*. Mit dieser Veranstaltungsreihe möchte das PEI den intensiven wissenschaftlichen Austausch und so die Entwicklung innovativer Immuntherapien fördern. Vom 29. Oktober bis 1. November 2014 diskutierten in Bad Nauheim rund 300 Allergologen, Vertreter der pharmazeutischen Industrie und Mitarbeiter der Arzneimittelzulassungsagenturen über den aktuellen Stand und die weitere Entwicklung der Diagnostik und Immuntherapie von Allergien. Zu den Themen der Veranstaltung, die von der *U.S. Food and Drug Administration* FDA, der *European Academy of Allergology and Clinical Immunology* EAACI sowie der Deutschen Gesellschaft für Allergologie und Klinische Immunologie unterstützt wurde, gehörten unter anderem innovative Entwicklungen in der Immuntherapie wie die epikutane Immunisierung, synthetische Peptide oder auch gentechnisch hergestellte Allergene. Auch wurden neue Erkenntnisse zur Wirkungsweise von Immuntherapien, klinische Studien bei Heuschnupfen und allergischem Asthma und Forschungsergebnisse zu Adjuvanzien und Immunmodulatoren vorgestellt.

## Kindgerechte Immuntherapie

Ein wichtiges Thema der Veranstaltung war zudem die Immuntherapie von Allergien bei Kindern. Die Unternehmen sind gefordert, deren langfristige Wirksamkeit nachzuweisen. Gleichzeitig muss eine schnelle Verfügbarkeit gewährleistet sein, damit Kinder nicht mit Präparaten behandelt werden müssen, die nur bei Erwachsenen erprobt worden sind.

Every three years, the Allergology Division, the world's only specialist department for the testing and assessment of allergen products, organises the *International Paul Ehrlich Seminar – Allergen Products for Diagnosis and Therapy*: *Regulation and Science*. With this series of events, the PEI aims to promote a lively scientific exchange of information and thus encourage the development of innovative immunotherapies. Between 29 October and 1 November 2014, around 300 allergists, representatives of the pharmaceutical industry and staff members of medical agencies met in Bad Nauheim to discuss the current status and future development of the diagnosis and immunotherapy of allergies. The topics covered by the event, which was supported by the U.S. Food and Drug Administration FDA, the European Academy of Allergology and Clinical Immunology EAACI and the German Society for Allergology and Clinical Immunology, included innovative developments in immunotherapy such as epicutaneous immunisation, synthetic peptides and genetically engineered allergens. New insights into the mechanism of action of immunotherapies, clinical studies into hay fever and allergic asthma and research findings on adjuvants and immunomodulation were also presented.

## Immunotherapy suitable for children

In addition, a major focus of the event was allergen immunotherapy in children, where it is a requirement for manufacturers to demonstrate long-term efficacy of therapy allergens. At the same time, timely availability needs to be ensured, so that children do not have to be treated with preparations that have only been tested in adults.

**>> www.pei.de/ipes2014**

# // REGULATION AM PEI //

## REGULATION AT THE PEI

# // MASERN-MUMPS-RÖTELN-WINDPOCKEN-IMPFSTOFFE IM TEST //

## TESTING OF MEASLES-MUMPS-RUBELLA-VARICELLA VACCINES

Lebendvirusimpfstoffe müssen ihre Wirksamkeit in Zellkulturen beweisen – jede Komponente wird einzeln geprüft.

Kombinationsimpfstoffe gegen Masern, Mumps, Röteln und Windpocken MMR-V schützen Kinder – aber auch Erwachsene – vor diesen Erkrankungen. „Wir tragen im Paul-Ehrlich-Institut eine große Verantwortung“, so die Virologin Dr. Nina Alex. „Die Impfstoffe, deren Chargen wir für den Vertrieb freigeben, müssen sicher und wirksam sein.“ Seit November 2013 leitet sie das Labor, das die Chargen dieser Lebendimpfstoffe experimentell vor einer Freigabe prüft – unterstützt von vier routinierten Kolleginnen.

### Jede Komponente wird einzeln getestet

Im Impfstoff liegen die abgeschwächten Impfviren – die das Immunsystem stimulieren, ohne eine Krankheit auszulösen – gefriergetrocknet als Pulver vor. Vor dem Gebrauch werden sie in sterilem Wasser gelöst. Nina Alex und ihr Team prüfen jede Komponente der Mehrfachimpfstoffe darauf, ob sie ausreichend infektiöse Einheiten für eine schützende Immunantwort enthält.
Die mit der Wirksamkeit der Impfstoffe korrelierende Messgröße – auch *Potency* genannt – ist die Konzentration infektiöser Einheiten und damit der einzuhaltende Gesamtgehalt

**Live virus vaccines must prove their efficacy in cell cultures – each component is individually tested.**
Combination vaccines against measles, mumps, rubella and varicella MMR-V protect children – and also adults – against these diseases. “At the Paul-Ehrlich-Institut we bear a great responsibility,” says virologist Dr Nina Alex. “The vaccines whose batches we release for distribution must be safe and effective.” Since November 2013, she has been the head of the laboratory that tests the batches of these live vaccines experimentally prior to release – supported by four experienced colleagues.

### Each component is individually tested

The vaccine contains the attenuated vaccine viruses – which stimulate the immune system without triggering a disease – in the form of a freeze-dried powder. Before use, they are reconstituted in sterile water. Nina Alex and her team test each component of the combination vaccines to ensure it contains sufficient infectious units for a protective immune response. The measured parameter correlating with the efficacy of the vaccines – also called the *potency* – is the concentration of

Bei der Vermehrung bilden Windpockenviren Löcher im Zellrasen. Diese dokumentieren die Wirksamkeit des Impfstoffes.
Replication of the varicella virus forms holes in the cell layer. This documents the efficacy of the vaccine.

an infektiösen Impfviren pro Impfstoffdosis. Die Bestimmung der *Potency* erfolgt in Zellkulturen. Dafür werden für die Impfviren empfängliche Zellen in Vertiefungen *Wells* einer 96-Well-Platte eingebracht, in die am Tag darauf Masern-, Mumps- und Rötelnimpfstoffe in verschiedenen Verdünnungsstufen pipettiert werden. Innerhalb von ein bis zwei Wochen vermehren sich die Impfviren und zerstören dadurch die Zellen. Für die Auswertung ermitteln die Prüferinnen unter dem Mikroskop, welche Verdünnungsstufe der Impfviren zur Zerstörung der Zellen führt. Durch ein statistisches Schätzverfahren errechnen sie daraus die Konzentration der Masern-, Mumps- und Rötelnimpfviren – und damit den Gesamtgehalt pro Impfstoffdosis. Das PEI gibt nur Impfstoffchargen mit der durch die Zulassung vorgegebenen, wirksamen Impfviruskonzentration frei.

## Zelllinien warten in Kulturmedien auf ihren Einsatz

Die für die Chargenprüfung von Lebendvirusimpfstoffen eingesetzten Zelllinien MRC-5, Vero und RK-13 werden in flüssigem Stickstoff konserviert. Kontinuierlich werden Zellen aufgetaut, vereinzelt und in Flaschen mit Nährmedium gefüllt. Dort wachsen sie im Brutschrank bis zu ihrem Einsatz – der Bestimmung der Impfvirenkonzentration als Potency. Durch das Vorhalten der Zellen in Kultur kann die experimentelle Prüfung direkt nach Eingang der Chargenproben bearbeitet werden.

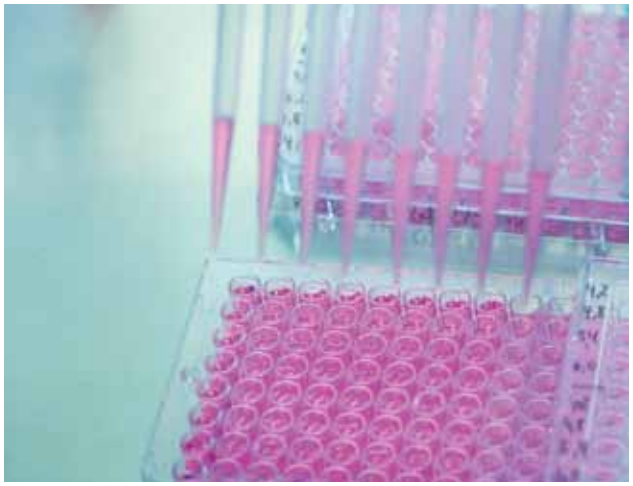
Neben der Potency wird auch die Identität der Impfviren bestimmt. Ob der Gefriertrocknungsprozess konsistent abgelaufen ist, zeigt die Konzentration der Impfviren nach einer Lagerung bei erhöhten Temperaturen. Zusätzlich werden einzelne Impfstoff-Fläschchen visuell geprüft – sowohl Flasche, Verschluss, Beschriftung und gefriergetrockneter Impfstoff müssen den durch die Zulassung vorgegebenen Kriterien entsprechen.

infectious units, and thus the total content of infectious vaccine viruses that must be present in each vaccine dose. The *potency* is determined in cell cultures. Cells that are susceptible to infection by these vaccine viruses are introduced into the *wells* of a 96-well plate, into which the day after measles, mumps and rubella virus vaccines are pipetted in various dilutions.
Within one to two weeks, the vaccine viruses multiply, thus destroying the infected cells. The technicians evaluate the potency by microscopically determining which dilution of the vaccine viruses leads to the destruction of the cells. Using a statistical estimation technique, they calculate the concentration of the measles, mumps and rubella vaccine viruses, and thus the total content per vaccine dose. The PEI only releases vaccine batches that have the effective vaccine virus concentration prescribed by the marketing authorisation.

## Cell lines wait in the culture media to be used

The cell lines MRC-5, Vero and RK-13 used for the batch testing of live virus vaccines are preserved in liquid nitrogen. Cells are continuously thawed out, passaged and incubated with culture medium. They grow in the incubator until such time as they are used for determining the concentration of the vaccine viruses, i.e. their potency. Keeping the cells in culture enables the experimental testing to be conducted immediately upon receipt of the batch samples.

In addition to the potency, the identity of the vaccine viruses is also determined. The concentration of the vaccine viruses after storage at elevated temperatures shows whether the freeze-drying process has taken place consistently. In addition, individual vaccine vials are inspected visually – the vial, seal, label and freeze-dried vaccine must all comply with the criteria prescribed by the marketing authorisation.



**Achtmal wird jede Verdünnungsstufe für die Masern-, Mumps- oder Rötelkomponente in eine 96-Well-Platte pipettiert.**
Each dilution for the measles, mumps, or rubella component is pipetted eight times into a 96-well plate.

## Effektive Chargenfreigabe durch parallele Testung

Um keine Zeit bei der Chargenprüfung zu verlieren, testen das PEI und die Unternehmen gleichzeitig Proben jeder Charge. Vier Wochen dauert die Chargenprüfung eines MMR-V-Impfstoffes. Das Team um Nina Alex testet drei bis maximal fünf Chargen gleichzeitig – was eine minutiös organisierte Logistik erfordert. Beim Antrag auf Chargenprüfung legt der Hersteller eine Dokumentation seiner Prüfung vor. Alex vergleicht die Ergebnisse des Herstellers mit denen, die ihre Kolleginnen experimentell im Labor des PEI erhalten haben. Stimmen die Ergebnisse mit den Angaben in der Zulassung überein, stellt sie ein Freigabezertifikat aus. Erfüllt eine Charge diese Kriterien nicht, erfolgt keine Freigabe.

2014 haben wir 130 Chargen geprüft,
100 mehr als noch vor zwei Jahren.

## Testung für Europa

Drei offizielle Kontrolllabore, sogenannte *Official Medicines Control Laboratories* OMCL, testen MMR-V-Impfstoffe in Europa – eines davon das PEI. Jedes Jahr prüfen Alex und ihr Team vom Fachgebiet Virale Impstoffe mehr Chargen: 2012 waren es noch knapp 30, 2014 bereits 130 – Tendenz steigend. Ein Grund ist die Zulassung eines Varizellenimpfstoffes gegen Gürtelrose für ältere Personen, der seit 2013 europaweit vermarktet wird und dessen Chargenprüfung am PEI erfolgt.

## Effective batch release by means of parallel testing

To ensure that no time is lost during batch testing, the PEI and the companies test samples of each batch simultaneously. The batch testing of an MMR-V vaccine takes four weeks. The team led by Nina Alex tests between three and five batches simultaneously – which calls for meticulously organised logistics. In the application for batch release, the manufacturer supplies documentation of their testing. Dr Alex compares the manufacturer's results with those obtained experimentally by her colleagues in the PEI laboratory. If the results are in accordance with the details in the marketing authorisation, she issues a release certificate. If a batch does not meet these criteria, it will not be released.

In 2014 we tested 130 batches,
100 more than two years ago.

## Testing for Europe

MMR-V vaccines are tested in Europe by three Official Medicines Control Laboratories OMCL – of which the PEI is one. Dr Alex and her team from the Viral Vaccine section are testing more and more batches every year: in 2012 only 30 were tested, while in 2014 the figure was 130 – and the numbers are rising. One reason for this is the marketing authorisation of a varicella vaccine against shingles in the elderly, which has been marketed throughout Europe since 2013 and for which the batch testing is carried out at the PEI.

# // WORKSHOP IM PEI: REGISTER IN DEUTSCHLAND //

## WORKSHOP AT THE PEI: REGISTRIES IN GERMANY

Patientenregister und Biobanken sind wichtiges Wissensreservoir zur Überprüfung der Arzneimittelsicherheit, Optimierung der Behandlung von Patienten sowie zur Entwicklung innovativer Arzneimittel.

Am 3. Juni 2013 fand im Paul-Ehrlich-Institut PEI ein Workshop des Gemeinsamen Wissenschaftlichen Beirats des Bundesministeriums für Gesundheit statt. Geleitet wurde er vom Vorsitzenden Prof. Reinhold E. Schmidt, der auch dem Wissenschaftlichen Beirat des PEI vorsteht, sowie von PEI-Präsident Prof. Klaus Cichutek. Die Teilnehmer, hochrangige Akteure des Gesundheitssystems, waren sich einig: Register und Biobanken haben ein bedeutendes Potenzial, zum besseren Verständnis von Krankheiten und Arzneimittelrisiken beizutragen. Sie bilden ein wichtiges Wissensreservoir für das gesamte Gesundheitssystem. Um dieses Reservoir zu erschließen, müssen vorhandene Register und Biobanken in Deutschland und Europa systematisch dokumentiert sein. „Neue Register und Biobanken sollten nach gemeinsamen Qualitätsstandards und klar definierten Fragestellungen eingerichtet werden“, so Cichutek. Eine unabhängige Finanzierung sowie ein rechtlicher Rahmen sollten gewährleistet sein. Dr. Dr. Doris Oberle von der Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten organisierte den Workshop.

### Daten für Beobachtungsstudien

Beobachtungsstudien sind ein wichtiges Werkzeug der Arzneimittelsicherheit, um Arzneimittelrisiken nach einer Zulassung zu untersuchen. Patientenregister bieten eine breite, strukturierte Datenbasis für solche Studien. Beobachtungsstudien sind auch dann notwendig, wenn nach der Zulassung randomisierte kontrollierte Studien RCT nicht mehr durchgeführt werden können – beispielsweise bei Arzneimitteln für seltene Krankheiten.

### Biobanken für translationale Forschung

Biobanken stellen eine wichtige Grundlage dar, um Erkenntnisse aus der Grundlagenforschung in die klinische Praxis zu überführen. Die Auswertung einer großen Anzahl von Gewebe- und Blutproben kann das Verständnis von Ursache und Verlauf von Krankheiten vertiefen und Methoden der Diagnostik und Behandlung verbessern. Biobanken sollten Register beinhalten, damit Bioproben in Zusammenhang mit den Behandlungsdaten zur Verfügung stehen.

**Patient registries and biobanks are an important reservoir of knowledge for monitoring medicinal product safety, optimising patient treatment and developing innovative medicinal products.**

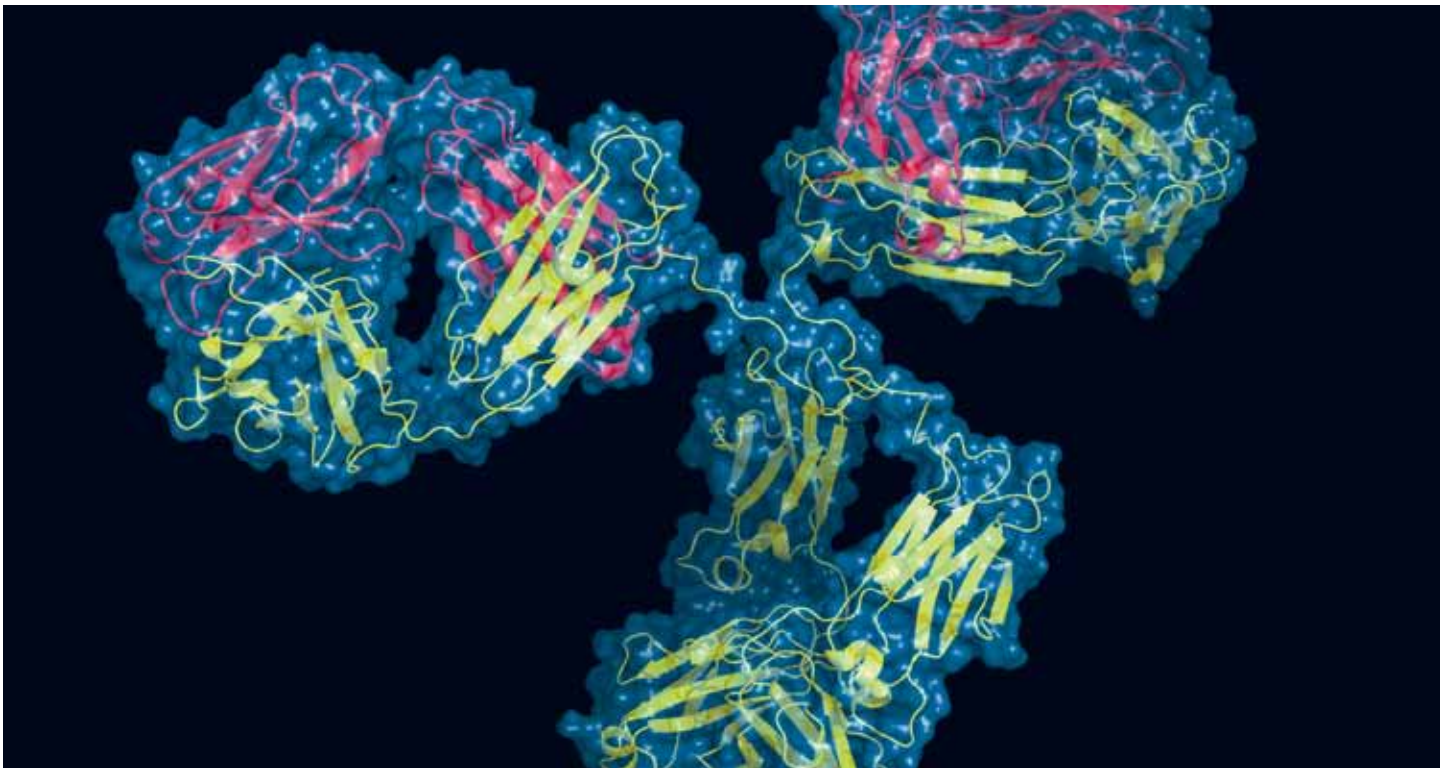
On 3 June 2013, a workshop of the Joint Scientific Advisory Board of the Federal Ministry of Health BMG was held at the Paul-Ehrlich-Institut PEI. It was chaired by Prof. Reinhold E. Schmidt, who also presides over the PEI’s Scientific Advisory Board, and by PEI President Prof. Klaus Cichutek. The participants, who were senior players in the healthcare system, all agreed: registries and biobanks have significant potential for contributing to a better understanding of diseases and medicinal product risks. They constitute an important reservoir of knowledge for the whole healthcare system. In order to harness this reservoir, existing registries and biobanks in Germany and Europe must be systematically documented. “New registries and biobanks should be set up in accordance with common quality standards and clearly defined parameters,” says Prof. Cichutek. Independent funding and a legal framework should be ensured. The workshop was organised by Dr Dr Doris Oberle of the Safety of Medicinal Products and Medical Devices division.

### Data for observational studies

Observational studies are an important tool in pharmacovigilance for the investigation of medicinal product risks after marketing authorisation. Patient registries provide a broad, structured database for these studies. Observational studies are also required if randomised controlled trials RCTs cannot be conducted after marketing authorisation – e.g. in the case of medicinal products for rare diseases.

### Biobanks for translational research

Biobanks are an important basis for translating the findings of basic research into clinical practice. The evaluation of a large number of tissue and blood samples can lead to a better understanding of the causes and progression of diseases and to improved methods of diagnosis and treatment. Biobanks should contain registries, so that biological samples are available in conjunction with treatment data.



# // BIOSIMILARS: NICHT GLEICH – ABER ÄHNLICH //

## BIOSIMILARS – NOT IDENTICAL, BUT SIMILAR

Monoklonale Antikörper sind insbesondere aus der Krebs- und Immuntherapie nicht mehr wegzudenken. Im Jahr 2013 wurde das erste Nachahmerprodukt *Biosimilar* eines monoklonalen Antikörpers zugelassen.

Während Nachahmerprodukte von chemischen Arzneimitteln, sogenannte Generika, die gleiche Zusammensetzung der Wirkstoffe und die gleiche Darreichungsform wie das zugelassene Originalpräparat besitzen müssen, sind Biosimilars biologische Arzneimittel, die einem bereits zugelassenen Originalarzneimittel gleichen, jedoch mit diesem nicht identisch sind. Die Unterschiede sind durch die Verschiedenartigkeit der Wirkstoffe selbst und ihre Herstellung bedingt: Arzneimittel, die durch chemische Synthese hergestellt werden, sind in der Regel relativ kleine Moleküle, die durch eine einfache, klar definierte Struktur gekennzeichnet und exakt hinsichtlich ihrer Zusammensetzung zu charakterisieren sind. Dadurch fällt der Vergleich zwischen Originalpräparat und Generikum vergleichsweise leicht. Dagegen sind an der Herstellung der Biologika und ihrer Nachahmerprodukte lebende Organismen und/oder Zellen beteiligt, die variabel und nicht hundertprozentig zu steuern sind. Zudem ist die Struktur der Wirkstoffe – bei monoklonalen Antikörpern handelt es sich um Proteine mit großen Molekülmassen – sehr komplex. Um die Ähnlichkeit zwischen Referenzarzneimittel und Biosimilar-Antikörper zu belegen, sind vergleichende

**Monoclonal antibodies have become an integral part of healthcare, particularly in immunotherapy and the treatment of cancer. The first biosimilar of a monoclonal antibody was authorised in 2013.**

While follow-on products of chemical medicinal products, known as generics, must have the same composition of active substances and the same dosage form as the authorised original product, biosimilars are biological medicinal products that are similar to a previously authorised originator medicinal product, but are not identical to it. The differences are caused by the variability in the active substances themselves and in their manufacture: medicinal products which are manufactured by chemical synthesis are, as a rule, relatively small molecules characterised by a simple, clearly defined structure and which can be precisely described in terms of their composition. As a result, the comparison between the originator and the generic product is comparatively easy. In contrast, the manufacture of biologics and their follow-on products involves living organisms and/or cells that are variable and which cannot be regulated 100 percent. In addition, the structure of their active substances – in the case of

„Die Zulassung von Biosimilars erhöht die Chance, dass diese hochwirksamen und preiswerteren Biologika einem größeren Patientenkreis zur Verfügung stehen."

"The marketing authorisation of biosimilars increases the possibility that these highly effective and less expensive biologics may become available to a larger number of patients."

**Dr. med. Elena Wolff-Holz,** Fachgebiet Mono- und polyklonale Antikörper der Abteilung Immunologie
Monoclonal and Polyclonal Antibodies section of the Immunology division

Untersuchungen zur Qualität, präklinische Untersuchungen zur Funktionalität des Moleküls sowie klinische Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit erforderlich. Da bei einigen monoklonalen Antikörpern mit häufiger klinischer Anwendung bei vielen Patienten inzwischen der Patentschutz abgelaufen ist oder in Kürze ablaufen wird, ist in den nächsten Jahren mit einer Reihe weiterer Zulassungsanträge für Biosimilar-Antikörper zu rechnen.
Biosimilar-monoklonale Antikörper werden ebenso wie die biotechnologisch erzeugten Originalpräparate ausschließlich im zentralisierten Verfahren über die Europäische Arzneimittelagentur EMA durch die Europäische Kommission zugelassen. Mitarbeiter des Fachgebiets Mono- und polyklonale Antikörper der Abteilung Immunologie des Paul-Ehrlich-Instituts haben intensiv an der Entwicklung der hierfür erforderlichen Leitlinien mitgearbeitet und engagieren sich in den entsprechenden Fachgremien der EMA. Dies ist eine wichtige Grundlage für die Bearbeitung weiterer Zulassungsanträge für Biosimilar-Antikörper.

monoclonal antibodies, these are proteins with large molecular masses – is highly complex. Demonstrating the similarity between the reference medicinal product and the biosimilar antibody requires comparative studies regarding quality, the functionality of the molecule in preclinical experiments and clinical studies on efficacy and safety in patients. Given that some monoclonal antibodies currently being used on a large number of patients in clinical practice have now lost, or will shortly be losing, their patent protection, a series of further marketing authorisation applications for biosimilar antibodies may be anticipated in the next few years.
Just like their bioengineered originators, biosimilar monoclonal antibodies may only be authorised by the European Commission, via the European Medicines Agency EMA, using the centralised procedure. Colleagues in the Monoclonal and Polyclonal Antibodies section of the Paul-Ehrlich-Institut's Immunology division have played a key role in developing the necessary guidelines and are involved in the relevant specialist groups of the EMA. This forms an important foundation for the processing of further marketing authorisation applications for biosimilar antibodies.

## Ausschüsse und Arbeitsgruppen Committees and Working Groups

**Europäische Arzneimittelagentur** European Medicines Agency EMA

- Dr. med. Elena Wolff-Holz, Biosimilar Medicinal Products Working Party BMWP – EMA
- Dr. Michael Pfleiderer, Biologics Working Party BWP – EMA
- Dr. med. Jan Mueller-Berghaus (Member), Dr. Jens Reinhardt (Alternate), Scientific Advice Working Party SAWP – EMA

# // ILLEGALE ARZNEIMITTEL ITALIENISCHEN URSPRUNGS AUF DEUTSCHEM MARKT //

## ILLEGAL MEDICINAL PRODUCTS OF ITALIAN ORIGIN FOUND ON THE GERMAN MARKET

Die kontinuierliche Zusammenarbeit nationaler und europäischer Behörden ermöglichte eine schnelle Umsetzung von Ermittlungsergebnissen in Maßnahmen zum Schutz der Patienten.

Im Frühjahr 2014 beunruhigte eine Meldung Behörden, Ärzte, Apotheker und Patienten. Einem deutschen Parallelvertreiber waren Ende März in der Eingangskontrolle einzelne Fläschchen des Krebstherapeutikums Herceptin italienischer Herkunft aufgefallen, die statt eines Lyophilisat Pulver eine Flüssigkeit enthielten. Außerdem unterschieden sich die Beschriftungen der äußeren Verpackung von denen der Fläschchen. Damit begann eine bisher einmalige EU-weite Untersuchung zu gefälschten Arzneimitteln italienischer Herkunft. Das Paul-Ehrlich-Institut PEI informierte sofort die EU-Mitgliedstaaten und die Europäische Arzneimittelagentur. Bei gezielten Inspektionen konnten auch in anderen Mitgliedstaaten verdächtige Herceptinfläschchen italienischer Herkunft sichergestellt werden. Unverzüglich eingeleitete Analysen der suspekten Ware bestätigten Mitte April 2014 den Verdacht: Es handelte sich um Manipulationen mit zum Teil stark reduziertem oder fehlendem Herceptingehalt. Nachdem die italienische Zulassungsbehörde AIFA zusätzlich den Diebstahl von Herceptinpackungen aus italienischen Krankenhäusern und von Lastwagen bestätigte, rief das PEI am 17. April 2014 alle von den Fälschungen betroffenen Herceptinchargen und auch die von Diebstählen betroffenen, parallelvertriebenen Chargen italienischer Herkunft vom deutschen Markt zurück und richtete eine Hotlinie für Ärzte, Apotheker und Patienten ein. Bei gestohlenen biologischen Arzneimitteln ist die Einhaltung der geforderten Kühlkette bei Lagerung und Transport nicht sichergestellt, was zu einer Verringerung der Wirksamkeit und zu Unverträglichkeitsreaktionen führen kann.
Italienische Ermittlungsergebnisse machten schnell deutlich: Packungen weiterer Arzneimittel waren in Italien aus Krankenhäusern und von Arzneimitteltransporten im großen Stil gestohlen worden. Italienische Großhändler erwarben die

**Continuous cooperation between national and European agencies allowed the results of investigations to be rapidly translated into measures to protect patients.**
In spring 2014, national competent authorities, physicians, pharmacists and patients were alarmed by a disturbing report. In late March, in the course of a routine inspection of incoming goods, a German parallel distributor noticed that individual vials of the cancer medication Herceptin, originating in Italy, contained a liquid instead of a lyophilisate powder. In addition, the labelling on the outer packaging differed from that on the vials. This resulted in an unprecedented EU-wide investigation into counterfeit medicinal products of Italian origin.
The Paul-Ehrlich-Institut PEI immediately notified the EU Member States and the European Medicines Agency. Following targeted inspections, suspicious Herceptin vials of Italian origin were also seized in other Member States. Analyses of the dubious goods were conducted without delay and in mid-April 2014 the suspicion was confirmed: the products had been tampered with and contained substantially reduced amounts of Herceptin, or even none at all. After the Italian marketing authorisation agency AIFA had also confirmed the theft of Herceptin vials from Italian hospitals and from lorries, on 17 April 2014 the PEI recalled from the German market all the Herceptin batches affected by counterfeiting and also the parallel traded batches of Italian origin affected by the thefts, and set up a hotline for physicians, pharmacists and patients. With stolen biological medicinal products, compliance with the required cold chain during storage and transport cannot be guaranteed, which may lead to a reduction in efficacy and to an increase in adverse reactions such as hypersensitivity.
The results of the Italian investigation quickly made it clear that packages of other medicinal products had been stolen on a large scale from hospitals and medicinal product transports in Italy. Italian wholesalers acquired the medicinal

„Unser oberstes Ziel war es, Patienten in Deutschland vor gefälschten Arzneimitteln zu schützen, deren Wirksamkeit und Verträglichkeit nicht gewährleistet war."

"Our primary objective was to protect patients in Germany from counterfeit medicinal products, the efficacy and safety of which could not be guaranteed."

**Dr. med. Brigitte Keller-Stanislawski,** Leiterin der Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten
Head of the Safety of Medicinal Products and Medical Devices division

Arzneimittel über Scheingroßhändler mit fingierten Adressen im EU-Ausland oder verkauften sie direkt oder über weitere Großhändler in der EU an Parallelvertreiber. Ganz besonders betroffen von dem Handel mit illegalen Arzneimitteln war Deutschland. Europaweit handelte es sich dabei um insgesamt mehr als 100 Arzneimittel italienischer Herkunft mit mehr als 2.000 illegalen Einzellieferungen, die zwischen einer bis 2.610 Packungen für die verschiedenen Arzneimittel umfassten.

## Kooperation und Transparenz von Anfang an

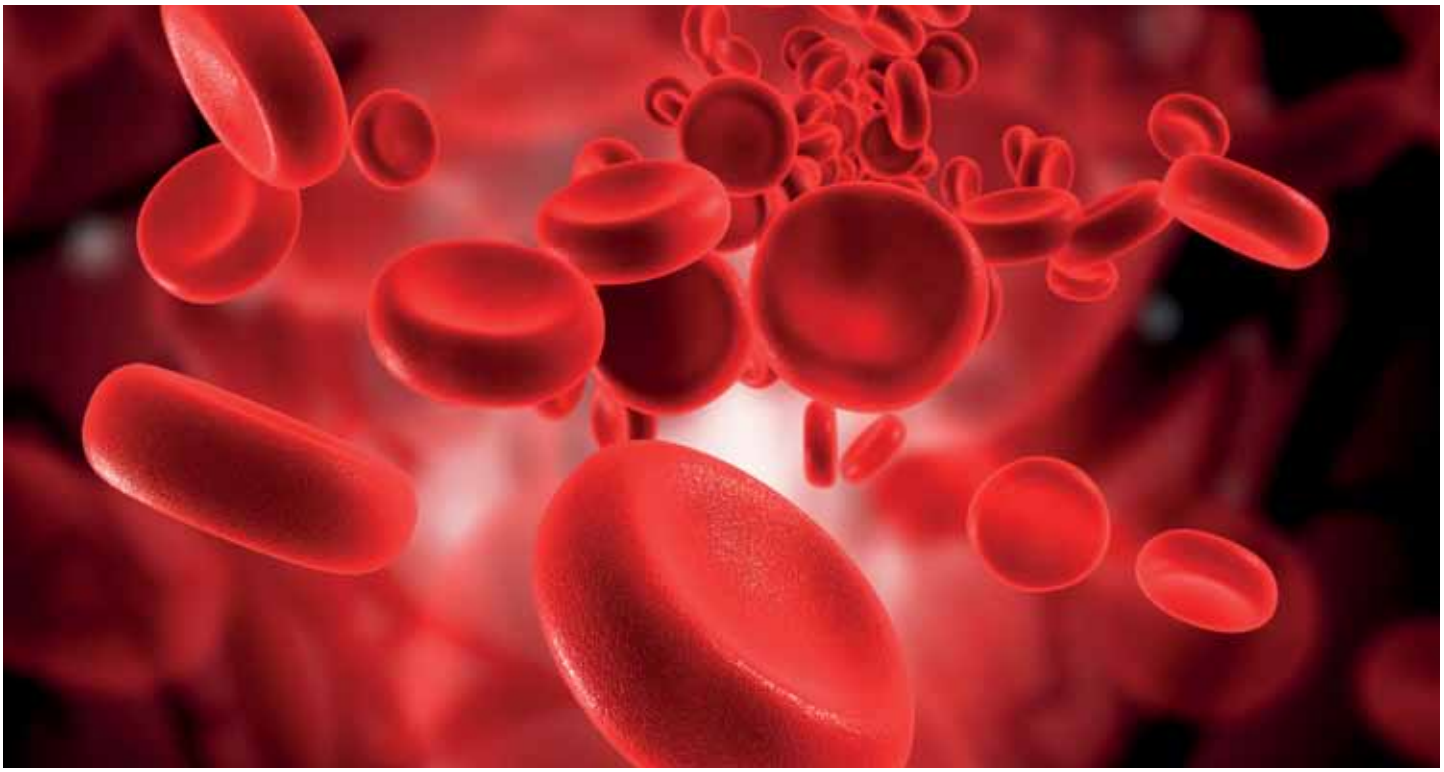
Die enge Zusammenarbeit der Bundesoberbehörden PEI und BfArM Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte mit den EU-Zulassungsbehörden sowie den Bundesländern, dem Bundeskriminalamt BKA und dem Zollkriminalamt ZKA stellte sicher, dass aktuelle Informationen der italienischen Polizei zu laufenden Ermittlungen zeitnah in Maßnahmen wie Quarantäne und Rückruf umgesetzt wurden. Ende Januar 2015 waren die Untersuchungen der italienischen Behörden weitgehend abgeschlossen. Bereits im Oktober 2014 teilte die AIFA mit, alle nach dem 1. Juli aus Italien exportierten Arzneimittel seien legal.
PEI und BfArM informierten zeitnah und kontinuierlich auf ihren Internetseiten und hielten über Newsletter Fachkreise und Medien auf dem Laufenden. Darüber hinaus wurde auf Initiative des Bundesministeriums für Gesundheit BMG eine Bund/Länder-Arbeitsgruppe Arzneimittelfälschungen gegründet, an der neben den Bundesoberbehörden und BMG Vertreter der Bundesländer, des BKA und ZKA sowie der Zentralstelle der Länder für Gesundheitsschutz bei Arzneimitteln und Medizinprodukten ZLG teilnehmen. In der Bund/Länder-Arbeitsgruppe wird die Zusammenarbeit der Behörden weiter intensiviert, um Maßnahmen auf Länder-, Bundes- und europäischer Ebene bestmöglich zu koordinieren.
PEI und BfArM haben mehrfach Apotheker, Ärzte und auch Patienten gebeten, auf mögliche Manipulationen von Arzneimitteln und deren Verpackungen zu achten und mögliche Fälle schnellstmöglich zu melden. Bislang liegen keine Erkenntnisse vor, dass Patienten durch die illegalen Arzneimittel geschädigt wurden.

products via sham wholesalers with bogus addresses in other EU member states or sold them to parallel distributors, either directly or through other wholesalers in the EU. Germany was particularly badly affected by this trade in illegal medicinal products. Across Europe, this involved more than 100 parallel distributed medicinal products of Italian origin, with more than 2,000 illegal individual supplies, containing between 1 and 2,610 packages of the various medicinal products.

## Cooperation and transparency right from the start

The close cooperation between the higher federal competent authorities – PEI and BfArM Federal Institute for Drugs and Medical Devices – and the EU competent authorities, as well as the federal states, the Federal Criminal Police Office BKA and the German Customs Investigation Bureau ZKA, ensured that the latest information from the Italian police on ongoing investigations could be rapidly translated into measures such as quarantine and recall of affected goods. By the end of January 2015, the investigations of the Italian agencies had largely been completed. As early as October 2014, the AIFA reported that all medicinal products exported from Italy after 1 July were legal.
The PEI and the BfArM provided timely and continuous information on their websites and kept health professionals and the media up to date by means of newsletters. In addition, on the initiative of the Federal Ministry of Health BMG, a "Task Force on counterfeit medicinal products" was established, which, as well as the higher federal authorities and the BMG, included representatives from the federal states, the BKA, the ZKA and the Central Authority of the Länder for Health Protection Regarding Medicinal Products and Medical Devices ZLG. The Task Force will enhance the cooperation between the agencies, in order to optimise the coordination of measures at state, federal and European level.
The PEI and the BfArM have repeatedly asked pharmacists, physicians and patients to keep a close eye out for any possible tampering with medicinal products and their packaging and to report suspected goods as quickly as possible. To date, there is no indication that any patients were harmed by the illegal medicinal products of Italian origin.

>> www.pei.de/illegale-arzneimittel



# // 20 JAHRE ABTEILUNG HÄMATOLOGIE/ TRANSFUSIONSMEDIZIN AM PEI //

## 20 YEARS OF THE HAEMATOLOGY / TRANSFUSION MEDICINE DIVISION AT THE PEI

Die Abteilung setzt unter der Leitung von Prof. Dr. med. Rainer Seitz neue Maßstäbe und trägt maßgebend zum hohen Sicherheitsniveau von Blutprodukten bei, das in Deutschland heute selbstverständlich ist.

### Aus dem Stand hohe Standards

Eine Krise war der Auslöser: Als Folge des Blut-AIDS-Skandals erhielt das PEI mit dem Gesundheitseinrichtungen-Neuordnungs-Gesetz vom 24. Juni 1994 die Zuständigkeit für Blutprodukte. Am 15. Juli 1994 wurde die staatliche Chargenprüfung für Gerinnungsfaktoren und andere Plasmaprodukte quasi über Nacht eingeführt. Aus dem Stand mussten die PEI-Experten das nötige Know-how und Laborkapazitäten aufbauen – fast 5.000 Zulassungsverfahren warteten auf Bewertung durch Experten der neu gegründeten Abteilung. Die Gesundheitspolitik forderte rasche Erledigung, doch die HIV-Übertragungen hatten gezeigt: Sicherheit muss an oberster Stelle stehen. Das PEI entschied sich für die aufwendige, aber fachlich saubere Strategie und setzte auf neue, qualitativ einwandfreie Zulassungen. In den folgenden Jahren entwickelte die Abteilung im konstruktiven Dialog mit Transfusionsmedizinern sowie Fachgesellschaften und Verbänden anspruchsvolle, wissenschaftlich begründete, aber gleichzeitig praxisgerechte Qualitätsanforderungen.

**Under the direction of Prof. Rainer Seitz, the division is setting new benchmarks and plays a key role in ensuring the high level of safety of blood products that is now taken for granted in Germany.**

### High standards from a standing start

The catalyst was a crisis: following the AIDS blood scandal, the PEI was given responsibility for blood products by the Healthcare Institutions Reorganisation Act of 24 June 1994. On 15 July 1994, official batch testing of coagulation factors and other plasma products was introduced almost overnight. From a standing start, the PEI experts had to build up the necessary know-how and laboratory capacity – almost 5,000 marketing authorisation procedures were awaiting assessment by the experts of the newly established division. Healthcare policymakers were calling for these to be dealt with rapidly, but the transmission of HIV had shown that safety must come first. The PEI decided upon a laborious, but scientifically unimpeachable strategy and strove to implement new market-

## Von Vene zu Vene

Der Weg des Blutproduktes muss vom Spender zum Empfänger nachvollziehbar sein. Diese Forderung des 1998 verabschiedeten Transfusionsgesetzes TFG setzte das PEI in die Praxis um. Denn nur so können die Arzneimittel im Fall einer Gefährdung – wie einer nachträglich festgestellten Infektion eines Spenders – schnell aus dem Verkehr gezogen werden. Nach §21 TFG dokumentiert das PEI Herstellung und Verbrauch von Blutprodukten. Diese Daten sind wichtige Grundlage für gesundheitspolitische Maßnahmen, die eine sichere und gesicherte Versorgung in Deutschland gewährleisten. Weitere Herausforderungen sind die Zulassung von gentechnisch hergestellten Gerinnungsfaktoren, die Genehmigung von blutbildenden Stammzellen und daraus abgeleitete Arzneimittel für neuartige Therapien ATMP. Die Abteilung ist seit 1994 auf 60 Mitarbeiter angewachsen, davon 26 Wissenschaftler. Eigenständige Forschung ermöglicht eine kompetente experimentelle Untersuchung bei Qualitäts- und Sicherheitsproblemen.

ing authorisations of the highest quality. In the years that followed, the division, in a constructive dialogue with transfusion medicine physicians and professional associations and organisations, developed demanding quality requirements that were scientifically well-founded but also practice-oriented.

## From vein to vein

The route travelled by the blood product from the donor to the recipient must be traceable. This requirement of the German Transfusion Act TFG of 1998 is put into practice by the PEI. It is only in this way that the medicinal products can be quickly withdrawn from circulation in the event of any risk – such as the subsequent identification of an infected donor. Pursuant to Section 21 of the Transfusion Act, the PEI documents the manufacture and consumption of blood products. This data forms an important basis for the public health measures that guarantee the safe and secure supply of blood products in Germany. Other challenges include the marketing authorisation of genetically engineered coagulation factors, the approval of haematopoietic stem cells and the advanced therapy medicinal products ATMP derived from them. Since 1994, the division has grown to 60 employees, including 26 scientists. Independent research makes it possible to carry out expert experimental studies in the event of quality or safety problems.

„Wir konnten neue Maßstäbe setzen und maßgeblich zu dem hohen Sicherheitsniveau von Blutprodukten beitragen, das in Deutschland heute selbstverständlich ist."

"We were able to set new benchmarks and play a key role in ensuring the high level of safety of blood products that is now taken for granted in Germany."

**Prof. Rainer Seitz,** Leiter der Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin
Head of the Haematology/Transfusion Medicine division

V.l.n.r.: Prof. Rainer Seitz, Abteilungsleiter; Dr. Margarethe Heiden, Leiterin des Fachgebiets Transfusionsmedizin; Dr. Anneliese Hilger, Leiterin des Fachgebiets Gerinnungsprodukte I; Dr. Uwe Unkelbach, Leiter des Fachgebiets Chargenprüfung, Blutprodukte und Logistik; PD Johannes Dodt, Leiter des Fachgebiets Gerinnungsprodukte II

## Aufrüsten gegen Erreger

Bei Arzneimitteln aus Blut ist das Risiko einer Kontamination nie völlig auszuschließen. Die Wachsamkeit hinsichtlich neuer Erreger und des Risikos ihrer Verbreitung in Deutschland ist eine ständige Herausforderung. Die Experten des PEI überprüfen kontinuierlich die Sicherheitsmaßnahmen und passen sie an. Dazu gehören Spenderausschluss- und Rückstellungskriterien, die Entwicklung von Testsystemen für neue blutassoziierte Erreger und die Verbesserung bestehender Tests.

## Blutsicherheit weltweit

National und international gestaltet die Abteilung das regulatorische und gesundheitspolitische Umfeld für Blutprodukte mit. Die Abteilung ist bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA sowie beim Europäischen Direktorat für Qualitätssicherung EDQM in wichtigen Arbeitsgruppen vertreten. Seit 2005 ist das PEI WHO-Kooperationszentrum für die Qualitätssicherung von Blutprodukten und In-vitro.

## Combating pathogens

With medicinal products derived from blood, the risk of contamination can never be completely ruled out. Remaining vigilant against new pathogens and the risk of their spread in Germany is a constant challenge. The PEI experts are continually reviewing the safety measures and adapting them where necessary. These measures include donor exclusion and deferral criteria, the development of test systems for new blood-associated pathogens and the improvement of existing tests.

## Safety of blood worldwide

At both national and international level, the division helps shape the regulatory and public health policy environment for blood products. The division is represented on important working parties of the European Medicines Agency EMA and the European Directorate for the Quality of Medicines EDQM. Since 2005, the PEI has been a WHO Collaborating Centre for the Quality Assurance of Blood Products and in vitro Diagnostics IVD.

**>> www.pei.de/20jahre-blutprodukte**

# // EHC-TREFFEN – GOLDSTANDARD DER HÄMOPHILIEBEHANDLUNG //

## EHC MEETING – GOLD STANDARD OF HAEMOPHILIA TREATMENT

Experten stärken Position von Hämophiliepatienten bei der Integration und Weiterentwicklung in Europa.

Am 17. April ist Welthämophilietag: 2014 trafen sich am Vortag mehr als vierzig Regulatoren, Patienten und Ärzte auf Einladung des European Haemophilia Consortium EHC im Paul-Ehrlich-Institut PEI, um die neuen Europarats-Empfehlungen zur Hämophiliebehandlung zu diskutieren. Das Europäische Direktorat für Qualität von Arzneimitteln EDQM hat als Einrichtung des Europarates die Empfehlungen erarbeitet. Prof. Rainer Seitz, Leiter der Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin des PEI, war mit Dr. Anneliese Hilger und Dr. Jaqueline Kerr an der Entwicklung beteiligt. Ziele der Empfehlungen sind die Einhaltung von Minimalstandards bei der Behandlung und die Förderung der Prophylaxe. Gewarnt wird vor den Gefahren einer strengen Auslegung des Orphan-Drug-Konzepts.
Etwa 5.000 Hämophiliepatienten gibt es allein in Deutschland. Durch kontinuierliche Fortschritte in der Forschung stehen dem Patienten heute sichere und wirksame Blutgerinnungsfaktoren zur Verfügung – rekombinant oder aus menschlichem Plasma. Die Behandlung ist kostenintensiv, jedoch ermöglicht eine konsequente Therapie dem Patienten eine normale Lebenserwartung und -qualität. Dennoch führt Hämophilie in manchen europäischen Ländern zu schweren Behinderungen infolge häufiger Blutungen in Gelenken und Muskeln oder gar zum frühen Tod. Während einige Staaten angesichts begrenzter Ressourcen im Gesundheitssystem Schwierigkeiten haben, die vorhandenen medizinischen Möglichkeiten zu nutzen, gerät in anderen Ländern der bisher erreichte Standard aus ökonomischen Gründen unter Druck.

**Experts strengthen the position of haemophilia patients in integration and further development in Europe.**
17 April is World Haemophilia Day: in 2014, on the day before, over forty regulators, patients and doctors met at the Paul-Ehrlich-Institut PEI, at the invitation of the European Haemophilia Consortium EHC, to discuss the new Council of Europe recommendations for haemophilia treatment. These recommendations were drawn up by the European Directorate for the Quality of Medicines EDQM as a institution of the Council of Europe. Prof. Rainer Seitz, head of the PEI's Haematology / Transfusion Medicine division, was involved in this development, along with Dr Anneliese Hilger and Dr Jacqueline Kerr. The recommendations aim to ensure compliance with minimum standards of treatment and to promote prophylaxis. They also include a warning of the dangers of a strict interpretation of the orphan drug concept.
There are around 5,000 haemophilia patients in Germany alone. Thanks to continuous advances in research, safe and effective blood coagulation factors – either recombinant or derived from human plasma – are now available to patients. Treatment is cost-intensive, but a consistent therapy allows patients to enjoy a normal life expectancy and quality of life. Nonetheless, in some European countries haemophilia leads to severe disability, on account of frequent bleeding in joints and muscles, or even to premature death. While certain member states are finding it difficult, given the limited resources in their healthcare systems, to make full use of the available medical possibilities, in other countries the standard that has now been achieved is coming under pressure for economic reasons.

>> www.pei.de/pm2014

# // ZENTRALE GENEHMIGUNG ZULASSUNGS-BEZOGENER FELDVERSUCHE MIT IMMUNOLOGISCHEN TIERARZNEIMITTELN //

## CENTRAL APPROVAL OF MARKETING AUTHORISATION-RELATED FIELD TRIALS OF IMMUNOLOGICAL VETERINARY MEDICINAL PRODUCTS

Seit dem 1. Mai 2014 ist das Paul-Ehrlich-Institut PEI für die Genehmigung von Feldversuchen immunologischer Tierarzneimittel außerhalb wissenschaftlicher Institute in Deutschland zuständig.

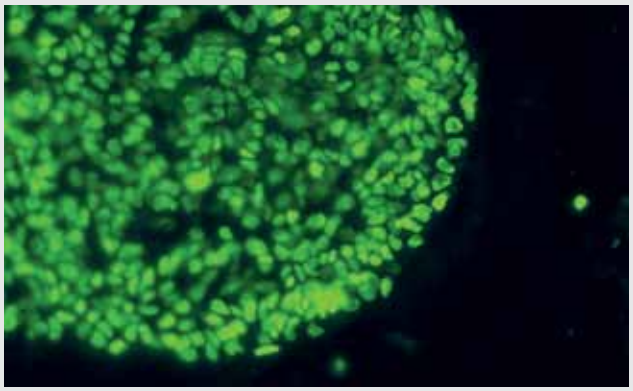
Solche Feldversuche werden zur Vorbereitung einer Zulassung oder während des Zulassungsverfahrens dieser Tierarzneimittel durchgeführt. Damit entsprechen sie zumindest teilweise klinischen Prüfungen von Arzneimitteln für den Menschen. Mit der neuen Zuständigkeit kann die Genehmigung nun mit einem Antrag beim PEI erfolgen, auch wenn der geplante Feldversuch Betriebe in mehr als einem Bundesland betrifft. Wie auch beim Menschen müssen Arzneimittel für Tiere vor ihrer Zulassung auf ihre Wirksamkeit und Sicherheit geprüft werden. Dies geschieht neben der Prüfung in Laborversuchen in sogenannten Feldversuchen, die vorab genehmigt werden müssen. Bisher war die Genehmigung solcher Feldversuche für immunologische Tierarzneimittel wie Impfstoffe, Sera und Immunmodulatoren Aufgabe der zuständigen Landesbehörden. Dies bedeutete, dass bei Feldversuchen, die in mehreren Bundesländern durchgeführt werden sollten, für jedes beteiligte Bundesland ein eigener Antrag gestellt werden musste. Die neue Regelung erlaubt es, die Feldversuchsprüfungen immunologischer Tierarzneimittel in Deutschland auf Basis einer zentral erteilten Genehmigung durchzuführen. Solche Feldversuche werden vor allem von pharmazeutischen Unternehmern initiiert.
Die Genehmigung der Einzelfallanwendung von in anderen Staaten zugelassenen immunologischen Tierarzneimitteln (§ 11 Absatz 6 TierGesG), die in Deutschland nicht zugelassen oder verfügbar sind, bleibt weiterhin Aufgabe der Bundesländer.

**With effect from 1 May 2014, the Paul-Ehrlich-Institut PEI is responsible for the approval of field trials of immunological veterinary medicinal products outside scientific institutes in Germany.**
Such field trials are carried out during, or in preparation for, the marketing authorisation procedure for these veterinary medicinal products. They are therefore equivalent, at least in part, to the clinical trials of medicinal products for human use. This new responsibility means that applications for approval can be submitted to the PEI even if the planned field trial concerns farms in more than one federal state. Just as with medicinal products for humans, medicinal products for animals must be tested for efficacy and safety before their marketing authorisation. Besides testing in laboratory trials, this is carried out in “field trials”, which must be approved in advance. Previously, the competent state authorities had been responsible for approving these field trials for immunological veterinary medicinal products, such as vaccines, sera and immunomodulators. In the case of field trials that were to be conducted in several federal states, this meant that a separate application had to be submitted for each federal state involved. The new scheme allows the performance of field trials with immunological veterinary medicinal products in Germany on the basis of a centrally issued approval. These field trials are generally initiated by pharmaceutical companies.
The federal states will continue to be responsible for approving the use in individual cases of immunological veterinary medicinal products that have been authorised in other countries (Section 11(6) of the Animal Health Act), but which have not been authorised or are not available in Germany.

>> www.pei.de/feldversuche

# // STAMMZELLTHERAPIE ZUR REGENERATION DER AUGENHORNHAUT //

## STEM CELL THERAPY FOR THE REGENERATION OF THE CORNEA



2014 empfahl der Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP der Europäischen Arzneimittelagentur EMA erstmalig die Zulassung eines biotechnologisch hergestellten Stammzelltherapeutikums.

Patienten, denen wegen einer Verletzung der Hornhaut Erblindung droht, können möglicherweise schon bald mit eigenen Stammzellen behandelt werden. Diese werden durch eine Biopsie aus dem Limbus, der Übergangszone zwischen Horn- und Lederhaut des Augapfels, gewonnen, im Labor vermehrt und dem Patienten verabreicht.
Indikation für die Stammzelltherapie ist ein limbaler Stammzellmangel LSCD durch Verbrennungen oder Verätzungen. Die Stammzellen in diesem Teil des Auges dienen der Regeneration und Heilung der äußeren Hornhautschicht. Sind es zu wenige Stammzellen, kann es zu Schmerzen, starker Lichtempfindlichkeit, Entzündungen und einem übermäßigen Einwachsen von Blutgefäßen in die Hornhaut kommen, was im schlimmsten Fall zur Erblindung führt. Bisher gibt es keine Therapie, um die Erkrankung ursächlich zu behandeln. Denn die Transplantation der Hornhaut von Verstorbenen oder von Amnionmembran kann den Mangel an Stammzellen nicht beheben. Die Stammzelltherapie bietet eine neue Behandlungsoption. Das Paul-Ehrlich-Institut war federführend bei der Bewertung im Rahmen des zentralisierten europäischen Zulassungsverfahrens. Berichterstatter im europäischen Ausschuss für neuartige Therapien CAT war Dr. Egbert Flory, Leiter des Fachgebiets Tissue-Engineering und Somatische Zelltherapeutika der Abteilung Medizinische Biotechnologie. Die Experten der Abteilung bewerteten das Arzneimittel für neuartige Therapien ATMP. In Kooperation mit den Abteilungen Virologie und EU-Kooperation/Mikrobiologie wurde die bakteriologische und virologische Sicherheit bewertet.
Der CHMP folgte der positiven Bewertung des CAT und empfahl die Zulassung des Stammzelltherapeutikums. Die Europäische Kommission übernahm die Empfehlung und sprach 2015 die bedingte Zulassung aus.

**In 2014, the Committee for Medicinal Products for Human Use CHMP of the European Medicines Agency EMA recommended for the first time the marketing authorisation of a tissue engineering stem cell therapy medicinal product.**
It may soon be possible for patients who are at risk of blindness as a result of corneal injury to be treated with their own stem cells. These are obtained by biopsy from the limbus, the transitional area between the cornea and the sclera of the eyeball, and are then propagated in the laboratory and administered to the patient.
The indication for stem cell therapy is a limbal stem cells deficiency LSCD as a result of physical or chemical burns. The stem cells in this part of the eye are used to regenerate and heal the outer layer of the cornea. A deficiency of stem cells may result in pain, severe light sensitivity, inflammation and excessive ingrowth of blood vessels into the cornea, leading in the worst case to blindness. Until now, there has been no way of treating the causes of the disorder. This is because the transplantation of the cornea of deceased patients or of amniotic membrane cannot rectify the stem cell deficiency. Stem cell therapy offers a new treatment option.
The Paul-Ehrlich-Institut played the leading role in the assessment in the context of the centralised European marketing authorisation procedure. Dr Egbert Flory, the head of the Tissue Engineering, Somatic Cell Therapeutics section of the Medical Biotechnology division, was the rapporteur in the European Committee for Advanced Therapy Products CAT. The experts in the division assessed the Advanced Therapy Medicinal Product ATMP. Bacteriological and virological safety were evaluated in collaboration with the Virology and EU Co-operation/Microbiology divisions.
The CHMP agreed with the positive assessment by the CAT and recommended the marketing authorisation of the stem cell therapy. The European Commission adopted the recommendation and granted a conditional marketing authorisation in 2015.

>> www.ema.europa.eu

# // ORGANISATION AM PEI //

## ORGANISATION AT THE PEI

# // CONTROLLING UND QUALITÄTSMANAGEMENT //

## CONTROLLING AND QUALITY MANAGEMENT

Marco Reiss übernahm 2014 die Leitung des Referats Controlling/Qualitätsmanagement. Der studierte Gesundheits-, Sozial- und Betriebswirt kombinierte in seinem Team junge und erfahrene Mitarbeiter.

Controlling legt Wert auf Wirtschaftlichkeit und Strategie. Ziel des Qualitätsmanagements QM ist die kontinuierliche Verbesserung von Prozessen und Leistungen. „Für das PEI als wissenschaftlich arbeitendes Bundesinstitut ist die Zusammenlegung sinnvoll“, so Reiss. „Wir haben Amtsaufgaben, die wir auf höchstem Niveau erbringen und deren Qualität nicht unter wirtschaftlichen Zwängen leiden darf. Es geht um die Gesundheit der Bevölkerung.“ Doch ebenso sei es Auftrag des PEI, Steuergelder und Gebühreneinnahmen effektiv für dieses Ziel einzusetzen.

### Informationen strukturieren, Prozesse optimieren

Eine Stärke des PEI ist die gewachsene informelle Matrixstruktur, die eine abteilungsübergreifende Vernetzung zu aktuellen Fragestellungen wie den Arzneimittelfälschungen ermöglicht. Das Controlling entwickelt Steuerungsinstrumente, um die vorhandene, breite Expertise zu erfassen und zielgerichtet zu nutzen. Reiss sieht sich und sein Team als eine Schnittstelle zwischen Haus und Leitung: Das Referat sammelt und analysiert Daten aus den Abteilungen, welche die Leitung für die operative und strategische Steuerung des PEI benötigt. Controllerin Susanne Frieser entwickelte den Prototyp eines Tools zur Visualisierung der Personalkapazi-

**Marco Reiss became head of the Controlling/Quality Management unit in 2014. This graduate in healthcare management, socioeconomics and Master of Business Administration has put together a team that combines youth and experience.** Controlling emphasises economic efficiency and strategy, while the aim of quality management QM is the continuous improvement of processes and services. “The integration of these elements makes sense for the PEI as a scientific federal institute,” says Reiss. “We have official duties that we perform at the highest level, the quality of which must not suffer as a result of economic constraints. The health of the population is at stake.” At the same time, however, it is the PEI’s responsibility to use tax revenues and fee income effectively in order to achieve this goal.

### Structuring information, optimising processes

One of the PEI’s strengths is its organic, informal matrix structure. This makes cross-divisional networking possible on topical issues such as the counterfeiting of medicinal products. Controlling develops control tools for the identification and targeted deployment of the Institute’s existing, wide-ranging expertise. Reiss sees himself and his team as an interface between the Institute and its management: the unit

täten. Damit soll die strategische Planung des quantitativen und qualitativen Einsatzes des Personals in den verschiedenen Bereichen der Regulation, Forschung und Verwaltung optimiert werden. Das Personalreferat wird das Steuerungsinstrument zukünftig zur Vorbereitung von Leitungsentscheidungen nutzen. Reiss und Junior-Controllerin Inga Frank bringen Fragestellungen der Leitung ein.
Zulassung und Prüfung von biomedizinischen Arzneimitteln ist Kerngeschäft des PEI. Diese Expertise – insbesondere bei innovativen Arzneimitteln – sichert die internationale Stellung, die es strategisch auszubauen gilt. Dafür müssen regulatorische Leistungsdaten und Workloads für eine kontinuierliche Analyse zentral zur Verfügung stehen. Johannes Zimmer entwickelt ein Data-Warehouse, das ab 2017 die quantitativen regulatorischen Leistungen aller Abteilungen aus unterschiedlichen Quellen zusammenführt und für aktuelle Fragestellungen strukturiert.

## Leitprinzipien, Strategie und Ziele als Kompass

Das PEI ist Teil eines Netzwerkes europäischer und internationaler Institutionen. Dachorganisationen wie die Europäische Arzneimittelagentur EMA und die Heads of Medicines Agencies HMA nutzen nationale Expertisen und stellen Weichen für den europäischen Arzneimittelmarkt von morgen. Das PEI ist in wichtigen Positionen an der Entwicklung übergeordneter strategischer Ziele beteiligt. So leitet Prof. Klaus Cichutek, Präsident des PEI, seit 2014 die HMA Management Group. Das von den Controllern betreute Zielsystem positioniert das PEI in diese Zusammenhänge und schlägt die Brücke ins Haus. Reiss und Miriam Liebl unterstützen die Organisationseinheiten, Ziele zu formulieren, die jährlich in Workshops mit der Leitung festgelegt werden.

## Akkreditiertes Qualitätsmanagement

Dr. Ruth Lechla hat das PEI-Qualitätsmanagement etabliert und vertritt es in europäischen QM-Netzwerken. So auch in Gremien der HMA, die das europäische Benchmarking BEMA voranbringen. Die Umsetzung des QM betreut und optimiert Michaela Gubesch. Sie sorgt mit Lydia Korolkow auch für die digitale Verwaltung der Dokumente.

collects and analyses data from the divisions which is required for the operational and strategic management of the PEI. Controller Susanne Frieser has developed a prototype of a tool for the visualisation of personnel resources. This will make it possible to optimise the strategic planning of the quantitative and qualitative deployment of staff in the various areas of regulation, research and administration. In future, the Personnel unit will use this control tool for the preparation of management decisions. Reiss and junior controller Inga Frank contribute their understanding of management issues.
The marketing authorisation and testing of biological medicinal products is the PEI's core activity. This expertise – particularly in innovative medicinal products – ensures the Institute's international position, which needs to be strategically expanded. To this end, regulatory performance data and workloads must be centrally available for continuous analysis. Johannes Zimmer is developing a data warehouse which, from 2017 onwards, will bring together the quantitative regulatory services of all the divisions from different sources and will structure them for topical issues.

## Guiding principles, strategy and goals as a compass

The PEI is part of a network of European and international institutions. Umbrella organisations such as the European Medicines Agency EMA and the Heads of Medicines Agencies HMA make use of national expertise and prepare the ground for the European medicinal product market of tomorrow. The PEI occupies various important positions and is involved in the development of overarching strategic goals. For instance, Prof. Klaus Cichutek, President of the PEI, has chaired the HMA Management Group since 2014. The system of goals overseen by the controllers positions the PEI within these relationships and creates a bridge with the Institute. Reiss and Miriam Liebl assist the organisational units to formulate goals that are set annually in workshops with the PEI's management.

## Accredited quality management

Dr Ruth Lechla set up the PEI Quality Management section and represents it in European QM networks, e.g. in the HMA committees that promote the use of the BEMA European benchmarking programme. Michaela Gubesch optimises the implementation of the QM system and Lydia Korolkow takes care of the digital administration of documents.

„Es geht darum, Szenarien zu entwickeln, Alternativen aufzuzeigen und auf einer breiten Basis einen gemeinsamen Weg zu gehen."

"It is all about developing scenarios, identifying alternatives and pursuing common objectives on a broad basis."

**Marco Reiss,** Leiter des Referats Controlling/Qualitätsmanagement
Head of the Controlling/Quality Management unit

# // WIE SEHEN MITARBEITER DAS PEI? – EINE BEFRAGUNG GIBT AUSKUNFT //

Zufriedene Mitarbeiter sind wichtig. Die Führung hat dabei einen entscheidenden Einfluss und stand deshalb im Fokus der Befragung. Weitere Themengebiete waren unter anderem:

- Information und Kommunikation
- Kunden- und Qualitätsorientierung
- Arbeitsabläufe und Organisation
- Teamorientierung und Zusammenarbeit
- Persönliche Entwicklungsmöglichkeiten
- Individuelle Leistungsbereitschaft
- Identifikation mit dem Institut

Katharina Frank vom Referat Organisation, Informationstechnik und Daria Niedzwiedz, Assistentin des Verwaltungsleiters, planten unter Beteiligung der Personalvertretung die Befragung, die ein externer Dienstleister realisierte. Durchführung und Auswertung garantierte den Mitarbeitern absolute Anonymität.
Die Auswertung zeigt: Der Arbeitszufriedenheitsindex ist mit 72 von 100 Prozent gegenüber der Befragung von 2009 um fünf Prozent gestiegen. Der Anteil der hoch Motivierten ist von 54 auf 66 Prozent gestiegen und die Loyalitätsrate liegt bei 76 gegenüber 72 Prozent im Jahr 2009. Dies gilt für alle drei Bereiche des PEI: Zulassung, Forschung und Verwaltung. Die größte positive Entwicklung gab es bei der Familienorientierung – die Note ist von 2,3 auf 1,8 gestiegen.
Einen Arbeitgeber, bei dem alles perfekt ist, gibt es nicht. In der Befragung hat sich gezeigt: Der Bereich Konfliktlösung bedarf weiterer Verbesserungen. Dazu werden vermehrt Schulungen angeboten und Möglichkeiten zur Mediation geschaffen. Außerdem wünschen sich die Mitarbeiter noch bessere Entwicklungsmöglichkeiten.
Das Instrument der Mitarbeiterbefragung hat wichtige Hinweise gegeben und wird auch in Zukunft am PEI eingesetzt werden.

## HOW DO STAFF MEMBERS SEE THE PEI? – A SURVEY PROVIDES THE ANSWERS

2013 fand im Paul-Ehrlich-Institut PEI eine Mitarbeiterbefragung statt. Ziel war unter anderem, einen Eindruck über die Arbeitsatmosphäre zu erhalten und die Entwicklung seit der letzten Umfrage 2009 zu ermitteln.

**In 2013, a staff survey was carried out at the Paul-Ehrlich-Institut PEI. The aim, among other things, was to get an impression of the working environment and to identify developments since the last survey in 2009.**
It is important to have satisfied members of staff. Leadership plays a key role in this and was therefore the focus of the survey. Other topics included:

- Information and communication
- Customer and quality orientation
- Workflows and organisation
- Team spirit and cooperation
- Opportunities for personal development
- Individual commitment
- Identification with the Institute

The survey, which was conducted by an external service provider, was planned by Katharina Frank from the Organisation and Information Technology unit and Daria Niedzwiedz, Assistant to the Head of Administration, with the involvement of the staff association. Complete anonymity was guaranteed to members of staff during the implementation and evaluation of the survey.
The evaluation shows that at 72 percent the job satisfaction index has risen by five percentage points compared to the 2009 survey. The proportion of highly motivated employees has risen from 54 to 66 percent and the loyalty rate is 76 percent, compared to 72 percent in 2009. This applies to all three areas of the PEI: marketing authorisation, research and administration. The largest positive development can be seen in family orientation – the score has improved from 2.3 to 1.8.
There is, however, no such thing as an employer where everything is perfect. The survey showed that conflict resolution requires further improvement. Additional training and opportunities for mediation are being offered in this area. In addition, the members of staff would like to have even better opportunities for development.
The staff survey tool has provided important insights and will be used again in the future at the PEI.

# // LEITLINIEN ZUR FÜHRUNG UND ZUSAMMENARBEIT //

## GUIDELINES ON LEADERSHIP AND COOPERATION

Was ist eine gute Führungskraft? Was macht konstruktive Zusammenarbeit aus? Diese Fragen sind zentral für die Kultur einer Institution.

Ein adäquater Führungsstil kann die Mitarbeitermotivation steigern, Leistung fördern und für ein gutes Arbeitsklima sorgen. Dies zu erreichen, zu halten und womöglich zu optimieren, ist eine Aufgabe, der sich das Paul-Ehrlich-Institut PEI stellt.
2000 hat das PEI seine Leitprinzipien schriftlich gefasst und kommuniziert sie seitdem intern und extern. Die strategische Zielplanung, veröffentlicht 2005, ist ein weiteres Instrument für erfolgreiche Arbeit. 2013 folgten die Leitlinien zur Führung und Zusammenarbeit. Sie entstanden aus einer umfassenden Diskussion in Workshops, in denen verschiedene Interessensgruppen aus allen Organisationseinheiten des PEI vertreten waren: Mitarbeiter, Führungskräfte, Leitung sowie Gremienvertreter. Eine institutsweite Diskussion und Kommentierung schloss sich an, bevor die Leitlinien verabschiedet wurden. Die Kernbotschaften wurden auf einem Flyer sowie einem Oktaeder zusammengefasst und an alle Mitarbeiter ausgehändigt. Die Leitlinien thematisieren die folgenden Bereiche:

- Umgang und Kooperation
- Motivation
- Umgang mit Fehlern und Problemen
- Ziele, Zielorientierung
- Entscheidungen
- Transparenz
- Personalentwicklung, Weiterbildung

Die Leitlinien dienen als Handlungsgrundsätze und geben Führungskräften und Mitarbeitern des PEI Orientierung. Es werden regelmäßig Mitarbeiterbefragungen durchgeführt, um zu überprüfen, ob die Leitlinien gelebt werden.

// LEITLINIEN ZUR FÜHRUNG UND ZUSAMMENARBEIT //

**What makes a good manager? What defines constructive cooperation? These questions are central to the culture of an institution.**
An appropriate management style can increase staff motivation, improve performance levels and ensure a good working environment. The Paul-Ehrlich-Institut PEI has set itself the task of achieving, maintaining and, where possible, optimising such a management style.
In 2000, the PEI set out its guiding principles in writing and since then has been communicating them both internally and externally. The strategic objectives published in 2005 represent another tool for successful working. In 2013, they were followed by the guidelines on leadership and cooperation. They originated from a comprehensive discussion in workshops attended by various interest groups from all the PEI's organisational units: staff members, team leaders, management and committee representatives. Before the guidelines were adopted, there was an institute-wide discussion with the opportunity to submit comments. The key messages were summarised on a flyer and an octahedron and issued to all members of staff. The guidelines address the following areas:

- Interaction and cooperation
- Motivation
- Dealing with errors and problems
- Goals, goal orientation
- Decisions
- Transparency
- Personnel development, further training

The guidelines serve as principles for action and provide guidance for the PEI's managers and staff. To check whether the guidelines are being put into practice, staff surveys are carried out on a regular basis.

# // PEI GEDENKT JÜDISCHER WISSENSCHAFTLER AUS DER NS-ZEIT //

## PEI COMMEMORATES JEWISH SCIENTISTS FROM THE NAZI ERA

Stolpersteine erinnern an fünf jüdische Wissenschaftler und deren Familien. Eine Ausstellung thematisiert die Schicksale jüdischer Ärzte, die 1938 ihre Approbation verloren.

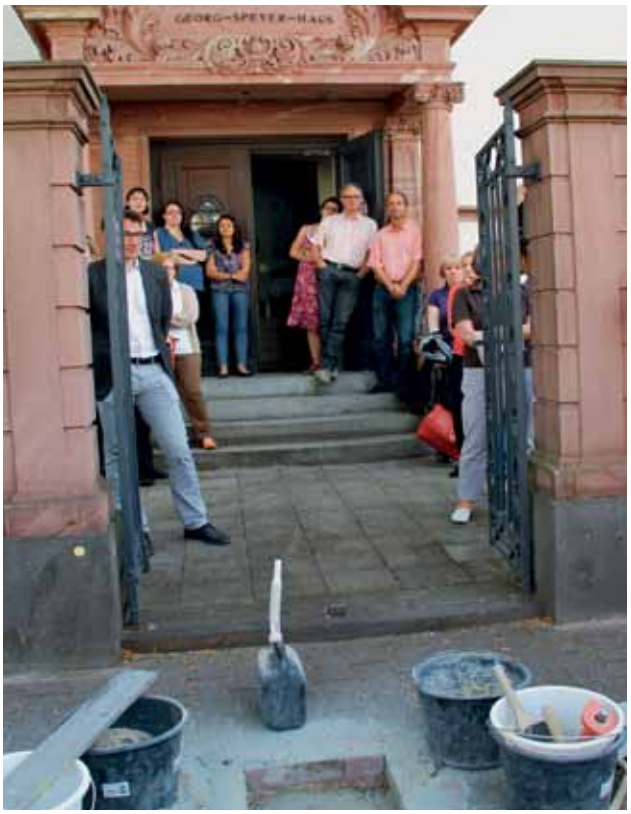
Das Paul-Ehrlich-Institut PEI und das Georg-Speyer-Haus GSH gedachten am 23. Juni 2014 mit Stolpersteinen ihrer jüdischen Kollegen, die ab 1936 nicht mehr arbeiten durften, flüchten mussten oder verschleppt wurden. Der Künstler Gunter Demnig, Initiator des Projektes, verlegte die Steine vor dem Gebäude des GSH, wo auch das PEI bis 1992 seinen Sitz hatte. Paul Ehrlich leitete bis 1915 als Direktor beide Institute. Die Stolpersteine erinnern von nun an dauerhaft an die Namen und Schicksale der jüdischen Kollegen und an das Unrecht, das ihnen zugefügt worden ist. Enkel und Verwandte von Prof. Caspari aus den USA sowie ein Urenkel von Prof. Blum nahmen an der öffentlichen Gedenkveranstaltung teil.

- Der Krebsforscher Prof. Dr. med. Wilhelm Caspari wurde 1941 mit seiner Frau ins Ghetto Lodz deportiert und verstarb 1944.
- Der Bibliotheksleiter Dr. med. Erwin Stilling wurde 1941 ins Ghetto Lodz deportiert und 1945 für tot erklärt.
- Die Chemiker Dr. Hugo Bauer und Dr. Eduard Strauß flüchteten mit ihren Familien in die USA.
- Der Hormonforscher und Leiter des Biologischen Instituts Prof. Dr. med. Ferdinand Blum floh 1939 in die Schweiz.

**Stumbling Stones act as a reminder of five Jewish scientists and their families, while an exhibition addresses the fate of Jewish doctors who lost their licence to practise in 1938.**
On 23 June 2014, the Paul-Ehrlich-Institut PEI and the Georg-Speyer-Haus GSH unveiled memorial “Stumbling Stones” to commemorate their Jewish colleagues who from 1936 onwards were no longer permitted to work, who were forced to flee or who were deported. The artist Gunter Demnig, the initiator of the project, laid the stones in front of the GSH building, in which the PEI was also based up to 1992. Paul Ehrlich acted as Director of both institutes until 1915. The Stumbling Stones will now act as a permanent reminder of the names and fates of these Jewish colleagues and of the injustice that was done to them. Grandchildren and relatives of Prof. Caspari from the USA and a great-grandson of Prof. Blum attended the public memorial service.

- Cancer researcher Prof. Wilhelm Caspari, deported with his wife to the Lodz ghetto in 1941, where they died in 1944.
- Library Director Dr Erwin Stilling, deported to the Lodz ghetto in 1941, declared dead in 1945.

Prof. Klaus Cichutek, Präsident des PEI, überreicht Prof. Rachel Caspari, Enkelin von Prof. Wilhelm Caspari, eine Festschrift zum 60. Geburtstag ihres Großvaters.
Prof. Klaus Cichutek, President of the PEI, presents Prof. Rachel Caspari, granddaughter of Prof. Wilhelm Caspari, with a publication celebrating her grandfather's 60th birthday.




Am 17. Oktober 2014 wurden Stolpersteine für die Familie Caspari vor deren ehemaligem Wohnhaus im Frankfurter Westend verlegt. Die Übernahme der Kosten für die Stolpersteine durch die Mitarbeiter beider Institute zeigt die Anteilnahme, die dem Schicksal der jüdischen Kollegen und ihrer Familien entgegengebracht wird. Der Biologische Verein finanzierte den Stein von Prof. Blum, der 1909 den Verein und in dessen Trägerschaft 1911 das Biologische Institut gründete und leitete.

## Fegt alle hinweg ...

1938 verloren alle jüdischen Ärztinnen und Ärzte im Deutschen Reich ihre Approbation und damit die Möglichkeit, ihren Beruf weiter auszuüben. Vom 24. Februar bis zum 15. März 2014 dokumentierte eine Ausstellung im Hörsaal des PEI ihre Schicksale in 25 Einzelporträts, wo die Betroffenen in Briefen, Erinnerungen und Dokumenten selbst zu Wort kommen. Dr. med. Hansjörg Ebell und Ursula Ebell haben die Ausstellung „Fegt alle hinweg, die die Zeichen der Zeit nicht verstehen wollen" konzipiert und eröffneten gemeinsam mit Prof. Klaus Cichutek, Präsident des PEI, die Ausstellung. Dr. Klaus Cußler informierte über die vom Berufsverbot betroffenen jüdischen Ärzte, die am PEI tätig waren.

- Chemists Dr Hugo Bauer and Dr Eduard Strauss fled with their families to the United States.
- Prof. Ferdinand Blum, hormone researcher and Head of the Biological Institute, fled to Switzerland in 1939.

On 17 October 2014, Stumbling Stones for the Caspari family were laid in front of their former home in the Westend district of Frankfurt. The fact that the costs of the Stumbling Stones were donated by the employees of the two institutes shows the depth of feeling engendered by the fate of their Jewish colleagues and their families. The Biological Association Biologischer Verein financed the stone for Prof. Blum, who founded the association in 1909, under the aegis of which he then established the Biological Institute in 1911 and acted as its head.

## Sweep away all those ...

In 1938 all Jewish doctors in the German Reich lost their licence to practise medicine and thus their ability to carry out their profession. Between 24 February and 15 March 2014, an exhibition in the PEI lecture hall documented their fates in 25 individual portraits, using their own words from letters, memoirs and other documents. Dr Hansjörg Ebell and Ursula Ebell designed the exhibition, entitled "Sweep away all those who do not understand the signs of the times" and opened it jointly with Prof. Klaus Cichutek, President of the PEI. Dr Klaus Cußler provided information on the Jewish doctors who worked at the PEI and who were affected by the ban on practising their profession.

**>> www.pei.de/geschichte**

# ORGANIGRAMM ORGANISATIONAL CHART

**Institutsleitung** *Management*

**Prof. Dr. Klaus Cichutek**
Präsident
*President*

**Prof. Dr. Stefan Vieths**
Vizepräsident
*Vice President*

**PD Dr. Stephan Steckelbroeck**
Forschungsbeauftragter
*Research Co-ordinator*

**Dr. Michael Mühlebach**
Onkolytische Masernviren und Impfvektoren
*Oncolytic Measles Viruses and Vaccine Vectors*

**Prof. Dr. Christian Buchholz**
Molekulare Biotechnologie und Gentherapie
*Molecular Biotechnology and Gene Therapy*

**Dr. Stephan Scheurer**
Molekulare Allergologie
*Molecular Allergology*

**Renate Leonhardt-Pho Tu**
Datenschutzbeauftragte
*Data Protection Representative*

**Dr. Annette Reißinger**
Gleichstellungsbeauftragte
*Equal Opportunities Representative*

**Dörte Gerhards**
**Dr. Karl Knöpfle**
Fachkräfte Arbeitssicherheit
*Occupational Safety Specialist*

**Peter Hergert**
Ansprechperson für Korruptionsprävention
*Contact for corruption prevention*

**Dr. Michael Frieser**
Verwaltung
*Administration*

**Klaus Posselt**
Personal
*Personnel*

**Michael Mann**
Haushalt
*Finance and Procurement*

**Andreas Kern**
PEI-Portal, Dokumentenmanagement
*PEI Gateway, Document Management*

**Bernhard Seibel**
Bau, Betrieb
*Technical Services*

**Helmar Richter**
Organisation, Informationstechnik
*Organisation and Information Technology*

**Dr. Ute Pfitzner**
Arbeitsschutz, Genehmigungen
*Occupational Safety & Health, Permits*

**Kristin Kühnlein**
Gebühren
*Fee Collection*

**Dr. Brigitte Keller-Stanislawski**
Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten
*Safety of Medicinal Products and Medical Devices*

**Dr. Dirk Mentzer**
Pharmakovigilanz I
*Pharmacovigilance I*

**Prof. Dr. Markus Funk**
Pharmakovigilanz II
*Pharmacovigilance II*

**Dr. Klaus Cußler**
Sicherheit veterinärmedizinischer Mittel, Tierschutz
*Pharmacovigilance of Veterinary Immunological Products and Animal Welfare*

**Claudia Ruoff**
Rechtsangelegenheiten
*Legal Affairs*

**Dr. Hartmut Krafft**
Klinische Prüfungen
*Clinical Trials*

**PD Dr. Isabelle Bekeredjian-Ding**
EU-Kooperation/ Mikrobiologie
*EU Co-operation/ Microbiology*

**Dr. Katrin Völler**
EU-Kooperation biomedizinische Arzneimittel
*EU Co-operation Biological Medicinal Products*

**Dr. Volker Öppling**
Mikrobiologische Impfstoffe
*Microbiological Vaccines*

**Dr. Ingo Spreitzer**
Bakteriologische Sicherheit
*Microbial Safety*

**Dr. Peter Volkers**
Biostatistik
*Biostatistics*

**Sabine Heinz-Stempel**
Inspektionen biomedizinische Arzneimittel
*Inspection Services for Biological Medicinal Products*

**Prof. Dr. Eberhard Hildt**
Virologie
*Virology*

**Dr. Michael Pfleiderer**
Virale Impfstoffe
*Viral Vaccines*

**Prof. Dr. Barbara Schnierle**
AIDS, neue und neuartige Erreger
*AIDS, New and Emerging Pathogens*

**PD Dr. Dr. Johannes Blümel**
Virussicherheit
*Viral Safety*

**PD Dr. Micha Nübling**
Molekulare Virologie
*Molecular Virology*

**PD Prof. Dr. Ger van Zandbergen**
Immunologie
*Immunology*

**Dr. Siegfried Giess**
Immunchemie
*Immunochemistry*

**Dr. Steffen Groß**
Mono- und polyklonale Antikörper
*Monoclonal and Polyclonal Antibodies*

**Dr. Klaus Boller**
Morphologie
*Morphology*

**Dr. Thomas Hinz**
Therapeutische Impfstoffe
*Therapeutic Vaccines*

**Klauspeter Schmidt**
Personalrat Vorsitzender
*Staff Representatives Council, Chairperson*

**Annetraud Grote**
Schwerbehindertenvertrauensmann
*Disabled Employees Representative*

**Marius Schneider**
Jugend- und Auszubildendenvertretung
*Youth and Apprentice Representation*

Abteilungen Divisions · Fachgebiete Sections · Referate Units · Forschung beim Präsidenten President's Research Groups
Forschung beim Vizepräsidenten Vice President's Research Group · Wissenschaftliche Nachwuchsgruppen Temporary Research Groups
LOEWE-Professur LOEWE-Professorship · Stand 2013/14

**Ina Plumbaum**
Leitungsassistenz, Sprachendienst
*Management Support, Language Services*

**Dr. Jan Müller-Berghaus**
Medizinische Grundsatzfragen, Internationale Beziehungen
*Major Policy Issues, International Relations*

**Dr. Susanne Stöcker**
Presse, Informationen
*Press and Information Office*

**Marco Reiss**
Controlling, Qualitätsmanagement
*Controlling, Quality Management*

**Dr. Sigrid Nick**
Prüflabor für IVD, PEI IVD
*Testing Laboratory for IVD*

**Dr. Veronika von Messling**
Veterinärmedizin
*Veterinary Medicine*

**Dr. Esther Werner**
Bakterielle Impfstoffe und Immunsera
*Bacterial Vaccines and Immune Sera*

**Dr. Carmen Jungbäck**
Virusimpfstoffe I
*Viral Vaccines I*

**Dr. Karin Duchow**
Virusimpfstoffe II
*Viral Vaccines II*

**Dr. Roland Plesker**
Zentrale Tierhaltung
*Animal Facilities*

**Prof. Dr. Stefan Vieths**
Allergologie
*Allergology*

**Dr. Detlef Bartel**
Chargenprüfung und Allergenanalytik
*Batch Control and Allergen Analytics*

**Dr. Andreas Bonertz**
Test- und Therapie-Allergene
*Test and Therapy Allergens*

**Dr. Susanne Kaul**
Klinische Allergologie
*Clinical Allergology*

**Dr. Thomas Holzhauser**
Rekombinante Allergentherapeutika
*Recombinant Allergen Therapeutics*

**Dr. Zoltán Ivics**
Medizinische Biotechnologie
*Medical Biotechnology*

**Dr. Jürgen Scherer**
Arzneimittel für neuartige Therapien, Gewebezubereitungen
*Advanced Therapy Medicinal Products, Tissue Preparations*

**Prof. Dr. Matthias Schweizer**
Nicht virale Gentransfer-Arzneimittel
*Non-viral Gene Transfer Medicinal Products*

**Dr. Egbert Flory**
Tissue Engineering, Somatische Zelltherapeutika
*Tissue Engineering, Somatic Cell Therapeutics*

**Prof. Dr. Ralf Tönjes**
Avitale Gewebezubereitungen, Xenogene Zelltherapeutika
*Non-vital Tissue Preparations, Xenogeneic Cell Therapeutics*

N.N.
Virale Gentransfer-Arzneimittel
*Viral Gene Transfer Medicinal Products*

**Prof. Dr. Rainer Seitz**
Hämatologie/Transfusionsmedizin
*Haematology/Transfusion Medicine*

**Dr. Anneliese Hilger**
Gerinnungsprodukte I
*Coagulation Products I*

**PD Dr. Johannes Dodt**
Gerinnungsprodukte II
*Coagulation Products II*

**Dr. Uwe Unkelbach**
Chargenprüfung Blutprodukte, Logistik
*Batch Release Blood Products, Logistics*

**Dr. Margarethe Heiden**
Transfusionsmedizin
*Transfusion Medicine*

**Prof. Dr. Dr. Ute Modlich**
Gezielte Genmodifikation in Stammzellen
*Targeted Gene Modification in Stem Cell*

**Dr. Masako Toda**
Experimentelle Allergiemodelle
*Experimental Allergy Models*

**PD Dr. Zoé Waibler**
Neue Vakzinierungsstrategien und frühe Immunantworten
*New Vaccination Strategies and Early Immune Responses*

**Dr. Renate König**
Zelluläre Aspekte von Pathogen-Wirt-Interaktionen
*Cellular Aspects of Pathogen-Host Interactions*

# // EU-KOOPERATION/MIKROBIOLOGIE: DATEN, IMPFSTOFFE UND INTERNATIONALE ARBEIT //

EU CO-OPERATION / MICROBIOLOGY: DATA, VACCINES AND INTERNATIONAL ACTIVITIES

Vorhandene Daten optimal nutzen, mit Biostatistik das Fluchtverhalten von HI-Viren ergründen und regulatorische Expertise für wirksame und sichere Impfstoffe – in Europa und weltweit.

## Datenreservoir für Kinder nutzen

Dr. Katrin Völler, Leiterin des Referats EU-Kooperation biomedizinscher Arzneimittel und ihre Kollegin Daniela Dathe machen sich für Kinder stark: Als Mitglied der Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Zulassungen CMDh tritt sie dafür ein, dass vor dem Inkrafttreten der EU-Verordnung über Kinderarzneimittel 2007 an Kindern durchgeführte, aber nicht bei Behörden eingereichte Studien zügig bewertet werden. Dathe hat diese Informationen für Impfstoffe und Blutprodukte aus allen Mitgliedstaaten in einem *Triage Prozess* zusammengestellt. Eine Übersicht zeigt, zu welchen Arzneimitteln noch welche Studien bewertet werden müssen. Jeweils ein Mitgliedstaat soll entsprechend Artikel 45 der EU-Verordnung in einem *Worksharing*-Verfahren alle Studien zu einem Wirkstoff bewerten – die anderen Staaten erkennen die Bewertung an. So wird ein vorhandenes Reservoir an Daten erschlossen, damit Arzneimittel für Kinder sicherer werden.

## Von der EMA zur WHO und zurück

Zwei Sechsfachimpfstoffe bewertete und prüfte Dr. med. Karen Götz, stellvertretende Leiterin des Fachgebiets Mikrobiologische Impfstoffe, mit ihrem Team 2012 im Auftrag der Europäischen Arzneimittelagentur EMA in einem Artikel-58-Verfahren mit Beteiligung der WHO – unterstützt vom Fachgebiet Virale Impfstoffe. Jetzt sind die Impfstoffe zurück in Europa: 2013 sprach die Europäische Kommission auf Empfehlung der EMA die zentralisierte Zulassung aus. Die

**Optimum use of existing data, uncovering HIV's escape routes with biostatistics, and regulatory expertise for safe and effective vaccines – in Europe and worldwide.**

## Opening up a reservoir of data for children

Dr Katrin Völler, head of the EU Co-operation Biological Medicinal Products section, and her colleague Daniela Dathe stand up for the interests of children: as a member of the *Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures* - Human CMDh, she advocates that studies carried out in children before the entry into force in 2007 of the EU regulation on medicinal products for paediatric use, but which were not submitted to the competent authorities, should now be assessed without delay. Dathe has compiled this information for vaccines and blood products of every Member State in a *triage process*. An overview shows which studies still need to be assessed for which medicinal products. In accordance with Article 45 of the EU regulation, every study on an active substance must be assessed by one Member State in a *worksharing* procedure, with the other Member States recognising the assessment. This opens up an existing reservoir of data, so that medicinal products for children can be made safer.

## Escape routes of HIV variants

The Biostatistics section bridges the gap between mathematics and biomedical research. Thanks to joint third-party funding with Prof. Barbara Schnierle, head of the AIDS, New and

Zulassung des ersten Meningokokken-B-Impfstoffes begleitete das Fachgebiet als Peer-Reviewer. Studien zeigen: Die vier Antigenkomponenten des Impfstoffes decken 82 Prozent der zirkulierenden Meningitis-B-Stämme ab. Diese verursachen gut zwei Drittel der invasiven Meningokokkenerkrankungen in Deutschland.

## Fluchtpotenzial von HI-Viren

Das Fachgebiet Biostatistik schlägt die Brücke von der Mathematik zur biomedizinischen Forschung. Dank einer gemeinsamen Drittmittelfinanzierung mit Prof. Barbara Schnierle, Leiterin des Fachgebiets AIDS, neue und neuartige Erreger konnten Dr. Miriam Carbon-Mangels und Dr. Christel Kamp mit Hilfe bioinformatischer Methoden untersuchen, welche evolutionären Fluchtwege verschiedenen Varianten des humanen Immundefizienzvirus HIV offenstehen. Gemeinsam mit Prof. Dr. Kay Hamacher von der Technischen Universität Darmstadt analysierten sie klinisch relevante Virenstämme, die unterschiedliche Eintrittswege in die Zielzelle wählen. Aus den Virusgenomen lässt sich ablesen, wie gut die beiden häufigsten Varianten des HI-Virus untereinander vernetzt sind und welche evolutionären Fluchtwege sich damit durch die häufige Mutation des Virus ergeben. Die Ergebnisse werfen ein neues Licht auf die klinische Relevanz dieser HIV-Varianten.

## Expertise der PEI-Inspektoren international gefragt

Sabine Heinz-Stempel, Leiterin des Fachgebiets Inspektionen biomedizinische Arzneimittel, führte für die WHO im September 2013 in Südafrika Trainings für Mitarbeiter von afrikanischen Zulassungsbehörden durch. Schwerpunkt war die Bedeutung der *Good Manufacturing Practices* GMP für die Produktion und Sicherheit von Blutprodukten. Dr. Sabine Wegehaupt schulte 2014 in Indonesien asiatische Kollegen zur Implementierung des GMP und zur Durchführung von Inspektionen. Eine Trainingsinspektion fand in einer Blutspendeeinrichtung vor Ort statt. Im Rahmen des WHO-Kooperationszentrums für Blutprodukte und In-vitro-Diagnostika leisteten die Expertinnen damit einen Beitrag im WHO-Achillesprojekt zur weltweiten Etablierung internationaler Standards. Dr. Eva-Maria Jahn nahm auf Bitten der griechischen Behörden 2013 als Co-Inspektorin an einer nationalen Inspektion zu klinischen Prüfungen GCP in Griechenland teil.

Emerging Pathogens section, Dr Miriam Carbon-Mangels and Dr Christel Kamp were able to use bioinformatic methods to investigate which evolutionary escape routes are available to different variants of the human immunodeficiency virus HIV. Based on their clinical relevance, virus strains which choose different routes of entry into the target cell were analysed jointly with Prof. Schnierle and Prof. Kay Hamacher of the Technical University of Darmstadt. From the viral genomes it can be seen how well the two most common variants of HIV are interlinked and which evolutionary escape routes are thus created by the frequent mutation of the virus. This bridge between mathematics and virology sheds new light on the clinical relevance of these HIV variants.

## From the EMA to WHO and back again

In 2012, on behalf of the European Medicines Agency EMA, in an Article 58 procedure in cooperation with WHO, Dr Karen Götz, deputy head of the Microbiological Vaccines section, and her team tested and evaluated two hexavalent vaccines – supported by the Viral Vaccines section. The vaccines are now back in Europe: in 2013, on the recommendation of the EMA, the European Commission granted a centralised marketing authorisation. The marketing authorisation of the first meningococcal B vaccine was overseen by the section as the peer reviewer. Studies show that the four antigenic components of the vaccine cover 82 percent of the circulating strains of meningitis B. These strains cause over two-thirds of the invasive meningococcal diseases in Germany.

## Expertise of PEI inspectors in demand internationally

In September 2013, Sabine Heinz-Stempel, head of the Inspection Services for Biological Medicinal Products, provided training in South Africa on behalf of WHO for staff members of African regulatory agencies. This training focused on the importance of Good Manufacturing Practices GMP for the production and safety of blood products. In Indonesia in 2014, Dr Sabine Wegehaupt trained Asian colleagues in the implementation of GMP and in the performance of inspections. A training inspection took place in a local blood establishment. In the context of the WHO Collaborating Centre for Blood Products and in vitro Diagnostics, these experts thus made a contribution to the WHO Achilles project for the worldwide establishment of international standards. In 2013, at the request of the Greek agency, Dr Eva-Maria Jahn took part as a co-inspector in a national GCP-inspection of clinical trials in Greece.

## Besondere Aktivitäten Special Activities

- Dr. Katrin Völler, Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures CMDh – HMA
- Miriam Carbon-Mangels, Intra-host HIV-1 evolution and the co-receptor switch, Doktorarbeit 2013

**>> www.pei.de/eu-kooperation-mikrobiologie**
**>> www.pei.de/eu-cooperation**

# // VIROLOGIE: VITAMIN E, INFLUENZA B UND PEI-EXPERTISE BEI WHO //

VIROLOGY: VITAMIN E, INFLUENZA B AND PEI EXPERTISE AT WHO

Grundlagenforschung zur Impfstoffpraxis, Influenzaimpfstoffe mit zusätzlicher Komponente und PEI-Experte für Virussicherheit bei WHO.

## Influenzaimpfstoffe: zweite B-Komponente

Im März 2013 hat die Europäische Kommission den europaweit ersten tetravalenten Influenzaimpfstoff mit zwei Influenza-A- und zwei Influenza-B-Subtypen zugelassen. Das Fachgebiet Virale Impfstoffe hat den Zulassungsantrag für die Europäische Arzneimittelagentur geprüft und eine positive Bewertung abgegeben. Die bisher eingesetzten Impfstoffe enthalten Antigene von drei Virusstämmen, welche die WHO Anfang des Jahres festlegt. Bei den Virusstämmen handelt es sich um zwei Influenza-A- und einen Influenza-B-Subtyp, von denen erwartet wird, dass sie in der nächsten Grippesaison vorherrschen. In den vergangenen Jahren traten immer wieder B-Stämme auf, deren Antigene nicht im Impfstoff enthalten waren. Deshalb empfiehlt die WHO seit 2012, bei Bedarf einen zweiten B-Stamm im saisonalen Influenzaimpfstoff zu berücksichtigen. Ein tetravalenter Impfstoff mit zwei B-Komponenten ist ein Schritt in die richtige Richtung. Seit Ende 2013 ist ein als Nasenspray verabreichter Lebendimpfstoff für Kinder mit vier Subtypen europaweit zugelassen.

## Möglicher Mechanismus der Narkolepsieentstehung

Nach der Pandemie 2009/10 traten vor allem in skandinavischen Ländern im zeitlichen Zusammenhang mit Pandemrix-Impfungen gehäuft Fälle von Narkolepsie bei Kindern und Jugendlichen auf. Die Ursache dieser Erkrankung ist nicht bekannt, doch ist sie mit einer genetischen Disposition im HLA-System assoziiert. Narkolepsiepatienten zeigen in der Gehirnrückenmarksflüssigkeit

**Basic research in support of vaccine practice, influenza vaccines with an additional component and a PEI expert in viral safety at WHO**

## Influenza vaccines: second B component

In March 2013, the European Commission authorised Europe's first quadrivalent influenza vaccine with two influenza A and two influenza B subtypes. The Viral Vaccines section reviewed the marketing authorisation application on behalf of the European Medicines Agency and issued a positive assessment. The vaccines that have been used to date contain antigens from the three virus strains recommended by WHO at the start of the year. These virus strains comprise the two influenza A subtypes and the one influenza B subtype that are expected to be most prevalent during the forthcoming flu season. In recent years, there have been repeated occurrences of B strains of which the antigens had not been included in the vaccine. Since 2012, WHO has therefore recommended that consideration should be given, if necessary, to the inclusion of a second B strain in the seasonal influenza vaccine. A quadrivalent vaccine with two B components is a step in the right direction. Since the end of 2013, a live vaccine for children containing four subtypes, to be administered as a nasal spray, has been authorised throughout Europe.

eine verminderte Hypocretinkonzentration – bedingt durch die Zerstörung von Nervenzellen, die Hypocretin im Hypothalamus produzieren. Das Neuropeptid spielt eine Rolle bei der Steuerung des Schlafrhythmus. Prof. Eberhard Hildt, Leiter der Abteilung Virologie, und drei Wissenschaftlerinnen untersuchen einen möglichen Entstehungsmechanismus von Narkolepsie nach einer Impfung mit Pandemrix. Der Impfstoff enthält Vitamin E, auch α-Tocopherol genannt, als Bestandteil des Immunverstärkers AS03. Die Forscher inkubierten humane neuronale Zellen in Zellkultur mit α-Tocopherol. Sie beobachteten eine Aktivierung des Transkriptionsfaktors Nrf2, die einerseits eine verstärkte Bildung, andererseits aber auch den verstärkten Abbau von Hypocretin bedingt. Somit werden Fragmente generiert, welche die Zelle bei entsprechender genetischer Prädisposition auf der Oberfläche präsentieren könnte. Damit würde sie sich für die Zerstörung durch das Immunsystem markieren. Mit α-Tocopherol behandelte neuronale Zellen zeigten sich sensibler gegen Reize, die einen Zelltod *Apoptose* auslösen. Ob Markierung und Sensibilisierung der neuronalen Zellen im Gehirn auch nach einer intramuskulären Impfung stattfindet, lässt sich daraus noch nicht definitiv schließen. Deshalb gilt es, die Ergebnisse in vivo weiter zu untersuchen.

## PEI-Expertise bei WHO geschätzt

PD Dr. Micha Nübling, Leiter des Fachgebiets Molekulare Virologie, arbeitet ab 2015 zunächst für zwei Jahre für die Weltgesundheitsorganisation WHO in Genf. Im Referat *Blood Products and Related Biologicals* der WHO ist er zuständig für die Qualität und Sicherheit von Blut- und Plasmaprodukten und die dafür notwendigen Testsysteme. Als Nachfolger von Dr. Ana Padilla ist er Ansprechpartner für das WHO-Kooperationszentrum für Blutprodukte und In-vitro-Diagnostika am PEI unter der Leitung von Prof. Rainer Seitz sowie für das *Blood Regulators Network* BRN. Das BRN ist ein Netzwerk international führender regulatorischer Institutionen für Blut, Blutprodukte und zugeordnete Medizinprodukte einschließlich diagnostischer Testsysteme. Seitz und Dr. Margarethe Heiden von der Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin vertreten das PEI im BRN.

## Possible mechanism of the development of narcolepsy

After the 2009/10 pandemic, an increase was observed in the number of cases of narcolepsy in children and adolescents, primarily in Scandinavian countries, with a chronological correlation to vaccinations with Pandemrix. The cause of this disorder is unknown, but it is associated with a genetic predisposition in the HLA system. Narcolepsy patients have a reduced concentration of hypocretin in the cerebrospinal fluid – as a result of the destruction of nerve cells that produce hypocretin in the hypothalamus. This neuropeptide plays a role in regulating sleep rhythms. Prof. Eberhard Hildt, head of the Virology division, and three other researchers are investigating a possible mechanism for the development of narcolepsy after vaccination with Pandemrix. The vaccine contains vitamin E, also called α-tocopherol, as a component of the immune response enhancer AS03. The researchers incubated human neuronal cells in a cell culture with α-tocopherol. They observed an activation of the transcription factor Nrf2 which causes both the increased formation and the increased breakdown of hypocretin. Fragments are therefore generated which, in the event of the corresponding genetic predisposition, could be presented on the surface of the cell, causing it to be marked for destruction by the immune system. Neuronal cells treated with α-tocopherol were found to be more sensitive to stimuli that trigger cell death apoptosis. It is not yet possible to determine definitively whether marking and sensitisation of neuronal cells in the brain also occurs after intramuscular vaccination. It is therefore necessary to investigate the results further in vivo.

## PEI expertise highly valued at WHO

With effect from 2015, Dr Micha Nübling, head of the Molecular Virology section, will be seconded to the World Health Organization WHO in Geneva for a period of two years. As a member of WHO's Blood Products and Related Biologicals team, he will be responsible for the quality and safety of blood and plasma products and for the necessary test systems. He will succeed Dr Ana Padilla as the point of contact for the WHO Collaborating Centre for Blood Products and in vitro Diagnostics at the PEI headed by Prof. Rainer Seitz and for the Blood Regulators Network BRN. The BRN is a network of leading international regulatory authorities for blood, blood products and related medical devices, including diagnostic test systems. The PEI is represented in the BRN by Prof. Seitz and by Dr Margarethe Heiden of the Haematology/Transfusion Medicine division.

**>> www.pei.de/virologie**
**>> www.pei.de/virology**

# // IMMUNOLOGIE: FÄLSCHUNGEN, FLUORESZIERENDE ZELLEN UND IMPFSTOFFE GEGEN KREBS //

## IMMUNOLOGY: COUNTERFEITING, FLUORESCENT CELLS AND VACCINES AGAINST CANCER

Spezielle analytische Methoden erkennen Fälschungen, Laserstrahlen analysieren Zellen und therapeutische Impfstoffe bekämpfen Tumorzellen.

### Verdacht auf Fälschung aufgeklärt

Ranibizumab dient der Behandlung feuchter altersbezogener Makuladegeneration AMD. In das Auge des Patienten injiziert, bindet der monoklonale Antikörper an den Wachstumsfaktor VEGF-A und verhindert so das krankhafte Wachstum der Gefäße, das zur Erblindung führen kann. 2013 nahm eine Landesbehörde Dosen des Arzneimittels vom Markt. Es bestand der Verdacht, dass es sich um Fälschungen handelte. Das Fachgebiet Immunchemie sollte diesen Verdacht prüfen. Fachgebietsleiter Dr. Siegfried Giess und sein Team verwendeten dazu spezielle, besonders empfindliche analytische Methoden, die auch kleinste Unterschiede bei Proteinen erkennen. Neben chromatographischen Trennmethoden setzten sie isoelektrische Fokussierung und Kapillarelektrophorese ein. Bei den verdächtigen Proben wurden keine Qualitätsunterschiede gegenüber dem Originalpräparat festgestellt. Kollegen der Abteilung Allergologie bestätigten die Ergebnisse nach massenspektrometrischen Untersuchungen an der Proteomics-Plattform.

### Durchflusszytometrie: Plattform für Zellanalytik

Die Analyse von Zellen und ihren Aktivitäten ist wichtig für die Erforschung und Untersuchung von Arzneimittelwirkungen. Sven Flindt vom Fachgebiet Therapeutische Impfstoffe bietet diese Dienstleistung für das PEI an. Über 100 Mitarbeiter nutzen unter seiner Anleitung eine Geräteplattform bestehend aus zwei High-End-Durchflusszytometern. Aus einer Palette von Antikörpern, an

**Special analytical methods for detecting counterfeits, laser beams for analysing cells and therapeutic vaccines for combating tumour cells**

### Suspected counterfeiting cleared up

Ranibizumab is used to treat the wet form of age-related macular degeneration AMD. Injected into the patient's eye, the monoclonal antibody binds to the growth factor VEGF-A, thus preventing the pathological growth of blood vessels that can lead to blindness. In 2013, a state authority removed doses of the medicinal product from the market, on account of a suspicion of counterfeiting. The Immunochemistry section experimentally investigated this suspicion. For that purpose, head of section Dr Siegfried Giess and his team used special, particularly sensitive analytical methods that can detect even the smallest differences in proteins. In addition to chromatographic separation methods, they employed isoelectric focusing and capillary electrophoresis. No differences in quality were observed in the suspect samples compared to the original preparation. Colleagues from the Allergology division confirmed these results by means of mass spectrometric analyses on the proteomics platform.

### Flow cytometry: a platform for cell analysis

The analysis of cells and their activity is important for research and studies into the effects of medicinal products. Sven Flindt of the Therapeutic Vaccines section provides this service for the PEI.

die Fluoreszenzfarbstoffe gekoppelt sind, wählen Wissenschaftler die Antikörper aus, welche für die zu untersuchenden Zellen charakteristisch und für die Fragestellung wichtig sind. Im Gerät passieren die Zellen einzeln mehrere Laserstrahlen – bis zu 10.000 Zellen pro Sekunde werden gemessen. Das von der Zelle abgestrahlte Fluoreszenz- und Streulicht wird analysiert, bis zu 15 Parameter werden erfasst. So kann man prüfen, welcher Zelltyp vorliegt bzw. in welcher Häufigkeit, ob Zellen mit gentechnisch veränderten Viren infiziert sind, wie oft sie sich geteilt haben, wie vital sie sind oder wie rein eine Zellpräparation ist. Nicht nur für die Forschung ist die Plattform unerlässlich. „Insbesondere für die Zulassung von innovativen, zellbasierten Arzneimitteln ist das Wissen und die Erfahrung mit der Methode wichtig", so Flindt, zuständig für die Regulation von therapeutischen Impfstoffen.

## Therapeutische Impfstoffe gegen Krebs

Das Prinzip ist das gleiche, doch sind therapeutische Impfstoffe hochspezifisch gegen bestimmte Krebsarten gerichtet. Immunzellen des Patienten werden in vitro vermehrt und mit immunologischen Eigenschaften gegen den Krebs „scharf" gemacht. Dem Patienten infundiert, induzieren sie eine Immunantwort gegen den Tumor. Zwei therapeutische Impfstoffe sind 2013/14 in die Anwendung gegangen. Dr. Thomas Hinz, Leiter des Fachgebiets Therapeutische Impfstoffe, und sein Team haben für die Europäische Arzneimittelagentur EMA die Zulassung von Sipuleucel-T zur Behandlung des lokal metastasierten Prostatakrebs bearbeitet – das Arzneimittel ist seit September 2013 zugelassen. Im Februar 2014 erteilte das PEI eine sogenannte Krankenhausausnahme gemäß § 4b des Arzneimittelgesetzes für den therapeutischen Impfstoff DCVax-L. Damit steht Patienten mit Hirntumoren *Gliomen* eine adjuvante Therapie nach Operation und Standardtherapie in ausgewählten Krankenhäusern zur Verfügung. Ebenfalls als Krankenhausausnahme genehmigte das PEI im Juni 2014 zytokinaktivierte Killerzellen *CIK-Zellen*. Mit CIK-Zellen werden Leukämiepatienten behandelt, die zuvor eine Stammzellspende erhalten haben. Hergestellt aus dem Blut des Stammzellspenders sollen die zytotoxischen Zellen Rezidive bekämpfen.

Under his guidance, over 100 members of staff use a hardware platform consisting of two high-end flow cytometers. From a range of antibodies, with which fluorescent dyes are linked, scientists select the antibodies that are characteristic of the cells to be examined and relevant to the issue in question. In the device, the cells individually pass through multiple laser beams – up to 10,000 cells a second can be analysed. The fluorescent and scattered light emitted by the cell is measured, with up to 15 parameters being recorded. This makes it possible, for instance, to determine the presence and/or frequency of a particular cell type, whether cells have been infected with genetically modified viruses, how often they have divided, the vitality of the cells or how pure a cell preparation is. It is not just in the area of research that the platform is essential. "In particular, our knowledge of and experience with the method is important for the marketing authorisation of innovative cell-based medicinal products," says Flindt, who is responsible for the regulation of therapeutic vaccines.

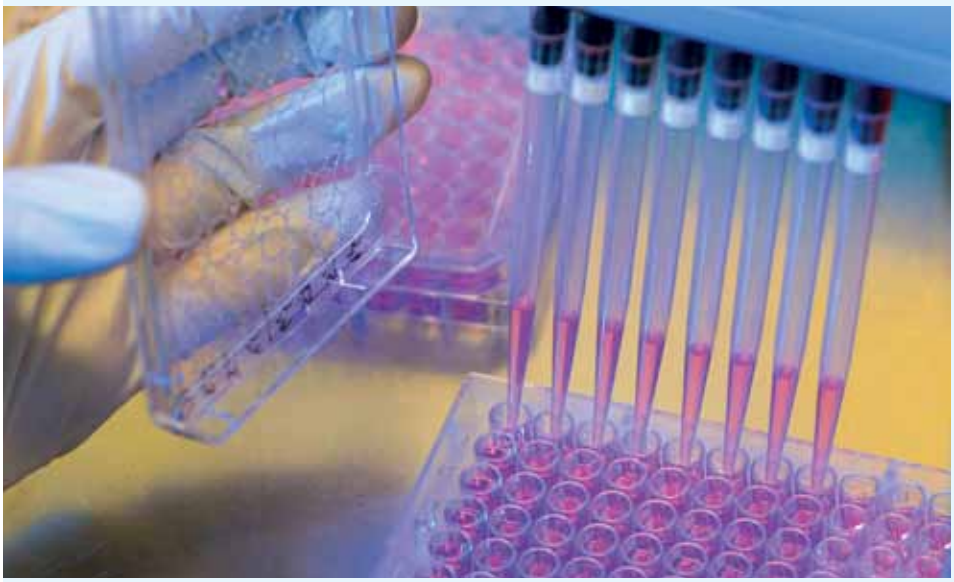
## Therapeutic vaccines against cancer

The principle is the same, but therapeutic vaccines target particular cancers in a highly specific manner. Immune cells from the patient are propagated in vitro and "activated" with immunological properties against the cancer. Infused into the patient, they induce an immune response against the tumour. In 2013/14, the clinical application began of two therapeutic vaccines. On behalf of the European Medicines Agency EMA, Dr Thomas Hinz, head of the Therapeutic Vaccines section, and his team handled the marketing authorisation of Sipuleucel-T for the treatment of locally metastatic prostate cancer – the medicinal product has been authorised since September 2013. In February 2014, the PEI issued a 'hospital exemption' pursuant to Section 4b of the Medicinal Products Act for the therapeutic vaccine DCVax-L. This means that an adjuvant therapy will be available in selected hospitals for patients with brain tumours *gliomas* after surgery and standard therapy. In June 2014, the PEI approved the use of cytokine-induced killer cells *CIK cells*, once again as a hospital exemption. CIK cells are used to treat leukaemia patients who have previously received donated stem cells. These cytotoxic cells are produced from the blood of the stem cell donor and are designed to combat a recurrence of the cancer.

**>> www.pei.de/immunologie**
**>> www.pei.de/immunology**

# // VETERINÄRMEDIZIN: TOLLWUTIMPFSTOFFE UND SOFTWARE FÜR TIERE //

## VETERINARY MEDICINE: RABIES VACCINES AND SOFTWARE FOR LABORATORY ANIMAL DOCUMENTATION



Chargenprüfung von Tollwutimpfstoffen für Mensch und Tier und effektive Tierhaltung für das ganze PEI.

Laborleiterin Dr. Beate Krämer vom Fachgebiet Virusimpfstoffe II und ihr Team prüfen alle Tollwutimpfstoffchargen für Menschen in Europa – auch die Tollwutimpfstoffe für Tiere werden fast ausschließlich in ihrem Labor getestet. Eine große Verantwortung, aber auch eine Chance, die Tests kontinuierlich zu verbessern und bisher obligatorische Tierversuche zu reduzieren. Die Wissenschaftlerin ist schon weit gekommen: Die Veterinärimpfstoffe werden inzwischen nur noch serologisch geprüft. Das heißt, die Mäuse werden geimpft und nach zwei Wochen wird der Antikörpertiter im Blut bestimmt. Liegt der ermittelte Titer deutlich über dem internationalen Standard, der zuvor auf die Mindestwirksamkeit eingestellt worden ist, darf der Impfstoff eingesetzt werden. Etwa zehn Jahre prüfungsbegleitender Forschung und Gremienarbeit beim Europäischen Direktorat für die Qualität von Medizinprodukten EDQM waren notwendig, bis der Serumneutralisationstest für die Chargenprüfung von Tollwutimpfstoffen für Tiere im Europäischen Arzneibuch 2013 verbindlich festgeschrieben war. Auch die meisten Hersteller sind dabei, auf den neuen Test umzustellen.
Die humanen Tollwutimpfstoffe werden nach wie vor mit dem belastenden Infektionsversuch NIH-Test geprüft. Dafür werden Mäuse mit verschiedenen Verdünnungen des zu testenden Impfstoffes bzw. eines Standards geimpft und nach zwei Wochen mit Tollwut infiziert. Die Wirksamkeit wird dann anhand der Überlebensrate im Vergleich zu dem Standard ermittelt. 136 Mäuse sind für diesen Test notwendig, für den deutlich weniger belastenden serologischen Test sind es 20.

**Batch testing of rabies vaccines for humans and animals, and more effective laboratory animal management for the PEI research community.**
Laboratory manager Dr Beate Krämer of the Viral Vaccines II section and her team test every batch of rabies vaccines for humans in Europe – rabies vaccines for animals are also tested almost exclusively in her laboratory. This is a great responsibility, but also an opportunity to continuously improve the tests and to reduce the amount of previously obligatory animal testing. Dr Krämer has already made significant progress: the veterinary vaccines are now only tested serologically. The mice are inoculated, and after two weeks the antibody titre in the blood is determined. If the measured titre is significantly above the international standard previously adjusted to the minimum potency, the vaccine may be used. Around ten years of testing-based research and committee work at the European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare EDQM were required before the serum neutralisation assay for the batch testing of rabies vaccines for animals was finally mandated in the European Pharmacopoeia in 2013. Most manufacturers are now in the process of switching over to the new assay.
Rabies vaccines for humans continue to be tested with the vaccination challenge assay NIH test that causes severe suffering. In this assay, mice are vaccinated with various dilutions of the vaccine batch or the standard, followed by the infection with rabies after two weeks. Potency is then determined based on the survival rate in the group vaccinated with the

Ein weiterer Vorteil ist die kürzere Dauer: 17 Tage anstatt der vier Wochen, die der herkömmliche Infektionsversuch benötigt.

## Weltweit Akteure ins Boot holen

Ziel von Krämer ist es, den serologischen Test an die Anforderungen des Humanbereichs anzupassen und zur internationalen Anerkennung zu bringen. Mit der WHO wird derzeit über eine Kooperation verhandelt und auch die US-amerikanische Food and Drug Administration FDA soll mit ins Boot. Denn Hersteller produzieren inzwischen Impfstoffe für die ganze Welt, Tests müssen internationale Gültigkeit haben und überall praktikabel sein. Noch kann der Test nur in gut ausgestatteten Labors, die über entsprechende räumliche und personelle Kapazitäten verfügen, durchgeführt werden. Da solche Voraussetzungen nicht überall gegeben sind, arbeitet Krämer daran, den Aufwand zu verringern, zum Beispiel durch Testung von Serumpools statt von Einzelseren.
Die Zahl der geprüften Chargen von Tollwutimpfstoffen für Tiere hat sich seit 2010 von 28 auf 61 in 2014 mehr als verdoppelt. Bei den Humanimpfstoffen waren es durchschnittlich 40 Chargen im Jahr. Das Fachgebiet prüft außerdem therapeutische Antiseren gegen Tollwut – Immunglobuline, die Patienten bei Verdacht auf eine Infektion erhalten.

## Neue Verwaltungssoftware für den Tierstall

Versuchstierhaltung muss effektiv verwaltet und akkurat dokumentiert werden. Um diesen Anforderungen weiterhin gerecht zu werden, führte Dr. Roland Plesker, Leiter des Fachgebiets Zentrale Tierhaltung, 2014 eine Management-Software für tierexperimentelle Einrichtungen ein. Die vielfältigen Prüfaufgaben und Forschungsgebiete des PEI stellen hohe Anforderungen an die Tierhaltung. Drei Tierärzte und 24 Tierpfleger kümmern sich um das Wohlergehen von Tieren unterschiedlichster Spezies. Plesker und sein Team beraten Wissenschaftler bei experimentellen Fragen, unterstützen Regulatoren bei der Arzneimittelprüfung und sind Ansprechpartner, wenn es um Beantragung und Dokumentation von Tierversuchen geht. Die neue Software unterstützt sie dabei, die vielfältigen Erwartungen der Wissenschaftler und Aufsichtsbehörden zu erfüllen.

test vaccine compared to the standard. 136 mice are required for this test, as opposed to only 20 for the serological assay which does not cause suffering. An additional advantage of the new assay is its shorter duration: 17 days instead of the four weeks required for the conventional challenge assay.

## Getting international players on board

Dr Krämer's goal is to adapt the serological assay to the requirements of vaccine testing for human use and to ensure that it is internationally recognized. A collaboration with WHO is currently being negotiated, and the US Food and Drug Administration FDA is also expected to come on board. Manufacturers now produce vaccines for the entire world, so tests must be valid internationally and must be practicable everywhere. At present, the assay can only be performed in well-equipped laboratories that have the necessary capacities in terms of space and personnel. Since these conditions are not available everywhere, Dr Krämer is working on reducing the workload required, e.g. by testing serum pools instead of individual sera.
The number of batches of veterinary rabies vaccines to be tested has more than doubled from 28 in 2010 to 61 in 2014. With regard to human vaccines, an average of 40 batches a year are tested. The section also tests therapeutic antisera against rabies – immunoglobulins which patients receive in the event of a suspected infection.

## New management software for the animal facility

The animal facility has to be effectively managed and accurately documented. To ensure that these requirements continue to be met in the future, Dr Roland Plesker, head of the Animal Facilities section, introduced an animal documentation and management software in 2014. The various experimental product testing obligations and the research activities at the PEI place high demands on the animal facility. Three vets and 24 animal caretakers look after the welfare of a wide variety of species. Dr Plesker and his team advise scientists on experimental questions, support regulators in the testing of medicinal products, and are the point of contact for the permits and documentation required for animal experimentation. The new software supports them in meeting the various expectations and needs of the PEI scientists and the regulatory authorities involved.

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

# // ALLERGOLOGIE: QUALITÄT, VERFAHREN UND BAUKÄSTEN FÜR DIE FORSCHUNG //

## ALLERGOLOGY: PRODUCT QUALITY, PROCEDURES AND TOOLKITS FOR RESEARCH

Höhere regulatorische Anforderungen verbessern Qualität von Allergentherapeutika, neue Verfahren spezifizieren Diagnostik.

### Chargenprüfung garantiert Qualität

Die gleichbleibend hohe Qualität von Allergentherapeutika, basierend auf biologischen Rohstoffen, ist eine Herausforderung für pharmazeutische Unternehmen. Das Paul-Ehrlich-Institut PEI unterstützt die Hersteller durch staatliche Chargenprüfung und wissenschaftlichen Diskurs, die Standardisierung ihrer Produkte zu verbessern.

Das Fachgebiet Chargenprüfung und Allergenanalytik bearbeitete in den Jahren 2013/14 insgesamt 2.600 Anträge auf Chargenfreigabe. 71 Chargen wurden zurückgewiesen, zurückgerufen oder Anträge nach dem Vorliegen der Prüfergebnisse des PEI zurückgezogen. Die häufigsten Mängel zeigten sich bei den Echtzeitstabilitätsdaten: Im Laufe der Lagerung hatten sich einzelne Chargen unerwünscht verändert, sodass Freigaben widerrufen und eine weitere Vermarktung eingestellt wurde.

Die Qualitätsanforderungen an Allergenprodukte sind gestiegen. Die europäische Arzneibuchkommission aktualisierte die Monographie im Europäischen Arzneibuch und grenzte die Spezifikationen einzelner Parameter wie Proteingehalt oder biologische Aktivität ein. „Es ist, als ob die Leitplanken einer Straße enger gesetzt werden“, so Dr. Detlef Bartel, Leiter des Fachgebiets Chargenprüfung und Allergenanalytik. „Die Arzneimittel dürfen nur noch auf der Spur fahren, die zu einer hohen, vergleichbaren Qualität führt.“ Produktqualität war auch eines der zentralen Themen auf dem *14th International Paul-Ehrlich-Seminar* IPES im Oktober 2014.

**More stringent regulatory requirements improve the quality of allergen therapeutics, new procedures increase the specificity of diagnosis**

### Batch testing guarantees quality

The consistently high quality of allergen therapeutics based on biological raw materials is a challenge for pharmaceutical companies. The Paul-Ehrlich-Institut PEI helps manufacturers to improve the standardisation of their products by means of official batch testing and scientific discussions.

In 2013/14, the Batch Control and Allergen Analytics section handled a total of 2,600 applications for batch release. 71 batches were rejected, recalled or applications were withdrawn in response to the test results at the PEI. The most common deficiencies were to be found in the real-time stability data: individual batches had changed in an undesirable manner while being stored, so that releases were revoked and further marketing was halted.

The quality requirements on allergen products have increased. The European Pharmacopoeia Commission has updated the monograph in the European Pharmacopoeia and has narrowed down the specifications of individual parameters such as protein content and biological activity. “It is as though the barriers on either side of a road are being placed closer together,” says Dr Detlef Bartel, head of the Batch Control and Allergen Analytics section. “The medicinal products are only allowed to drive on the narrow lane that leads to

## Zulassung im vollen Gang

Dr. Andreas Bonertz, Leiter des Fachgebiets Test- und Therapieallergene, und Dr. Susanne Kaul, Leiterin des Fachgebiets Klinische Allergologie, setzen mit ihren Teams die Therapieallergeneverordnung TAV in die Praxis um. Die TAV ist einmalig in Europa und ihre Umsetzung konsolidiert Qualität und Evidenz – die nachgewiesene Wirksamkeit und Sicherheit – von Allergentherapeutika auf hohem Niveau. 2013/14 führten die Fachgebiete im Zusammenhang mit der TAV 22 Beratungen durch und bearbeiteten 95 Zulassungsverfahren.

## Werkzeugkasten für Allergieforschung

Ein Forschungsteam des PEI und der Universität Bayreuth hat ein Verfahren entwickelt, mit dem es erstmals möglich ist, gezielt die allergenen Eigenschaften potenzieller Antikörper-Bindungsstellen *Epitope* des Hauptallergens der Birke *Bet v 1* zu erforschen. Bet v 1 ist ein klinisch wichtiges Allergen, da Birkenpollenallergiker oftmals auch auf Nahrungsmittel wie Kirsche, Apfel oder Haselnuss allergisch reagieren. Die Bayreuther Forscher identifizierten ein Protein der Wiesenraute, das eine ähnliche Raumstruktur wie Bet v 1 hat, aber keine Allergien auslöst. Gemeinsam mit Dr. Dirk Schiller vom Fachgebiet Rekombinante Allergentherapeutika nutzten sie das Protein als Matrize, in der sie gezielt Aminosäuren austauschten und so unterschiedliche Grade der Allergenität erzeugten. Dieser molekulare Baukasten ist ein innovativer Ansatz, um Allergien spezifischer als bisher zu analysieren. „Er hat darüber hinaus Potenzial, wichtige Erkenntnisse für Diagnose, Prognose und Therapie von Pollen- und pollenassoziierten Lebensmittelallergien zu liefern“, erläutert Schiller die Forschungsergebnisse. So ist es denkbar, maßgeschneiderte Moleküle mit Epitopen zu entwickeln, die keine allergischen Reaktionen auslösen, aber Allergiker dennoch erfolgreich hyposensibilisieren.

high comparable quality.” Product quality was also one of the central themes of the 14th International Paul-Ehrlich-Seminar IPES in October 2014.

## Marketing authorisation in full swing

Dr Andreas Bonertz, head of the Test and Therapy Allergens section, and Dr Susanne Kaul, head of the Clinical Allergology section, together with their teams, are responsible for putting the Therapy Allergen Ordinance TAV into practice. The TAV is unique in Europe and its implementation consolidates the quality and evidence – i.e. the proven efficacy and safety – of allergen therapeutics at a high level. In 2013/14, the sections carried out 22 consultations and dealt with 95 marketing authorisation procedures in connection with the TAV.

## Toolkit for allergy research

A research team at the PEI and the University of Bayreuth has developed a procedure which makes it possible for the first time to investigate, in a targeted fashion, the allergenic properties of potential antibody binding sites *epitopes* of the main allergen of birch *Bet v 1*. Bet v 1 is a clinically important allergen, because people who are allergic to birch pollen are often also allergic to foods such as cherries, apples or hazelnuts. The Bayreuth researchers identified a protein in meadow rue that has a similar spatial structure to Bet v 1, but which does not cause an allergic reaction. Together with Dr Dirk Schiller of the Recombinant Allergen Therapeutics section, they used the protein as a template in which they exchanged specific amino acids and thus generated varying degrees of allergenicity. This molecular toolkit is an innovative approach for analysing allergies more specifically than before. “It also has the potential to supply important results for the diagnosis, prognosis and treatment of pollen-based and pollen-associated food allergies,” says Dr Schiller, explaining the research findings. Thus, it might be possible to develop tailor-made molecules with epitopes that do not trigger any allergic reactions, but which nonetheless successfully desensitise allergy sufferers.

## Besondere Aktivitäten Special Activities


- Bonertz A, Kaul S, Ruoff C, Vieths S (2014): *Die Umsetzung der Therapieallergene-Verordnung bei der spezifischen Immuntherapie: eine Bestandsaufnahme.* Allergologie 37(10):395.


>> www.pei.de/ipes2014
>> www.pei.de/allergologie
>> www.pei.de/allergology

# // MEDIZINISCHE BIOTECHNOLOGIE: SPRINGENDE GENE, EBOLA UND PID //

MEDICAL BIOTECHNOLOGY: JUMPING GENES, EBOLA AND PGD

Neuartige Therapieansätze kommen immer mehr in der Regulation an – und rücken damit näher an den Patienten.

## Schlüsselkonferenz für gentechnische Forschung

Dr. Zoltán Ivics organisierte und leitete die Konferenz *Transposition and Genome Engineering*, die vom 18. bis 21. September 2013 in Budapest stattfand. Rund 130 Wissenschaftler trafen sich, um neue Erkenntnisse zur Forschung und Anwendung von Transposons auszutauschen und weitere gentechnische Verfahren zu diskutieren. Dieses wichtige Forum für translationale gentechnische Forschung findet alle zwei Jahre statt.

## Fachliche Bewertung von klinischem Prüfungsantrag

2014 bot den Regulatoren der Abteilung Medizinische Biotechnologie eine besondere Herausforderung. Ein Antrag auf klinische Prüfung mit dem innovativen Ebolaimpfstoff rVSV-ZEBOV musste fachlich fundiert und zugleich schnell bearbeitet werden. Der Vektorimpfstoff basiert auf abgeschwächten vesikulären Stomatitis-Viren VSV. Den für Menschen unbedenklichen Tierviren wurde gentechnisch ein Ebolaprotein hinzugefügt. Seine Fähigkeit zu replizieren hat das Impfvirus behalten – denn gegen die lebensbedrohliche Erkrankung tut eine starke Immunantwort not. Der Impfstoff sollte bei dieser Prüfung erstmals im Menschen angewendet werden, was eine eingehende Bewertung möglicher Risiken erforderte. Weil die Zeit drängte, prüften die Regulatoren sukzessiv die nach und nach eintreffenden Unterlagen und erarbeiteten in kürzester Zeit eine fachliche Bewertung für die Genehmigung der klinischen Prüfung. Genau einen Monat nach Antragstellung wurde der erste Versuchsteilnehmer geimpft.

**Regulators are increasingly having to deal with novel therapeutic approaches – which means these are getting closer to the patient.**

## Key conference on genetic engineering research

Dr Zoltán Ivics organised and chaired the conference on Transposition and Genome Engineering that was held in Budapest between 18 and 21 September 2013. Around 130 scientists came together to exchange new knowledge regarding research into and the application of transposons and to discuss other genetic engineering procedures. This important forum for translational genetic engineering research takes place every two years.

## Expert assessment of application for a clinical trial

In 2014, the regulators of the Medical Biotechnology Division were faced by a special challenge. An application for a clinical trial of the innovative Ebola vaccine rVSV-ZEBOV required expert assessment, but also had to be processed rapidly. The vector vaccine is based on attenuated vesicular stomatitis viruses VSV. Using genetic engineering, an Ebola protein has been added to these animal viruses, which are harmless to humans. The vaccine virus has retained its ability to replicate – since a strong immune response against the life-threatening disease is essential. This test represented the first time that this vaccine had been administered in humans, which necessitated an in-depth assessment of the potential risks. As time was short, the regulators examined the

## Test für Gentherapie-Vektor

Gentherapien entwickeln sich rasant – damit muss auch die Prüfung dieser Arzneimittel etabliert werden. Das Europäische Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln hat ein Netzwerk von Offiziellen Kontrolllabors OMCL, die diese Aufgabe übernehmen. Dr. Brigitte Anliker, Mitarbeiterin des Fachgebiets Nicht virale Gentransfer-Arzneimittel, ist Mitglied der OMCL-Arbeitsgruppe Gentherapie und betreut die Erprobung zweier Tests zur Titerbestimmung von AAV-Vektoren. Diese sind vom Adeno-assoziierten Virus AAV abgeleitet und dienen als Taxi für Gene, die im Körper Defekte reparieren. Um zu überprüfen, ob genug Vektoren im Arzneimittel enthalten sind, wird die Konzentration der Vektor-DNA über ein speziell entwickeltes qPCR-Testverfahren gemessen. Für die Bestimmung des infektiösen Titers wird die Konzentration der Vektoren vor und nach einer Vermehrung in Zellkultur gemessen. Die PCR-Primer sind bei den Tests so gewählt, dass alle AAV-Vektoren, unabhängig vom eingebauten Transgen, erkannt werden. Die Tests werden im Ringversuch von mehreren europäischen Laboren erprobt.

## Zentralstelle für PID beim PEI

Präimplantationsdiagnostik PID ist die genetische Untersuchung von Zellen eines durch künstliche Befruchtung erzeugten Embryos vor dessen Transfer in die Gebärmutter. PID ist nur in besonderen, im Embryonenschutzgesetz festgelegten Ausnahmefällen und nach Genehmigung einer Ethikkommission erlaubt. Die Länder erteilen den Zentren für PID die Zulassung und müssen dies gemäß der PID-Verordnung vom Februar 2014 an die Zentralstelle beim PEI melden. Die Zentren wiederum sind verpflichtet, einmal jährlich der Zentralstelle die PID-Daten in anonymisierter Form zu übermitteln. Dr. Serife Günay-Winter vom Fachgebiet Avitale Gewebezubereitungen, xenogene Zelltherapeutika, zuständig für die Zentralstelle beim PEI, sammelt und dokumentiert diese Daten.

documents as they arrived, and in a very short time produced an expert assessment for the approval of the clinical trial. The first trial participant was vaccinated exactly one month after the application was submitted.

## Test for gene therapy vector

Gene therapies are evolving at a rapid pace – which means that the testing of these medicinal products must also be established. The European Directorate for the Quality of Medicines has a network of official medicines control laboratories OMCL which undertake this duty. Dr Brigitte Anliker, a colleague in the Non-viral Gene Transfer Medicinal Products section, is a member of the OMCL Gene Therapy working group and is overseeing trials of two tests for determining the titre of AAV vectors. These vectors are derived from the adeno-associated virus AAV and act as vehicles for genes that repair defects in the body. To check whether the medicinal product contains a sufficient amount of vectors, the concentration of the vector DNA is measured using a specially developed qPCR test procedure. To determine the infectious titre, the concentration of the vectors is measured before and after propagation in a cell culture. The PCR primers are selected for the tests in such a way that any AAV vector can be detected, irrespective of the transgene that the vector carries. The tests are being trialled in interlaboratory tests by several European laboratories.

## Central Office for PGD at the PEI

Pre-implantation genetic diagnosis PGD is the genetic analysis of the cells of an embryo produced by in vitro fertilisation before its transfer into the uterus. PGD is only permitted in certain exceptional cases, as specified in the Embryo Protection Act, and with the approval of an ethics committee. The federal states issue permission to the PGD centres and must report this to the Central Office at the PEI in accordance with the PGD ordinance of February 2014. The centres themselves are required, on an annual basis, to submit the PGD data to the Central Office in an anonymised form. This data is collected and documented by Dr Serife Günay-Winter of the Non-vital Tissue Preparations, Xenogeneic Cell Therapeutics section, which is responsible for the Central Office at the PEI.

## Besondere Aktivitäten Special Activities

Conference: Transposition and Genome Engineering, 18.-21. September 2013, Budapest

Dr. Brigitte Anliker, Gene Therapy Working Group, General European OMCL Network – EDQM

**>> www.pei.de/pidv**
**>> www.pei.de/medizinische-biotechnologie**
**>> www.pei.de/med-biotechnology**

# // HÄMATOLOGIE / TRANSFUSIONSMEDIZIN: FAKTOREN, TARGETS UND HARMONISIERUNG //

## HAEMATOLOGY/TRANSFUSION MEDICINE DIVISION: FACTORS, TARGETS AND HARMONISATION

Tests, Richtlinien und Empfehlungen verbessern kontinuierlich die Sicherheit von Blutprodukten und die Behandlung der Patienten.

### Optimierung bei Hämophiliebehandlung

Prof. Rainer Seitz, Leiter der Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin, und sein Team organisierten mit dem Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln EDQM und der Ludwig-Maximilians-Universität München im April 2013 das internationale *Symposium Optimal Use of Clotting Factors and Immunglobulines* in Wildbad Kreuth. Die Experten erarbeiteten Empfehlungen zur Optimierung der Hämophiliebehandlung. 2014 wurden die Empfehlungen bei einem Treffen des *European Haemophilia Consortium* EHC im PEI weiter konsolidiert.

### Dual-Target: doppelt hält besser

Die Sicherheit von Blutprodukten in Deutschland ist hoch. Doch Risiken sind nie völlig auszuschließen, denn es handelt sich um biologische Arzneimittel, die einer besonderen Kontrolle bedürfen. Testsysteme für neue blutassoziierte Erreger müssen entwickelt, bestehende Tests kontinuierlich verbessert werden. So schreibt das PEI ab 2015 für die HIV-Testung einen sogenannten Dual-Target-NAT-Test vor. Dieser kann mindestens zwei Abschnitte des Viren-Genoms nachweisen und erkennt eine HIV-Infektion, selbst wenn durch eine Mutation bei einem HI-Virus ein Teil des Genoms verändert ist.

### Gefragte Expertise in Europa

Immer mehr Blutprodukte werden im zentralen Verfahren über die Europäische Arzneimittelagentur von der Europäischen Kommission in allen EU-Mitgliedstaaten zugelassen.

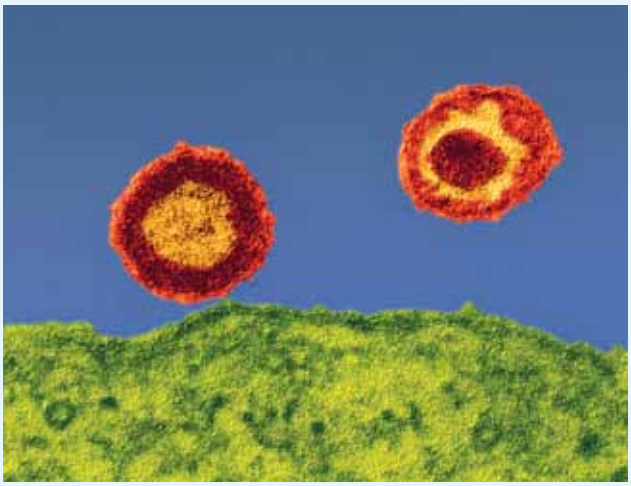
**Tests, guidelines and recommendations are continuously improving the safety of blood products and the treatment of patients.**

### Optimising the treatment of haemophilia

In April 2013, an international symposium was held in Wildbad Kreuth on the *Optimal Use of Clotting Factors and Immunoglobulins*; this was organised by Prof. Rainer Seitz, head of the Haematology/Transfusion Medicine Division, and his team, together with the European Directorate for the Quality of Medicines EDQM and the Ludwig Maximilian University of Munich. The experts present drew up recommendations for optimising the treatment of haemophilia. In 2014, these recommendations were further consolidated at a meeting of the European Haemophilia Consortium EHC at the PEI.

### Dual target: two is better than one

The safety level of blood products in Germany is high. Risks, however, can never be completely ruled out, since these are biological medicinal products that require special monitoring. Test systems for new blood-associated pathogens must be developed and existing tests must be continuously improved. Thus, with effect from 2015 the PEI has stipulated that a so-called dual-target NAT test should be used to test for HIV. This test can detect at least two sections of the virus genome and can indicate an infection by HIV even if part of the genome has been altered by a mutation in the HIV virus.



Experten von Behörden aus zwei Mitgliedstaaten bewerten als Rapporteur bzw. Co-Rapporteur den Zulassungsantrag. Die Expertise des PEI ist gefragt: Ein Drittel aller (Co-) Rapportagen von 1995 bis 2013 führten PEI-Experten durch. Außerdem werden etwa ein Drittel aller in Europa verwendeten Chargen von Gerinnungsfaktoren und anderen Plasmaprodukten von der Abteilung geprüft.

## Neue Richtlinie: hämatopoetische Stammzellen

Transplantationen mit *hämatopoetischen* Stammzellen werden bei Erkrankungen wie Leukämie durchgeführt, um zerstörtes Knochenmark als blutbildendes, immunologisches Organ wieder aufzubauen. Da Stammzellen aus Knochenmark, Nabelschnurblut oder aus peripherem Blut gewonnen werden können, gab es drei Richtlinien, um Gewinnung, Herstellung und Anwendung zu regulieren. Stammzellen aus Knochenmark sind den Geweben zugeordnet und unterliegen dem Transplantationsgesetz, Stammzellen aus Nabelschnurblut und peripherem Blut dagegen gelten als Blutprodukte und unterliegen dem Transfusionsgesetz. Dr. Margarethe Heiden, Leiterin des Fachgebiets Transfusionsmedizin, empfahl als Mitglied des Arbeitskreises Richtlinien zur hämatopoetischen Stammzelltransplantation eine übergeordnete Richtlinie. Heiden und Seitz brachten die Expertise des PEI zur Spenderauswahl und Spendertestung, Herstellung und Produktspezifikationen in die Richtlinie ein. Im Januar 2014 beschloss der Vorstand der Bundesärztekammer im Einvernehmen mit dem PEI die „Richtlinie zur Herstellung und Anwendung von hämatopoetischen Stammzellzubereitungen". Diese schließt alle Blutstammzellen unabhängig vom Entnahmeort ein, berücksichtigt die Besonderheiten der Gewinnung und Herstellung und führt die gesetzlichen Regelungen zusammen.

## Sought-after expertise in Europe

More and more blood products are being authorised by the European Commission in all EU Member States, via the European Medicines Agency, using the centralised procedure. In each case, the application for marketing authorisation is assessed by experts from the agencies of two Member States, acting as rapporteur and co-rapporteur. The PEI's expertise is in great demand: one third of all (co-)rapporteurships between 1995 and 2013 were carried out by PEI experts. Furthermore, the division tested around one third of all the batches of coagulation factors and other plasma products used in Europe.

## New guideline: haematopoietic stem cells

Transplantations with *haematopoietic* stem cells are performed in diseases such as leukaemia to reconstitute destroyed bone marrow and restore its function as a haematopoietic, immunological organ. Since stem cells can be obtained from bone marrow, cord blood or peripheral blood, there were three guidelines for regulating their collection, manufacture and application. Stem cells from bone marrow are classified as tissue and are subject to the Transplantation Act, while stem cells from cord blood and peripheral blood are considered to be blood products and are subject to the Transfusion Act. As a member of the "Guidelines on Haematopoietic Stem Cell Transplantation" working group, Dr Margarethe Heiden, head of the "Transfusion Medicine" section, recommended that there should be an overarching guideline. Dr Heiden and Prof. Seitz contributed the PEI's expertise on donor selection/testing, manufacturing and product specifications to the formulation of the guideline. In January 2014, the Executive Board of the German Medical Association, in consultation with the PEI, adopted the "Guideline on the manufacture and use of haematopoietic stem cell preparations". This covers all blood stem cells, irrespective of from where they are extracted, takes into account the special aspects of collection and manufacture and brings the statutory provisions together.

## Besondere Aktivitäten Special Activities

- Dr. Margarethe Heiden, Prof. Rainer Seitz, Arbeitskreis Richtlinien zur hämatopoetischen Stammzelltransplantation des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer

**>> www.bundesärztekammer.de**
**>> www.pei.de/haematologie-transfusionsmedizin**

# // SICHERHEIT VON ARZNEIMITTELN UND MEDIZINPRODUKTEN //

SAFETY OF MEDICINAL PRODUCTS AND MEDICAL DEVICES

Gremienarbeit, Auswertungen und eine internationale Harmonisierung sind wichtige Voraussetzungen, um die Sicherheit von Arzneimitteln weiter zu erhöhen.

## PEI aktiv im PRAC

Mindestens vier Tage im Monat ist Dr. med. Brigitte Keller-Stanislawski, Leiterin der Abteilung Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten, in London bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA. Als unabhängige Expertin bringt sie ihr Wissen und ihre Erfahrung in den Ausschuss für Risikobewertung PRAC ein. Ausgewählte Experten bewerten als Rapporteur für ganz Europa mögliche Sicherheitsrisiken von Arzneimitteln. Seit Bestehen des PRAC 2012 bewarb sich das PEI auf 28 Rapportagen und bearbeitete 25 – eine Erfolgsquote von 89 Prozent und die Hälfte aller Verfahren für Arzneimittel in Zuständigkeit des PEI. Innovative Arzneimittel wie monoklonale Antikörper, Blutprodukte und Arzneimittel für neuartige Therapien ATMP standen mit 24 Rapportagen im Mittelpunkt.

## Sichere Arzneimittel für Kinder

Viele Arzneimittel sind nicht für Kinder zugelassen. Um dies zu ändern, trat 2007 die Kinderarzneimittelverordnung in Kraft. Hersteller müssen Pädiatrische Prüfkonzepte PIPs für neue Arzneimittel erstellen.

Das PEI war 2013/14 an mehr als 55 Prozent aller PIPs als Rapporteur oder Peer Reviewer beteiligt.

Der Pädiatrieausschuss PDCO der EMA prüft die PIPs, ohne deren Genehmigung Arzneimittel in der EU keine Zulassung

**Committee work, investigations and studies are essential preconditions for further increasing the safety of medicinal products.**

## PEI active in the PRAC

Dr Brigitte Keller-Stanislawski, head of the Safety of Medicinal Products and Medical Devices division, spends at least four days a month at the European Medicines Agency EMA in London. As an independent expert, she contributes her knowledge and experience to the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee PRAC. Selected experts act as rapporteurs and assess the possible safety risks of medicinal products for the whole of Europe. Since the establishment of the PRAC in 2012, the PEI has applied for 28 rapporteurships and has been awarded 25 – a success rate of 89 percent, representing half of all the procedures for medicinal products under the responsibility of the PEI. With 24 rapporteurships, the focus has been on innovative medicinal products, such as monoclonal antibodies, blood products and advanced therapy medicinal products ATMPs.

## Safe medicinal products for children

Many medicinal products have not been authorised for children. To change this, the Regulation on Medicinal Products for Paediatric Use came into force in 2007. Manufacturers must draw up Paediatric Investigation Plans PIPs for new medicinal products. The EMA's Paediatric Committee PDCO checks the PIPs; these must be approved before a medicinal

erhalten. Seit September 2013 ist Dr. med. Dirk Mentzer, Kinderarzt und Leiter des Referats Pharmakovigilanz I, Vorsitzender dieses wichtigen Ausschusses.

### Isoagglutinine: Ursache von Hämolysen?

Vermehrt wurden hämolytische Reaktionen nach intravenöser Gabe von Immunglobulinen gemeldet. Prof. Dr. med. Markus Funk, Leiter des Referats Pharmakovigilanz II, untersuchte gemeinsam mit der Schweizer Behörde Swissmedic Isoagglutinin als möglichen Risikofaktor. Isoagglutinine sind natürlich vorkommende Antikörper gegen AB0-Merkmale, die nicht der eigenen Blutgruppe entsprechen. Sie lagern sich an als fremd erkannte Oberflächenantigene an und lösen eine Immunreaktion aus, die zum Abbau der roten Blutkörperchen führt *Hämolyse*. Die Untersuchung, für welche die Experten 569 Verdachtsmeldungen auswerteten, ergab eine höhere Rate von Meldungen über Hämolyse bei Patienten, die mit einer hohen Dosis IVIG-Produkte behandelt wurden, die höhere Isoagglutinin-Titer erhielten. Risikominimierende Maßnahmen wie die gezielte Auswahl von Spendern sind bereits implementiert.

### Verordnung für europaweite Harmonisierung

Im April 2014 löste eine neue Verordnung die geltende Richtlinie zu klinischen Prüfungen ab. Nach einer Übergangszeit tritt sie voraussichtlich 2017 in allen EU-Staaten in Kraft. Der Verordnungsvorschlag der Europäischen Kommission lag im Juli 2012 vor. Dr. Hartmut Krafft, Leiter des Referats Klinische Prüfungen, und Dr. med. Dagmar Dörmann – eine vom PEI an das Bundesministerium für Gesundheit abgeordnete Expertin – beteiligten sich intensiv auf EU-Ebene an der Überarbeitung. Ihr Anliegen war es unter anderem, das hohe deutsche Niveau beim Schutz der Prüfungsteilnehmer – insbesondere bei Kindern und Nichteinwilligungsfähigen – sowie die Arbeitsfähigkeit von Bundesoberbehörden und Ethikkommissionen bei der Genehmigung klinischer Prüfungen zu erhalten.

product can receive marketing authorisation in the EU. Since September 2013, this important committee has been chaired by Dr Dirk Mentzer, a paediatrician and head of the Pharmacovigilance I unit.

2013/14, the PEI was involved in more than 55 percent of all PIPs, either as rapporteur or peer reviewer.

### Isoagglutinins: a cause of haemolysis?

Haemolytic reactions have increasingly been reported after the intravenous administration of immunoglobulins. Together with the Swiss agency Swissmedic, Prof. Markus Funk, head of the Pharmacovigilance II unit, investigated isoagglutinin as a possible risk factor. Isoagglutinins are naturally occurring antibodies against AB0 characteristics that do not match the body's own blood type. They attach themselves to surface antigens that are recognised as foreign and trigger an immune response that leads to the breakdown of red blood cells haemolysis. The investigation, which involved the experts evaluating 569 reports of suspected adverse reactions, showed an increased incidence of reports of haemolysis in patients who had been treated with a high dosage of IVIG products, containing higher isoagglutinin titres. Risk-minimising measures, such as the targeted selection of donors, have already been implemented.

### Regulation for European harmonisation

In April 2014, the existing EU directive on clinical trials was superseded by a new regulation. After a transition period, it will come into force in all EU countries in 2017. The proposed new regulation was put forward by the European Commission in July 2012. Dr Hartmut Krafft, head of the Clinical Trials unit and Dr Dagmar Dörmann – a PEI expert seconded to the Federal Ministry of Health – were heavily involved in its revision at EU level. Their concern, among other things, was to retain the high level of protection given to trial subjects in Germany – especially in the case of children and those unable to give informed consent – and to safeguard the role of the higher federal authorities and ethics committees in the approval of clinical trials.

### Besondere Aktivitäten Special Activities

- Dr. Brigitte Keller-Stanislawski, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee PRAC – EMA
- Dr. Dirk Mentzer, Paediatric Committee PDCO (Chair) – EMA
- Dr. Hartmut Krafft, Clinical Trials Facilitation Group (Chair) – HMA

**>> www.pei.de/sicherheit-arzneimittel-medizinprodukte**
**>> www.pei.de/safety-medicinalproducts**

# // VERWALTUNG: BAU, ENTWICKLUNG UND INKLUSION //

ADMINISTRATION: BUILDING, DEVELOPMENT AND INCLUSION

Bau im laufenden Betrieb, Software für Bürokratieabbau und gemeinsame Ausbildung sehr unterschiedlicher Menschen.

## Pforte als Visitenkarte des PEI

Nach 25 Jahren war die Pforte renovierungsbedürftig, der Tresen für Rollstuhlfahrer zu hoch, die Technik veraltet und die Einrichtung nicht für neue Technik geeignet. Bei einem Umbau durfte die Pforte, die auch als Telefonzentrale dient, zu keiner Zeit außer Betrieb sein. Eine Herausforderung für Projektleiter Stefan Fröhlich vom Referat Bau, Betrieb, der sie kurzerhand für zwei Monate ins Foyer verlegte. Zahlreiche Elektrofirmen mit Unterstützung der PEI-Elektrowerkstatt bauten die verschiedenen Systeme wie Telefone, Videoüberwachungen, Steuerung von Toren und Schranken, Zugangskontrollen und PCs sukzessive ab, um sie umgehend im Foyer wieder in Betrieb zu nehmen. Im Oktober startete der Umbau und bereits im Dezember konnte die neue Pforte bezogen werden – eine logistische Meisterleistung. Bauleiter war das Hessische Bau Management hbm, geplant hat den Umbau das Ingenieurbüro Berge. Das Ergebnis kann sich sehen lassen: Der offene, helle Raum mit dem barrierefreien Tresen lädt den Besucher ein und bietet den Mitarbeitern einen funktionalen – und komfortablen – Arbeitsbereich.

## PEI-C Rebuild: elektronische Chargenfreigabe

Seit April 2014 ist das Portal PEI-C Rebuild in Betrieb: Pharmazeutische Unternehmer können Anträge auf Chargenprüfung papierlos einreichen und ihre Vorgänge einsehen. Im PEI wird der Antrag in einer Chargendatenbank medienbruchfrei weiterbearbeitet – vorerst ausgenommen ist der Versand von Bescheiden. Damit werden Vorgänge behör-

**Building without disrupting operations, software for cutting red tape and joint training for people with and without disabilities.**

## A front desk that presents a positive image of the PEI

After 25 years, the front desk was in need of renovation: the counter was too high for wheelchair users, the technology was outdated and its design was not suitable for new technology. During remodelling, the front desk, which also serves as a switchboard, could not be out of operation at any time. This was quite a challenge for project manager Stefan Fröhlich of the Technical Services unit, who simply moved the front desk into the foyer for a period of two months. A large number of electricians, supported by the PEI's electrical workshop, gradually dismantled the various systems, such as telephones, CCTV, control of gates and barriers, access control and PCs, and then immediately put them back into operation in the foyer. The remodelling started in October and the new front desk could be opened in December – a logistical tour de force. The construction supervisor was the Hesse Construction Management Agency hbm, while the remodelling was designed by Berge consulting engineers. The results speak for themselves: the open, bright area with accessible counter is inviting for visitors and offers members of staff a functional – and comfortable – workspace.

## PEI-C Rebuild: electronic batch release

The PEI-C Rebuild portal has been in operation since April

denintern vereinheitlicht und Verfahren beschleunigt. Jörg Bredemeier vom Referat Organisation, Informationstechnik hat das System gemeinsam mit dem Referat PEI-Portal, Dokumentenmanagement und dem Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information DIMDI entwickelt und implementiert. Das Dokumentenmanagementsystem des PEI sowie die interne Datenbank DokuCUP, die Kevin Schulze vom Fachgebiet Chargenprüfung, Blutprodukte, Logistik entwickelte, ist als bewährte Anwendung integriert. Die Unternehmen wurden über einen Workshop im Herbst 2013 und eine anschließende Testphase aktiv beteiligt. 2015 wird erwartet, dass bereits 20 Prozent der Anträge elektronisch das PEI erreichen – Tendenz stark steigend.

## !nkA: von Integration zur Inklusion

Inklusion bedeutet: Menschen mit Behinderungen müssen sich nicht integrieren und an die Umwelt anpassen, sondern diese ist so ausgestattet, dass alle Menschen selbstbestimmt am gesellschaftlichen Leben teilnehmen können. Mit dem Projekt !nkA geht das PEI weiter den Weg von der Integration zu Inklusion. Annetraud Grote und Kolleginnen vom Referat Personal koordinieren das Projekt des UnternehmensForum e.V., einem Zusammenschluss aus größeren und mittleren Unternehmen. Unterstützt wird !nkA unter anderem vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales und der Bundesagentur für Arbeit.
!nkA bietet drei Jahrgängen schwerbehinderter Auszubildender 40 Plätze in verschiedensten Ausbildungsberufen und -betrieben. Sie durchlaufen die Ausbildung gemeinsam mit nicht behinderten Kollegen. Das Projekt startete August 2013 und hat eine Laufzeit von fünf Jahren. Drei schwerbehinderte Auszubildende haben bereits über !nkA Verträge am PEI. Insgesamt betrug 2014 der Anteil der schwerbehinderten Mitarbeiter/innen am PEI fast 19 Prozent.

2014: pharmaceutical companies can submit paperless applications for batch testing and can see the progress of their applications. At the PEI, the applications are processed in a batch database, without any discontinuity in media – this excludes, for the moment, the dispatching of documents. This allows processes to be standardised within the agency and procedures to be accelerated. The system was developed and implemented by Jörg Bredemeier of the Organisation and Information Technology unit, together with the PEI Gateway, Document Management unit and the German Institute of Medical Documentation and Information DIMDI. The PEI's document management system, as well as the internal DokuCUP database, which was developed by Kevin Schulze of the Batch Release, Blood Products, Logistics section, have been integrated as tried and tested applications. The pharmaceutical companies were actively involved via a workshop in autumn 2013 and a subsequent test phase. In 2015, it is anticipated that 20 percent of applications will be submitted to the PEI electronically – and the proportion is growing rapidly.

## !nkA: from integration to inclusion

Inclusion means that people with disabilities are not obliged to integrate and adapt to their environment, but that this environment is set up in such a way that all people can participate independently in the society around them. With the !nkA project, the PEI is moving further along the road from integration to inclusion. Annetraud Grote and her colleagues from the Personnel unit are coordinating this project of the UnternehmensForum e.V., an association of large and medium-sized enterprises. !nkA is supported by, among others, the Federal Ministry of Labour and Social Affairs and the Federal Employment Agency.
!nkA offers three cohorts of trainees with disabilities 40 training places in a wide variety of occupations and organisations. They undergo their training together with colleagues without disabilities. The project began in August 2013 and will run for five years. Three trainees with disabilities already have !nkA contracts at the PEI. In 2014, the total proportion of staff members with disabilities at the PEI was almost 19 percent.

>> www.pei.de/verwaltung
>> www.pei.de/administration

# // DRITTMITTELPROJEKTE EXTERNALLY FUNDED PROJECTS //

## BMG – Bundesministerium für Gesundheit
*Federal Ministry of Health* 264.176 Euro

| | | |
|---|---|---|
| Dr. Michael Mühlebach<br>Dr. Stephan Scheurer<br>PD Dr. Zoe Waibler | Sicherheit und Wirkmechanismus modular aufgebauter Vakzine | 01.08.13 - 31.12.13 |
| Bettina Ziegele | Identifikation regulatorischer Problembereiche bei Arzneimittelentwicklungen: Auswertung der Inhalte von Beratungsgesprächen des Innovationsbüros des PEI | 01.08.13 - 31.12.13 |
| Dr. Gabriele Unger | WHO-Kooperationszentrum für Blutprodukte und In-vitro-Diagnostika | 01.01.13 - 31.06.17 |

## DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft
*German Research Foundation* 828.920 Euro

| | | |
|---|---|---|
| Prof. Dr. Christian Buchholz | Zelltypspezifische optogenetische Manipulation zur Charakterisierung der Rolle inhibitorischer Interneurone im Motorkortex nicht transgener Tiere | 01.03.14 - 28.02.17 |
| Dr. Jörg Kirberg | Mature T-cell Lymphomas - mechanisms of perturbed clonal T-cell homeostasis | 01.07.13 - 30.06.16 |
| Prof. Dr. Dr. Ute Modlich | Thrombopoetin/MPL-induzierte Signalwege und Gene für die Regeneration und Expansion hämatopoetischer Stammzellen | 01.05.13 - 30.04.16 |
| Dr. Stefan Schülke | Etablierung einer Kooperation zur Testung neuartiger Adjuvanzien/Vakzine zur Behandlung von Allergien mittels mastzelldefinierter Mausmodelle | 01.02.14 - 31.01.15 |

## EU – Europäische Union
*European Union* 498.444 Euro

| | | |
|---|---|---|
| Dr. Henriette Rau | Cost Action FA 1207: Towards Control of Avian Coronaviruses: Strategies for Diagnosis, Surveillance and Vaccination | 01.06.13 - 31.05.15 |
| Prof. Dr. Stefan Vieths<br>Dr. Andreas Reuter | Integrated Approaches to Food Allergen and Allergy Risk Management | 01.03.13 - 28.02.17 |

## BMBF – Bundesministerium für Bildung und Forschung
*Federal Ministry of Education and Research* 3.100.510 Euro

| | | |
|---|---|---|
| Dr. Andreas Motitschke | Eignungsprüfung eines Antigen-ELISA als Ersatzmethode zur Wirksamkeitsprüfung von AEV-Geflügelimpfstoffen | 01.03.13 - 31.01.17 |
| Dr. Birgit Kegel<br>Dr. Beate Krämer | Entwicklung eines In-vitro-Testprinzips für die Aktivitätsbestimmung von Botulinumtoxinen zum Ersatz von Tierversuchen | 01.03.13 - 29.02.16 |
| Dr. Martina Schüßler-Lenz | DKTK Deutsches Konsortium für translationale Krebsforschung: Regulatorische Analyse und Optimierung der Translation von Entwicklungskandidaten | 01.09.13 - 31.08.15 |
| Prof. Dr. Christian Buchholz | Forschung im Rahmen des DKTK | 01.01.13 - 31.12.15 |
| Prof. Dr. Klaus Cichutek<br>Dr. Christoph Conrad<br>Prof. Dr. Eberhard Hildt<br>Dr. Renate König<br>Dr. Michael Mühlebach<br>PD Dr. Zoe Waibler | DZIF Deutsches Zentrum für Infektionsforschung | 01.01.13 - 31.12.15 |
| Dr. Veronika von Messling | Forschungsaktivitäten zur Bekämpfung des Ebola-Virus-Ausbruchs in Westafrika | 01.11.14 - 31.12.15 |

| | | |
|---|---|---|
| Dr. Stephan Scheurer<br>Prof. Dr. Stefan Vieths | Gentechnologisch hergestellte Allergene für die komponentenbasierende Diagnosis und Immuntherapie von Inhalationsallergien | 01.05.13 - 30.04.16 |
| Prof. Dr. Christian Buchholz | NEURON-Verbund nEUAPPs: Rolle von APP für die Gehirnphysiologie und Therapie der Alzheimerschen Krankheit - vektorvermittelter intrazerebraler Gentransfer von APP/APLP | 01.05.13 - 30.04.16 |
| Dr. Renate König | EURECA, ERANET zur Aufklärung neuer Wege, die zu einer Ausrottung und Heilung von AIDS führen | 01.02.14 - 31.01.17 |

## LOEWE-Zentrum für Zell-und Gentherapien, Land Hessen
*LOEWE Center for Cell and Gene Therapy Frankfurt, Federal State of Hesse* 1.961.157 Euro

| | | |
|---|---|---|
| Prof. Dr. Dr. Ute Modlich | LOEWE-Professur | 01.04.13 - 31.12.16 |
| Dr. Tobias Abel<br>Prof. Dr. Christian Buchholz<br>Dr. Esther Grueso<br>Dr. Jessica Hartmann<br>Dr. Zoltán Ivics<br>Dr. Sabrina Kneissl<br>Dr. Sabine Klawitter<br>Dr. Renate König<br>Dr. Csaba Miskey<br>Prof. Dr. Dr. Ute Modlich<br>Dr. Michael Mühlebach<br>Dr. Alexander Muik<br>Dr. Irene Schneider<br>Prof. Dr. Gerald Schumann<br>Dr. Attila Sebe<br>Dr. Katja Sliva<br>Dr. Qi Zhou | Insgesamt 24 erfolgreiche Anträge zur Förderung von Projekten durch das Zentrum | 01.01.13 - 31.12.14 |

## Stiftungen und Sonstiges
*Foundations and other* 1.259.660 Euro

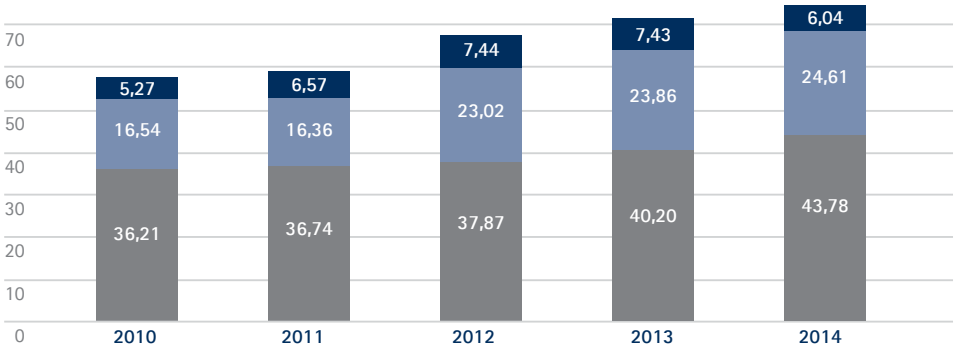
| | | |
|---|---|---|
| **Adolf Messer Stiftung** | | |
| Prof. Dr. Barbara Schnierle | Humane endogene Retroviren als neue Angriffspunkte in der Krebstherapie | unbestimmt |
| **BfR Bundesinstitut für Risikobewertung** | | |
| Dr. Bärbel Friedrichs | Gemeinsame Prüfung von Diphterie-, Tetanus- und Pertussiskomponenten im Meerschweinchen – Ein Ansatz zur Reduktion von Tierversuchen für die staatliche Chargenprüfung von Multikomponenten-Impfstoffen | 01.10.13 - 30.09.16 |
| **BMAS Bundesministerium für Arbeit und Soziales** | | |
| Unternehmensforum e. V.<br>Annetraud Grote | Inklusionsprojekt zur gemeinsamen Ausbildung von Jugendlichen mit und ohne Behinderung | 01.08.13 - 31.07.18 |
| **DAAD Deutscher Akademischer Austauschdienst** | | |
| Prof. Dr. Stefan Vieths<br>Dr. Masako Toda | Forschungsstipendium Anuja Kulkarni: Identification and characterization of chickpeas allergens | 01.06.14 - 30.11.14 |
| **EAACI European Academy of Allergy and Clinical Immunology** | | |
| Dr. Stephan Scheurer | Forschungsstipendium Adam Flaczyk: Contribution of Group 2 Innate Lymphoid Cells to Bet v 1 Induced Inhalant Allergies – Potential Targets for Novel Allergy Vaccines? | 01.03.14 - 31.08.14 |
| **SET-Stiftung** | | |
| Dr. Max Bastian | Entwicklung einer tierfreien Methode zur Chargenprüfung von adjuvantierten Impfstoffen mittels Elektrodesorption am Modell der Tollwutimpfstoffe | 01.08.13 - 31.01.15 |

Die Summen entsprechen der Höhe der eingeworbenen Drittmittel. The totals represent the amount of external funding obtained.

# // HAUSHALT / FINANZEN PROCUREMENT / FINANCES //

## Ist-Ausgaben 2010 bis 2014 (Angaben in Millionen Euro)

Actual expenditure 2010 to 2014 (in millions of euros)




**146**

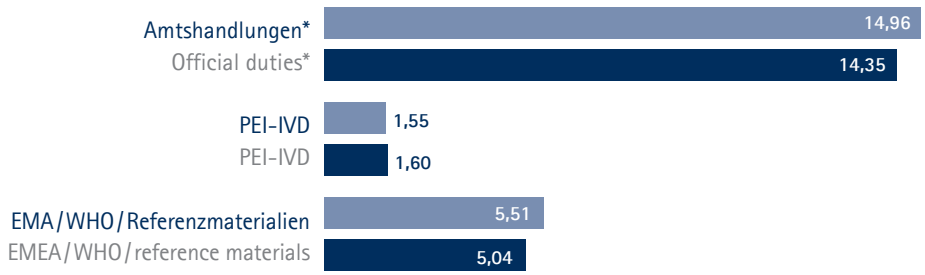
**Millionen Euro Ausgaben hatte das PEI 2013/14. Höhere Personal- und Mietkosten führten zu steigenden Ausgaben.**

*The PEI spent 146 million euros in 2013/14. Higher labour and leasing costs led to a rise in expenditure.*

Investitionen Investments | Sachausgaben Material costs | Personalausgaben Labour costs

## Einnahmen 2013/14 (Angaben in Millionen Euro)

Revenues 2013/14 (in millions of euros)




**43**

**Millionen Euro Gesamteinnahmen hatte das PEI 2013/14.**

*43 million euros is how much the PEI received in total revenues in 2013/14.*

2013 | 2014 | * beispielsweise Zulassungen und Chargenprüfungen * e.g. marketing authorisations and batch testing

## Beschaffung 2013/14

Procurement 2013/14

| | 2013 | 2014 | Total |
|---|---|---|---|
| Aufträge Contracts | 8.973 | 8.524 | 17.497 |
| Volumen in Millionen Euro Volume in millions of euros | 10,01 | 10,44 | 20,45 |
| Ausschreibungen Tenders | 20 | 24 | 44 |
| davon EU-Ausschreibungen EU Tenders | 5 | 2 | 7 |
| Rechnungen Invoices | 11.622 | 11.075 | 22.697 |
| Auszahlungs- und Annahmebelege Confirmations of cash outflow and receipts of acceptance | 19.813 | 22.578 | 42.391 |

**42.400**

**Belege erstellte das Referat Haushalt 2013/14.**

*42,400 receipts were generated by the Finance and Procurement unit in 2013/14.*

## Drittmittel 2013/14 (Angaben in Millionen Euro)

Externally funded Projects 2013/14 (in millions of euros)

**2**

**Millionen Euro mehr Drittmittel wurden 2013/14 eingeworben.**

*2 million euros more external funding was obtained in 2013/14.*

| Abgeschlossene Verfahren *Completed procedures* | 2013 | 2014 |
|---|---|---|
| **Zulassungsverfahren von Humanarzneimitteln und Mitteln zur Anwendung bei Tieren** *Marketing authorisation procedures for medicinal products for human or veterinary use* | | |
| Gesamt *Total* | **104** | **94** |
| **Zulassungsentscheidung im zentralisierten europäischen Verfahren** *Marketing authorisation decisions in the centralised European procedure* | | |
| Gesamt *Total* | **24** | **22** |
| a) PEI Berichterstatter oder Mitberichterstatter *Rapporteur or Co-Rapporteur* | 10 | 9 |
| b) PEI kommentierende Behörde *Concerned Member State CMS* | 14 | 13 |
| **Zulassungsentscheidung auf Basis von Zulassungen in EG- oder EWR-Mitgliedstaaten - Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisierte Verfahren** *Marketing authorisation decisions based on marketing authorisations in EC or EEA member states - Mutual Recognition MR and Decentralised procedures DC* | | |
| Gesamt *Total* | **12** | **21** |
| a) PEI Berichterstatter *Reference Member State RMS* | 8 | 18 |
| b) PEI anerkennende Behörde *Concerned Member State CMS* | 4 | 3 |
| **Zulassungsentscheidung im nationalen Verfahren** *Marketing authorisation decision in the national procedure* | | |
| Gesamt *Total* | **20** | **31** |
| a) Nationales Zulassungsverfahren für Originalhersteller *National marketing authorisation procedure for original manufacturers* | 18 | 19 |
| b) Nationales Zulassungsverfahren für Parallelimporte *National marketing authorisation procedure for parallel imports* | 2 | 12 |
| **Genehmigungen von Gewebezubereitungen** *Approval of tissue preparations* | **48** | **20** |
| **Folgeverfahren: Entscheidungen über Verfahren nach der Zulassung** *Subsequent procedures: decisions on procedures after the marketing authorisation* | | |
| Gesamt *Total* | **1.037** | **942** |
| **Bericht- oder Mitberichterstatter für im zentralisierten europäischen Verfahren zugelassene Arzneimittel** *Rapporteur or Co-Rapporteur for medicinal products authorised in the centralised European procedure* | | |
| Gesamt *Total* | **216** | **183** |
| a) Erweiterung der Zulassung *Extension* | 5 | 2 |
| b) Verlängerung der Zulassung *Renewal* | 11 | 12 |
| c) Typ-II-Änderungsanzeigen *Type II variations incl. Grouping, Worksharing* | 122 | 120 |
| d) Auflagenerfüllung *Post authorisation measures* | 78 | 49 |
| **Berichterstatter oder anerkennende Behörde für im MR- oder DC-Verfahren zugelassene Arzneimittel** *Rapporteur or recognising agency for medicinal products authorised in the MR or DC procedure* | | |
| Gesamt *Total* | **152** | **149** |
| a) Verlängerung der Zulassung *Renewal* | 10 | 17 |
| b) Typ-II-Änderungsanzeigen *Type II variations incl. Grouping, Worksharing* | 142 | 132 |
| **Im nationalen Verfahren zugelassene Arzneimittel** *Medicinal products authorised in the national procedure* | | |
| Gesamt *Total* | **669** | **610** |
| a) Verlängerung der Zulassung *Renewal* | 37 | 47 |
| b) Zustimmungspflichtige Änderungsanzeigen und Typ II *Notifications of variations which require approval/Type II variations incl. Grouping, Worksharing* | 632 | 563 |

| Abgeschlossene Verfahren *Completed procedures* | 2013 | 2014 |
|---|---|---|

## Inspektionen
## *Inspections*

| Gesamt *Total* | 223 | 270 |
|---|---|---|

**Inspektionen im Auftrag der Europäischen Arzneimittelagentur EMA**
*Inspections on behalf of the European Medicines Agency EMA*

| Gesamt *Total* | 37 | 65 |
|---|---|---|
| a) GCP-Inspektionen *Good Clinical Practice Inspections* | 11 | 16 |
| b) GMP-Inspektionen *Good Manufacturing Practice Inspections* | 2 | 2 |
| c) PMF-Inspektionen *Plasma Master File Inspections* | 24 | 46 |
| d) PhV-Pharmakovigilanz-Inspektionen *Pharmacovigilance Inspections* | 0 | 1 |

**Nationale Inspektionen: Sachverständige der zuständigen Landesbehörden**
*Participation as an expert in national inspections by the competent authorities*

| Gesamt *Total* | 161 | 184 |
|---|---|---|
| a) Herstellungserlaubnis und Erlaubnis für die Gewinnung von Gewebe, Be- oder Verarbeitung von Gewebe- oder Gewebezubereitungen *Manufacturing authorisation and authorisation for the procurement of tissues, for the processing of tissue or tissue preparations* | 34 | 37 |
| b) Ausstellung von Zertifikaten und Einfuhrerlaubnissen für Arzneimittel und Wirkstoffe und für Gewebe und bestimmte Gewebezubereitungen *Import authorisations and certificates for medicinal products and active substances, for tissues and specific tissue preparations* | 28 | 56 |
| c) Routineinspektionen *Routine inspections* | 99 | 91 |

**Nationale Inspektionen unter Leitung des PEI**
*National inspections, conducted by PEI*

| Gesamt *Total* | 25 | 21 |
|---|---|---|
| a) Genehmigung klinischer Prüfungen *Approval of clinical trials* | 0 | 0 |
| b) Zulassungsbezogene Inspektionen *Marketing authorisation-related Inspections* | 0 | 0 |
| c) Pharmakovigilanz-Inspektionen *Pharmacovigilance Inspections* | 25 | 21 |

## Wissenschaftliche Beratung
## *Scientific Advice*

| Gesamt *Total* | 209 | 240 |
|---|---|---|
| a) Nationale wissenschaftliche Beratungsgespräche *National scientific advices* | 125 | 134 |
| b) Europäischer Scientific Advice der EMA: PEI als Koordinator und federführend bei Beantwortung *European scientific advice/protocol assistance by the EMA: PEI as co-ordinator and responsible for answering questions* | 42 | 47 |
| c) Wissenschaftliche Beratung koordiniert vom Innovationsbüro *Scientific Advice coordinated by the Innovation Office* | 42 | 59 |

## Staatliche Chargenprüfung
## *Official batch testing*

| Gesamt *Total* | 9.587 | 9.182 |
|---|---|---|
| a) Chargenfreigabe auf Basis von experimentellen Untersuchungen *Batch release based on experimental studies* | 4.494 | 4.066 |
| b) Chargenfreigabe durch Anerkennung der Prüfungen anderer EU-Mitglied-/EWR-Vertragsstaaten *Batch release based on tests performed by other EU/EEA member states* | 5.093 | 5.116 |

| Abgeschlossene Verfahren *Completed procedures* | 2013 | 2014 |
|---|---|---|

## Pharmakovigilanz
## *Pharmacovigilance*

| Gesamt *Total* | 16.413 | 26.690 |
|---|---|---|
| **Bewertung regelmäßig aktualisierter Berichte pharmazeutischer Unternehmer zur Unbedenklichkeit** *Assessment of regularly updated safety reports - Periodic Safety Update Report PSUR* | | |
| Gesamt *Total* | 508 | 488 |
| a) PSURs für im zentralisierten Verfahren zugelassene Arzneimittel *PSURs for medicinal products authorised in the centralised procedure* | 156 | 119 |
| b) PSURs für im Verfahren der gegenseitigen Annerkennung zugelassene Arzneimittel *PSURs for medicinal products authorised in the mutual recognition procedure* | 96 | 110 |
| c) PSURs für national zugelassene Arzneimittel *PSURs for nationally authorised medicinal products* | 256 | 259 |
| **Bewertung jährlicher Berichte zur Unbedenklichkeit von Humanarzneimitteln während der klinischen Prüfung** *Assessment of annual reports on the safety of medicinal products undergoing clinical trials - Annual Safety Reports ASRs* | | |
| Gesamt *Total* | 393 | 437 |
| **Erfassung und Risikobewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen UAW** *Recording and risk assessment of Adverse Drug Reactions ADRs* | | |
| Gesamt *Total* | 15.512 | 25.765 |
| a) Humanarzneimittel *Medicinal products for human use* | 14.655 | 24.719 |
| b) Mittel zur Anwendung bei Tieren *Products for veterinary use* | 857 | 1.046 |

## Klinische Prüfungen von Humanarzneimitteln und Feldversuche für Mittel zur Anwendung bei Tieren
## *Clinical trials of medicinal products for human use and field trials of products for veterinary use*

| Gesamt *Total* | 410 | 378 |
|---|---|---|
| a) Bewertung und Entscheidung über Anträge auf Genehmigung klinischer Prüfungen mit Humanarzneimitteln *Assessment and decision on applications for the approval of clinical trials of medicinal products for human use* | 245 | 267 |
| b) Mitwirkung bei der Genehmigung wissenschaftlicher Versuche / Feldversuche für Mittel zur Anwendung bei Tieren *Participation in the approval of laboratory trials / field trials of products for veterinary use* | 165 | 111 |

## Weitere Aufgaben bei der Zulassung von Humanarzneimitteln
## *Other duties in connection with the marketing authorisation of medicinal products for human use*

**Bewertung von Pädiatrischen Prüfplänen PIP** *Assessment of Paediatric Investigation Plans PIPs*

| Gesamt *Total* | 88 | 122 |
|---|---|---|
| a) PEI Berichterstatter *Rapporteur* | 24 | 39 |
| b) PEI Gutachter *Peer Reviewer* | 33 | 29 |
| c) PEI kommentierende Behörde *Concerned Member State CMS* | 31 | 54 |

**Bewertung und jährliche Wiederbewertung bei (Re-)Zertifizierung von Plasma Master Files PMFs**
*Assessment and annual reassessment in connection with the (re-)certification of Plasma Master Files PMFs*

| Gesamt *Total* | 11 | 11 |
|---|---|---|
| a) PEI Berichterstatter *Co-ordinator* | 3 | 5 |
| b) PEI *Peer Reviewer* | 8 | 6 |

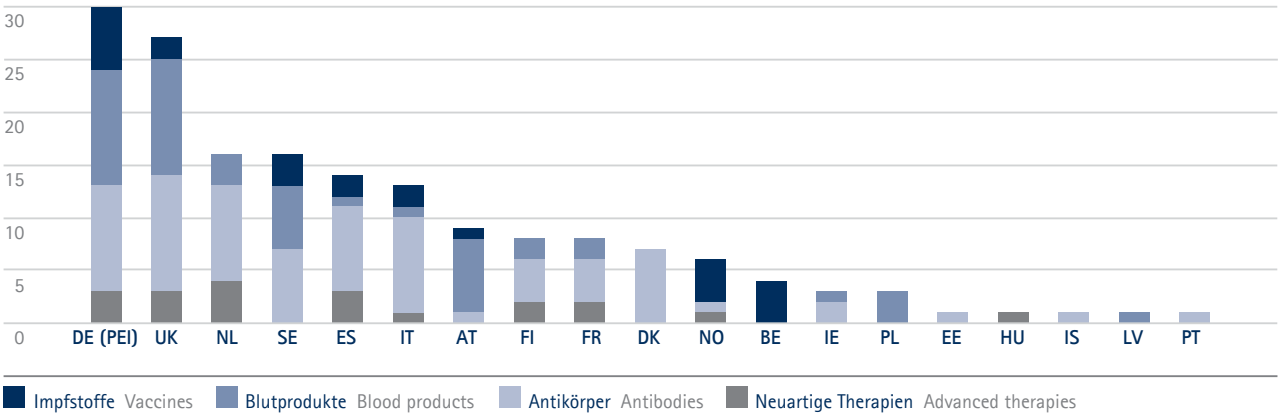
# // PEI IM EUROPÄISCHEN VERGLEICH PEI ON A EUROPEAN SCALE //

**Das PEI ist europaweit führend bei der Bewertung von biomedizinischen Arzneimitteln für Mensch und Tier.** Für die Europäische Arzneimittelagentur EMA bewertet je ein Mitgliedstaat und damit dessen Arzneimittelbehörde als Rapporteur oder Co-Rapporteur federführend die Unterlagen für die Zulassung eines Arzneimittels. Die Zulassung erfolgt auf Basis einer Empfehlung des zuständigen Ausschusses für Humanarzneimittel CHMP bzw. Tierarzneimittel CVMP durch die Europäische Kommission.

**The PEI is the European leader in the assessment of biological medicinal products for people and animals.** On behalf of the European Medicines Agency EMA, one Member State and its competent authority acts as rapporteur and one as co-rapporteur and take the lead role in assessing the documents for the marketing authorisation of a medicinal product. The marketing authorisation is granted by the European Commission, based on a recommendation from the Committee for Medicinal Products for Human Use CHMP or the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use CVMP.

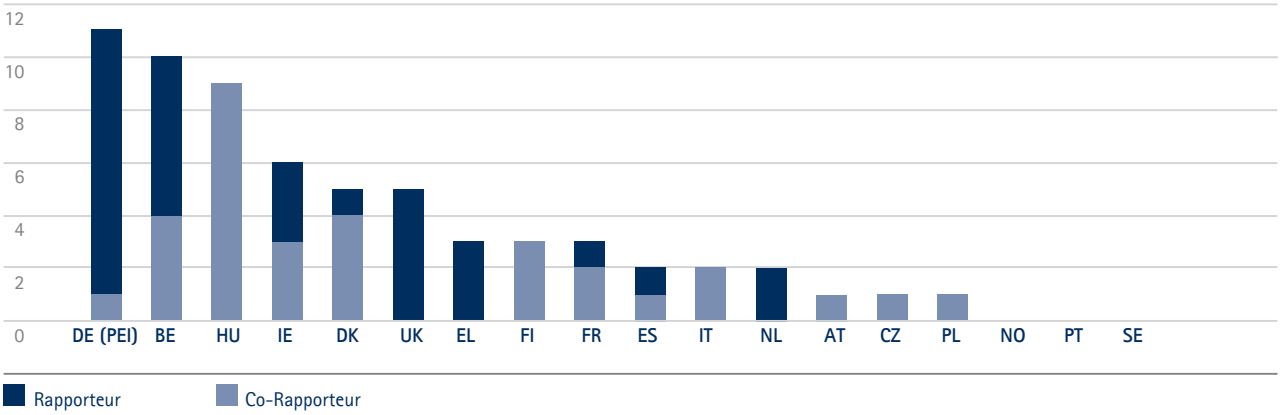
## Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP: (Co-) Rapportagen 2010-2014

Committee for Human Medicinal Products CHMP: (Co-) Rapporteurship 2010-2014




## Ausschuss für Tierarzneimittel CVMP: (Co-) Rapportagen 2010-2014

Committee for Veterinary Medicinal Products CVMP: (Co-) Rapporteurships 2010-2014



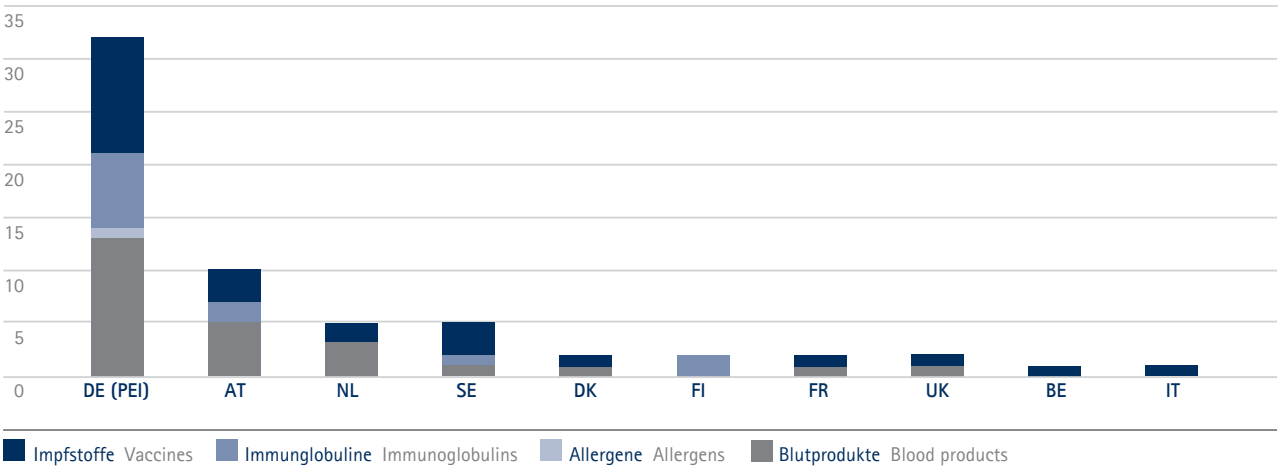

AT Österreich Austria; BE Belgien Belgium; CZ Tschechien Czech Republic; DE Deutschland Germany; DK Dänemark Denmark; EE Estland Estonia; ES Spanien Spain; FI Finnland Finland; FR Frankreich France; HU Ungarn Hungary; IE Irland Ireland; IS Island Iceland; IT Italien Italy; LV Lettland Latvia; NL Niederlande Netherlands; NO Norwegen Norway; PL Polen Poland; PT Portugal Portugal; SE Schweden Sweden; UK Großbritannien United Kingdom

Die *Heads of Medicine Agencies* HMA bilden ein Netzwerk der nationalen Zulassungsbehörden für Human- und Tierarzneimittel im Europäischen Wirtschaftsraum. Die Koordinierungsgruppen CMD für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung MR und dezentrale Zulassungen DC sorgen dafür, dass Arzneimittel für Mensch und Tier in verschiedenen Mitgliedstaaten einheitlich zugelassen werden. Die Arzneimittelbehörde des Referenzstaats führt das Verfahren, die betroffenen anderen Staaten erkennen die wissenschaftliche Bewertung der Referenzbehörde an.

The Heads of Medicine Agencies HMA is a network of the national marketing authorisation agencies for human and veterinary medicinal products in the European Economic Area. The coordination groups CMD for mutual recognition procedures MR and decentralised marketing authorisations DC ensure that medicinal products for human and veterinary use are authorised in a uniform manner in the various Member States. The medicinal product agency of the Reference Member State leads the procedure, and the other Concerned Member States recognise the scientific assessment of the reference authority.

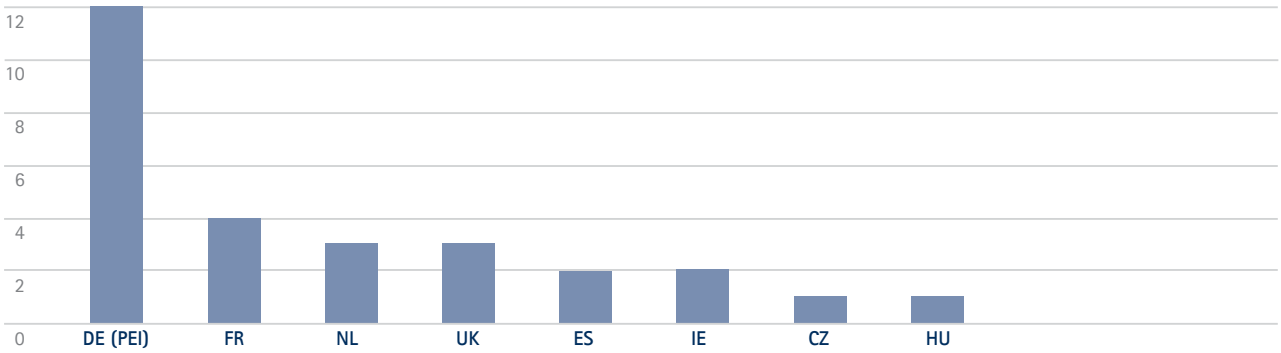
## CMD human: Referenzstaat für MR-/DC-Verfahren 2010-2014

CMD human: Reference Member State for MR-/DC-Procedure 2010-2014




## CMD veterinär: Referenzstaat für MR-/DC-Verfahren 2010-2014

CMD veterinary: Reference Member State for MR-/DC-Procedure 2010-2014



# // PUBLIKATIONEN 2013 PUBLICATIONS 2013 //


**Abel T**, El Filali E, Waern J, Schneider IC, Yuan Q, **Muench RC**, Hick M, Warnecke G, Madrahimov N, Kontermann RE, Schuettrumpf J, Mueller UC, Seppen J, Ott M, **Buchholz CJ** (2013): *Specific gene delivery to liver sinusoidal and artery endothelial cells.* **Blood 122: 2030–2038.**

Aiuti A, Cossu G, de Felipe P, Galli MC, Narayanan G, **Renner M**, Stahlbom A, Schneider CK, Voltz-Girolt C (2013): *The committee for advanced therapies' of the European Medicines Agency reflection paper on management of clinical risks deriving from insertional mutagenesis.* **Hum Gene Ther Clin Dev 24: 47–54.**

Allain JP, Mihaljevic I, Gonzalez-Fraile MI, Gubbe K, Holm-Harritshøj L, Garcia JM, Brojer E, Erikstrup C, Saniewski M, Wernish L, Bianco L, Ullum H, Candotti D, Lelie N, Gerlich WH, **Chudy M** (2013): *Infectivity of blood products from donors with occult hepatitis B virus infection.* **Transfusion 53: 1405–1415.**

**Bach P**, Abel T, Hoffmann C, Gal Z, **Braun G**, **Völker I**, Ball CR, Johnston ICD, Lauer UM, Herold-Mende C, **Muehlebach MD**, Glimm H, **Buchholz CJ** (2013): *Specific elimination of CD133+ tumor cells with targeted oncolytic measles virus.* **Cancer Res 73: 1–10.**

**Bach P**, **Abel T**, Hoffmann C, Gal Z, **Braun G**, **Voelker I**, Ball CR, Johnston ICD, Lauer UM, Herold-Mende C, **Muehlebach MD**, Glimm H, **Buchholz CJ** (2013): *Specific elimination of CD133+ tumor cells with targeted oncolytic measles virus.* **Cancer Res 73: 865–874.**

**Balks E**, **Gyra H**, **Kobe B**, **Cussler K**, **Werner E** (2013): *Development and validation of a serological potency test for the release of Leptospira vaccines - requirements in the European Union.* **Biologicals 41: 325–329.**

Barkholt L, **Flory E**, Jekerle V, Lucas-Samuel S, Ahnert P, Bisset L, Büscher D, Fibbe W, Foussat A, Kwa M, Lantz O, Maciulaitis R, Palomäki T, Schneider CK, Sensebé L, Tachdjian G, Tarte K, Tosca L, Salmikangas P (2013): *Risk of tumorigenicity in mesenchymal stromal cell-based therapies – bridging scientific observations and regulatory viewpoints.* **Cytotherapy 15: 753–759.**

**Baylis SA**, **Blümel J**, Mizusawa S, Matsubayashi K, Sakata H, Okada Y, **Nübling CM**, **Hanschmann KM** (2013): *World Health Organization International Standard to Harmonize Assays for Detection of Hepatitis E Virus RNA.* **Emerg Infect Dis 19: 729–735.**

**Baylis SA**, Tuke PW, Miyagawa E, **Blümel J** (2013): *Studies on the inactivation of human parvovirus 4.* **Transfusion 53: 2585–2592.**

**Behr-Gross ME**, **Heiden M**, Norda R (2013): *Contributions of the Council of Europe's Blood Transfusion Steering Committee to the determination of rules for the selection of donors of blood and blood components and the study of sexual behaviors having an impact on blood safety.* **Transfus Clin Biol 20: 127–138.**

**Behrensdorf-Nicol HA**, **Bonifas U**, **Hanschmann KM**, **Krämer B**, **Weißer K** (2013): *Binding and cleavage (BINACLE) assay for the functional in vitro detection of tetanus toxin: Applicability as alternative method for the safety testing of tetanus toxoids during vaccine production.* **Vaccine 31: 6247–6253.**

**Binai NA**, **Carra G**, **Löwer J**, **Löwer R**, Wessler S (2013): *Differential gene expression in ERα-positive and ERα-negative breast cancer cells upon leptin stimulation.* **Endocrine 44: 496–503.**

Blochmann R, Curths C, **Coulibaly C**, **Cichutek K**, Kurth R, Norley S, Bannert N, Fiebig U (2013): *A novel small animal model to study the replication of simian foamy virus in vivo.* **Virology 448: 65–73.**

**Bohnen C**, **Wangorsch A**, **Schülke S**, Nakajima-Adachi H, Hachimura S, **Burggraf M**, **Süzer Y**, **Schwantes A**, Sutter G, **Waibler Z**, Reese G, **Toda M**, **Scheurer S**, **Vieths S** (2013): *Vaccination with recombinant modified vaccinia virus Ankara prevents the onset of intestinal allergy in mice.* **Allergy 68: 1021–1028.**

Britten CM, Singh-Jasuja H, Flamion B, Hoos A, Huber C, Kallen KJ, Khleif SN, Kreiter S, Nielsen M, Rammensee HG, Sahin U, **Hinz T**, Kalinke U (2013): *The regulatory landscape for actively personalized cancer immunotherapies.* **Nat Biotechnol 31: 880–882.**

Brugman MH, Suerth JD, Rothe M, Suerbaum S, Schambach A, **Modlich U**, Kustikova O, Baum C (2013): *Evaluating a ligation-mediated PCR and pyrosequencing method for the detection of clonal contribution in polyclonal retrovirally transduced samples.* **Hum Gene Ther Methods 24: 68–79.**

**Büchner SM**, **Sliva K**, Bonig H, **Völker I**, **Waibler Z**, **Kirberg J**, **Schnierle BS** (2013): *Delayed onset of graft-versus-host disease in immunodeficient human leucocyte antigen-DQ8 transgenic, murine major histocompatibility complex class II-deficient mice repopulated by human peripheral blood mononuclear cells.* **Clin Exp Immunol 173: 355–364.**

Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Compalati E, Bohle B, Bonini S, Bousquet J, Cox L, Fink-Wagner AH, González Díaz S, Jacobsen L, Passalacqua G, Pawankar R, **Vieths S**, Yusuf O, Zuberbier T (2013): *100 Years of Immunotherapy: The Monaco Charter. Under the High Patronage of His Serene Highness Prince Albert II of Monaco.* **Int Arch Allergy Immunol 160: 346–349.**

**Chudy M**, **Scheiblauer H**, **Hanschmann KM**, **Kress J**, **Nick S**, Wend U, Schüttler C, **Nübling CM**, Gerlich WH (2013): *Performance of hepatitis B surface antigen tests with the first WHO international hepatitis B virus genotype reference panel.* **J Clin Virol 58: 47–53.**

**Cußler K** (2013): *Verdacht einer ungenügenden Wirksamkeit bei Impfstoffen. Eine neue RHDV-Variante als Beispiel.* **DTBl: 1656–1657.**

**Cußler K** (2013): *Intradermal impfen, aber richtig! Die Gebrauchsinformation schreibt die Applikationsstellen vor.* **DTBl: 1660.**

Dayoub R, Vogel A, Schuett J, Lupke M, Spieker SM, **Kettern N**, **Hildt E**, Melter M, Weiss TS (2013): *Nrf2 activates augmenter of liver regeneration (ALR) via antioxidant response element and links oxidative stress to liver regeneration.* **Mol Med 19: 237–244.**

Denner J, **Tönjes RR** (2013): *Berlin Symposium on Xenotransplantation. July 13, 2012, Robert Koch Institute, Berlin, in association with the 24th International Congress of the Transplantation Society (TTS), July 15-19, 2012 at the ICC in Berlin.* **Xenotransplantation 20: 39–64.**

**Dodt J, Volkers P, Seitz R** (2013): *Factor XIIIa generation assay: a tool for studying factor XIII function in plasma.* **Anal Biochem 439: 145–151.**

Eckerle I, **Keller-Stanislawski B**, Santibanez S, Buderus S, Hillmann M, Drosten C, Eis-Hübinger AM (2013): *Nonfebrile seizures after mumps, measles, rubella, and varicella-zoster virus combination vaccination with detection of measles virus RNA in serum, throat, and urine.* **Clin Vaccine Immunol 20: 1094–1096.**

Elmgren L, Li X, Wilson C, Ball R, Wang J, **Cichutek K**, **Pfleiderer M**, Kato A, Cavaleri M, Southern J, Jivapaisarnpong T, Minor P, Griffiths E, Sohn Y, Wood D (2013): *A global regulatory science agenda for vaccines.* **Vaccine 31: B163–B175.**

Enkirch T, **Kneissl S**, Hoyler B, Ungerechts G, Stremmel W, **Buchholz CJ**, Springfeld C (2013): *Targeted lentiviral vectors pseudotyped with the Tupaia paramyxovirus glycoproteins.* **Gene Ther 20: 16–23.**

Falkenhorst G, Harder T, Remschmidt C, Terhardt M, Zepp F, Ledig T, Wicker S, **Keller-Stanislawski B**, Mertens T (2013): *Background paper to the recommendation for the preferential use of live-attenuated influenza vaccine in children aged 2-6 years in Germany.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheits-forschung Gesundheitsschutz 56: 1557–1564.**

Fiocchi A, Annunziato F, Assa'ad A, Arshad H, Bahna SL, Boyle R, Brozek J, Bush A, Canonica W, Cicardi M, Compalati E, Dahdah L, Dupont C, Finegold I, Fineman SM, Grabenhenrich L, Holgate S, Kuitunen M, Lau S, Maggi E, Martelli A, Matricardi P, Moretta L, Palmer D, Parronchi P, Pawankar R, Prescott S, Restani P, Rosenwasser L, Terracciano L, **Scheurer S**, Tripodi S, **Vieths S**, von Berg A, Vultaggio A, Weber RW (2013): *The management of paediatric allergy: not everybody's cup of tea – 10-11th February 2012.* **Curr Opin Allergy Clin Immunol 13: S1–S50.**

Fischer U, Spengler D, **Balks E**, **Cußler K** (2013): *Schwerwiegende Nebenwirkungen durch Fehlinjektion eines Moderhinke-Impfstoffs bei Schafen - Fallbericht.* **Tierärztl Umschau 68: 18–23.**

**Flory E**, **Reinhardt J** (2013): *European regulatory tools for advanced therapy medicinal products.* **Transfus Med Hemother 40: 409–412.**

**Foetisch K**, **Scheurer S**, **Vieths S**, **Hanschmann KM**, Lidholm J, Mahler V (2013): *Identification of allergen-resolved threshold doses of carrot (Daucus carota) by means of oral challenge and ELISA.* **J Allergy Clin Immunol 131: 1711–1713.**

**Friedrich K**, **Hanauer JRH**, **Prüfer S**, **Münch RC**, **Völker I**, **Filippis C**, Jost C, **Hanschmann KM**, Cattaneo R, Peng KW, Plückthun A, **Buchholz CJ**, **Cichutek K**, **Mühlebach MD** (2013): *DARPin-targeting of measles virus: unique bispecificity, effective oncolysis, and enhanced safety.* **Mol Ther 21: 849–859.**

**Fuchs NV**, Loewer S, Daley GQ, Izsvák Z, **Löwer J**, **Löwer R** (2013): *Human endogenous retrovirus K (HML-2) RNA and protein expression is a marker for human embryonic and induced pluripotent stem cells.* **Retrovirology 10: 115.**

**Funk MB**, **Gross N**, **Gross S**, **Hunfeld A**, **Lohmann A**, **Guenay S**, **Hanschmann KM**, **Keller-Stanislawski B** (2013): *Thromboembolic events associated with immunoglobulin treatment.* **Vox Sang 105: 54–64.**

**Funk MB**, **Gross N**, **Hunfeld A**, **Keller-Stanislawski B** (2013): *Wie lässt sich das Risiko von Immunglobulin-assoziierten thromboembolischen Ereignissen verringern?* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4: 27–29.**

Geroldinger-Simic M, Kinaciyan T, Nagl B, Baumgartner-Durchschlag U, Huber H, Ebner C, Lidholm J, **Bartel D**, **Vieths S**, Jahn-Schmid B, Bohle B (2013): *Oral exposure to Mal d 1 affects the immune response in patients with birch pollen allergy.* **J Allergy Clin Immunol 131: 94–102.**

Grabundzija I, Wang J, Sebe A, Erdei Z, **Kajdi R**, Devaraj A, Steinemann D, Szuhai K, Stein U, Cantz T, Schambach A, Baum C, Izsvák Z, Sarkadi B, **Ivics Z** (2013): *Sleeping Beauty transposon-based system for cellular reprogramming and targeted gene insertion in induced pluripotent stem cells.* **Nucleic Acids Res 41: 1829–1847.**

Gürtler L, Bauerfeind U, **Blümel J**, Burger R, Drosten C, Gröner A, **Heiden M**, Hildebrandt M, Jansen B, Offergeld R, Pauli G, **Seitz R**, Schlenkrich U, Schottstedt V, Strobel J, Willkommen H (2013): *Coxiella burnetii – Erreger des Q (query)-Fiebers.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 56: 1178–1190.**

Gürtler L, Bauerfeind U, **Blümel J**, Burger R, Drosten C, Gröner A, **Heiden M**, Hildebrandt M, Jansen B, **Montag-Lessing T**, Offergeld R, Pauli G, **Seitz R**, Schlenkrich U, Schottstedt V, Strobel J, Willkommen H (2013): *Arbonematodes – Nematode Infections Transmissible by Arthropods.* **Transfus Med Hemother 40: 50–62.**

Guhsl EE, Hofstetter G, Hemmer W, Ebner C, **Vieths S**, **Vogel L**, Breiteneder H, Radauer C (2013): *Vig r 6, the cytokinin-specific binding protein from mung bean (Vigna radiata) sprouts, cross-reacts with Bet v 1-related allergens and binds IgE from birch pollen allergic patients' sera.* **Mol Nutr Food Res 58: 625–634.**

Hasiwa N, Daneshian M, Bruegger P, Fennrich S, Hochadel A, Hoffmann S, Rivera-Mariani FE, Rockel C, Schindler S, **Spreitzer I**, Stoppelkamp S, Vysyaraju K, Hartung T (2013): *Evidence for the detection of non-endotoxin pyrogens by the whole blood monocyte activation test.* **ALTEX 30: 169–208.**

**Henseler O**, **Heiden M**, **Haschberger B**, **Hesse J**, **Seitz R** (2013): *Bericht zur Meldung nach § 21 TFG für die Jahre 2010 und 2011.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 56: 1352–1367.**

**Hesse J**, **Haschberger B**, **Heiden M**, **Seitz R**, Schramm W (2013): *Neue Daten aus dem Deutschen Hämophilieregister.* **Hämostaseologie 33: S15–S21.**

**Heymans L**, **Keller-Stanislawski B** (2013): *IRIS nach Absetzen von TNF-alpha-Inhibitoren unter der systemischen Therapie einer Tuberkulose oder Pilzinfektion.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4: 12–16.**

**Hilger A**, **Arras-Reiter C**, **Keller-Stanislawski B**, Ljungberg B, Male C, **Mentzer D**, **Seitz R**, Silvester G: *Comment on: Mannucci, P. M. Evolution of the European guidelines for the clinical development of factor VIII products.* **Haemophilia 19: 349–350.**

**Himmelsbach K**, **Hildt E** (2013): *The kinase inhibitor Sorafenib impairs the antiviral effect of interferon α on hepatitis C virus replication.* **Eur J Cell Biol 92: 12–20.**

**Hoffmann J**, **Boehm C**, **Himmelsbach K**, **Donnerhak C**, **Roettger H**, Weiss TS, **Ploen D**, **Hildt E** (2013): *Identification of alpha-taxilin as an essential factor for the life cycle of hepatitis B virus.* **J Hepatol 59: 934–941.**

**Hoffmann A**, **Schwedinger E**, **Werner G**, **Cußler K** (2013): *Pharmakovigilanz-report Tierimpfstoffe: Analyse der Nebenwirkungsmeldungen vom Jahr 2012.* **DTBl: 1520–1525.**

Hofmann C, **Scheurer S**, Rost K, Graulich E, **Jamin A**, **Foetisch K**, Saloga J, **Vieths S**, Steinbrink K, Adler HS (2013): *Cor a 1-reactive T cells and IgE are predominantly cross-reactive to Bet v 1 in patients with birch pollen-associated food allergy to hazelnut.* **J Allergy Clin Immunol 131: 1384–1392.**

Holmström F, Pasetto A, Nähr V, Brass A, Kriegs M, **Hildt E**, Broderick KE, Chen M, Ahlén G, Frelin L (2013): *A synthetic codon-optimized hepatitis C virus nonstructural 5A DNA vaccine primes polyfunctional CD8+ T cell responses in wild-type and NS5A-transgenic mice.* **J Immunol 190: 1113–1124.**

**Holznagel E**, **Yutzy B**, Schulz-Schaeffer W, **Kruip C**, Hahmann U, Bierke P, Torres JM, Kim YS, Thomzig A, Beekes M, Hunsmann G, **Löwer J** (2013): *Foodborne transmission of bovine spongiform encephalopathy to nonhuman primates.* **Emerg Infect Dis 19: 712–720.**

Hozumi A, Mita K, Miskey C, Mates L, Izsvak Z, **Ivics Z**, Satake H, Sasakura Y (2013): *Germline transgenesis of the chordate Ciona intestinalis with hyperactive variants of sleeping beauty transposable element.* **Dev Dyn 242: 30–43.**

Hubbard AR, Dodt J, Lee T, Mertens K, **Seitz R**, Srivastava A, Weinstein M (2013): *Recommendations on the potency labelling of factor VIII and factor IX concentrates.* **J Thromb Haemost 11: 988–989.**

Huber M, **Keller-Stanislawski B** (2013): *Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (PRAC).* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4: 18–20.**

Jaguva Vasudevan AA, **Perkovic M**, Bulliard Y, **Cichutek K**, Trono D, Häussinger D, **Münk C** (2013): *Prototype foamy virus Bet impairs the dimerization and cytosolic solubility of human APOBEC3G.* **J Virol 87: 9030–9040.**

Jursch T, **Miskey C**, Izsvák Z, **Ivics Z** (2013): *Regulation of DNA transposition by CpG methylation and chromatin structure in human cells.* **Mob DNA 4: 15.**

**Kamp C**, Moslonka-Lefebvre M, Alizon S (2013): *Epidemic Spread on Weighted Networks.* **PLoS Comput Biol 9: e1003352.**

Katter K, Geurts AM, Hoffmann O, Mátés L, Landa V, Hiripi L, Moreno C, Lazar J, Bashir S, Zidek V, Popova E, Jerchow B, Becker K, Devaraj A, Walter I, Grzybowski M, Corbett M, Filho AR, Hodges MR, Bader M, **Ivics Z**, Jacob HJ, Pravenec M, Bosze Z, Rülicke T, Izsvák Z (2013): *Transposon-mediated transgenesis, transgenic rescue, and tissue-specific gene expression in rodents and rabbits.* **FASEB J 27: 930–941.**

**Kneissl S**, **Zhou Q.**, Schwenkert M, Cosset FL, Verhoeyen E, **Buchholz CJ** (2013): *CD19 and CD20 targeted vectors induce minimal activation of resting B lymphocytes.* **PLoS One 8: e79047.**

Koch CP, Perna AM, **Weißmüller S**, **Bauer S**, Pillong M, Baleeiro RB, Reutlinger M, Folkers G, Walden P, Wrede P, Hiss JA, **Waibler Z**, Schneider G (2013): *Exhaustive Proteome Mining for Functional MHC-I Ligands.* **ACS Chem Biol 8: 1876–1881.**

Kosinska AD, Zhang E, Johrden L, Liu J, Seiz PL, Zhang X, Ma Z, Kemper T, Fiedler M, Glebe D, **Wildner O**, Dittmer U, Lu M, Roggendorf M (2013): *Combination of DNA prime-adenovirus boost immunization with entecavir elicits sustained control of chronic hepatitis B in the woodchuck model.* **PLoS Pathog. 9: e1003391.**

**Krämer B**, Kamphuis E, **Hanschmann KM**, Milne C, Daas A, **Duchow K** (2013): *A multi-dose serological assay suitable to quantify the potency of inactivated rabies vaccines for veterinary use.* **Biologicals 41: 400–406.**

**Kraus B**, **Fischer K**, **Büchner SM**, Wels W, **Löwer R**, **Sliva K**, **Schnierle B** (2013): *Vaccination directed against the human endogenous retrovirus-K envelope protein inhibits tumor growth in a murine model system.* **PLoS One 8: e72756.**

Kuehn A, Hilger C, Lehners-Weber C, Codreanu-Morel F, Morisset M, Metz-Favre C, Pauli G, de Blay F, Revets D, Muller CP, **Vogel L**, **Vieths S**, Hentges F (2013): *Identification of enolases and aldolases as important fish allergens in cod, salmon and tuna: component resolved diagnosis using parvalbumin and the new allergens.* **Clin Exp Allergy 43: 811–822.**

Kues WA, Herrmann D, Barg-Kues B, Haridoss S, Nowak-Imialek M, Buchholz T, Streeck M, Grebe A, Grabundzija I, Merkert S, Martin U, Hall VJ, Rasmussen MA, **Ivics Z**, Hyttel P, Niemann H (2013): *Derivation and characterization of sleeping beauty transposon-mediated porcine induced pluripotent stem cells.* **Stem Cells Dev 22: 124–135.**

**Langer B**, **Renner M**, **Scherer J**, **Schüle S**, **Cichutek K** (2013): *Safety assessment of biolistic DNA vaccination.* **Methods Mol Biol 940: 371–388.**

Le TM, Bublin M, Breiteneder H, Fernández-Rivas M, Asero R, Ballmer-Weber B, Barreales L, Bures P, Belohlavkova S, de Blay F, Clausen M, Dubakiene R, Gislason D, van Hoffen E, Jedrzejczak-Czechowicz M, Kowalski ML, Kralimarkova T, Lidholm J, DeWitt AM, Mills CE, Papadopoulos NG, Popov T, Purohit A, van Ree R, Seneviratne S, Sinaniotis A, Summers C, Vázques-Cortés S, **Vieths S**, **Vogel L**, Hoffmann-Sommergruber K, Knulst AC (2013): *Kiwifruit allergy across Europe: Clinical manifestation and IgE recognition patterns to kiwifruit allergens.* **J Allergy Clin Immunol 131: 164–171.**

Lupberger J, Schaedler S, Peiran A, **Hildt E** (2013): *Identification and characterization of a novel bipartite nuclear localization signal in the hepatitis B virus polymerase.* **World J Gastroenterol 19: 8000–8010.**

Melchiorri D, Pani L, Gasparini P, Cossu G, Ancans J, Borg JJ, Drai C, Fiedor P, **Flory E**, Hudson I, Leufkens HG, **Müller-Berghaus J,** Narayanan G, Neugebauer B, Pokrotnieks J, Robert JL, Salmonson T, Schneider CK (2013): *Regulatory evaluation of Glybera in Europe - two committees, one mission.* **Nat Rev Drug Discov 12: 719.**

**Mentzer D** (2013): *Meldung von Verdachtsfällen von Verbrauchern mittels Smartphone beziehungsweise Tablet-PC.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4: 24.**

**Mentzer D**, **Keller-Stanislawski B** (2013): *Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2011.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4: 18–24.**

**Mentzer D**, **Meyer H**, **Keller-Stanislawski B** (2013): *Sicherheit und Verträglichkeit von monovalenten Masern- und kombinierten Masern-, Mumps-, Röteln- und Varizellenimpfstoffen.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 56: 1253–1259.**

**Mergel A**, **Mentzer D**, **Keller-Stanislawski B**, Paeschke N (2013): *Nebenwirkungsmeldungen durch Verbraucher - Auswertung der Testphase des Internetportals.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4: 18–23.**

**Mergel A**, **Mentzer D**, Paeschke N, **Keller-Stanislawski B** (2013): *Verbraucher -UAW-Datenbank - Erste Erfahrungen in Deutschland.* **Arzneiverordnung in der Praxis (AVP) 40: 103–104.**

**Meyer H**, **Mentzer D**, **Keller-Stanislawski B** (2013): *Sicherheit von Masernimpfstoffen.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4: 12–14.**

Micheal S, **Wangorsch A**, **Wolfheimer S**, **Foetisch K**, Minhas K, **Scheurer S**, Ahmed A (2013): *Immunoglobulin E reactivity and allergenic potency of Morus papyrifera (paper mulberry) pollen.* **J Investig Allergol Clin Immunol 23: 168–175.**

Molina-Estevez FJ, Lozano ML, Navarro S, Torres Y, Grabundzija I, **Ivics Z**, Samper E, Bueren JA, Guenechea G (2013): *Brief report: impaired cell reprogramming in nonhomologous end joining deficient cells.* **Stem Cells 31: 1726–1730.**

**Müller-Berghaus J**, **Keller-Stanislawski B** (2013): *Erste Antikörper-Biosimilar-Zulassung: Infliximab.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4: 7–12.**

**Müller-Berghaus J**, **Volkers P**, **Scherer J**, **Cichutek K** (2013): *Besonderheit bei der Regulierung biologischer Arzneimittel in der individualisierten Medizin.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 56: 1538–1544.**

Müller B, **Nübling CM**, **Kress J**, Roth WK, De Zolt S, Pichl L (2013): *How safe is safe: new human immunodeficiency virus Type 1 variants missed by nucleic acid testing.* **Transfusion 53: 2422–2430.**

**Münch RC**, Janicki H, **Völker I**, **Rasbach A**, Hallek M, Büning H, **Buchholz CJ** (2013): *Displaying High-affinity Ligands on Adeno-associated Viral Vectors Enables Tumor Cell-specific and Safe Gene Transfer.* **Mol Ther 21: 109–118.**

Neu C, Sedlag A, Bayer C, **Förster S**, **Crauwels P**, Niess JH, **van Zandbergen G**, Frascaroli G, Riedel CU (2013): *CD14-Dependent Monocyte Isolation Enhances Phagocytosis of Listeria monocytogenes by Proinflammatory, GM-CSF-Derived Macrophages.* **PLoS One 8: e66898.**

**Oberle D** (2013): *Risiko für Invagination nach Rotavirusimpfung mit RotaTeq auch in den USA nachgewiesen.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4: 17.**

**Oberle D**, Mayer G, **Keller-Stanislawski B** (2013): *Narkolepsie nach Impfung gegen die pandemische Influenza A/H1N1/v?* **Schlaf 2: 154–160.**

**Oberle D**, **Pönisch C**, Mayer G, **Keller-Stanislawski B** (2013): *Fall-Kontroll-Studie zu Risikofaktoren von Narkolepsie in Deutschland.* **Somnologie 17: 39–48.**

Ohs I, Windmann S, **Wildner O**, Dittmer U, Bayer W (2013): *Interleukin-encoding adenoviral vectors as genetic adjuvant for vaccination against retroviral infection.* **PLoS One 8: e82528.**

Palazzo A, Marconi S, Specchia V, Bozzetti MP, **Ivics Z**, Caizzi R, Marsano RM (2013): *Functional characterization of the Bari1 transposition system.* **PLoS One 8: e79385.**

Pauli G, Bauerfeind U, **Blümel J,** Burger R, Drosten C, Gröner A, Gürtler L, **Heiden M**, Hildebrandt M, Jansen B, **Montag-Lessing T**, Offergeld R, **Seitz R**, Schlenkrich U, Schottstedt V, Strobel J, Willkommen H (2013): *Usutuvirus.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 56: 1168–1177.**

Pauli G, Bauerfeind U, **Blümel J**, Burger R, Drosten C, Gröner A, Gürtler L, **Heiden M**, Hildebrandt M, Jansen B, **Montag-Lessing T**, Offergeld R, **Seitz R**, Schlenkrich U, Schottstedt V, Strobel J, Willkommen H (2013): *West nile virus.* **Transfus Med Hemother 40: 265–284.**

**Plesker R**, Schulze H (2013): *Dental disease in slender lorises (Loris tardigradus).* **Zoo Biol 32: 571–574.**

**Ploen D**, Hafirassou ML, **Himmelsbach K**, **Schille SA**, Biniossek ML, Baumert TF, Schuster C, **Hildt E** (2013): *TIP47 is associated with the hepatitis C virus and its interaction with Rab9 is required for release of viral particles.* **Eur J Cell Biol 92: 374–382.**

**Ploen D**, Hafirassou ML, **Himmelsbach K**, Sauter D, Biniossek ML, Weiss TS, Baumert TF, Schuster C, Hildt E (2013): *TIP47 plays a crucial role in the life cycle of hepatitis C virus.* **J Hepatol 58: 1081–1088.**

**Prestel J** (2013): *Kein Risikosignal für das Auftreten eines komplexen regionalen Schmerzsyndroms (CERPS) nach HPV-Impfung in Deutschland.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4: 15–17.**

**Rasbach A**, **Abel T**, **Münch R**, **Boller**, Schneider-Schaulies J, **Buchholz CJ** (2013): *The receptor attachment function of measles virus hemagglutinin can be replaced with an autonomous protein that binds Her2/neu while maintaining its fusion-helper function.* **J Virol 87: 6246–6256.**

Rau SJ, **Hildt E**, **Himmelsbach K**, Thimme R, Wakita T, Blum HE, Fischer R (2013): *CD40 inhibits replication of hepatitis C virus in primary human hepatocytes by c-jun N terminal kinase activation independent from the interferon pathway.* **Hepatology 57: 23–36.**

Rittelmeyer I, Rothe M, Brugman MH, Iken M, Schambach, Manns MP, Baum C, **Modlich U**, Ott M (2013): *Hepatic lentiviral gene transfer is associated with clonal selection, but not with tumor formation in serially transplanted rodents.* **Hepatology 58: 397–408.**

**Röder M**, **Kleiner K**, **Sachs A**, **Keil N**, **Holzhauser T** (2013): *Detectability of Lupine Seeds by ELISA and PCR May Be Strongly Influenced by Potential Differences between Cultivars.* **J Agric Food Chem 61: 5936–5945.**

Rothe M, **Modlich U**, Schambach A (2013): *Biosafety challenges for use of lentiviral vectors in gene therapy.* **Curr Gene Ther 13: 453–468.**

Sagar A, Klemm C, Hartjes L, Mauerer S, **van Zandbergen G**, Spellerberg B (2013): *The β-hemolysin and intracellular survival of Streptococcus agalactiae in human macrophages.* **PLoS One 8: e60160.**

Sakata H, Matsubayashi K, Ihara H, Sato S, Kato T, Wakisaka A, Tadokoro K, Yu MY, **Baylis SA**, Ikeda H, Takamoto S (2013): *Impact of chemiluminescent enzyme immunoassay screening for human parvovirus B19 antigen in Japanese blood donors.* **Transfusion 53: 2556–2566.**

Sathish JG, Sethu S, Bielsky MC, de Haan L, French NS, Govindappa K, Green J, Griffiths CE, Holgate S, Jones D, Kimber I, Moggs J, Naisbitt DJ, Pirmohamed M, **Reichmann G**, Sims J, Subramanyam M, Todd MD, Van Der Laan JW, Weaver R, Park BK (2013): *Challenges and approaches for the development of safer immunomodulatory biologics.* **Nat Rev Drug Discov 12: 306–324.**

**Scherer J**, **Seitz R**, **Cichutek K** (2013): *Autologe Zellpräparate: Wenn Ärzte „Arzneimittel" im OP oder am Krankenbett herstellen.* **Dtsch Arztebl 110: A872–A876.**

Schlüter O, Ehlbeck J, Hertel C, Habermeyer M, Roth A, Engel KH, **Holzhauser T**, Knorr D, Eisenbrand G (2013): *Opinion on the use of plasma processes for treatment of foods.* **Mol Nutr Food Res 57: 920–927.**

**Schumann GG**: *LINE.* **In: Maloy S, Hughes K (Hrsg.),** *Brenner's Encyclopedia of Genetics*, **Vol. 4. New York: Elsevier, 2013. 246–249.**

**Seitz R** (2013): *Haben wir eine gute Blutversorgung?* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 56: 1349–1351.**

Spoden G, Kühling L, Cordes N, Frenzel B, Sapp M, **Boller K**, Florin L, Schelhaas M (2013): *Human papillomavirus types 16, 18, and 31 share similar endocytic requirements for entry.* **J Virol 87: 7765–7773.**

Stokes W, Srinivas G, McFarland R, Kulpa-Eddy J, Casey W, Walker A, Draayer H, Sebring R, Brown K, **Balks E**, Stirling C, Klaasen E, Hill R, Rippke B, Ruby K, Alt D, Mukhopadhyay S, Kojima H, Johnson N, Rinckel L, Doelling V, Jones B (2013): *Report on the international workshop on alternative methods for Leptospira vaccine potency testing: state of the science and the way forward.* **Biologicals 41: 279–294.**

Strom A, **Yutzy B**, **Kruip C**, **Völker I**, Schloot NC, Roden M, Scott FW, Löwer J, Holznagel E (2013): *Spontaneous Obesity-Linked Type 2 Diabetes in the Absence of Islet Amyloid in a Cynomolgus Monkey Infected With Bovine Spongiform Encephalopathy.* **Vet Pathol 50: 909–913.**

Subbarayal B, **Schiller D**, Möbs C, de Jong NW, Ebner C, Reider N, Bartel D, Lidholm J, Pfützner W, Gerth van Wijk R, **Vieths S**, Bohle B (2013): *Kinetics, cross-reactivity, and specificity of Bet v 1-specific IgG4 antibodies induced by immunotherapy with birch pollen.* **Allergy 68: 1377–1386.**

*Tönjes RR* (2013): *Safe Transplantation.* **In: Lifeline. Medical research for healthy lives (International Innovations) 1/ 2013: S. 82–83.**

**Vieths S**, Bieber T (2013): *Personalisierte Ansätze zur Diagnostik und Therapie von Allergien.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 56: 1531–1537.**

**Völker I**, **Bach P**, **Coulibaly C**, **Plesker R**, **Abel T**, **Seifried J**, **Heidmeier S**, **Mühlebach MD**, Lauer UM, **Buchholz CJ** (2013): *Intrahepatic application of suicide gene-armed measles virotherapeutics: a safety study in transgenic mice and rhesus macaques.* **Hum Gene Ther Clin Dev 24: 11–22.**

**Wagner R**, Gabriel G, Schlesner M, **Alex N**, Herwig A, Werner O, Klenk HD (2013): *Protease activation mutants elicit protective immunity against highly pathogenic avian influenza viruses of subtype H7 in chickens and mice.* **Emerg Microbes Infect 2: e7.**

Weiss K, Salzig D, Röder Y, Gerstenberger J, **Mühlebach MD**, **Cichutek K**, Pörtner R, Czermak P (2013): *Influence of Process Conditions on Measles Virus Stability.* **Am J Biochem Biotechnol 9: 243–254.**

**Weisser K** (2013): *Neues Symbol für Arzneimittel unter zusätzlicher Überwachung.* **Bulletin zu Arzneimittelsicherheit 4: 25–26.**

Willkommen H, **Blümel J,** Brorson K, Chen D, Chen Q, Gröner A, Kreil TR, Robertson JS, Ruffing M, Ruiz S (2013): *Meeting Report: PDA Virus and TSE Safety Forum.* **PDA J Pharm Sci Technol 67: 81–97.**

Willkommen H, **Blümel J**, Brorson K, Chen D, Chen Q, Gröner A, Kreil TR, Robertson JS, Ruffing M, Ruiz S (2013): *Meeting Report – workshop on virus removal by filtration: trends and new developments.* **PDA J Pharm Sci Technol 67: 98–104.**

Wolf S, Rudolph C, Morgan M, Büsche G, Salguero G, Stripecke R, Schlegelberger B, Baum C, **Modlich U** (2013): *Selection for Evi1 activation in myelomonocytic leukemia induced by hyperactive signaling through wild-type NRas.* **Oncogene 32: 3028–3038.**

Xie Y, Mates L, **Ivics Z**, Izsvák Z, Martin SL, An W (2013): *Cell division promotes efficient retrotransposition in a stable L1 reporter cell line.* **Mob DNA 4: 10.**

Yang B, Wang H, Ho C, Lester P, Chen Q, **Neske F**, **Baylis SA**, **Blümel J** (2013): *Porcine circovirus (PCV) removal by Q sepharose fast flow chromatography.* **Biotechnol Prog 29: 1464–1471.**

Zhang W, Muck-Hausl M, Wang J, Sun C, Gebbing M, **Miskey C**, **Ivics Z**, Izsvak Z, Ehrhardt A (2013): *Integration profile and safety of an adenovirus hybrid-vector utilizing hyperactive sleeping beauty transposase for somatic integration.* **PLoS One 8: e75344.**

**Zhou Q**, **Buchholz CJ** (2013): *Cell type specific gene delivery by lentiviral vectors.* **Oncoimmunology 2: e22566.**

**Zimmerling S**, **Waibler Z**, **Resch T**, **Sutter G**, **Schwantes A** (2013): *Interleukin-1beta receptor expressed by modified vaccinia virus Ankara interferes with interleukin-1beta activity produced in various virus-infected antigen-presenting cells.* **Virol J 10: 34.**

# // PUBLIKATIONEN 2014 PUBLICATIONS 2014 //


Abou-El-Enein M, Bauer G, Reinke P, **Renner M**, Schneider CK (2014): *A roadmap toward clinical translation of genetically-modified stem cells for treatment of HIV.* **Trends Mol Med 20: 632–642.**

Ahrens B, Quarcoo D, Buhner S, **Reese G**, **Vieths S**, Hamelmann E (2014): *Development of an animal model to evaluate the allergenicity of food allergens.* **Int Arch Allergy Immunol 164: 89–96.**

**Alles M**, Turchinovich G, Zhang P, Schuh W, Agenés F, **Kirberg J** (2014): *Leukocyte β7 integrin targeted by Krüppel-like factors.* **J Immunol 193: 1737–1746.**

Ballmer-Weber BK, Fernandez-Rivas M, Beyer K, Defernez M, Sperrin M, Mackie AR, Salt LJ, Hourihane JO, Asero R, Belohlavkova S, Kowalski M, de Blay F, Papadopoulos NG, Clausen M, Knulst AC, Roberts G, Popov T, Sprikkelman AB, Dubkaiene R, **Vieths S**, van Ree R, Crevel R, Mills EN (2014): *How much is too much?: Threshold dose distributions for 5 food allergens.* **J Allergy Clin Immunol Dez 18 [Epub ahead of print].**

Bayin NS, Modrek AS, Dietrich A, Lebowitz J, **Abel T**, Song HR, Schober M, Zagzag D, **Buchholz CJ**, Chao MV, Placantonakis DG (2014): *Selective Lentiviral Gene Delivery to CD133-Expressing Human Glioblastoma Stem Cells.* **PLoS One 9: e116114.**

Behr-Gross ME, Daas A, **Christians S** (2014): *Collaborative study for the establishment of the human immunoglobulin for electrophoresis Ph. Eur. BRP batch 3.* **Pharmeur Bio Sci Notes: 75–84.**

**Behrensdorf-Nicol A**, **Bonifas U**, Isbrucker R, Ottiger H, Tierney R, **Hanschmann KM**, **Weisser K**, **Krämer B** (2014): *Results of an international transferability study of the BINACLE (binding and cleavage) assay for in vitro detection of tetanus toxicity.* **Biologicals 42: 199–204.**

**Behrensdorf-Nicol H**, **Krämer B** (2014): *Reduktion von Tierversuchen in der experimentellen Arzneimittelprüfung.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 57: 1173–1180**.

Berkner H, Seutter von Loetzen C, Hartl M, **Randow S**, **Gubesch M**, **Vogel L**, **Husslik F**, **Reuter A**, Lidholm J, Ballmer-Weber B, **Vieths S**, Rösch P, **Schiller D** (2014): *Enlarging the toolbox for allergen epitope definition with an allergen-type model protein.* **PLoS One 9: e111691.**

Bhat RK, Rudnick W, Antony JM, Maingat F, Ellestad KK, Wheatley BM, **Tönjes RR**, Power C (2014): *Human Endogenous Retrovirus-K(II) Envelope Induction Protects Neurons during HIV/AIDS.* **PLoS One 9: e97984.**

**Blümel J** (2014): *Viral safety perspective from the Paul-Ehrlich-Institut in Europe.* **PDA J Pharm Sci Technol 68: 11–12.**

Bolla M, Zenoni S, **Scheurer S**, **Vieths S**, San Miguel Moncin MD, Olivieri M, Antico A, Ferrer M, Berroa F, Enrique E, Avesani L, Marsano F, Zoccatelli G (2014): *Pomegranate (Punica granatum L.) expresses several nsLTPs isoforms characterized by different Immunoblobulin E-binding properties.* **Int Arch Allergy Immunol 164: 112–121.**

Buchheit KH, **Seitz R** (2014): *Das Biological Standardisation Programme des EDQM zur Entwicklung von Methoden und Referenzpräparaten.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 57: 1152–1157.**

Carbone L, Harris RA, Gnerre S, Veeramah KR, Lorente-Galdos B, Huddleston J, Meyer TJ, Herrero J, Roos C, Aken B, Anaclerio F, Archidiacono N, Baker C, Barrell D, Batzer MA, Beal K, Blancher A, Bohrson CL, Brameier M, Campbell MS, Capozzi O, Casola C, Chiatante G, Cree A, Damert A, de Jong PJ, Dumas L, Fernandez-Callejo M, Flicek P, **Fuchs NV**, Gut M, Gut I, Hahn MW, Hernandez-Rodriguez J, Hilier LW, Hubley R, Ianc B, Izsvák Z, Jablonski NG, Johnstone LM, Karimpour-Fard A, Konkel MK, Kostka D, Lazar NH, Lee SL, Lewis LR, Liu Y, Lokke DP, Mallick S, Mendez FL, Muffato M, Nazareth LV, Nevonen KA, O'Bleness M, Ochis C, Odom DT, Pollard KS, Quilez J, Reich D, Rocchi M , **Schumann GG**, Searle S, Sikela JM, Skollar G, Smit A, Sonmez K, ten Hallers B, Terhune E, Thomas GWC, Ullmer B, Ventura M, Walker JA, Wall JD, Walter L, Ward MC, Wheelan SJ, Whelan CW, White S, Wilhelm LJ, Woerner AE, Yandell M, Zhu B, Hammer MF, Marques-Bonet T, Eichler EE, Fulton L, Fronick C, Muzny DM, Warren WC, Worley KC, Rogers J, Wilson RK, Gibbs RA (2014): *Gibbon genome and the fast karyotype evolution of small apes.* **Nature 513: 195–201.**

**Chudy M**, **Kress J**, **Halbauer J**, **Heiden M**, **Funk MB**, **Nübling CM** (2014): *Risk Minimization Measures for Blood Screening HIV-1 Nucleic Acid Amplification Technique Assays in Germany.* **Transfus Med Hemother 41: 45–51.**

Ciré S, Da Rocha S, Yao R, Fisson S, **Buchholz CJ**, Collins MK, Galy A (2014): *Immunization of mice with lentiviral vectors targeted to MHC class II+ cells is due to preferential transduction of dendritic cells in vivo.* **PLoS One 9: e101644.**

**Conrad E**, **Resch TK**, **Gogesch P**, Kalinke U, Bechmann I, Bogdan C, **Waibler Z** (2014): *Protection against RNA-induced liver damage by myeloid cells requires type I interferon and IL-1 receptor antagonist in mice.* **Hepatology 59: 1555–1563.**

Cosgun KN, Rahmig S, Mende N, Reinke S, Hauber I, Schäfer C, Petzold A, Weisbach H, Heidkamp G, Purbojo A, Cesnjevar R, Platz A, Bornhäuser M, Schmitz M, Dudziak D, Hauber J, **Kirberg J**, Waskow C (2014): *Kit regulates HSC engraftment across the human-mouse species barrier.* **Cell Stem Cell 15: 227–238.**

**Costa MR**, **Fischer N**, **Gulich B**, **Tönjes RR** (2014): *Comparison of porcine endogenous retroviruses infectious potential in supernatants of producer cells and in cocultures.* **Xenotransplantation 21: 162–173.**

**Cußler K**, **Funk MB**, **Schilling-Leiß D** (2014): *Verdacht auf Übertragung von Q-Fieber durch Frischzellentherapie.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4: 13–15.**

**Cußler K,** Bernau M, **Hoffmann A** (2014): *Nebenwirkungen an der Injektionsstelle nach Impfstoffgabe : Lokalreaktionen im Fokus.* **Deutsches Tierärzteblatt: 1708–1712.**

Epstein J, Ganz PR, **Seitz R**, Jutzi M, Schaerer C, Michaud G, Agbanyo F, Smith G, Prosser I, **Heiden M**, Saint-Marie I, Qualikene-Gonin W, Hamaguchi I, Yasuda N (2014): *A shared regulatory perspective on deferral from blood donation of men who have sex with men (MSM).* **Vox Sang 107: 416–419.**

**Frech M** (2014): Klinische Prüfungen von Humanarzneimitteln in Europa: *Was ändert sich durch die Verordnung (EU) Nr. 536/2014?* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 3: 24–28.**

Garrels W, Holler S, Taylor U, Herrmann D, Niemann H, **Ivics Z**, Kues WA (2014): *Assessment of fetal cell chimerism in transgenic pig lines generated by Sleeping beauty transposition.* **PLoS One 9: e96673.**

Giangrande P, **Seitz R**, Behr-Gross ME, Berger K, **Hilger A**, Klein H, Schramm W, Mannucci PM (2014): Kreuth III: *European consensus proposals for treatment of haemophilia with coagulation factor concentrates.* **Haemophilia 20: 322–325.**

**Giess S** (2014): *Experimentelle Prüfung zentral zugelassener Arzneimittel.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 57: 1169–1172.**

**Gross S** (2014): *Prüfung von Immunglobulinprodukten und monoklonalen Antikörpern.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 57: 1185–1187.**

Haemmerle R, Phaltane R, Rothe M, Schröder S, Schambach A, Moritz T, **Modlich U** (2014): *Clonal Dominance With Retroviral Vector Insertions Near the ANGPT1 and ANGPT2 Genes in a Human Xenotransplant Mouse Model.* **Mol Ther Nucleic Acids 3: e200.**

**Hafner-Blumenstiel V**, **Heymans L**, **Mentzer D** (2014): *Kieferosteonekrosen und schwere Hypokalzämien unter Therapie mit Denosumab.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2: 21–29.**

**Heidmeier S**, **Hanauer JR**, **Friedrich K**, **Prüfer S**, **Schneider IC**, **Buchholz CJ**, **Cichutek K**, **Mühlebach MD** (2014): *A single amino acid substitution in the measles virus $F_2$ protein reciprocally modulates membrane fusion activity in pathogenic and oncolytic strains.* **Virus Res 180: 43–48.**

**Heilmann M**, Wellner A, Gadermaier G, **Ilchmann A**, Briza P, **Krause M**, Nagai R, Burgdorf S, **Scheurer S**, **Vieths S**, Henle T, **Toda M** (2014): *Ovalbumin modified with pyrraline, a Maillard reaction product, shows enhanced T-cell immunogenicity.* **J Biol Chem 289: 7919–7928.**

**Heymans L**, **Keller-Stanislawski B** (2014): *Fallberichte zum Auftreten einer Psoriasis bei Behandlung mit Tocilizumab (RoActemra).* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 3: 14–23.**

**Holzhauser T**, **Kleiner K**, Janise A, Röder M (2014): *Matrix-normalised quantification of species by threshold-calibrated competitive real-time PCR: Allergenic peanut in food as one example.* **Food Chem 163: 68–76.**

**Holzhauser T**, Röder M: *Polymerase chain reaction (PCR) methods for detecting allergens in foods.* **In: Flanagan S (Hrsg.),** *Handbook of food allergen detection and control.* **Cambridge: Elsevier Science & Technology, 2014. 245–263 (Woodhead Publishing in Food Science, Technology and Nutrition)**

**Horn AV**, **Klawitter S**, **Held U**, **Berger A**, Vasudevan AA, **Bock A**, **Hofmann H**, **Hanschmann KM**, **Trösemeier JH**, **Flory E**, **Jabulowsky RA**, Han J, **Löwer J**, **Löwer R**, **Münk C**, **Schumann GG** (2014): *Human LINE-1 restriction by APOBEC3C is deaminase independent and mediated by an ORF1p interaction that affects LINE reverse transcriptase activity.* **Nucleic Acids Res 42: 396–416.**

Isbrucker R, Arciniega J, McFarland R, Chapsal JM, Xing D, **Bache C**, Nelson S, Costanzo A, Hoonakker M, Castiaux A, Halder M, Casey W, Johnson N, Jones B, Doelling V, Sprankle C, Rinckel L, Stokes W (2014): *Report on the international workshop on alternatives to the murine histamine sensitization test (HIST) for acellular pertussis vaccines: state of the science and the path forward.* **Biologicals 42: 114–122.**

**Ivics Z**, Garrels W, Mátés L, Yau TY, Bashir S, Zidek V, Landa V, Geurts A, Pravenec M, Rülicke T, Kues WA, Izsvák Z (2014): *Germline transgenesis in pigs by cytoplasmic microinjection of Sleeping Beauty transposons.* **Nat Protoc 9: 810–827.**

**Ivics Z**, Hiripi L, Hoffmann OI, Mátés L, Yau TY, Bashir S, Zidek V, Landa V, Geurts A, Pravenec M, Rülicke T, Bösze Z, Izsvák Z (2014): *Germline transgenesis in rabbits by pronuclear microinjection of Sleeping Beauty transposons.* **Nat Protoc 9: 794–809.**

**Ivics Z**, Mátés L, Yau TY, Landa V, Zidek V, Bashir S, Hoffmann OI, Hiripi L, Garrels W, Kues WA, Bösze Z, Geurts A, Pravenec M, Rülicke T, Izsvák Z (2014): *Germline transgenesis in rodents by pronuclear microinjection of Sleeping Beauty transposons.* **Nat Protoc 9: 773–793.**

Jaako P, Debnath S, Olsson K, **Modlich U**, Rothe M, Schambach A, Flygare J, Karlsson S (2014): *Gene therapy cures the anemia and lethal bone marrow failure in a mouse model of RPS19-deficient Diamond-Blackfan anemia.* **Haematologica 99: 1792–1798.**

Johnson PE, Rigby NM, Dainty JR, Mackie AR, Immer UU, Rogers A, Titchener P, Shoji M, Ryan A, Mata L, Brown H, **Holzhauser T**, Dumont V, Wykes JA, Walker M, Griffin J, White J, Taylor G, Popping B, Crevel R, Miguel S, Lutter P, Gaskin F, Koerner TB, Clarke D, Sherlock R, Flanagan A, Chan CH, Mills EN (2014): *A multi-laboratory evaluation of a clinically-validated incurred quality control material for analysis of allergens in food.* **Food Chem 148: 30–36.**

**Juhl D**, **Baylis SA**, **Blümel J**, **Görg S**, **Hennig H** (2014): *Seroprevalence and incidence of hepatitis E virus infection in German blood donors.* **Transfusion 54: 49–56.**

**Jungbäck C**, **Motitschke A** (2014): *Unabhängige Prüfung von immunologischen Tierarzneimitteln.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 57: 1193–1197.**

**Kasonta R**, Holsteg M, **Duchow K**, Dekker JW, **Cussler K**, Bendall JG, **Bastian M** (2014): *Colostrum from cows immunized with a vaccine associated with bovine neonatal pancytopenia contains allo-antibodies that cross-react with human MHC-I molecules.* **PLoS One 9: e109239.**

**Keller-Stanislawski B** (2014): *Kausalitätsbewertung von Impfnebenwirkungen – neue Kriterien der WHO.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 1: 31–35.**

**Keller-Stanislawski B**, Englund JA, Kang G, Mangtani P, Neuzil K, Nohynek H, Pless R, Lambach P, Zuber P (2014): *Safety of immunization during pregnancy: a review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines.* **Vaccine 32: 7057–7064.**

**Kerr J**, Quinti I, Eibl M, Chapel H, Späth PJ, Sewell WA, Salama A, van Schaik IN, Kuijpers TW, Peter HH (2014): *Is dosing of therapeutic immunoglobulins optimal? A review of a three-decade long debate in Europe.* **Front Immunol 5: 629.**

Kolacsek O, Erdei Z, Apáti A, Sándor S, Izsvák Z, **Ivics Z,** Sarkadi B, Orbán TI (2014): *Excision efficiency is not strongly coupled to transgenic rate: cell type-dependent transposition efficiency of sleeping beauty and piggyBac DNA transposons.* **Hum Gene Ther Methods 25: 241–252.**

**Kraus B, Fischer K, Sliva K, Schnierle BS** (2014): *Vaccination directed against the human endogenous retrovirus-K (HERV-K) gag protein slows HERV-K gag expressing cell growth in a murine model system.* **Virol J 11: 58.**

Krumm SA, Yan D, Hovingh E, Evers TJ, **Enkirch T**, Reddy GP, Sun A, Saindane MT, Arrendale RF, Painter G, Liotta DC, Natchus MG, **von Messling V**, Plemper RK (2014): *Orally Available Small-Molecule Polymerase Inhibitor Cures a Lethal Morbillivirus Infection.* **Science Transl Med Apr 16 [Epub ahead of print].**

**Kusch M**, **Grundmann C**, **Keitel S**, **König H** (2014): *Factor VIII assay mimicking in vivo coagulation conditions.* **Haemophilia 20: e164–e170.**

Manganaro L, Pache L, Herrmann T, Marlett J, Hwang Y, Murry J, Miorin L, Ting AT, **König R**, García-Sastre A, Bushman FD, Chanda SK, Young JA, Fernandez-Sesma A, Simon V (2014): *Tumor Suppressor Cylindromatosis (CYLD) Controls HIV Transcription in an NF-κB-Dependent Manner.* **J Virol 88: 7528–7540.**

**Masoudi S**, **Ploen D**, **Kunz K**, **Hildt E** (2014): *The adjuvant component α-tocopherol triggers via modulation of Nrf2 the expression and turnover of hypocretin in vitro and its implication to the development of narcolepsy.* **Vaccine 32: 2980–2988.**

**Mentzer D**, **Iliev A**, **Oberle D**, **Keller-Stanislawski B** (2014): *Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2012.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 1: 23–30.**

**Mentzer D** (2014): *Progress review of the European Paediatric Regulatory Framework after six years of implementation.* **Int J Pharm 469: 240–243.**

**Merkle A**, **Lechner H**, **Öppling V**, **Meyer H** (2014): *Prüfung von Impfstoffen.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 57: 1188–1192.**

Milosch N, Tanriöver G, Kundu A, Rami A, François JC, Baumkötter F, Weyer SW, Samanta A, Jäschke A, **Brod F**, **Buchholz CJ**, Kins S, Behl C, Müller UC, Kögel D (2014): *Holo-APP and G-protein-mediated signaling are required for sAPPα-induced activation of the Akt survival pathway.* **Cell Death Dis 5: e1391.**

**Modlich U**, Rothe M (2014): *Sicherheit der Gentherapie mit ins zelluläre Erbgut integrierenden Vektoren: Risikoeinschätzung durch den In-vitro-Immortalisierungsassay.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4: 35–41.**

Muraro A, Hoffmann-Sommergruber K, Holzhauser T, Poulsen LK, Gowland MH, Akdis CA, Mills ENC, Papadopoulos N, Roberts G, Schnadt S, van Ree R, Sheikh A, **Vieths S** (2014): *EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines. Protecting consumers with food allergies: understanding food consumption, meeting regulations and identifying unmet needs.* **Allergy 69: 1464–1472.**

Nakajima-Adachi H, Kikuchi A, Fujimura Y, Shibahara K, Makino T, Goseki-Sone M, Kihara-Fujioka M, Nochi T, Kurashima Y, Igarashi O, Yamamoto M, Kunisawa J, **Toda M**, Kaminogawa S, Sato R, Kiyono H, Hachimura S (2014): *Peyer's patches and mesenteric lymph nodes cooperatively promote enteropathy in a mouse model of food allergy.* **PLoS One 9: e107492.**

Narayanan G, Cossu G, Galli MC, **Flory E**, Ovelgonne H, Salmikangas P, Schneider CK, Trouvin JH (2014): *Clinical development of gene therapy needs a tailored approach: a regulatory perspective from the European Union.* **Hum Gene Ther Clin Dev 25: 1–6.**

**Nübling CM**, **Nick S** (2014): *Rechtsgrundlagen und Praxis bei der Prüfung von kritischen In-vitro-Diagnostika.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 57: 1203–1208.**

**Oberle D** (2014): *Epidemiologische Forschung im PEI.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 2: 34–36.**

**Oberle D**, Jenke AC, von Kries R, **Mentzer D**, **Keller-Stanislawski B** (2014): *Rotavirus vaccination.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 57: 234–241.**

Offergeld R, **Kamp C**, **Heiden M**, Norda R, Behr-Gross ME (2014): *Sexual risk behaviour and donor deferral in Europe.* **Vox Sang 107: 420–427.**

Opaluch AM, Schneider M, Chiang CY, Nguyen QT, Maestre AM, Mulder LC, Secundino I, De Jesus PD, **König R**, Simon V, Nizet V, Macleod G, Varmuza S, Fernandez-Sesma A, Chanda SK (2014): *Positive Regulation of TRAF6-Dependent Innate Immune Responses by Protein Phosphatase PP1-γ.* **PLoS One 9: e89284.**

Peiffer KH, **Akhras S**, **Himmelsbach K**, **Hassemer M**, **Finkernagel M**, **Carra G**, **Nuebling M**, **Chudy M**, Niekamp H, Glebe D, Sarrazin C, Zeuzem S, **Hildt E** (2014): *Intracellular accumulation of subviral HBsAg particles and diminished Nrf2 activation in HBV genotype G expressing cells lead to an increased ROI level.* **J Hepatol Nov 28 [Epub ahead of print].**

**Pfleiderer M**, Trouvin JH, Brasseur D, Gränstrom M, Shivji R, Mura M, Cavaleri M (2014): *Summary of knowledge gaps related to quality and efficacy of current influenza vaccines.* **Vaccine 32: 4586–4591.**

Phaltane R, Haemmerle R, Rothe M, **Modlich U**, Moritz T (2014): *Efficiency and Safety of O6-Methylguanine DNA Methyltransferase (MGMTP140K)-Mediated In Vivo Selection in a Humanized Mouse Model.* **Hum Gene Ther 25: 144–155.**

Phaltane R, Lachmann N, Brennig S, Ackermann M, **Modlich U**, Moritz T (2014): *Lentiviral MGMT(P140K)-mediated in vivo selection employing a ubiquitous chromatin opening element (A2UCOE) linked to a cellular promoter.* **Biomaterials 35: 7204–7213.**

Pignatti F, Ehmann F, Hemmings R, Jonsson B, **Nuebling CM**, Papaluca-Amati M, Posch M, Rasi G (2014): *Cancer drug development and the evolving regulatory framework for companion diagnostics in the European union.* **Clin Cancer Res 20: 1458–1468.**

**Prestel J**, **Volkers P**, **Mentzer D**, Lehmann HC, Hartung HP, **Keller-Stanislawski B** (2014): *Risk of Guillain–Barré syndrome following pandemic influenza A (H1N1) 2009 vaccination in Germany.* **Pharmacoepidemiology and Drug Safety 23: 1192–1204.**

Recke A, Trog LM, Pas HH, Vorobyev A, Abadpour A, Jonkman MF, **van Zandbergen G**, Kauderer C, Zillikens D, Vidarsson G, Ludwig RJ (2014): *Recombinant human IgA1 and IgA2 autoantibodies to type VII collagen induce subepidermal blistering ex vivo.* **J Immunol 193: 1600–1608.**

**Rodrigues Costa M**, **Fischer N**, **Gulich B**, **Tönjes RR** (2014): *Comparison of porcine endogenous retroviruses infectious potential in supernatants of producer cells and in cocultures.* **Xenotransplantation 21: 162–173.**

**Rösner-Friese K**, **Kaul S**, **Vieths S**, Pfaar O (2014): *Environmental exposure chambers in allergen immunotherapy trials: Current status and clinical validation needs.* **J Allergy Clin Immunol Dec 18 [Epub ahead of print].**

**Salge-Bartels U**, **Heiden M**, **Groß N**, **Seitz R** (2014): *Significance of platelet and monocyte activation for therapeutic immunoglobulin-induced thromboembolism.* **Thromb Res 133: 244–253.**

**Schilling-Leiß D**, **Witt F**, **Tönjes RR** (2014): *Bericht zur Meldung nach § 8d Transplantationsgesetz (TPG) für die Jahre 2009 bis 2011.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 57: 111–127.**

**Schmitt PM** (2014): *Cetuximab (Erbitux) und das potenzielle Risiko anaphylaktischer Reaktionen durch präexistierende IgE.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 1: 18–22.**

**Schülke S**, **Wolfheimer S**, Gadermaier G, **Wangorsch A**, **Siebeneicher S**, Briza P, **Spreitzer I**, **Schiller D**, **Loeschner B**, Uematsu S, Ryffel B, Akira S, **Waibler Z**, **Vieths S**, **Toda M**, **Scheurer S** (2014): *Prevention of Intestinal Allergy in Mice by rflaA:Ova Is Associated with Enforced Antigen Processing and TLR5-Dependent IL-10 Secretion by mDC.* **PLoS One 9: e87822.**

**Siebeneicher S**, Reuter S, **Krause M**, **Wangorsch A**, Maxeiner J, **Wolfheimer S**, **Schülke S**, Naito S, Heinz A, Taube C, **Vieths S**, **Scheurer S**, **Toda M** (2014): *Epicutaneous immune modulation with Bet v 1 plus R848 suppresses allergic asthma in a murine model.* **Allergy 69: 328–337.**

**Störmer M,** Wood EM, **Schurig U**, **Karo O**, **Spreitzer I**, McDonald CP, **Montag-Lessing T** (2014): *Bacterial safety of cell-based therapeutic preparations, focusing on haematopoietic progenitor cells.* **Vox Sang 106: 285–296.**

Strom A, **Yutzy B**, **Kruip C**, Ooms M, Schloot NC, Roden M, Scott FW, **Loewer J**, **Holznagel E** (2014): *Foodborne transmission of bovine spongiform encephalopathy to non-human primates results in preclinical rapid-onset obesity.* **PLoS One 9: e104343.**

**Stühler A**, **Blümel J** (2014): *Virussicherheit von biologischen Arzneimitteln.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 57: 1198–1202.**

Subramaniam S, Thielmann L, Morowski M, Pragst I, Sandset PM, Nieswandt B, **Etscheid M**, Kanse SM (2014): *Defective thrombus formation in mice lacking endogenous factor VII activating protease (FSAP).* **Thromb Haemost 113.**

Svitek N, Gerhauser I, Goncalves C, Grabski E, Döring M, Kalinke U, Anderson DE, Cattaneo R, **von Messling V** (2014): *Morbillivirus control of the interferon response: relevance of STAT2 and mda5 but not STAT1 for canine distemper virus virulence in ferrets.* **J Virol 88: 2941–2950.**

Talluri TR, Kumar D, Glage S, Garrels W, **Ivics Z**, Debowski K, Behr R, Kues WA (2014): *Non-viral reprogramming of fibroblasts into induced pluripotent stem cells by Sleeping Beauty and piggyBac transposons.* **Biochem Biophys Res Commun 450: 581–587.**

**Toda M**, **Heilmann M**, **Ilchmann A**, **Vieths S** (2014): *The Maillard reaction and food allergies: is there a link?* **Clin Chem Lab Med 52: 61–67.**

**Trösemeier JH**, Branting A, Lukashov VV, **Blümel J**, **Baylis SA** (2014): *Genome sequences of parvovirus b19 reference strains.* **Genome Announc 2: e00830–14.**

Turchiano G, Latella MC, Gogol-Döring A, Cattoglio C, Mavilio F, Izsvák Z, **Ivics Z**, Recchia A (2014): *Genomic analysis of Sleeping Beauty transposon integration in human somatic cells.* **PLoS One 9: e112712.**

**Unkelbach U**, **Hunfeld A**, **Breitner-Ruddock S** (2014): *Prüfung von aus gepooltem Plasma hergestellten Produkten.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 57: 1181–1184.**

**Vieths S**, **Lorenz AR**, Cazan D: *Nahrungsmittelallergene.* **In: Klimek L, Pfaar O, Rietschel E (Hrsg.),** *Allergien bei Kindern und Jugendlichen: Grundlagen und klinische Praxis.* **1. Aufl., Stuttgart: Schattauer, 2014. S. 86–112**

**Vieths S**, **Seitz R** (2014): *Staatliche experimentelle Produktprüfung von biomedizinischen Arzneimitteln.* **Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 57: 1133–1138.**

**Volz-Zang C** (2014): *Sicherheit von Impfungen während der Schwangerschaft.* **Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 4: 16–20.**

Wang Y, Wang J, Devaraj A, Singh M, Jimenez Orgaz A, Chen JX, Selbach M, **Ivics Z**, Izsvák Z (2014): *Suicidal autointegration of sleeping beauty and piggyBac transposons in eukaryotic cells.* **PLoS Genet 10: e1004103.**

Wang J, Xie G, Singh M, Ghanbarian AT, Raskó T, Szvetnik A, Cai H, Besser D, Prigione A, **Fuchs NV**, **Schumann GG**, Chen W, Lorincz MC, Ivics Z, Hurst LD, Izsvák Z (2014): *Primate-specific endogenous retrovirus-driven transcription defines naive-like stem cells.* **Nature 516: 405–409.**

Watanabe H, **Toda M**, Sekido H, Wellner A, Fujii T, Henle T, Hachimura S, Nakajima-Adachi H (2014): *Heat treatment of egg white controls allergic symptoms and induces oral tolerance to ovalbumin in a murine model of food allergy.* **Mol Nutr Food Res 58: 394–404.**

**Weber C**, **König R**, Niedrig M, Emmerich P, **Schnierle BS** (2014): *A neutralization assay for chikungunya virus infections in a multiplex format.* **J Virol Methods 201: 7–12.**

Wegner A, Elsenbruch S, Maluck J, Grigoleit JS, Engler H, Jäger M, **Spreitzer I**, Schedlowski M, Benson S (2014): *Inflammation-induced hyperalgesia: effects of timing, dosage, and negative affect on somatic pain sensitivity in human experimental endotoxemia.* **Brain Behav Immun 41: 46–54.**

Weise M, Kurki P, **Wolff-Holz E**, Bielsky MC, Schneider CK (2014): *Biosimilars: the science of extrapolation.* **Blood 124: 3191–3196.**

Willkommen H, **Blümel J**, Brorson K, Chen D, Chen Q, Gröner A, Hubbard BR, Kreil TR, Ruffing M, Ruiz S, Scott D, Silvester G (2014): *Meeting Report-workshop on spike characterizations and virus removal by filtration: trends and new developments.* **PDA J Pharm Sci Technol 68: 215–220.**

Willkommen H, **Blümel J**, Brorson K, Chen D, Chen Q, Gröner A, Hubbard BR, Kreil TR, Ruffing M, Ruiz S, Scott D, Silvester G (2014): *Meeting Report: 2013 PDA Virus & TSE Safety Forum.* **PDA J Pharm Sci Technol 68: 193–214.**

Winkelmann R, Sandrock L, **Kirberg J**, Jäck HM, Schuh W (2014): *KLF2 – a negative regulator of pre-B cell clonal expansion and B cell activation.* **PLoS One 9: e97953.**

Wuchter P, Bieback K, Schrezenmeier H, Bornhäuser M, Müller LP, Bönig H, Wagner W, Meisel R, Pavel P, Tonn T, Lang P, Müller I, **Renner M**, Malcherek G, Saffrich R, Buss EC, Horn P, Rojewski M, Schmitt A, Ho AD, **Sanzenbacher R**, Schmitt M (2014): *Standardization of Good Manufacturing Practice-compliant production of bone marrow-derived human mesenchymal stromal cells for immunotherapeutic applications.* **Cytotherapy 17: 128–139.**

Xu HC, Grusdat M, Pandyra AA, Polz R, Huang J, Sharma P, Deenen R, Köhrer K, Rahbar R, Diefenbach A, Gibbert K, Löhning M, **Höcker L**, **Waibler Z**, Häussinger D, Mak TW, Ohashi PS, Lang KS, Lang PA (2014): *Type I interferon protects antiviral CD8+ T cells from NK cell cytotoxicity.* **Immunity 40: 949–960.**

# // IMPRESSUM PUBLISHING INFORMATION //

**Herausgeber** Publisher
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen / Germany
Professor Dr. Klaus Cichutek, Präsident (V.i.S.d.P.)
*President (responsible for the content in accordance with the German Press Act)*

**Konzept und Redaktion** Concept and editing
Brigitte Morgenroth
Referat Presse, Informationen *Press and Information Office*

**Text** Text
Brigitte Morgenroth, Dr. Corinna Volz-Zang,
Dörte Ruhaltinger, Dr. Susanne Stöcker
Referat Presse, Informationen *Press and Information Office*

**Lektorat** Proofreading
Kirsten Külker, Berlin
Neil Cross, Derbyshire

**Übersetzung** Translation
Neil Cross, Derbyshire

**Layout und grafische Produktion** Layout and graphical production
Nicole Kruse, XYMBOL - design strategies, Seeheim-Jugenheim

**Fotos/Illustrationen** Photos/Illustrations
Andreas Buck, Dortmund
Marco Reiss, Langen
Dr. Michael Frieser (S. 1, 92); Brigitte Morgenroth (S. 2, 3, 42, 80);
CDC Cynthia Goldsmith (S. 11, 46); Dr. Dr. Ute Modlich (S. 14);
Frank Ossenbrink/RKI (S. 20); Dr. Sabine Jung-Klawitter (S. 29, 65);
Dr. Tobias Abel (S. 25); Dr. W. Kues/Friedrich-Loeffler-Institut (S. 28);
Dr. Klaus Boller (S. 27, 30, 86, 89); Benjamin Kraus (S. 32);
Dr. Zoe Waibler (S. 35); Dr. Renate König (S. 36);
Dr. Masako Toda (S. 39); Ulli Zöllner (S. 71)
Fotolia.com (S. 56 ©petarg, S. 58 ©Africa Studio, S. 60 ©abhijith3747, S. 64 ©Baronb)

**Druck** Printing
Elbe Druckerei Wittenberg GmbH, Lutherstadt

Stand Mai 2015 *Information correct as of May 2015*

Die Verwendung von männlichen Personenbezeichnungen umfasst grundsätzlich weibliche wie männliche Beschäftigte.

Das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.
*The Paul-Ehrlich-Institut is an agency of the German Federal Ministry of Health.*

**Jahresbericht (Print) ISSN 1430-7618**
**Jahresbericht (Internet) ISSN 2192-9122**

**Paul-Ehrlich-Institut**

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

>> www.pei.de