

ZWEIJAHRESBERICHT

Biennial Report 2019/2020





Besuchen Sie unsere Website

Visit our Website

www.zweijahresbericht-2019-2020.pei.de



Editorial

Editorial



Liebe Leserin, lieber Leser,

bis vor wenigen Jahren hätte man von der Virusanalyse bis zur Zulassung des Impfstoffs mindestens 15 Jahre veranschlagt. Neue Technologien, Vorerfahrungen mit Impfstoffprojekten gegen verwandte Viren und die Priorisierung aller Genehmigungs- und Zulassungsverfahren durch die Arzneimittelbehörden haben eine enorme Beschleunigung in der Impfstoffentwicklung möglich gemacht. Seit Ende Dezember 2020, bereits knapp ein Jahr nach Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie, steht den Menschen in Europa und damit in Deutschland sicherer und wirksamer Impfstoff gegen COVID-19 zur Verfügung. Dies ist eine großartige Leistung, zu der akademische und industrielle Forschung und Entwicklung, die politische und die regulatorische Unterstützung beigetragen haben.

Zeitgleich sind zudem große Anstrengungen darauf gerichtet, Arzneimittel zur Behandlung von Menschen zu entwickeln, die sich mit dem SARS-Coronavirus-2 infiziert haben. Das Paul-Ehrlich-Institut hat als Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel durch wissenschaftlich-regulatorische Beratungen der Arznei-

Dear reader,

until a few years ago, the interval between virus analysis and marketing authorisation of a vaccine would have been at least 15 years. An enormous acceleration in vaccine development has been made possible by new technologies, previous experience with vaccine projects against related viruses and the prioritisation of all approval and marketing authorisation procedures by medicines agencies. Since late December 2020, just under a year after the start of the SARS-CoV-2 pandemic, a safe and effective vaccine against COVID-19 has been available to people in Europe and thus in Germany. This is a fantastic achievement, in which academic and industrial research and development, political and regulatory support have all played their part.

At the same time, great efforts are also being made to develop medicinal products for treating people who have been infected with the SARS coronavirus 2. As the Federal Institute for Vaccines and Biomedicines, the Paul-Ehrlich-Institut has contributed to this unprecedented development, on both a national and international level,

mittelentwickler, die Genehmigung von klinischen Prüfungen, die Arzneimittelbewertung in den europäischen Zulassungsverfahren, die Kontrolle der Arzneimittelsicherheit nach der Zulassung sowie durch staatliche Prüfung und eigene Forschung national wie international zu dieser beispiellosen Entwicklung beigetragen. So sehr die COVID-19-Impfstoffe und -Therapeutika im Mittelpunkt der Aufmerksamkeit standen, so wenig sollte vergessen werden, dass auch die Verfügbarkeit aller anderen biomedizinischen Arzneimittel zum Wohle der Patientinnen und Patienten in der Pandemie sichergestellt blieb.

Mit dem Zweijahresbericht 2019/2020, den wir erstmals auch als Online-Bericht anbieten, lade ich Sie herzlich ein, die Aufgabenvielfalt des Paul-Ehrlich-Instituts näher kennenzulernen. Wir informieren Sie in Interviews und Artikeln über die Herausforderungen unserer regulatorischen Arbeit, unsere Forschungsaktivitäten und die Weiterentwicklung unserer Organisation, um auch in Zukunft den Weg zu qualitativ hochwertigen, sicheren und wirksamen Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln aktiv zu ebnet. Unser Zweijahresbericht wirft auch einen Blick hinter die Kulissen und stellt Ihnen die Menschen vor, die mit ihrer Arbeit zu unserer Gesundheit und zur Überwindung der Pandemie beitragen. Der Daten- und Faktenteil bietet zudem einen Überblick über unsere Forschungsprojekte, Zulassungsleistungen, Finanzen und Publikationen.

Ich wünsche Ihnen interessante Einblicke in die Arbeit des Paul-Ehrlich-Instituts.

Bleiben Sie gesund!

through scientific and regulatory advice for medicine developers, approval of clinical trials, evaluation of medicinal products in the European marketing authorisation procedures, pharmacovigilance after marketing authorisation, as well as official testing and its own research. Even though the focus of attention was very much on the COVID-19 vaccines and therapeutics, it should not be forgotten that the availability of all other biomedicines also continued to be ensured for the benefit of patients during the pandemic.

With our biennial report 2019/2020, which for the first time we are also offering as an online report, it gives me great pleasure to invite you to discover a little more about the variety of our duties at the Paul-Ehrlich-Institut. In interviews and articles, you will find information about the challenges of our regulatory work, our research activities and the further development of our organisation, which is designed to actively pave the way for high-quality, safe and effective vaccines and biomedicines in the future. Our biennial report also takes a look behind the scenes and introduces you to the people who, through their work, are making a contribution to our health and to overcoming the pandemic. In addition, the facts and figures section provides an overview of our research projects, marketing authorisation services, finance and publications.

I hope it gives you some interesting insights into the work of the Paul-Ehrlich-Institut.

Stay healthy!



Prof. Dr. Klaus Cichutek

Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts
President of the Paul-Ehrlich-Institut

Inhaltsverzeichnis

Contents

Editorial Editorial 4-5

WILLKOMMEN WELCOME

Stark in der Pandemie Strong in the Pandemic 10-13
Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis The Paul Ehrlich and Ludwig Darmstaedter Prize 14
Langener Wissenschaftspreis 2019 Langen Science Prize 2019 15
Langener Nachwuchswissenschaftspreis Langen Junior Scientists Prize 16-17

FORSCHUNG RESEARCH

Detaillierte 3D-Modelle von Virusstrukturen Detailed 3D Models of Virus Structures 20-21
Neutralisierende Antikörper nach COVID-19 Neutralising Antibodies After COVID-19 22-23
Neue Impfstoffplattform New Vaccine Platform 24-25
Maserninfektion löscht Immungedächtnis Measles Infection Erases Immunological Memory 26-27
CD4+-Zellen auf der Überholspur CD4+ Cells in the Fast Lane 28-29
Allergie durch Speicherproteine der Walnuss Allergy Caused by Walnut Storage Proteins 30-31
Darmentzündung durch Nahrungsmittelallergien Intestinal Inflammation Caused by Food Allergies 32-33

INTERNATIONAL INTERNATIONAL

Internationale Zusammenarbeit International Cooperation 36-37
Organisationen weltweit Organisations worldwide 38-39
Europäische Abwehrkräfte stärken Strengthening the European Immune System 40-41
Europäische Standards für Allergenprodukte European Standards for Allergen Products 42-43

REGULATION REGULATION

Kommunikation schafft Transparenz Communication Creates Transparency 46-47
SafeVac – Beobachtungsstudie per App SafeVac – Observational Study via App 48-49
Upgrade für Hochrisiko-Tests Upgrade for High-Risk Tests 50-51
Sichere Tests für hochgefährliche Viren Safe Tests for Highly Dangerous Viruses 52-53
COVID-19: Plasma von Genesenen COVID-19: Plasma from Recovered Patients 54-55

Blutsicherheit weiter erhöht Blood Safety Increased Further	56-57
Datenerfassung zur Therapieoptimierung Data Collection for Optimising Treatments	58-59
Alternative Tests für den Tierschutz Alternative Tests for Animal Welfare	60-61
Tierschutz in der Praxis Animal Welfare in Practice	62-63
Erste europäische Zulassung First European Marketing Authorisation	64-65
Gentherapie bei Muskelschwund Gene Therapy for Muscular Atrophy	66-67
Impfstoff für den Kampf gegen Ebola Vaccine for the Fight Against Ebola	68-69
Aufgaben des Paul-Ehrlich-Instituts auf dem Weg zum Impfstoff Tasks of the Paul-Ehrlich-Institut on the Way to the Vaccine	70-71
Systemrelevant – Regulation in der Pandemie Essential Work – Regulation in the Pandemic	72-73
Von der Entwicklung zur Anwendung From Development to Application	74-77

ORGANISATION ORGANISATION

Gemeinsam durch die Krise Getting Through the Crisis Together	80-81
Infektionsschutz Infection Protection	82
Neubau auf festem Grund New Building on Solid Ground	83
Kommunikation in Krisenzeiten Communication in Times of Crisis	84-85
Potenziale identifiziert Potential Identified	86-87
Schub für Digitalisierung Boost for Digitalisation	88-89
Personalia Personnel	90-91

DATEN & FAKTEN DATA & FACTS

Organigramm Organisational chart	94-95
Externe Kommunikation External Communication	96-97
Drittmittelprojekte Externally funded Projects	98-101
Haushalt / Finanzen Procurement / Finances	102
Leistungen Performance	103-107
Publikationen 2019 Publications 2019	108-116
Publikationen 2020 Publications 2020	117-127

Impressum Imprint	130
-------------------	-----





Willkommen
Welcome

Stark in der Pandemie

Strong in the Pandemic



Vizepräsident Prof. Stefan Vieths

Präsident Prof. Klaus Cichutek

Das Paul-Ehrlich-Institut hat einen wesentlichen Beitrag zur Bewältigung der SARS-CoV-2-Pandemie geleistet. Voraussetzung dafür war der Erhalt seiner Arbeitsfähigkeit.

The Paul-Ehrlich-Institut has made a significant contribution to combating the SARS-CoV-2 pandemic. The prerequisite for this was maintaining its ability to function..

SARS-CoV-2-Pandemie: Was hat das für das Paul-Ehrlich-Institut bedeutet?

Professor Cichutek: Die Pandemie erforderte die schnelle Entwicklung und Zulassung von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln gegen COVID-19. Wir nutzten unsere bewährten Prozesse – und waren immer auch offen für neue Wege. Die breite Aufstellung des Paul-Ehrlich-Instituts hat sich dabei als Vorteil erwiesen: Als wichtiger europäischer Akteur sind wir weltweit vernetzt, regulatorisch versiert und wissenschaftlich auf neuestem Stand.

Professor Vieths: Wir haben sofort Maßnahmen getroffen, um das Paul-Ehrlich-Institut arbeitsfähig zu erhalten. Dafür aktivierten wir im Februar 2020 den internen Krisenstab, der die pandemische Lage beobachtete und deren Auswirkungen auf interne Prozesse beurteilte. Mit hoher fachlicher Kompetenz traf das interdisziplinäre Team ausgewogene sowie praktisch umsetzbare Entscheidungen und schaffte damit Arbeitsbedingungen, in denen das Paul-Ehrlich-Institut seinen Beitrag zur Pandemiebewältigung im vollen Umfang leisten konnte.

SARS-CoV-2 pandemic: what did it mean for the Paul-Ehrlich-Institut?

Professor Cichutek: The pandemic necessitated the rapid development and marketing authorisation of vaccines and biomedicines against COVID-19. We used our tried and tested processes, but were always open to new approaches. The broad-based positioning of the Paul-Ehrlich-Institut proved to be an advantage: as a major European player, we are involved in global networks, well-versed in regulatory issues and at the cutting edge of scientific knowledge.

Professor Vieths: We immediately took measures to maintain the Paul-Ehrlich-Institut's ability to function. In February 2020, we activated the internal crisis team, which monitored the pandemic situation and assessed its effects on internal processes. With a high level of specialist competence, the interdisciplinary team took balanced and practical decisions and thus created the working conditions in which the Paul-Ehrlich-Institut was able to make a full contribution to combating the pandemic.

Entwicklung und Zulassung von COVID-19-Impfstoffen: Wie war das so schnell möglich?

Cichutek: Es gab bereits Vorarbeiten zu Impfstoffen gegen SARS-CoV-1 und MERS, das potenziell schützende Antigen war somit bekannt. Zudem hatten wir am Paul-Ehrlich-Institut bereits Erfahrung mit der Entwicklung von mRNA- und Vektorimpfstoffen in anderen Indikationen wie Krebs und Ebola. Mit dieser Expertise konnten wir durch wissenschaftliche Beratungen die Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen maximal unterstützen. Bei der Zulassung waren die Kombination klinischer Prüfungsphasen sowie der „Rolling Review“ wichtige Beschleuniger. Dabei standen Sicherheit und Wirksamkeit der Impfstoffe immer im Mittelpunkt.

Gefragter Ansprechpartner der Medien: Was ist Ihre Botschaft?

Cichutek: Wir haben Medien und Öffentlichkeit zeitnah und wissenschaftlich fundiert über neueste Entwicklungen bei Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln gegen COVID-19 informiert. So konnten wir viele Menschen überzeugen, der regulatorischen Arbeit des Paul-Ehrlich-Instituts und der Europäischen Arzneimittelagentur zu vertrauen – und somit möglicherweise auch zu einer höheren Impfbereitschaft beitragen.

Sicherheit der COVID-19-Impfstoffe: Wie wird sie überprüft?

Cichutek: Wir haben ein etabliertes und effektives Pharmakovigilanz-System, um die Sicherheit von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln zu überwachen – vor und nach der Zulassung. Für die Nebenwirkungsüberwachung bei COVID-19-Impfstoffen haben wir frühzeitig zusätzliche Maßnahmen wie die SafeVac-App etabliert. Über dieses Tool können Geimpfte regelmäßig zu ihrem Befinden Auskunft geben. So erheben wir zeitnah zusätzliche Daten zur Verträglichkeit – und langfristig auch zur Wirksamkeit.

Europäische Arzneimittelagentur (EMA): Wie ist die Zusammenarbeit?

Cichutek: In wissenschaftlichen Ausschüssen und Arbeitsgruppen der EMA arbeiten wir intensiv mit Expertinnen und Experten der europäischen Arzneimittelbehörden zusammen – und sind somit gleichzeitig wissenschaftlich-inhaltlicher Teil der EMA. Der Beitrag des Paul-Ehrlich-Instituts ist dabei herausragend: Wir sind seit über einem Jahrzehnt führend bei der Übernahme von Verfahren für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel. Das europäische Prinzip, mit einer zentralen Zulassung der Europäischen Kommission Arzneimittel in ganz Europa verfügbar zu machen, hat sich in der Pandemie bewährt.

Internationale Netzwerke: Was ist der Beitrag des Paul-Ehrlich-Instituts?

Cichutek: Das Paul-Ehrlich-Institut übernimmt Verantwortung für die weltweite Bewältigung der Pandemie. Dafür arbeiten wir eng mit der WHO und anderen internationalen Organisationen zusammen. So arbeite ich als Ex-officio-Mitglied in der Interna-

Development and marketing authorisation of COVID-19 vaccines: how was it possible so quickly?

Cichutek: Previous work had been carried out on vaccines against SARS-CoV-1 and MERS, so the potentially protective antigen was already known. In addition, at the Paul-Ehrlich-Institut we already had experience in the development of mRNA and vector vaccines for other indications such as cancer and Ebola. This expertise enabled us to provide maximum support for the development of COVID-19 vaccines by means of scientific advice. Marketing authorisation was accelerated by combining clinical trial phases and by the use of "rolling reviews". The safety and efficacy of the vaccines was the key factor at all times.

In-demand point of contact for the media: what is your message?

Cichutek: We provided the media and the general public with timely and scientifically based information on the latest developments in vaccines and biomedicines for use against COVID-19. In this way, we were able to convince many people to trust in the regulatory work of the Paul-Ehrlich-Institut and the European Medicines Agency – and thus possibly also contribute to a greater willingness among the public to be vaccinated.

Safety of COVID-19 vaccines: how is it monitored?

Cichutek: We have an established and effective pharmacovigilance system for monitoring the safety of vaccines and biomedicines – before and after marketing authorisation. At an early stage, we established additional measures, such as the SafeVac app, for monitoring the adverse effects of COVID-19 vaccines. Vaccinated people can use this tool to provide regular information on their state of health. This allows us to collect additional data on tolerability in good time – and in the long term also on efficacy.

European Medicines Agency (EMA): what is the cooperation like?

Cichutek: We collaborate intensively with experts from the other European medicines agencies in the EMA's scientific committees and working parties – and are therefore an integral part of the EMA's scientific work. In this regard, the Paul-Ehrlich-Institut makes an outstanding contribution: we have played the leading role in procedures for vaccines and biomedicines for over a decade. The European principle of making medicinal products available throughout Europe with a single central marketing authorisation from the European Commission has proved its worth during the pandemic.

International networks: what was the Paul-Ehrlich-Institut's contribution?

Cichutek: The Paul-Ehrlich-Institut has assumed responsibility for playing its part in combating the pandemic worldwide. For this purpose, we work closely with WHO and other international organisations. For instance, I am an ex-officio member of the International Coalition of Medicines Regulatory Authorities – the

tionalen Koalition der Arzneimittelbehörden – der ICMRA. Bei dem ersten Meeting der ICMRA zu Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie haben wir vorgetragen und konnten damit zu einer weltweit harmonisierten wissenschaftlichen Beratung zur Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen beitragen. Bei der WHO nehme ich in der COVID-19-Arbeitsgruppe der Strategic Advisory Group of Experts on Immunization – SAGE – und im Expert Committee on Biological Standardization – dem ECBS – teil.

Deutsche Ratspräsidentschaft 2020: Was ist das Fazit?

Cichutek: Die deutsche Ratspräsidentschaft im zweiten Halbjahr 2020 stand im Zeichen der Pandemie. Die EU ist ein wichtiger globaler Akteur. Doch hat sich in der Krise gezeigt, dass die Zusammenarbeit und Reaktionsfähigkeit innerhalb Europas gestärkt werden muss. Wichtiges Thema war auch, wie man die Rahmenbedingungen in der EU verbessern kann, damit Impfstoffe zukünftig vermehrt in Europa entwickelt und hergestellt werden können – und Europa in Zukunft noch besser auf Pandemien vorbereitet ist. Zu diesen politischen Überlegungen haben wir beigetragen.

Amtsaufgaben: Wie konnte das Paul-Ehrlich-Institut seine Arbeitsfähigkeit sicherstellen?

Vieths: Die systemrelevanten Aufgaben wie Zulassung, Arzneimittelsicherheit und Chargenprüfung mussten störungsfrei weiterlaufen. Assessorinnen und Assessoren konnten Zulassungen remote bearbeiten, da wir frühzeitig ein umfassendes mobiles Arbeiten eingeführt haben. Doch insbesondere der Ausfall der Chargenprüfung in den Laboren hätte unmittelbare Auswirkungen auf die Verfügbarkeit von biomedizinischen Arzneimitteln gehabt. Deshalb haben wir einen Schichtdienst etabliert. Die Prüfungsteams hatten untereinander keinen Kontakt, sodass auch im Infektionsfall arbeitsfähige Teams zur Verfügung gestanden hätten. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler sowie technische Laborkräfte aus der Forschung haben das Laborpersonal verstärkt.



President Prof. Klaus Cichutek

ICMRA. At the first ICMRA meeting at the start of the SARS-CoV-2 pandemic, we gave a presentation and were thus able to contribute to the globally harmonised scientific advice on the development of COVID-19 vaccines. At WHO, I am a member of the COVID-19 working party of the Strategic Advisory Group of Experts on Immunization – SAGE – and the Expert Committee on Biological Standardization – ECBS.

German EU Council Presidency 2020: what is the result?

Cichutek: Germany's Presidency of the European Council in the second half of 2020 was dominated by the pandemic. The EU is a major global player, but this crisis has shown that cooperation and ability to react must be strengthened within Europe. Another important issue is how to improve the general conditions in the EU to ensure that in the future vaccines can be developed and manufactured in Europe to a greater extent – and that Europe is even better prepared for future pandemics. We contributed to these political discussions.

Official duties: how was the Paul-Ehrlich-Institut able to ensure its ability to function?

Vieths: The essential tasks, such as marketing authorisation, pharmacovigilance and batch testing, had to continue without any disruption. Assessors were able to process marketing authorisations remotely, as we introduced comprehensive working from home at an early stage. But, in particular, the loss of batch testing in the laboratories would have had an immediate impact on the availability of biomedicines. For this reason, we set up a system of working in shifts. The testing teams had no contact with one another, so that even in the event of an infection operational teams would still have been available. The laboratory staff were reinforced by scientists and laboratory technicians from Research.

SARS-CoV-2 infections: how was the Paul-Ehrlich-Institut able to prevent in-house chains of infection?

Vieths: The central element of our infection protection plan was an extensive testing strategy. Since March 2020, the Internal Medical Service – IMD for short – has been performing COVID-19 tests in-house. If an infection is detected, we have contained or prevented any spread by extensive testing and by the immediate identification and isolation of anyone with whom the infected person had been in contact. In more than a year of the pandemic, only 25 people from the whole workforce fell ill with COVID-19. In none of those cases was the infection transmitted within the Paul-Ehrlich-Institut.

Batch testing of mRNA vaccines: how was it possible to set it up so quickly?

Vieths: In parallel to marketing authorisation, we established and validated test methods for an mRNA vaccine and a vector vaccine. In this connection, the combination of research and marketing authorisation expertise at the Paul-Ehrlich-Institut, which

SARS-CoV-2-Infektionen: Wie hat das Paul-Ehrlich-Institut Infektionsketten im Haus verhindert?

Vieths: Zentraler Baustein unseres Infektionsschutzkonzeptes war eine umfangreiche Teststrategie. Der interne medizinische Dienst – kurz IMD – führt seit März 2020 hausintern COVID-19-Testungen durch. Bei erkannter Infektion haben wir durch unmittelbare Ermittlung und Isolierung der Kontaktpersonen und umfangreicher Testung eine Ausbreitung eingedämmt oder ausgeschlossen. In mehr als einem Jahr Pandemie erkrankten nur 25 Personen aus der Belegschaft an COVID-19. In keinem Fall wurde die Infektion innerhalb des Paul-Ehrlich-Instituts weitergegeben.

Chargenprüfung mRNA-Impfstoffe: Wie war die schnelle Etablierung möglich?

Vieths: Wir haben parallel zur Zulassung Testmethoden für einen mRNA-Impfstoff und einen Vektorimpfstoff etabliert und validiert. Hier bewährte sich die in Europa fast einmalige Kombination von Forschung und Zulassung am Paul-Ehrlich-Institut sowie die intensive Einbindung in das Netzwerk der europäischen Kontrolllabore. Die ersten Chargen des COVID-19-Impfstoffes waren schon geprüft, als die Europäische Kommission die Zulassung am 28.12.20 aussprach. Die Impfungen konnten sofort starten.

IT-Infrastruktur: Was war die Herausforderung?

Vieths: Mobiles Arbeiten war auf einmal die neue Normalität. Die Zahl der Remote-Arbeitenden stieg in wenigen Wochen um ein Vielfaches an, virtuelle Besprechungen wurden zum Standard. Dafür mussten wir in kurzer Zeit technische Voraussetzungen schaffen und entsprechende Büroausstattung besorgen. Inzwischen können Mitarbeitende standortunabhängig auf die Systeme zugreifen und Vorgänge durchgehend digital bearbeiten.

Visionen: Wie stellt sich das Paul-Ehrlich-Institut zukunftsfähig auf?

Vieths: Wir werden die Maßnahmen der 2020 abgeschlossenen Organisationsuntersuchung umsetzen und durch die Optimierung von Strukturen und Prozessen neue Ressourcen erschließen. Auch der Neubau des Paul-Ehrlich-Instituts in Langen ist auf einem guten Weg. 2021 werden wir einen Architektenwettbewerb durchführen und voraussichtlich auch abschließen.

Ich bin überzeugt, dass wir mit diesem Bündel an infrastrukturellen und organisatorischen Maßnahmen die Zukunft des Paul-Ehrlich-Instituts als eines der führenden Arzneimittelinstitute auf dem Gebiet der Impfstoffe und biomedizinischen Arzneimittel sichern werden.

Cichutek: In der Pandemie konnten wir unsere Stärken nutzen, aber auch wertvolle Erfahrungen machen. Auf Basis dieser Erkenntnisse werden wir ein Pandemiezentrum für Impfstoffe am Paul-Ehrlich-Institut aufbauen. Dabei profitieren wir von unserer einmaligen Kombination von Forschung und Regulation sowie der produktspezifischen Spezialisierung – auch bei der Regulation aller anderen Impfstoffe und biomedizinischen Arzneimittel.



Vice President Prof. Stefan Vieths

is almost unique in Europe, as well as its intensive integration within the network of European control laboratories, proved to be invaluable. The first batches of the COVID-19 vaccine had already been tested when the European Commission issued the marketing authorisation on 28 December 2020. The vaccinations could begin immediately.

IT infrastructure: what were the challenges?

Vieths: Working from home suddenly became the new normal. In just a few weeks the number of remote workers increased many times over, and virtual meetings became the standard. We had to create the necessary technical conditions for this in a short period of time and acquire the relevant office equipment. Members of staff can now access the systems irrespective of their location and can deal with processes digitally from start to finish.

Visions: how is the Paul-Ehrlich-Institut positioned for future viability?

Vieths: We will implement the measures of the organisational review that was completed in 2020 and access new resources by optimising structures and processes. The new building for the Paul-Ehrlich-Institut in Langen is also well underway. We will hold an architectural competition in 2021, which we anticipate will also be completed this year.

I am convinced that this package of infrastructural and organisational measures will enable us to secure the future of the Paul-Ehrlich-Institut as one of the leading medicinal product institutes in the field of vaccines and biomedicines.

Cichutek: During the pandemic, we were able to use our strengths, but also to gain valuable experience. Based on this knowledge, we will set up a pandemic centre for vaccines at the Paul-Ehrlich-Institut. In this connection, we will benefit from our unique combination of research and regulation, as well as product-specific specialisation – including in the regulation of all other, non-COVID vaccines and biomedicines.

Paul Ehrlich- und Ludwig Darmstaedter-Preis

The Paul Ehrlich and Ludwig Darmstaedter Prize



Prof. Arthur L. Horwich (68), Yale University, Howard Hughes Medical Institute; Prof. Klaus Cichutek; Prof. Franz-Ulrich Hartl, Direktor des Max-Planck-Instituts für Biochemie



Prof. Shimon Sakaguchi, Osaka University; Prof. Klaus Cichutek

Prof. Horwich und Prof. Hartl stellen im Paul-Ehrlich-Institut ihre grundlegenden Arbeiten zu Chaperonen vor.

Prof. Horwich and Prof. Hartl present their fundamental work on chaperones at the Paul-Ehrlich-Institut.

Falsch gefaltete oder verklumpte Proteine sind charakteristische Merkmale neurodegenerativer Erkrankungen wie der Alzheimer-Krankheit oder Morbus Parkinson. Für eine fehlerfreie Faltung benötigen Proteine Falthalphen – die Chaperonen. Prof. Hartl erforschte die Faltungsmechanismen, während Prof. Horwich durch Röntgenstrukturanalyse die atomaren Strukturen entschlüsselte. Die Aufklärung dieses Mechanismus ist essenziell, um Ansatzpunkte für die erfolgreiche Behandlung neurodegenerativer Erkrankungen zu finden.

Misfolded or aggregated proteins are characteristic features of neurodegenerative disorders such as Alzheimer's or Parkinson's disease. For error-free folding, proteins require folding aids – other proteins known as chaperones. Prof. Hartl conducted research into folding mechanisms, while Prof. Horwich deciphered the atomic structures using X-ray structure analysis. An understanding of this mechanism is essential for finding approaches for the successful treatment of neurodegenerative diseases.

Prof. Sakaguchi stellt im Paul-Ehrlich-Institut seine bahnbrechenden Arbeiten zu T-Zellen vor.

Prof. Sakaguchi presents his groundbreaking work on T cells at the Paul-Ehrlich-Institut.

Schon früh erkannte Prof. Shimon Sakaguchi die Bedeutung regulatorischer T-Zellen für die Immuntoleranz. Diese Zellen helfen dem Immunsystem, im Gleichgewicht zu bleiben und zwischen Freund und Feind zu unterscheiden. Fehler bei dieser Unterscheidung können zu schwerwiegenden Krankheiten wie Krebs oder Autoimmunerkrankungen, beispielsweise Rheuma oder multiple Sklerose, führen. Sakaguchis Forschung zu T-Zellen bietet daher Ansatzpunkte, um Therapien zur Behandlung von Störungen des Immunsystems zu entwickeln.

At an early stage, Prof. Shimon Sakaguchi recognised the importance of regulatory T cells for immune tolerance. These cells help the immune system to stay in balance and to differentiate between friend and foe. Any errors in this differentiation can lead to serious diseases such as cancer or autoimmune disorders, e.g. rheumatism or multiple sclerosis. Prof. Sakaguchi's research into T cells therefore offers potential approaches for the development of treatments for immune system disorders.

Langener Wissenschaftspreis 2019

Langen Science Prize 2019



Prof. Johannes Löwer, Kuratorium Board of Trustees; Prof. Klaus Cichutek; Prof. Daniela Krause, Frankfurter Institut für Tumorbologie und experimentelle Therapie; Dr. Lars-Christoph Nickel, Bundesministerium für Gesundheit Federal Ministry of Health

Krebsstammzellen können sich im Rückenmark einer Krebstherapie entziehen. Prof. Daniela Krause forscht zu Inhibitoren, die sie daran hindern sollen, und erhielt dafür den Langener Wissenschaftspreis 2019.

Cancer stem cells can evade cancer therapy in the bone marrow. Prof. Daniela Krause was awarded the 2019 Langen Science Prize for her research into inhibitors that may prevent them from doing so.

Bei Leukämien entkommen Krebsstammzellen häufig herkömmlichen Krebstherapien, indem sie sich im Knochenmark verbergen. Krebszellen sind dort wie gesunde Stammzellen in das Mikromilieu eingebettet und so vor den Therapien geschützt. Dadurch kann der Blutkrebs nach einer Behandlung zurückkehren und fortschreiten.

Prof. Krause und ihr Team suchen deshalb nach Inhibitoren, die die Interaktion der Leukämiezellen mit dem Mikromilieu des Knochenmarks verhindern. Ziel ist es, diese Inhibitoren mit etablierten Krebstherapien zu kombinieren und damit ein Rezidiv zu verhindern. „Wir freuen uns, mit Prof. Daniela Krause eine Wissenschaftlerin auszuzeichnen, die innovative Therapieansätze erforscht und deren schnelle Erprobung in klinischen Prüfungen maßgeblich vorbereitet“, sagte Prof. Klaus Cichutek, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts, das den mit 50.000 Euro dotierten Preis alle zwei Jahre gemeinsam mit der Stadt Langen und den Stadtwerken Langen verleiht.

In leukaemia, cancer stem cells often evade conventional cancer therapies by hiding in the bone marrow. Cancer cells are embedded there in the microenvironment in the same way as healthy stem cells, and are thus protected from the treatment. This allows the leukaemia to return and grow after treatment.

Prof. Krause and her team are therefore looking for inhibitors that prevent the leukaemia cells from interacting with the microenvironment of the bone marrow. The aim is to combine these inhibitors with established cancer therapies and thus prevent any recurrence. “We are delighted to honour Prof. Daniela Krause, a scientist who conducts research into innovative therapeutic approaches and who significantly prepares the ground for their rapid testing in clinical trials,” said Prof. Klaus Cichutek, President of the Paul-Ehrlich-Institut, which awards the 50,000 euro prize every two years in conjunction with the town of Langen and Stadtwerke Langen.

Langener Nachwuchswissenschaftspreis Langen Junior Scientists Award



Preisverleihung Awards 2019: Prof. Klaus Cichutek, Dr. Kerstin Schott, Dr. Frederic Thalheimer, Dr. Cindy Nürnberger, Frieder Gebhardt, Prof. Johannes Löwer

2018 und 2019 erhielten junge Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler des Paul-Ehrlich-Instituts den Langener Nachwuchswissenschaftspreis für herausragende Forschungsleistungen.

In 2018 and 2019, young scientists from the Paul-Ehrlich-Institut received the Langen Junior Scientists Award for outstanding research achievements.

Wir freuen uns, auch dieses Jahr mit dem Nachwuchswissenschaftspreis talentierte Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler für ihr erfolgreiches Engagement belohnen zu können“, so Prof. Klaus Cichutek, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts. Die Preisträgerinnen und Preisträger erhielten ihre Urkunden von Bürgermeister Frieder Gebhardt. Glückwünsche gab es auch von Prof. Johannes Löwer, dem Vorsitzenden des Vereins zur Förderung des Langener Wissenschaftspreises. Finanziert wird der Langener Nachwuchswissenschaftspreis von der Sparkasse Langen-Seligenstadt.

1. Preis 2019: Dr. Anett Pfeiffer und Dr. Frederic Thalheimer ist es gelungen, CAR-T-Zellen direkt in Mäusen zu erzeugen. CAR-T-Zellen sind gentechnisch veränderte T-Zellen mit antigenspezifischen Rezeptoren zur Behandlung bestimmter Leukämieerkrankungen. Das Verfahren könnte die Therapie deutlich vereinfachen. Bisher werden den Patienten T-Zellen entnommen und außerhalb des Körpers zu CAR-T-Zellen modifiziert.

“We are delighted once again this year to be able to reward talented scientists with the Junior Scientists award for all their successful hard work,” said Prof. Klaus Cichutek, President of the Paul-Ehrlich-Institut. The prize winners were presented with their certificates by Mayor Frieder Gebhardt. Congratulations were also received from Prof. Johannes Löwer, chairman of the Association for the Promotion of the Langen Science Prize. The Langen Young Scientists Prize is funded by the Sparkasse Langen-Seligenstadt.

1st prize 2019: Dr Anett Pfeiffer and Dr Frederic Thalheimer succeeded in generating CAR T cells directly in mice. CAR T cells are genetically modified T cells with antigen-specific receptors for the treatment of certain types of leukaemia. This procedure could make therapy significantly easier. Up until now, it has been necessary to remove T cells from the patient and modify them outside the body to form CAR T cells.

2. Preis 2019: Dr. Kerstin Schott erforschte die Steuerung von SAMHD1, dem zelleigenen Hemmstoff von HIV. Der Restriktionsfaktor hemmt die Virusinfektion und -vermehrung in Körperzellen. Zudem ist SAMHD1 an der Entstehung von Autoimmunerkrankungen und Krebs beteiligt. Es zeigte sich: Die Zelle steuert die SAMHD1-Aktivität über das Abhängen von Phosphatgruppen.

3. Preis 2019: Dr. Cindy Nürnberger und Dr. Bianca Bodmer entwickelten in Kooperation mit anderen Forschungsteams einen experimentellen Vektor-Impfstoff gegen Zikavirus-Infektionen. Zikavirus-Infektionen kommen in mehr als 80 Ländern vor und können zu Fehlbildungen des Gehirns bei Ungeborenen führen.

1. Preis 2020: Dr. Saskia Kohlscheen fand heraus: Der Endotheliale Protein-C-Rezeptor (EPCR) fördert die Vermehrung von Blutstammzellen. Das kann zum Erfolg einer Stammzelltransplantation beitragen – eine wichtige Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit Störungen der Blutbildung wie Leukämien.

2. Preis 2020: Dr. Bingfu Jiang beschreibt eine neue Form des Hepatitis-B-Virus – eine bisher unbekannte Form halb umhüllter viraler Partikel. Bei chronischen HBV-Erkrankungen kommt es häufig zu Mutationen in dem von Jiang beschriebenen Teil des Virus. Das hat wesentliche Bedeutung für die Entstehung und Entwicklung der Leberinfektion.

3. Preis 2020: Dr. Simone Dudek forscht zum monoklonalen Antikörper TGN1412, der 2006 in der klinischen Prüfung zu lebensbedrohlichen Nebenwirkungen führte. Dudeks Ergebnisse zeigen: Die Stärke der Interaktion zwischen Antikörper und Rezeptor bestimmt nicht notwendigerweise, wie groß die Wirkung ist. Damit stellt sie ein bisher geltendes Postulat der Immunologie infrage.

2nd prize 2019: Dr Kerstin Schott conducted research into how SAMHD1, a cellular inhibitor of HIV, is controlled. Restriction factors inhibit viral infection and proliferation in somatic cells. SAMHD1 is also involved in the development of autoimmune diseases and cancer. Dr Schott demonstrated that the cell controls SAMHD1 activity via the detachment of phosphate groups.

3rd prize 2019: Dr Cindy Nürnberger and Dr Bianca Bodmer, in collaboration with other research teams, developed an experimental vector vaccine against Zika virus infections. Zika virus infections occur in more than 80 countries and can lead to malformations of the brain in unborn babies.

1st prize 2020: Dr Saskia Kohlscheen discovered that the endothelial protein C receptor (EPCR) promotes the proliferation of blood stem cells. This can contribute to the success of a stem cell transplantation – an important therapy option for patients with haematopoietic disorders such as leukaemia.

2nd prize 2020: Dr Bingfu Jiang described a new form of the hepatitis B virus – a previously unknown form of semi-enveloped viral particles. In chronic HBV diseases, mutations often occur in the part of the virus described by Dr Jiang. This is of major significance for the occurrence and development of liver infections.

3rd prize 2020: Dr Simone Dudek has been conducting research into the monoclonal antibody TGN1412, which in 2006 led to life-threatening adverse reactions in a clinical trial. Dr Dudek's results show that the strength of the interaction between the antibody and the receptor does not necessarily determine the size of the effect. This calls into question a previously accepted postulate of immunology.

LITERATUR / LITERATURE

Pfeiffer A, Thalheimer FB, Hartmann S, Frank AM, Bender RR, Danisch S, Costa C, Wels WS, Modlich U, Stripecke R, Verhoeven E, Buchholz CJ (2018): In vivo generation of human CD19-CAR T cells results in B cell depletion and signs of cytokine release syndrome. *EMBO Mol Med* 10: e9158.

Schott K, Fuchs NV, Derua R, Mahboubi B, Schnellbächer E, Seifried J, Tondera C, Schmitz H, Shepard C, Brandariz-Nuñez A, Diaz-Griffero F, Reuter A, Kim B, Janssens V, König R (2018): Dephosphorylation of the HIV-1 restriction factor SAMHD1 is mediated by PP2A-B55 α holoenzymes during mitotic exit. *Nat Commun* 9: 2227.

Nürnberger C, Bodmer BS, Fiedler AH, Gabriel G, Mühlebach MD (2019): A measles virus-based vaccine candidate mediates protection against Zika virus in an 1 allogenic mouse pregnancy model. *J Virol* 93: e01485-18.

Kohlscheen S, Schenk F, Rommel M, Cullmann K, Modlich U (2019): Endothelial protein C receptor supports hematopoietic stem cell engraftment and expansion in Mpl-deficient mice. *Blood* 133: 1465-1478.

Jiang B, Wu Q, Kuhnhen L, Akhras S, Spengler C, Boller K, Pfeiffer KH, Hildt E (2019): Formation of semi-enveloped particles as a unique feature of a hepatitis B virus PreS1 deletion mutant. *Aliment Pharmacol Ther* 50: 940-954.

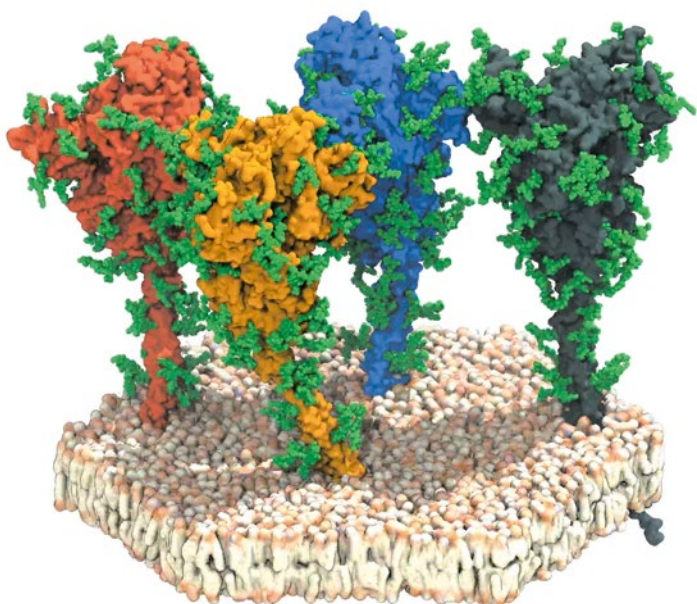
Dudek S, Weißmüller S, Anzaghe M, Miller L, Sterr S, Hoffmann K, Hengel H, Waibler Z (2019): Human Fc γ receptors compete for TGN1412 binding which determines the antibody's effector function. *Eur J Immunol* 49: 1117-1126



Forschung Research

Detaillierte 3D-Modelle von Virusstrukturen

Detailed 3D Models of Virus Structures



Eine neue Forschungsgruppe kartiert mit innovativer 3D-Kryo-Elektronenmikroskopie die Oberflächenstrukturen von Viren – und analysiert im Forschungsverbund die Spike-Proteine von SARS-CoV-2.

A new research group is using innovative 3D cryo-electron microscopy to map the surface structures of viruses – and is analysing the spike protein of SARS-CoV-2 as part of a collaborative project.

Prof. Jacomina Krijnse-Locker leitet seit Januar 2020 die DRUID-Forschungsgruppe Elektronenmikroskopie von Pathogenen am Paul-Ehrlich-Institut. Das LOEWE-Projekt DRUID hat zum Ziel, Angriffspunkte für die Entwicklung neuer Arzneimittel zu finden – von der Struktur der Erreger bis hin zum Infektionsmechanismus im Körper. Welche Schwachstelle hat das Virus, das Bakterium, der Parasit? Bei welchem Infektionsmechanismus könnte ein Arzneimittel eingreifen und eine Erkrankung verhindern? Prof. Krijnse-Locker untersucht mit ihrem Team große DNA-Viren als Modell und visualisiert mit 3D-Kryo-Elektronenmikroskopie Strukturen von Viren sowie Membranänderungen beim Eintritt in die Zelle – Momentaufnahmen einer Infektion. Aus aktuellem Anlass untersuchte Krijnse-Locker 2020 das RNA-Virus SARS-CoV-2.

Oberflächenstrukturen von SARS-CoV-2

Das Spike-Protein ist für das Coronavirus der Schlüssel zur Infektion – damit bindet es an spezifische Rezeptoren auf der Zelloberfläche. Diese stachelförmigen Strukturen stehen auch im

Since January 2020, Professor Jacomina Krijnse Locker has been head of the Electron Microscopy of Pathogens DRUID research group at the Paul-Ehrlich-Institut. The aim of the LOEWE project DRUID is to find targets for the development of new biomedicines – from the structure of the pathogen through to the infection mechanism in the body. What are the weak points of the virus, bacterium or parasite? Which infection mechanisms could be a target to prevent disease? Prof. Krijnse Locker and her team investigate large DNA viruses as models and use 3D cryo-electron microscopy to visualise virus structures and membrane changes when the virus enters the cell – snapshots of an infection. In 2020, Krijnse-Locker investigated the SARS-CoV-2 RNA virus as a topical issue.

Surface structures of SARS-CoV-2

For SARS-CoV-2, the spike protein is the key to infection. It binds to specific receptors on the cell surface. The spike is the main target for the development of vaccines. As antigens, they induce

Mittelpunkt der Impfstoffentwicklung: Als Antigen induzieren sie eine Immunantwort, die Menschen vor COVID-19 schützt.

Prof. Krinsje-Locker und Priv.-Doz. Michael Mühlebach, Leiter des Fachgebiets Produktprüfung immunologischer Tierarzneimittel, analysierten mit ihren Teams die Oberflächenstruktur von SARS-CoV-2 im Verbund mit dem Europäischen Laboratorium für Molekularbiologie (EMBL), dem Max-Planck-Institut für Biophysik sowie dem Institut für Biophysik der Goethe-Universität Frankfurt/Main mit modernsten bildgebenden Verfahren – Kryo-Elektronentomografie, Subtomogramm-Mittelung und Molekulardynamik-Simulation. Das ermöglichte eine strukturelle Analyse der Molekülstrukturen in natürlicher Umgebung in nahezu atomarer Auflösung. Die Forschenden konnten so wichtige Strukturinformationen von 40.000 Spikes gewinnen.

Der obere V-förmige Teil des Spikes weist unter natürlichen Bedingungen eine Struktur auf, welche die rekombinanten Proteine der Impfstoffe gut abbilden. Der Stiel des Spikes ist flexibel und kann Biegebewegungen ausführen. Analysen zeigten, dass der Stiel mit vielen Glykanketten versehen ist, die ihm eine Art schützenden Mantel verleihen. Das könnte ihn von neutralisierenden Antikörpern abschirmen.

an immune response that protects people from COVID-19.

Prof. Jacomina Krijnse Locker and Dr Michael Mühlebach, head of the Product Testing of Immunological Medicinal Products for Veterinary Use section and their teams analysed the surface structures of SARS-CoV-2 in collaboration with the European Molecular Biology Laboratory (EMBL), the Max Planck Institute of Biophysics and the Institute of Biophysics at the Goethe University in Frankfurt am Main, using a combination of the latest imaging techniques – cryo-electron tomography, subtomogram averaging and molecular dynamics simulations. The scientists were able to obtain important structural information based on 40,000 spikes.

Under natural conditions, the upper V-shaped part of the spike has a structure that is similar to the recombinant proteins that are being used for vaccine development. The stalk is flexible and can perform bending movements. Analyses also showed that it is modified by a large number of glycan chains. It is likely that these provide the stalk with a shield protecting it from neutralising antibodies.



Wie ein Ballon an einer Schnur scheinen sich die Spikes auf der Oberfläche des Virus zu bewegen, um so den Rezeptor für das Andocken an der Zielzelle suchen zu können.

Like a balloon on a string, the spikes seem to move on the surface of the virus and are thus able to find the receptor for docking with the target cell.

Prof. Jacomina Krijnse Locker, Leiterin der LOEWE-Forschungsgruppe Elektronenmikroskopie von Pathogenen

Prof. Jacomina Krijnse Locker, Head of the Electron Microscopy of Pathogens LOEWE Research Group

LITERATUR / LITERATURE

Turonova B, Sikora M, Schürmann C, Hagen WJH, Welsch S, Blanc FEC, Bülow von S, Gecht M, Bagola K, Hörner C, van Zandbergen G, Mosalaganti S, Schwarz A, Covino R, Mühlebach MD, Hummer G, Krijnse Locker J, Beck M (2020): In situ structural analysis of SARS-CoV-2 spike reveals flexibility mediated by three hinges. *Science* 370: 203-208.

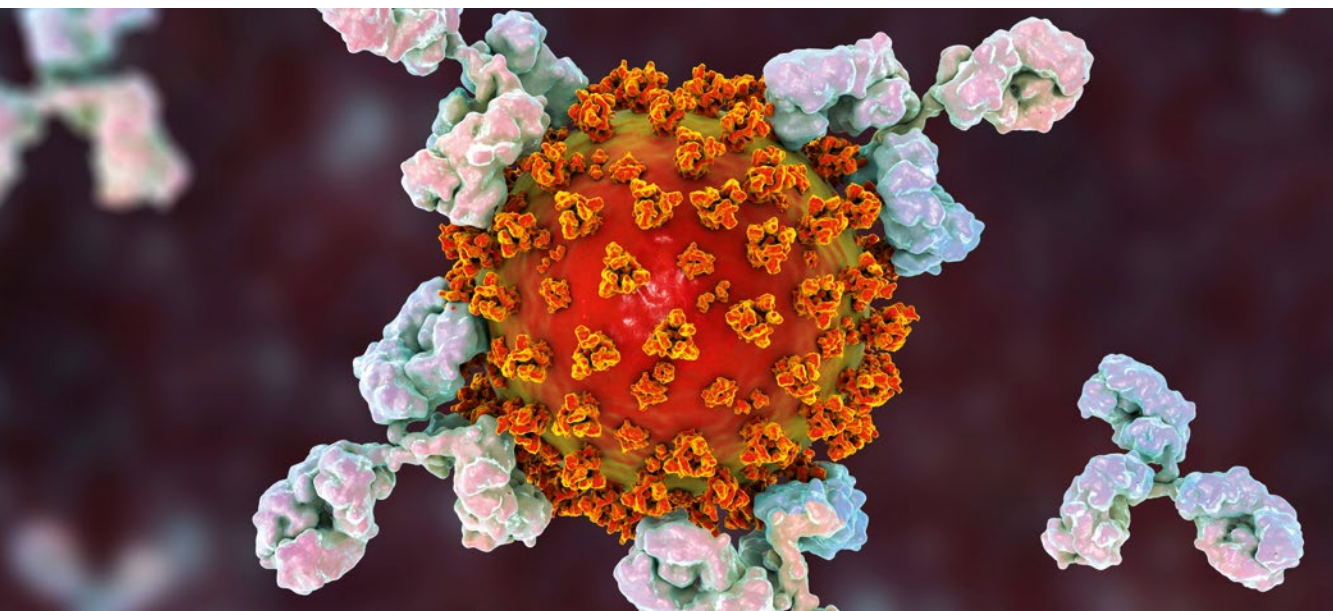
FÖRDERUNG / FUNDING

Landes-Offensive zur Entwicklung Wissenschaftlich-ökonomischer Exzellenz (LOEWE) des Landes Hessen: LOEWE-Projekt DRUID (Novel Drug Targets against Poverty-Related and Neglected Tropical Infectious Diseases)

State Offensive for the Development of Scientific and Economic Excellence (LOEWE) of the Federal State of Hesse: LOEWE DRUID project (Novel Drug Targets against Poverty-Related and Neglected Tropical Infectious Diseases)

Neutralisierende Antikörper nach COVID-19

Neutralising Antibodies After COVID-19



Ein Forschungsteam des Paul-Ehrlich-Instituts untersucht in einer Kooperation mit dem Uniklinikum Frankfurt die humorale Immunantwort auf COVID-19. Je schwerer die Erkrankung, desto mehr neutralisierende Antikörper bildet das Immunsystem.

A research team from the Paul-Ehrlich-Institut, in collaboration with Frankfurt University Hospital, investigated the humoral immune response to SARS-CoV-2. The more severe the disease, the more neutralising antibodies the immune system produces.

Eine COVID-19-Erkrankung kann sehr unterschiedlich verlaufen: Während ein Teil der Infizierten keine Symptome entwickelt, erkranken andere schwer. Bei knapp zwei Prozent der bestätigten Fälle in Deutschland endet die Erkrankung tödlich. Um wirksame therapeutische Maßnahmen zu entwickeln, muss man zuvor den Krankheitsverlauf (Pathogenese) von COVID-19 und die immunologischen Prozesse verstehen, die zu den unterschiedlichen Krankheitsverläufen führen.

Die Bildung von Antikörpern gegen SARS-CoV-2 – die humorale Immunantwort – kann Aufschluss über diese Zusammenhänge geben. Forschungsteams des Paul-Ehrlich-Instituts um Prof. Barbara Schnierle, Leiterin des Fachgebiets AIDS, neue und neuartige Erreger, und Dr. Heinrich Scheiblaue, stellvertretender Leiter des Prüflabors für In-vitro-Diagnostika, untersuchten diese

COVID-19 can take very different courses: while some of those infected develop no symptoms, others become seriously ill. In almost 2% of confirmed cases in Germany, the disease is fatal. In order to develop effective therapeutic measures, it is first necessary to understand the pathogenesis of COVID-19 and the immunological processes that lead to the different courses of the disease.

The formation of antibodies against SARS-CoV-2 – the humoral immune response – can provide us with information about these relationships. Research teams from the Paul-Ehrlich-Institut led by Prof. Barbara Schnierle, head of the "AIDS, New and Emerging Pathogens" section, and Dr Heinrich Scheiblaue, deputy head of the in-vitro diagnostics testing laboratory, investigated this question together with scientists from the University Hospi-

Fragestellung mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern des Universitätsklinikums Frankfurt/Main und des Leibniz-Instituts für Primatenforschung. Sie charakterisierten die humorale Immunantwort von 143 COVID-19-Erkrankten und wiesen SARS-CoV-2-spezifische Antikörper mittels Enzym-linked Immunosorbent-Assay (ELISA) nach. Die Neutralisierungsaktivität, also die Fähigkeit der Antikörper, die Infektion von Zielzellen zu verhindern, wurde mit pseudotypisierten lentiviralen Vektoren analysiert – Viruspartikel, ausgestattet mit dem Spikeprotein von SARS-CoV-2.

Rund drei Viertel der 143 COVID-19-Patientinnen und -Patienten erkrankten leicht. Bei älteren Erkrankten traten jedoch häufiger klinisch schwere Fälle auf. Je schwerer die Erkrankung verlief, desto mehr SARS-CoV-2-neutralisierende Antikörper fanden sich in den Serumproben der Betroffenen. Die Titer der Immunglobuline (Ig) IgG und IgA korrelierten mit der Schwere der Erkrankung. Bei leichten Fällen nahm der IgG-Antikörperspiegel nach rund 100 Tagen der Erkrankung deutlich ab. Die niedrigen Antikörpertiter nach einer leichten COVID-19-Erkrankung erklären, warum die meisten Plasmaproben von Rekonvaleszenten keine hohe neutralisierende Aktivität aufweisen.

tal of Frankfurt am Main and the Leibniz Institute for Primate Research. They characterised the humoral immune response of 143 COVID-19 patients and identified SARS-CoV-2-specific antibodies using enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA). The neutralisation activity, i.e. the ability of the antibodies to prevent the infection of target cells, was analysed using pseudotyped lentiviral vectors – virus particles equipped with the spike protein of SARS-CoV-2.

Around three quarters of the 143 COVID-19 patients experienced only mild illness. Clinically severe cases were, however, more common among the elderly patients. The more severe the disease, the more SARS-CoV-2 neutralising antibodies were found in the patients' serum samples. The titres of the immunoglobulins (Ig) IgG and IgA correlated with the severity of the disease. In mild cases, the IgG antibody level declined significantly around 100 days after the onset of the disease. The low antibody titre after a mild case of COVID-19 explains why most plasma samples from recovered patients do not display a high neutralising activity.



Das Wissen über den Zusammenhang zwischen Krankheitsverlauf und Immunreaktion ist eine Voraussetzung, um mögliche Schutzkorrelate für die Entwicklung von Impfstoffen und therapeutischen Antikörpern zu identifizieren.

A knowledge of the relationship between pathogenesis and immune response is a prerequisite for identifying possible correlates of protection for the development of vaccines and therapeutic antibodies.

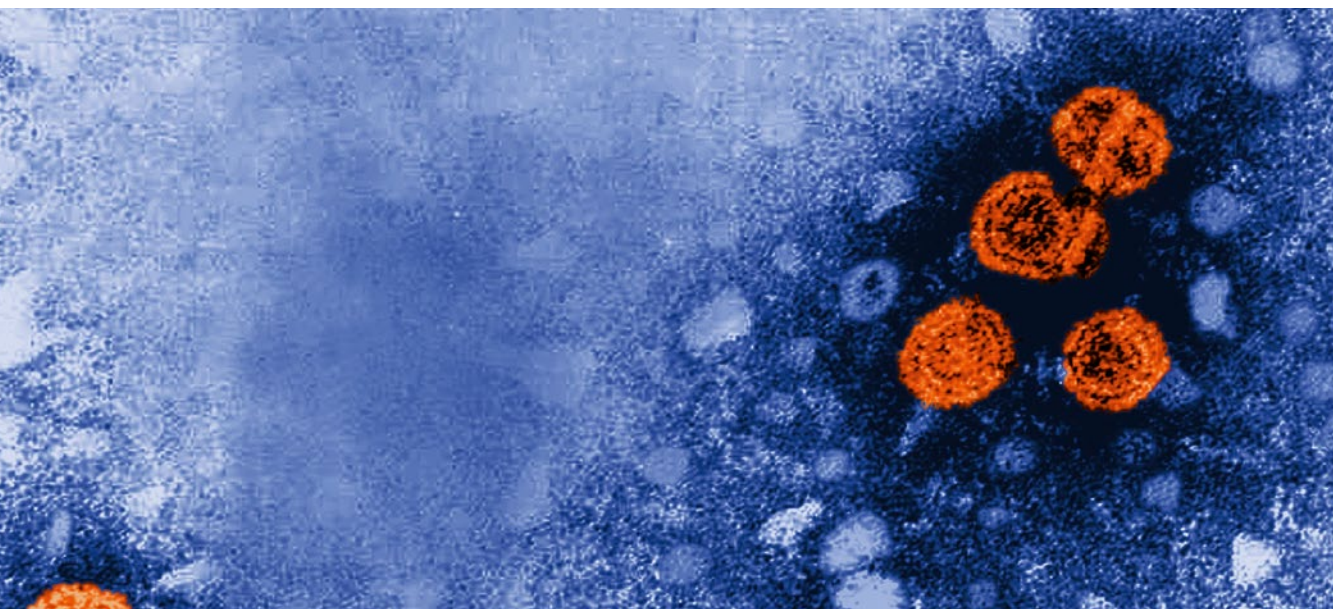
Prof. Barbara Schnierle, Leiterin des Fachgebiets AIDS, neue und neuartige Erreger
Prof. Barbara Schnierle, Head of the AIDS, New and Emerging Pathogens Section.

LITERATUR / LITERATURE

Henss L, Scholz T, von Rhein C, Wieters I, Borgans F, Eberhardt FJ, Zacharowski K, Ciesek S, Rohde G, Vehreschild M, Stephan C, Wolf T, Hofmann-Winkler H, Scheiblaue H, Schnierle BS (2020): Analysis of humoral immune responses in SARS-CoV-2 infected patients. J Infect Dis 223: 56-61.

Neue Impfstoffplattform

New Vaccine Platform



Ein Forschungsteam des Paul-Ehrlich-Instituts hat eine Impfstoffplattform zur Impfung gegen Hepatitis B beschrieben, die eine umfassende Immunantwort generiert – und sich damit als Basis für Impfstoffe gegen neuartige Erreger qualifiziert.

A research team at the Paul-Ehrlich-Institut has developed a vaccine platform for vaccination against Hepatitis B that induces a comprehensive immune response – and can be used as the basis for vaccines against novel pathogens.

Etwa 257 Millionen Menschen weltweit leiden an einer chronischen Leberentzündung, verursacht durch das Hepatitis-B-Virus (HBV). HBV verursacht nicht nur Leberentzündung, sondern auch Leberzirrhose und Leberkrebs. In vielen Fällen verursacht eine unzureichende zelluläre Immunabwehr durch T-Zellen die Entstehung der chronischen Infektion. Bei den bisher zugelassenen Impfstoffen gegen Hepatitis B beruht die Schutzwirkung vor allem auf der B-Zell-Antwort, der Bildung schützender Antikörper.

Neue Impfstoffkonzepte sollen deshalb eine breitere Immunantwort auslösen. Wissenschaftler und Wissenschaftlerinnen um Prof. Eberhard Hildt, Leiter der Abteilung Virologie, erforschten eine HBV-VLP-Impfstoffplattform. Sie basiert auf virusähnlichen Partikeln (Virus-like particles, VLPs) des Hepatitis-B-Virus. Es handelt sich dabei um ein modifiziertes Kapsid, regelmäßige Strukturen

Around 257 million people worldwide suffer from chronic liver inflammation caused by the hepatitis B virus (HBV). HBV not only causes liver inflammation, but also cirrhosis of the liver and liver cancer. In many cases, the development of the chronic infection is caused by an inadequate cellular immune defence by T cells. In the vaccines against hepatitis B which have been authorised to date, the protective effect is based primarily on the B cell response, the formation of protective antibodies.

New vaccine concepts should therefore induce a broader immune response. Scientists led by Prof. Eberhard Hildt, head of the Virology division, have conducted research into an HBV-VLP vaccine platform, which is based on virus-like particles (VLPs) of the hepatitis B virus. Specifically, the platform is a modified capsid – a regular structure made of proteins that serves to encapsulate

aus Proteinen, die der Verpackung des Virusgenoms dienen. Die Fusion des Kapsids mit einem TLM-Peptid (translocation motif) ermöglicht den VLPs, Zellmembranen zu passieren. Durch weitere Modifikationen baute das Forschungsteam eine Beladungsstelle für das Antigen ein, gegen das der Immunschutz aufgebaut werden soll.

Mit In-vitro- und In-vivo-Methoden (Mausmodell) konnten sie nachweisen: Das Antigen gelangt durch die Membranen in die Zellen und verteilt sich im gesamten Organismus. Um die Wirksamkeit im Tiermodell zu prüfen, wurde das Kapsid mit einem Oberflächenantigen des Hepatitis-B-Virus beladen. Der Impfstoff erwies sich im Mausmodell als sehr wirksam: Die Mäuse entwickelten schützende Antikörper und eine spezifische T-Zell-Immunantwort, die zur Zerstörung von HBV-positiven Zellen führte. Letzteres könnte besonders für die Entwicklung einer Therapie gegen chronische Infektionen relevant sein. Da der Impfstoffkandidat Membranen passieren kann, könnte er nadelfrei – also oral oder transdermal als Pflaster – angewendet werden.

Damit steht eine Impfstoffplattform zur weiteren Entwicklung bereit. Beladen mit Antigenen anderer Erreger kann sie zur schnellen Entwicklung von Impfstoffen gegen neuartige Erreger beitragen.

the virus genome. Fusing the capsid with a TLM (translocation motif) peptide enables the VLPs to pass through cell membranes. Additional modifications allowed the research team to insert a loading site for the antigen against which immune protection is to be developed.

Using in vitro and in vivo methods (mouse model), the researchers could observe that the antigen passes through the membranes into the cells and spreads throughout the whole organism. To test its efficacy in the animal model, the capsid was loaded with a surface antigen of the hepatitis B virus. The vaccine proved to be highly effective in the mouse model: the mice developed protective antibodies and a specific T cell immune response which led to the destruction of HBV-positive cells. This response could be particularly relevant in the development of a therapy for chronic infections. As the vaccine candidate can pass through membranes, it could be administered without a syringe – i.e. orally or transdermally using a patch.

The result is that a vaccine platform is now ready for further development. When loaded with antigens of other pathogens, it could contribute to the rapid development of vaccines against novel pathogens.



Die Impfstoffplattform hat das Potenzial, eine effektive Immunantwort sowohl über die Bildung von Antikörpern als auch über die zelluläre Immunantwort zu induzieren und eine nadelfreie Impfung zu ermöglichen.

This vaccine platform has the potential to induce an effective immune response, both via the formation of antibodies and via the cellular immune response – and to make syringe-free vaccination possible.

Prof. Eberhard Hildt, Leiter der Abteilung Virologie
Prof. Eberhard Hildt, Head of the Virology Division

LITERATUR / LITERATURE

Zahn T, Akhras S, Spengler C, Murra RO, Holzhauser T, Hildt E (2020): A new approach for therapeutic vaccination against chronic HBV infections. Vaccine 38: 3105-3120.

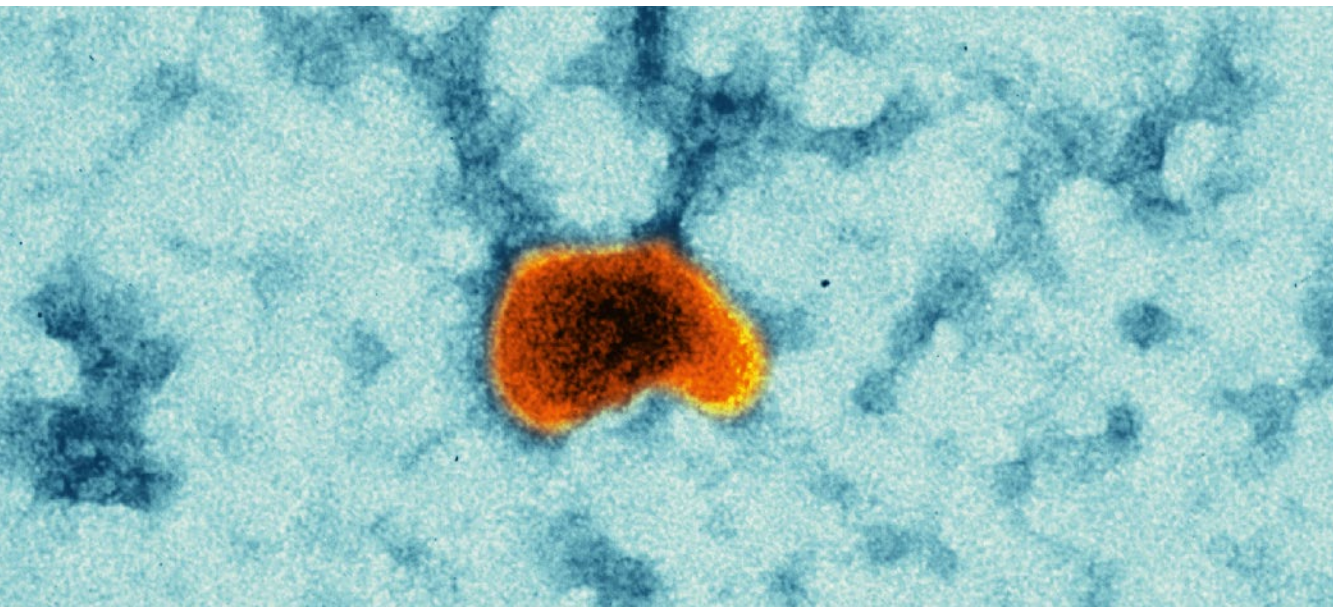
FÖRDERUNG / FUNDING

Deutsches Zentrum für Infektionskrankheiten (DZIF)

German Centre for Infection Research (DZIF)

Maserninfektion löscht Immungedächtnis

Measles Infection Erases Immunological Memory



Ein Forschungsteam des Paul-Ehrlich-Instituts beschreibt die immunologischen Mechanismen, die nach einer Infektion mit dem Masernvirus das Immunsystem für Jahre schwächen.

A research team from the Paul-Ehrlich-Institut has described the immunological mechanisms that weaken the immune system for a period of years after infection with the measles virus.

Masern sollten längst ausgerottet sein – stattdessen nehmen die Fälle in Europa wieder zu. Verantwortlich hierfür sind vor allem fünf Länder, darunter Deutschland, in denen Übertragungen endemisch – also innerhalb der Bevölkerung – stattfinden.

Es ist bekannt, dass Maserninfektionen nicht nur schwer oder sogar tödlich verlaufen können, sondern zusätzlich das Immunsystem schwächen. Das führt häufiger zu Folgeinfektionen wie bakteriell bedingten Lungen- oder Mittelohrentzündungen. Eine im Vereinigten Königreich (UK) durchgeführte Studie wies nach, dass bei zehn bis 15 Prozent der Kinder noch fünf Jahre nach einer Maserninfektion das Immunsystem deutlich beeinträchtigt war.

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler um Prof. Veronika von Messling, bis September 2018 Leiterin der Abteilung Veterinärmedizin, haben innerhalb des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) gemeinsam mit Forschenden aus UK und den Niederlanden untersucht, welche Mechanismen zu dieser Immunsuppression führen.

Measles should have been eradicated long ago – instead, cases are on the rise again in Europe. Five countries, including Germany, in which transmissions are endemic – i.e. within the population – are primarily responsible for this resurgence.

It is known that measles infections can not only lead to severe or even fatal illness, but in addition can also weaken the immune system. This frequently leads to secondary infections such as bacterial pneumonia or middle ear infections. A study carried out in the United Kingdom showed that the immune system was still significantly impaired in 10% to 15% of children five years after a measles infection.

Under the auspices of the German Centre for Infection Research (DZIF), scientists led by Prof. Veronika von Messling, head of the Veterinary Medicine division until September 2018, worked in conjunction with researchers from the UK and the Netherlands to investigate which mechanisms lead to this immunosuppression.

Hierzu analysierten sie die Rezeptorvielfalt der Immunzellen und die Entwicklung der für das Immungedächtnis wichtigen B-Gedächtniszellen. Diese merken sich nach einer Infektion oder einer Impfung das Profil des Erregers und verhindern eine Erkrankung. Je vielfältiger die B-Zellen sind, desto besser kann der Körper sich gegen verschiedene Krankheiten wehren. Während die genetische Zusammensetzung und Vielfalt der B-Zellen bei Personen ohne Maserninfektion und bei Geimpften stabil blieb, war bei etwa zehn Prozent der mit Masern infizierten Personen die Vielfalt der Immunzellen stark eingeschränkt. Zudem wiesen mehr immunologisch unreife B-Zellen auf eine beeinträchtigte B-Zellreifung im Knochenmark hin.

Das Immunsystem vergisst nach einer Maserninfektion, mit welchen Erregern es zuvor in Kontakt gekommen war. Das PEI-Forschungsteam fand diesen Befund im Tiermodell bestätigt. Frettchen wurden zunächst gegen Influenza geimpft, einige Tiere danach mit einem mutierten Hundestaupavirus (canine distemper virus, CDV) infiziert, das mit dem Masernvirus verwandt ist. Diese Tiere verloren die meisten Antikörper gegen Influenza und hatten einen schwereren Krankheitsverlauf als die nicht mit CDV infizierten Tiere.

For this purpose, they analysed the variety of receptors in the immune cells and the development of the B memory cells that are important for immune memory. These cells remember the profile of the pathogen after infection or vaccination and thus prevent illness. The more varied the B cells are, the better the body can defend itself against various diseases. While the genetic composition and variety of B cells remained stable in people without measles infection and in vaccinated persons, the variety of immune cells was severely impaired in around 10% of people infected with measles. In addition, the greater number of immunologically immature B cells pointed to an impaired B cell maturation in the bone marrow.

After a measles infection, the immune system forgets with which pathogens it has previously come into contact. The PEI research team was able to confirm these findings in the animal model. Ferrets were first vaccinated against influenza, and then some of the animals were infected with a mutated canine distemper virus (CDV), which is related to the measles virus. These animals lost most of their antibodies against influenza and suffered a more severe illness than the animals that had not been infected with CDV.



Eine Impfung verhindert nicht nur eine Maserninfektion, sondern auch die damit verbundene Schädigung des Immungedächtnisses – und schützt so vor weiteren Infektionskrankheiten und deren schweren Verläufen.

Vaccination prevents not only a measles infection, but also the associated damage to the immune memory – and thus provides protection against the occurrence or serious courses of other infectious diseases.

Prof. Klaus Cichutek, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts
Prof. Klaus Cichutek, President of the Paul-Ehrlich-Institut

FÖRDERUNG / FUNDING

Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF)

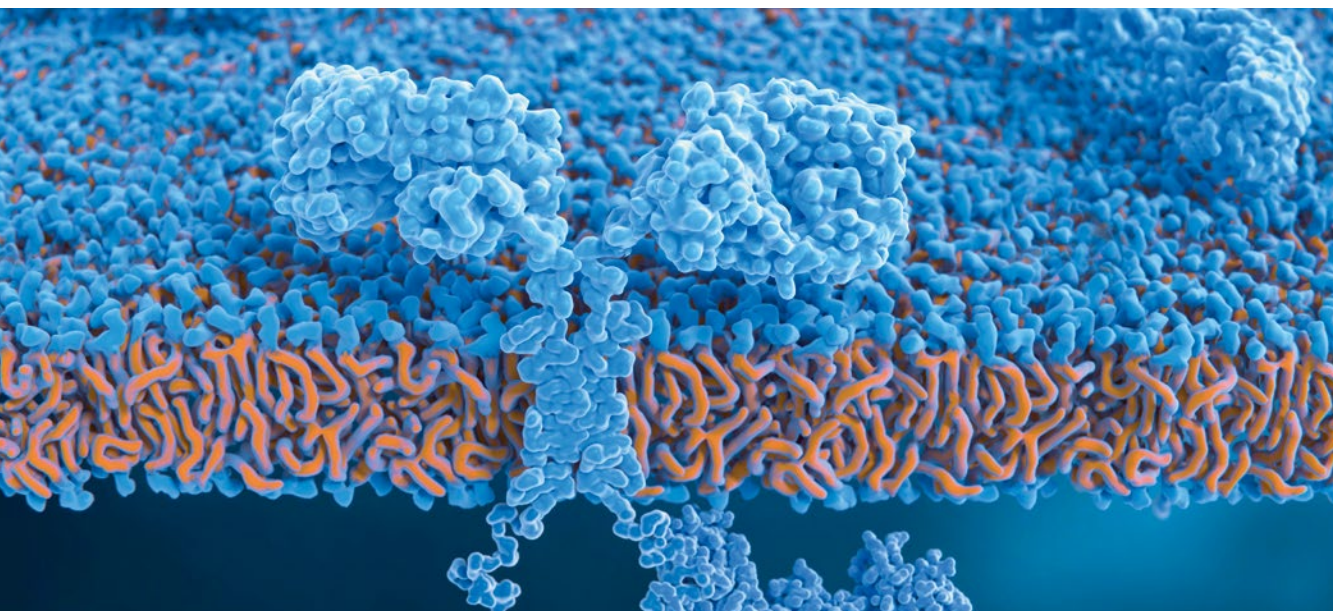
Federal Ministry of Education and Research (BMBF)

ORIGINALPUBLIKATION / FUNDING

Petrova VN, Sawatsky B, Han AX, Laksono BM, Walz L, Parker E, Pieper K, Anderson CA, de Vries RD, Lanzavecchia A, Kellam P, von Messling V, de Swart RL, Russel CA (2019): Incomplete genetic reconstitution of B cell pools contributes to prolonged immune suppression after measles. *Sci Immunol* 4: eaay6125.

CD4+-Zellen auf der Überholspur

CD4+ Cells in the Fast Lane



Ein Forschungsteam des Paul-Ehrlich-Instituts erzeugt CAR-T-Zellen direkt im Organismus. Dabei zeigen CD4+-T-Zellen überraschende Ausdauer bei der Eliminierung von Krebszellen.

A research team from the Paul-Ehrlich-Institut has generated CAR T cells directly in the organism. CD4+ T cells show a surprising persistence in the elimination of cancer cells.

CAR-T-Zellen sind wegen ihrer erstaunlichen Wirksamkeit von großem Interesse: Viele Leukämie-Erkrankte, bei denen alle Therapien zuvor versagt hatten, sind inzwischen nach einer CAR-T-Zell-Therapie tumorfrei. CAR-T-Zellen sind Immunzellen (T-Zellen), die Krebspatientinnen und -patienten entnommen, außerhalb des Körpers mittels Gentechnik mit einem synthetischen chimären Antigenrezeptor (CAR) versehen, vermehrt und zurückgegeben werden. Der Antigenrezeptor passt zu bestimmten Oberflächenstrukturen auf den Krebszellen – die Immunzellen töten die so erkannten Krebszellen ab. Eine wirksame, aber aufwendige Behandlungsmethode.

Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern um Prof. Christian Buchholz, Leiter der Forschungsgruppe Molekulare Biotechnologie und Gentherapie, ist es gelungen, humane CAR-T-Zellen in Mäusen in vivo – also direkt im Organismus – zu erzeugen. Der Transfer der genetischen Information für die Bildung des CAR gelang mit modifizierten lentiviralen Vektorpartikeln (Genfähnen),

CAR T cells are of great interest because of their astonishing efficacy: many leukaemia sufferers for whom all previous treatments had failed are now tumour-free after receiving CAR T cell therapy. CAR T cells are immune cells (T cells) that are taken from cancer patients, equipped with a synthetic chimeric antigen receptor (CAR) outside the body by means of genetic engineering, then propagated and returned to the patient. The antigen receptor matches specific surface structures on the cancer cells – the immune cells recognise the cancer cells and kill them. An effective but laborious treatment method.

Scientists led by Prof. Christian Buchholz, head of the Molecular Biotechnology and Gene Therapy research group, have succeeded in generating human CAR T cells in mice in vivo – i.e. directly in the organism. The transfer of the genetic information for the formation of the CAR was achieved using modified lentiviral vector particles (gene vectors), which transferred the CAR gene exclusively into particular T cell subtypes that are responsible

die das CAR-Gen ausschließlich in bestimmte, für die Tumorabwehr zuständige T-Zell-Subtypen übertragen. Diese Ergebnisse sind ein weiterer Schritt auf dem Weg, spezifische und wirksame CAR-T-Zellen direkt im Patienten zu erzeugen.

Postulat in Frage gestellt

Bei der herkömmlichen Erzeugung von CAR-T-Zellen werden sowohl CD4-positive (CD4+) als auch CD8-positive (CD8+) T-Zellen im Gemisch mit dem chimären Rezeptor ausgestattet. Bislang ging man davon aus, dass vor allem die CD8+-CAR-T-Zellen die Krebszellen eliminieren. Dieses Postulat konnte die Forschergruppe mit ihrem Verfahren in Frage stellen. Sie nutzten im Tumor-Mausmodell mit humanem Blutssystem entweder CD4- oder CD8-spezifische lentivirale Vektoren, um CAR-T-Zellen im Organismus zu erzeugen, die auf Tumorzellen und B-Lymphozyten ausgerichtet sind. Die Forschenden prüften die Aktivität der CAR-T-Zellen, indem sie die Abnahme der Tumorzellen und den Spiegel von B-Lymphozyten maßen. Zu ihrer Überraschung zeigten die CD4+-CAR-T-Zellen eine unerwartet starke antitumorale Aktivität. Vermutlich erreichen CD4+-CAR-T-Zellen bei großen Mengen an Tumorzellen den Zustand der Erschöpfung weniger schnell als CD8+-CAR-T-Zellen.

for combating tumours. These results are a further step on the pathway to generating specific and effective CAR T cells directly in the patient.

Postulate called into question

In the conventional generation of CAR T cells, a mixture of both CD4 positive (CD4+) and CD8 positive (CD8+) T cells are equipped with the chimeric receptor. Up until now, it had been assumed that it was primarily the CD8+ CAR T cells that eliminate the cancer cells. With its new procedure, the research group was able to call this postulate into question. In the tumour mouse model with the human blood system, they used either CD4-specific or CD8-specific lentiviral vectors to generate CAR T cells in the organism that are targeted at tumour cells and B lymphocytes. The researchers tested the activity of the CAR T cells by measuring the decrease in tumour cells and the level of B lymphocytes. To their surprise, the CD4+ CAR T cells showed an unexpectedly strong anti-tumour activity. It is assumed that CD4+ CAR T cells reach the state of exhaustion less rapidly than CD8+ CAR T cells especially in the presence of large amounts of tumour cells.



Unsere Forschungsergebnisse weisen auf eine wesentliche Rolle von CD4-positiven Lymphozyten bei der Elimination von Tumorzellen durch eine CAR-T-Zelltherapie hin.

Our research findings indicate an essential role for CD4-positive lymphocytes in the elimination of tumour cells by CAR T cell therapy.

Prof. Christian Buchholz, Leiter der Forschungsgruppe Molekulare Biotechnologie und Gentherapie

Prof. Christian Buchholz, Head of the Molecular Biotechnology and Gene Therapy Research Group

LITERATUR / LITERATURE

Agarwal S, Hanauer JDS, Frank AM, Riechert V, Thalheimer FB, Buchholz CJ (2020): In vivo generation of CAR T cells selectively in human CD4+ lymphocytes. *Mol Ther* 28: 1783-1794.

Agarwal S, Weidner T, Thalheimer FB, Buchholz CJ (2019): In vivo generated human CAR T cells eradicate tumor cells. *Oncoimmunology* 8: e1671761.

FÖRDERUNG / FUNDING

Deutsche Krebshilfe und LOEWE-Zentrum „Frankfurt Cancer Institute“

German Cancer Aid and LOEWE Centre "Frankfurt Cancer Institute"

Allergie durch Speicherproteine der Walnuss

Allergy Caused by Walnut Storage Proteins



Forschende des Paul-Ehrlich-Instituts kartierten in einer wissenschaftlichen Kooperation das Muster spezifischer Antikörper bei einer Walnussallergie. Kinder sind besonders betroffen.

As part of a scientific collaboration, researchers at the Paul-Ehrlich-Institut have mapped the pattern of specific antibodies in a walnut allergy. Children are affected particularly badly.

Die Walnuss ist ein starker Auslöser von Nahrungsmittelallergien bei Kindern und Erwachsenen – häufig verbunden mit schweren Symptomen. Die allergischen Reaktionen entstehen dadurch, dass der Körper gegen eigentlich harmlose Bestandteile der Walnuss Antikörper vom Typ Immunglobulin-E (IgE) ausbildet. Doch welche Bestandteile (Antigene) der Walnuss lösen die Symptome genau aus? Nur wenn man diese kennt, kann man im Labor (In-vitro-Diagnostik) die Allergie genauer diagnostizieren. Und welcher Zusammenhang besteht zwischen dem Schweregrad der Symptome, der IgE-Antwort und dem auslösenden Allergen? Diese Fragen wurden bisher noch nicht in einem einheitlichen Versuchsprotokoll untersucht.

In einer internationalen multizentrischen Studie wurden die IgE-Reaktion und die Schwere der Symptome von 91 Betroffenen auf zehn Proteinbestandteile bzw. -fraktionen der Walnuss untersucht. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler unter Federführung von Prof. Barbara Ballmer-Weber, Universitätsspital Zürich,

Walnuts are a strong trigger of food allergies in children and adults – often associated with severe symptoms. The allergic reactions are caused by the body developing antibodies of the immunoglobulin-E (IgE) type against components of the walnut that are in fact harmless for non-allergic people. But precisely which components (antigens) of the walnut trigger the symptoms? This knowledge is required for a more accurate laboratory diagnosis of this food allergy (in vitro diagnostics). And what is the relationship between the severity of the symptoms, the IgE response and the triggering allergen? These questions had not previously been addressed in a uniform study protocol.

In an international multicentre study, the IgE reaction and the severity of symptoms of 91 affected people were examined for 10 protein components or fractions of walnut. The study was carried out by scientists led by Prof. Barbara Ballmer-Weber of the University Hospital of Zurich, together with researchers from the Paul-Ehrlich-Institut under the direction of Prof. Stefan Vieths,

mit Forschenden des Paul-Ehrlich-Instituts unter Leitung von Prof. Stefan Vieths, Vizepräsident des Paul-Ehrlich-Instituts, und Mitarbeitenden klinischer Einrichtungen in Deutschland, der Schweiz und Spanien haben die Studie durchgeführt.

Die Ergebnisse bestätigten: Erhöhte spezifische IgE-Werte gegenüber bestimmten Speicherproteinen und Walnussfraktionen korrelierten mit systemischen und damit schwereren Allergiesymptomen. Die Personen mit schweren Symptomen wiesen höhere spezifische IgE-Spiegel gegenüber Walnussextrakt und den meisten weiteren untersuchten Walnussbestandteilen auf.

Kinder stärker betroffen

Die Sensibilisierung gegenüber Walnusspeicherproteinen findet in der Regel im Kindesalter statt und geht mit schweren Allergiesymptomen einher. Von einem Allergen (rJug r 5) abgesehen, waren die Spiegel der spezifischen IgE-Antikörper gegenüber Walnussextrakten und Walnusskomponenten bei Studienteilnehmern unter 14 Jahren höher als bei den älteren Probanden. Auch entwickelten alle unter 14-Jährigen schwere Allergiesymptome, während 38 Prozent der Studienteilnehmer im Alter von mindestens 14 Jahren nur milde Reaktionen zeigten.

Vice President, and colleagues from clinical facilities in Germany, Switzerland and Spain.

The results confirmed that increased specific IgE values to particulate storage proteins and walnut fractions correlated with systemic and thus more severe allergy symptoms. The persons with severe symptoms had higher specific IgE levels to walnut extract and most of the other walnut components that were studied.

Children worst affected

Sensitisation to walnut storage proteins is generally acquired in childhood and correlates with severe allergy symptoms. Apart from one allergen (rJug r 5), the levels of the specific IgE antibodies to walnut extracts and walnut components were higher in study participants under the age of 14 than in older subjects. Furthermore, all the under 14-year-olds developed severe allergy symptoms, while 38% of the study participants aged 14 or over displayed only mild reactions.



Diese Erkenntnisse tragen dazu bei, in Zukunft präziser als bisher den Schweregrad der Walnussallergie zu bewerten – und gezielte Ansätze für die spezifische Immuntherapie zu entwickeln.

These findings will contribute to a more precise assessment of the severity of walnut allergy in the future – and to the development of targeted approaches for specific immunotherapy.

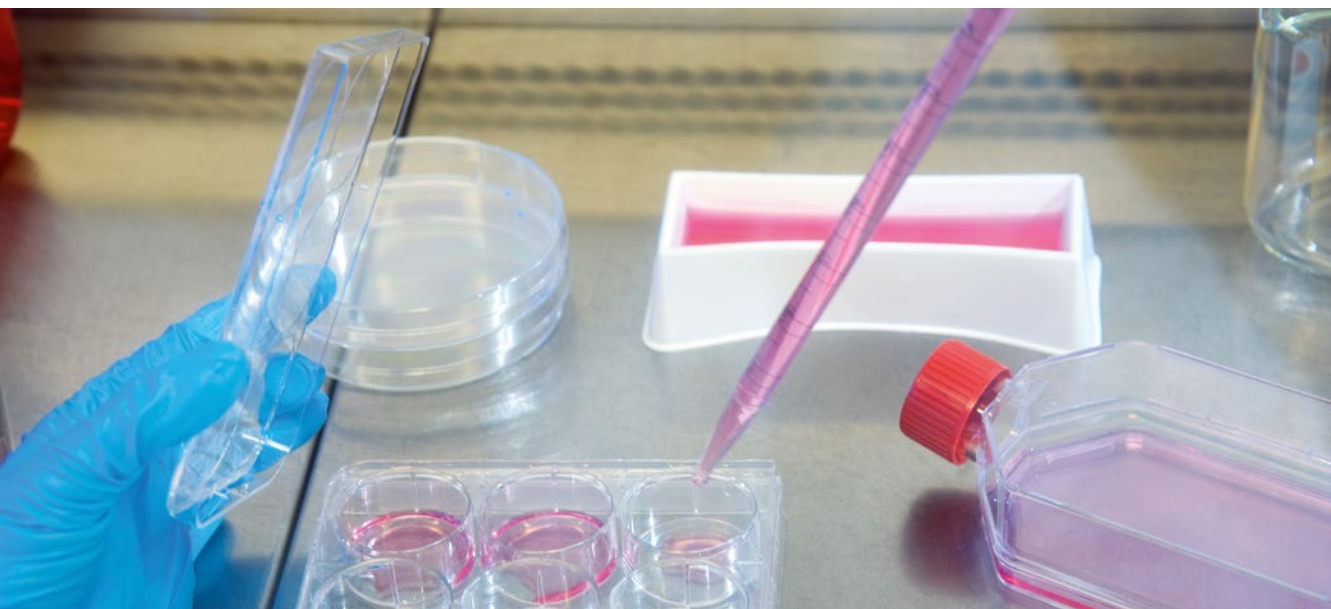
Prof. Stefan Vieths, Vizepräsident des Paul-Ehrlich-Instituts
Prof. Stefan Vieths, Vice President of the Paul-Ehrlich-Institut

LITERATUR / LITERATURE

Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Lange L, Pascal M, Lang C, Gernert S, Lozano-Blasco J, Gräni N, Guillod C, Wangorsch A, Hanschmann KM, Pontoppidan B, Tjäder L, Bartra J, Vieths S (2019): Allergen recognition patterns in walnut allergy are age dependent and correlate with the severity of allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 7:1560-1567.e6.

Darmentzündung durch Nahrungsmittelallergien

Intestinal Inflammation Caused by Food Allergies



Allergologen des Paul-Ehrlich-Instituts erforschen die immunologischen Prozesse bei der Entstehung einer allergischen Enteritis und schaffen damit Grundlagen für eine mögliche Therapie.

Allergologists at the Paul-Ehrlich-Institut are researching the immunological processes involved in the development of allergic enteritis and are thus creating the basis for a possible therapy.

Nahrungsmittelallergien können Darmentzündungen verursachen. Zu diesen gastrointestinalen Formen der Nahrungsmittelallergien gehören die allergische Enteritis (AE) und Kolitis. Betroffen sind am häufigsten Kinder mit Kuhmilch- oder Sojaallergie, aber auch Erwachsene mit Allergien gegen Nahrungsmittel wie Hühnereier und Weizen.

Die pathologischen Prozesse, die zur allergischen Enteritis führen, sind bisher kaum bekannt. Behandlungsmöglichkeiten sind bisher nur: Vermeidung des Allergens und Mitführen eines Notfallsets. Bei bestimmten Nahrungsmittelallergien wird inzwischen auch die spezifische Immuntherapie mit steigenden Dosen des Allergens erprobt.

Die Forschungsgruppe um Prof. Stefan Vieths, Vizepräsident des Paul-Ehrlich-Instituts, hat ein Mausmodell mit einer Hühnereiweiß-induzierten allergischen Enteritis etabliert, um ein besseres Verständnis der immunologischen Prozesse bei Entstehung der

Food allergies can cause intestinal inflammation. These gastrointestinal forms of food allergies include allergic enteritis (AE) and colitis. This most often affects children with an allergy to cow's milk or soya, but also adults with allergies to foods such as eggs and wheat.

Little is yet known about the pathological processes that lead to allergic enteritis. The only existing treatment options are avoiding the allergen and carrying an emergency kit. With certain food allergies, specific immunotherapy with increasing doses of the allergen is now being trialled.

The research group led by Prof. Stefan Vieths, Vice President of the Paul-Ehrlich-Institut, has established a mouse model with chicken egg protein-induced allergic enteritis in order to gain a better understanding of the immunological processes involved in the development of the disorder. A specific group of white blood cells – eosinophil granulocytes – are found in the inflamed tissues

Erkrankung zu gewinnen. Eine bestimmte Gruppe weißer Blutzellen – eosinophile Granulozyten – finden sich in den entzündeten Geweben und sind therapeutische Zielstrukturen. Die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler gingen der Frage nach, welche Chemokinrezeptoren und -liganden daran beteiligt sind, Chemokine und damit eosinophile Granulozyten zum Ort der entzündlichen Veränderungen zu lenken. Chemokine lösen als Signalproteine Wanderbewegungen bei den Zellen aus.

Genanalysen zeigten: Die Genexpression und damit die Aktivität des Chemokinrezeptors 8 (CCR8) und seines Bindungsproteins CCL1 (Chemokin-Ligand 1) werden im entzündlichen Darmgewebe der AE-Mäuse hochreguliert. Gleichzeitig war die Zahl der eosinophilen Granulozyten erhöht. Untersuchungen mit Knockout-Mäusen, bei denen das Gen für CCR8 ausgeschaltet war, weisen zudem darauf hin, dass CCR8 an der Anreicherung von eosinophilen Granulozyten und der Entwicklung klinischer Symptome beteiligt ist. Allerdings gibt es Hinweise darauf, dass das Ausschalten von CCR8 keine ausreichende Strategie ist, die allergische Enteritis zu unterdrücken – andere inflammatorische Zellen, neutrophile Granulozyten, werden hochreguliert.

and are therapeutic target structures. The scientists investigated the question of which chemokine receptors and ligands are involved in directing chemokines and thus eosinophil granulocytes to the location of the inflammatory changes. As signalling proteins, chemokines trigger migrations in the cells.

Gene analysis showed that gene expression and thus the activity of chemokine receptor 8 (CCR8) and its binding protein CCL1 (chemokine ligand 1) are upregulated in the inflammatory intestinal tissue of AE mice. At the same time, the number of eosinophil granulocytes was increased. Studies with knockout mice in which the gene for CCR8 had been inactivated also indicate that CCR8 is involved in the accumulation of eosinophil granulocytes and the development of clinical symptoms. However, there are indications that inactivating CCR8 is not a sufficient strategy for suppressing allergic enteritis – other inflammatory cells, neutrophil granulocytes, are upregulated.



Wir konnten zeigen, dass CCR8 am entzündlichen Prozess der allergischen Enteritis beteiligt ist – doch deren Hemmung ist möglicherweise keine ausreichende Therapiestrategie.

We were able to show that CCR8 is involved in the inflammatory process of allergic enteritis – but its inhibition may not be a sufficient therapeutic strategy.

Prof. Stefan Vieths, Vizepräsident des Paul-Ehrlich-Instituts
Prof. Stefan Vieths, Vice President of the Paul-Ehrlich-Institut

LITERATUR / LITERATURE

Blanco-Pérez F, Kato Y, Gonzalez-Menendez I, Laiño J, Ohbayashi M, Burggraf M, Krause M, Kirberg J, Iwakura Y, Martella M, Quintanilla-Martinez L, Shibata N, Vieths S, Scheurer S, Toda M (2019): CCR8 leads to eosinophil migration and regulates neutrophil migration in murine allergic enteritis. *Sci Rep* 9: 9608.

FÖRDERUNG / FUNDING

DAAD-Stipendium Dr. Frank Blanco-Pérez

DAAD internship Dr Frank Blanco-Pérez



A close-up photograph of a person's hand holding a small, realistic globe of the Earth. The hand is positioned on the left side of the frame, with the thumb and index finger supporting the globe. The globe shows blue oceans, white clouds, and green landmasses. The background is a plain, light color.

International International

Internationale Zusammenarbeit

International Cooperation



Der Zugang zur COVID-19-Impfstoffen muss für alle Staaten weltweit möglich und bezahlbar sein. Das Paul-Ehrlich-Institut unterstützt mit seinem internationalen Netzwerk dieses Ziel.

All countries throughout the world must have affordable access to COVID-19 vaccines. The Paul-Ehrlich-Institut supports this goal with its international network.

Viren kennen keine Grenzen – eine Pandemie muss weltweit bewältigt werden. Dabei stehen Länder aus verschiedenen Erdteilen und Regionen vor ungleichen Herausforderungen. Denn das Virus gefährdet nicht nur die Gesundheit ganzer Bevölkerungen, die sozialen und wirtschaftlichen Auswirkungen können Staaten destabilisieren, was die politische Stabilität global beeinflussen kann. Und ein Land, in dem die Infektion nicht eingedämmt ist, wird zum Virenreservoir, aus dem eine neue Welle der Pandemie entstehen kann. Nur mit einer gemeinsamen Strategie lässt sich der Pandemie nachhaltig begegnen. Voraussetzung dafür ist ein global gerechter Zugang zu COVID-19-Impfstoffen, Therapeutika und Diagnostika.

Arzneimittelregulation global

Wichtige Basis ist ein gemeinsames regulatorisches Verständnis der Arzneimittelbehörden überall auf der Welt. Prof. Klaus Cichutek, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts, vertritt Deutschland in der internationalen Koalition der Arzneimittelbehörden (International Coalition of Medicines Regulatory Authorities, ICMRA), einem Zusammenschluss von 29 Arzneimittelbehörden aus allen Weltre-

gions. Viruses do not respect international borders – a pandemic has to be dealt with on a global basis. Countries in different regions and parts of the world are faced with unequal challenges. The virus not only endangers the health of entire populations, but the social and economic effects can also destabilise states, which may have an impact on global political stability. Furthermore, a country in which the infection has not been contained becomes a viral reservoir from which a new wave of the pandemic may emerge. In the long term, the pandemic can only be countered with a common strategy. The prerequisite for this is equitable global access to COVID-19 vaccines, therapeutics and diagnostic devices.

Global regulation of medicinal products

A common regulatory understanding by medicines agencies across the globe forms an important basis of this approach. Prof. Klaus Cichutek, President of the Paul-Ehrlich-Institut, represents Germany in the International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA), an association of 29 medicines agencies from all parts of the world. Its goal is to facilitate global access to

gionen. Diese hat zum Ziel, den globalen Zugang zu sicheren, wirksamen und qualitativ hochwertigen Arzneimitteln zu erleichtern. Dafür setzt sich die Koalition für verbindliche wissenschaftliche Standards und effiziente Regulierungsprozesse weltweit ein. Das Netzwerk veröffentlichte mehrere Positions- und Strategiepapiere für ein gemeinsames Vorgehen in der COVID-19-Pandemie.

Das Paul-Ehrlich-Institut setzt sein internationales Netzwerk ein, um Wege für die Entwicklung, Zulassung und Verfügbarkeit von COVID-19-Impfstoffen weltweit zu ebnet.

Mit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) arbeitet das Paul-Ehrlich-Institut seit fast 20 Jahren eng zusammen, zwei WHO-Kooperationszentren befinden sich am Institut. Prof. Cichutek ist Vorsitzender des Expertenausschusses für Biologische Standardisierung (Expert Committee on Biological Standardization, ECBS) und Mitglied im übergeordneten strategischen Beratungsgremium der WHO für Impfstoffe (Strategic Advisory Group of Experts on Immunization, SAGE). SAGE spricht Empfehlungen zur bestmöglichen Anwendung von Impfstoffen aus und berät die WHO zum globalen Vorgehen bei der Verteilung von Impfstoffen. Das ECBS erstellt Empfehlungen und Leitlinien für die Entwicklung, Herstellung, Lizenzierung und Kontrolle von Impfstoffen, Blutprodukten und In-vitro-Diagnostika. Auch die Etablierung von WHO-Referenzmaterialien gehört zum Aufgabenbereich des ECBS. Das Paul-Ehrlich-Institut hat bereits mehrere Referenzmaterialien für COVID-19-Diagnostika für die WHO erstellt und erarbeitet unter Federführung der WHO gemeinsam mit weiteren Expertinnen und Experten eine Richtlinie zur Prüfung von mRNA-Impfstoffen gegen COVID-19.

Globale Koalitionen mit gemeinsamen Ziel

Öffentlich-private Partnerschaften aus Regierungen, privaten Stiftungen und Unternehmen unterstützen in der Pandemie die Entwicklung und Zulassung sowie Erwerb und Verteilung von COVID-19-Impfstoffen.

Die Koalition für Innovationen in der Epidemievorbereitung (Coalition for Epidemic Preparedness Innovations, CEPI) unterstützt und finanziert als Forschungsplattform die gesamte Entwicklung eines Impfstoffes bis zum fertigen Produkt. Den Ausbau nationaler Impfprogramme fördert die Impfallianz Gavi (The Vaccine Alliance). Gavi hat die Infrastruktur, um große Mengen Impfstoffe kostengünstig zu erwerben und weltweit zu distribuieren. Das macht die Allianz zum wichtigen Akteur für den Erwerb und die globale Verteilung von COVID-19-Impfstoffen. Die Initiative COVAX (Covid-19 Vaccines Global Access) bündelt die Expertise von WHO, Gavi und CEPI für einen weltweit gerechten Zugang zu COVID-19-Impfstoffen. Bis Ende 2021 sollen alle Länder unabhängig vom Einkommen ausreichend COVID-19-Impfstoff für die am stärksten gefährdeten 20 Prozent ihrer Bevölkerung erhalten. Deutschland unterstützt diese Initiativen finanziell und ist Gründungsmitglied von CEPI und Gavi.

safe, effective, high-quality medicinal products. To this end, the Coalition supports binding scientific standards and efficient regulatory processes throughout the world. The network has published several position and strategy papers for a common approach to the COVID-19 pandemic.

The Paul-Ehrlich-Institut uses its international network to pave the way for the development, marketing authorisation and availability of COVID-19 vaccines worldwide.

The Paul-Ehrlich-Institut has been working closely with the World Health Organization (WHO) for almost 20 years; two WHO collaborating centres are based at the Institute. Prof. Cichutek is chair of the WHO Expert Committee on Biological Standardization (ECBS) and a member of the higher-level Strategic Advisory Group of Experts on Immunization (SAGE). SAGE issues recommendations on the optimum use of vaccines and advises WHO on the global approach to the distribution of vaccines. The ECBS draws up recommendations and guidelines for the development, manufacture, licensing and control of vaccines, blood products and in vitro diagnostics. The establishment of WHO reference materials is also one of the responsibilities of the ECBS. The Paul-Ehrlich-Institut has already prepared several reference materials for COVID-19 diagnostic devices for WHO and is working with other experts, under the auspices of WHO, to develop guidelines for the testing of mRNA vaccines against COVID-19.

Global coalitions with a common goal

During the pandemic, public-private partnerships of governments, private charitable foundations and businesses are supporting the development and marketing authorisation of COVID-19 vaccines, as well as their acquisition and distribution.

As a research platform, the Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) supports and finances the complete development of a vaccine through to the finished product. The Gavi Vaccine Alliance promotes the expansion of national vaccination programmes. Gavi has the infrastructure to purchase large quantities of vaccines inexpensively and to distribute them worldwide. This makes the Alliance a key player in the acquisition and global distribution of COVID-19 vaccines. The COVAX (Covid-19 Vaccines Global Access) initiative pools the expertise of WHO, Gavi and CEPI to ensure equitable access to COVID-19 vaccines throughout the world. By the end of 2021, all countries, irrespective of their income, are expected to receive sufficient COVID-19 vaccines to protect the most vulnerable 20% of their populations. Germany supports these initiatives financially and was a founding member of CEPI and Gavi.

Organisationen weltweit

Organisations worldwide

Gründung: 1948 als Sonderorganisation der Vereinten Nationen aus 194 Mitgliedstaaten mit Sitz in Genf, Schweiz

WHO: World Health Organization

Established: 1948 as a specialised agency of the United Nations with 194 member states and its headquarters in Geneva, Switzerland

Ziele: Förderung der allgemeinen Gesundheit der Menschen weltweit

Goals: Promoting the general health of people around the world

Zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten koordiniert die Weltgesundheitsorganisation (WHO) internationale Aktivitäten, lanciert weltweite Impfprogramme und unterstützt den Aufbau wirksamer Gesundheitssysteme im globalen Süden. Die WHO überwacht die epidemiologische Entwicklung von Infektionskrankheiten und ruft eine Pandemie aus, wenn eine Epidemie zur weltweiten Bedrohung wird wie die SARS-CoV-2-Pandemie. Über eine Präqualifizierung stellt die WHO wirksame und sichere Arzneimittel auch Ländern mit niedrigem Einkommen zur Verfügung. Die WHO koordiniert weltweit Maßnahmen zur Bewältigung der Pandemie.

In order to combat infectious diseases, the World Health Organization (WHO) coordinates international activities, launches global vaccination programmes and supports the development of effective healthcare systems in the Global South. WHO monitors the epidemiological development of infectious diseases and declares a pandemic if an epidemic becomes a global threat, as in the case of the SARS-CoV-2 pandemic. By means of a prequalification, WHO also makes effective and safe medicinal products available to low-income countries. WHO is currently coordinating worldwide measures to deal with the pandemic.

Gründung: 2017 als öffentlich-private Partnerschaft mit Sitz in Oslo, Norwegen

CEPI: Coalition for Epidemic Preparedness Innovations

Established: 2017 as a public-private partnership with headquarters in Oslo, Norway

Ziele: Entwicklung von Impfstoffen zur Vorbeugung von Epidemie

Goals: Development of vaccines for the prevention of epidemics

Als Konsequenz auf die verheerende Ebola-Epidemie 2014/15 gründete sich die Koalition für Innovationen in der Epidemievorbereitung (CEPI) als öffentlich-private Partnerschaft mit Mitgliedern aus Regierungen, privaten Stiftungen, Forschungseinrichtungen und Impfstoffherstellern. Deutschland ist eines der Gründungsmitglieder.

As a consequence of the devastating Ebola epidemic of 2014/15, the Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) was formed as a public-private partnership with members from governments, private charitable foundations, research institutions and vaccine manufacturers. Germany was one of the founding members.

Die Forschungsplattform finanziert die gesamte Entwicklung eines Impfstoffes vom Start bis zum fertigen Produkt. Dabei orientiert sich die CEPI an der Prioritätenliste unentbehrlicher Arzneimittel der WHO. In der SARS-CoV-2-Pandemie konzentrierte sich die CEPI auf die Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen.

The research platform finances the complete development of a vaccine from the start to the finished product. In this regard, CEPI focuses on WHO's priority list of indispensable medicinal products. During the SARS-CoV-2 pandemic, CEPI concentrated on the development of COVID-19 vaccines.

Gründung: 2000 als öffentlich-private Partnerschaft mit Sitz in Genf, Schweiz

Ziele: Schutz von Menschen im globalen Süden durch Impfungen gegen vermeidbare Krankheiten

Die Impfallianz Gavi ist eine öffentlich-private Partnerschaft aus Regierungen, WHO, UNICEF und Weltbank, privaten Stiftungen, Gesundheits- und Forschungseinrichtungen, Nichtregierungsorganisationen und Impfstoffherstellern. Deutschland ist Gründungsmitglied.

Gavi unterstützt den Ausbau und die nachhaltige Finanzierung nationaler Impfprogramme. Indem die Allianz die weltweite Nachfrage an Impfstoffen bündelt, kann sie große Mengen zu günstigen Preisen kaufen. Die gesicherte Abnahme ist für die Hersteller ein Anreiz, dringend benötigte Impfstoffe kostengünstig zu produzieren. In der Pandemie stellt Gavi seine Expertise, Kontakte und etablierten Verteilungswege für eine gerechte Verteilung von COVID-19-Impfstoffen zur Verfügung.

Gavi: The Vaccine Alliance

Established: 2000 as a public-private partnership with headquarters in Geneva, Switzerland

Goals: Protecting people in the Global South by means of vaccinations against preventable diseases

The Gavi Vaccine Alliance is a public-private partnership of governments, WHO, UNICEF and the World Bank, private charitable foundations, health and research institutions, non-governmental organisations and vaccine manufacturers. Germany was a founding member.

Gavi supports the expansion and sustainable funding of national vaccination programmes. By pooling the global demand for vaccines, the Alliance can buy large quantities at low prices. These assured purchase quantities are an incentive for manufacturers to produce urgently needed vaccines inexpensively. During the pandemic, Gavi is making its expertise, contacts and established distribution channels available for the equitable distribution of COVID-19 vaccines.

Gründung: 2020 als Impfstoff-Säule des Access to COVID-19 Tools (ACT) Accelerator

Ziele: Gerechte weltweite Verteilung von COVID-19-Impfstoffen

Die WHO, Gavi und CEPI haben die Impfplattform COVAX implementiert, um einen gerechten globalen Zugang zu COVID-19-Impfstoffen zu gewährleisten. Bis Ende 2021 sollen teilnehmende Länder unabhängig vom Einkommen ausreichend Impfstoff erhalten, um die am stärksten gefährdeten 20 Prozent ihrer Bevölkerung zu schützen. 190 von insgesamt rund 200 Staaten weltweit nehmen an COVAX (April 2021) teil, darunter 98 wohlhabendere Länder und 92 Staaten mit niedrigem und mittlerem Einkommen.

COVAX ist die Impfstoffsäule des Access to COVID-19 Tools (ACT) Accelerator, gegründet von der WHO, der Europäischen Kommission und Frankreich. Weitere Säulen sind Therapeutika und Diagnostika.

COVAX: Covid-19 Vaccines Global Access

Established: 2020 as the vaccines pillar of the Access to COVID-19 Tools (ACT) Accelerator

Goals: The equitable worldwide distribution of COVID-19 vaccines

WHO, Gavi and CEPI implemented the COVAX vaccine platform to ensure equitable global access to COVID-19 vaccines. By the end of 2021, participating countries, irrespective of their income, are expected to receive sufficient vaccines to protect the most vulnerable 20% of their populations. 190 out of around 200 countries worldwide are participating in COVAX (April 2021), consisting of 98 more prosperous countries and 92 low-to-middle-income countries.

COVAX is the vaccines pillar of the Access to COVID-19 Tools (ACT) Accelerator, which was established by WHO, the European Commission and France. The other pillars are therapeutics and diagnostics.

Gründung: 2012 als freiwilliger Zusammenschluss von 29 Arzneimittelbehörden aus allen Regionen der Welt.

Ziele: Weltweite Verfügbarkeit von wirksamen und sicheren Arzneimitteln

Die internationale Koalition der Arzneimittelbehörden ICMRA hat sich zum Ziel gesetzt, den weltweiten Zugang zu wirksamen, sicheren und qualitativ hochwertigen Arzneimitteln zu erleichtern. Voraussetzung dafür sind gemeinsame wissenschaftliche Standards und evidenzbasierte Regulierungsprozesse. In der Pandemie haben ICMRA und WHO ihre Kräfte gebündelt, um global abgestimmte regulatorische Prozesse für COVID-19-Impfstoffe, Therapeutika und Diagnostika zu etablieren.

ICMRA: International Coalition of Medicines Regulatory Authorities

Established: 2012 as a voluntary association of 29 medicines agencies from all regions of the world.

Goals: The worldwide availability of effective and safe medicinal products

The International Coalition of Medicines Regulatory Authorities (ICMRA) aims to facilitate worldwide access to effective, safe, high-quality medicinal products. The prerequisites for this are shared scientific standards and evidence-based regulatory processes. During the pandemic, the ICMRA and WHO have joined forces to establish globally agreed regulatory processes for COVID-19 vaccines, therapeutics and diagnostic devices.

Europäische Abwehrkräfte stärken

Strengthening the European Immune System



Die EU-Ratspräsidentschaft Deutschlands stand ganz im Zeichen der SARS-CoV-2-Pandemie. Das Paul-Ehrlich-Institut engagierte sich für eine starke und unabhängige Arzneimittelregulierung in Europa.

Germany's Presidency of the EU Council was dominated by the SARS-CoV-2 pandemic. The Paul-Ehrlich-Institut dedicated itself to ensuring strong and independent medicinal product regulation in Europe.

In der zweiten Jahreshälfte 2021 übernahm Deutschland die europäische Ratspräsidentschaft mitten in der SARS-CoV-2-Pandemie. So war auch das Motto „Gemeinsam. Europa wieder stark machen“ aktueller denn je.

Die Herausforderungen der Pandemie haben Verbesserungspotenziale im europäischen Gesundheitswesen offengelegt. Sei es die schnelle Beschaffung von Schutzausrüstung wie Masken und Kittel, von Antigen-Schnelltests oder wirksamen und sicheren Impfstoffen. Es zeigte sich: Die Zusammenarbeit und Reaktionsfähigkeit innerhalb Europas muss deutlich gestärkt werden.

Folgerichtig setzte das Bundesministerium für Gesundheit die Ziele für die Ratspräsidentschaft: Europa muss Wege finden, die Produktion von kritischen Arzneimitteln und Medizinprodukten wieder nach Europa zu verlagern und europäische Reserven anzulegen. Und: Europäische Gesundheitsorganisationen wie das

In the second half of 2021, Germany took over the Presidency of the European Council in the middle of the SARS-CoV-2 pandemic. This meant that the motto "Together for Europe's recovery" was more relevant than ever.

The challenges of the pandemic have revealed potential for improvement in European healthcare. Whether it concerned the speedy procurement of PPE such as masks and gowns, rapid antigen tests or effective and safe vaccines, it became clear that cooperation and ability to react must be significantly strengthened within Europe.

The Federal Ministry of Health set the goals for the Council Presidency accordingly: Europe must find ways of reshoring the production of critical medicinal products and medical devices back to Europe and of building up European reserves. In addition, European health organisations such as the European Centre for

European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) und die Europäische Arzneimittelagentur (European Medicines Agency; EMA) müssen gestärkt werden, um EU-übergreifende Aufgaben effizienter erledigen zu können. Die Expertise des Paul-Ehrlich-Instituts war gefragt, denn die Zusammenarbeit und der Wissenstransfer im europäischen Netzwerk der Gesundheitsbehörden gehört zu seinen elementaren Aufgaben.

Beitrag zu einem starken Europa

Das Paul-Ehrlich-Institut richtete im Rahmen der Ratspräsidentschaft die Treffen wichtiger europäischer Gremien und Arbeitsgruppen der EMA aus. Der Pandemie geschuldet, fanden die Treffen diesmal virtuell statt. Das Paul-Ehrlich-Institut nutzte diese Foren, um wichtige Themen zu adressieren und Ziele voranzutreiben wie die Entwicklung von Strategien zur Arzneimittelversorgung, Optimierung der Zulassungsprozesse und Effizienz des Krisenmanagements in Europa.

Die Leitenden der Arzneimittelbehörden in Europa (Heads of Medicines Agencies; HMA) diskutierten in einem virtuellen Treffen insbesondere die Bewältigung sowie die Folgen der SARS-CoV-2-Pandemie. Auch die Zukunftsthemen Digitalisierung und Nutzung von Gesundheitsdaten standen auf der Agenda.

Disease Prevention and Control (ECDC) and the European Medicines Agency (EMA) should be strengthened so that they can carry out pan-EU tasks more efficiently. The expertise of the Paul-Ehrlich-Institut was in demand, as one of its strengths is cooperation and knowledge transfer within the European network of health authorities.

Contribution to a strong Europe

As part of Germany's Council Presidency, the Paul-Ehrlich-Institut organised the meetings of important European committees and working parties of the EMA. On account of the pandemic, the meetings were held virtually. The Paul-Ehrlich-Institut used these forums to address important topics and to promote goals such as the development of strategies for the supply of medicinal products, optimisation of marketing authorisation processes and the efficiency of crisis management in Europe.

In a virtual meeting, the European Heads of Medicines Agencies (HMA) discussed in particular how to deal with the SARS-CoV-2 pandemic and its consequences. The future issues of digitalisation and the use of health data were also on the agenda.



Die EU-Ratspräsidentschaft gab uns die Möglichkeit, die zukünftige Entwicklung der europäischen Arzneimittelregulation aktiv mitzugestalten und so zu einem starken und innovativen Europa beizutragen.

The EU Council Presidency gave us the opportunity to play a part in actively shaping the future development of European medicinal product regulation and thus to contribute to a strong and innovative Europe.

Prof. Klaus Cichutek, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts
Prof. Klaus Cichutek, President of the Paul-Ehrlich-Institut.

AUSGEWÄHLTE, VOM PAUL-EHRLICH-INSTITUT KOORDINIERT TREFFEN SELECTED MEETINGS COORDINATED BY THE PAUL-EHRLICH-INSTITUT

Ausschuss für Arzneimittelsicherheit – Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) – EMA

Ausschuss für neuartige Therapien – Committee for Advanced Therapies (CAT) – EMA

Pädiatrieausschuss – Paediatric Committee (PDCO) – EMA

Leitende Arzneimittelbehörden in Europa – Heads of Medicines Agencies – HMA

Europäische Standards für Allergenprodukte

European Standards for Allergen Products



Neue Leitlinie harmonisiert die Regulation von Allergenprodukten in Europa. Die Allergie-Experten des Paul-Ehrlich-Instituts waren maßgeblich an der Erstellung beteiligt.

New guideline harmonises the regulation of allergen products in Europe. Allergy experts from the Paul-Ehrlich-Institut played a key role in its preparation.

Im Juli 2020 veröffentlichte der Zusammenschluss der europäischen Arzneimittelbehörden (Heads of Medicine Agencies, HMA) eine Leitlinie zur Regulation von Allergenprodukten. Diese ebnet den Weg zur europaweiten Harmonisierung der Zulassung und Prüfung von Test- und Therapieallergenen. Erstellt hat sie die Allergen-Arbeitsgruppe des CMDh (europäische Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und Dezentralen Verfahren – human) unter dem Vorsitz von Prof. Stefan Vieths, Vizepräsident des Paul-Ehrlich-Instituts. Federführend koordinierte Dr. Andreas Bonertz, Leiter des Fachgebiets Test- und Therapieallergene, die Erstellung – unterstützt von Prof. Vera Mahler, Leiterin der Abteilung Allergologie. Das einheitliche regulatorische Vorgehen unterstützt die Verfügbarkeit von wirksamen und sicheren Diagnostika und Therapeutika in allen europäischen Mitgliedstaaten – und verbessert somit die Behandlung von Allergikerinnen und Allergikern.

In July 2020, the association of European medicines agencies (Heads of Medicines Agencies, HMA) published a guideline on the regulation of allergen products. This paves the way for the Europe-wide harmonisation of the marketing authorisation and testing of therapy and test allergens. It was drawn up by the allergen working party of the CMDh (European Co-ordination group for Mutual recognition and Decentralised procedures – human) chaired by Prof. Stefan Vieths, Vice President of the Paul-Ehrlich-Institut. Dr Andreas Bonertz, head of the Test and Therapy Allergens section, coordinated the preparation of the guideline – supported by Prof. Vera Mahler, head of the Allergology division. The uniform regulatory procedure supports the availability of effective and safe diagnostic devices and therapeutics in all European member states – and thus improves the treatment available to allergy sufferers.

Unterschiedliche Handhabung in Europa

Allergenprodukte benötigen im Regelfall eine Zulassung. Ausgenommen sind jedoch auf Rezept hergestellte Individualrezepturen zur Behandlung seltener Allergien. Die Einordnung von Allergenprodukten in diese beiden Kategorien fällt in den EU-Staaten oftmals sehr unterschiedlich aus: In manchen Ländern wird die Ausnahme der Individualrezeptur so intensiv genutzt, dass es kaum zugelassene Produkte gibt. In Deutschland wird im Rahmen der Therapieallergene-Verordnung (TAV) für alle auf dem Markt erhältlichen Individualrezepturen zur Behandlung häufiger Allergien eine Zulassung gefordert. Die Leitlinie soll vereinheitlichen, welche regulatorische Verfahren für welche Allergenprodukte angewendet werden sollten und unter welchen Umständen Individualrezepturen zweckmäßig sind. Sie enthält eine Liste mit häufigen Allergenen, für die eine Zulassung empfohlen ist.

Different approaches in different European countries

Allergen products generally require marketing authorisation. Individual formulations prepared on prescription for the treatment of rare allergies are, however, excepted from this requirement. The classification of allergen products into these two categories is often very different in the various EU countries: in some countries the individual formulation exception is used so frequently that there are hardly any authorised products. In Germany, in accordance with the Therapy Allergen Ordinance (TAV), marketing authorisation is required for all individual formulations available on the market for the treatment of common allergies. The guideline aims to standardise which regulatory procedures should be used for which allergen products and to define the circumstances under which individual formulations are appropriate. It contains a list of common allergens for which marketing authorisation is recommended.

Die neue Leitlinie steht auf breiter europäischer Basis: Vertreterinnen und Vertreter aus zahlreichen europäischen Ländern sowie der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) waren an der Allergen-Arbeitsgruppe beteiligt. Alle EU-Mitgliedstaaten, Unternehmen, Fachgesellschaften und weiteren interessierten Parteien hatten die Möglichkeit, die Leitlinie zu kommentieren.

The new guideline rests on a broad European basis: representatives from many European countries and the European Medicines Agency (EMA) participated in the allergen working party. All EU member states, companies, professional associations and other interested parties had the opportunity to comment on the guideline.



Die Leitlinie ist wichtiger Meilenstein und effizientes Werkzeug, um die Verfügbarkeit von sicheren und wirksamen Allergenprodukten in der EU deutlich zu verbessern.

The guideline is an important milestone and an efficient tool for significantly improving the availability of safe and effective allergen products in the EU.

Prof. Stefan Vieths, Vizepräsident des Paul-Ehrlich-Instituts und Vorsitzender der Allergen-Arbeitsgruppe des CMDh

Prof. Stefan Vieths, Vice President of the Paul-Ehrlich-Institut and Chair of the Allergen Working Party of the CMDh





Regulation

Regulation

Kommunikation schafft Transparenz

Communication Creates Transparency



Impfstoffe sind ein Segen – doch müssen sie stets verfügbar sein. Das Paul-Ehrlich-Institut erkennt über ein Lieferengpass-Management Verknappungen bei Impfstoffen und steuert sie aus.

Vaccines are a blessing – but they must be available at all times. The Paul-Ehrlich-Institut uses a supply shortages management system to identify shortages in vaccines and to adjust for them.

Das Paul-Ehrlich-Institut etablierte 2015 in Zusammenarbeit mit dem Robert-Koch-Institut und den Impfstoff-Herstellern ein Lieferengpass-Managementkonzept. Ein Ergebnis ist eine Liste auf der Internetseite des Paul-Ehrlich-Instituts, die darüber informiert, welche Lieferengpässe es gibt, wie lange sie voraussichtlich dauern werden und welche möglichen Alternativen es gibt. So können Anwender, vor allem Apotheken und Arztpraxen, frühzeitig auf Engpässe reagieren. Prof. Isabelle Bekeredjian-Ding, Leiterin der Abteilung Mikrobiologie, optimiert kontinuierlich mit ihrem Team das Meldesystem, das tagesaktuell die Liefersituation der Hersteller abbildet.

„Wir haben Verantwortung übernommen, die Stakeholder an einen Tisch geholt und ein transparentes Lieferengpass-Managementsystem etabliert.“

The Paul-Ehrlich-Institut established a supply shortages management plan in collaboration with the Robert Koch-Institut and the vaccine manufacturers in 2015. As one result, the Paul-Ehrlich-Institut's website has been providing information about supply shortages, their anticipated duration, and available alternatives. This allows users, especially pharmacies and doctors' practices, to react to shortages at an early stage. Prof. Isabelle Bekeredjian-Ding, head of the Microbiology division, together with her team is continuously optimising the reporting system, which shows the manufacturers' delivery situation on a daily basis.

"We took responsibility, got stakeholders around the table and set up a transparent supply shortages management system."

Die Corona-Pandemie führte zu Lieferengpässen bei Pneumokokken- und Influenza-Impfstoffen. Insbesondere Älteren und Risikogruppen empfahl die Ständige Impfkommission (STIKO) diese Impfungen. Wie SARS-CoV-2 können Influenzaviren und Pneumokokken schwere Lungenentzündungen verursachen. Die Impfbereitschaft in der Bevölkerung stieg sprunghaft.

Für Pneumokokken-Impfstoffe stellte das Bundesministerium für Gesundheit im März 2020 einen Versorgungsmangel fest. Damit greift eine Ausnahmeermächtigung nach §79 des Arzneimittelgesetzes, die den Import fehlender Impfstoffdosen ermöglicht – so konnten Pneumokokken-Impfstoffe importiert werden.

Auch die Versorgung mit Influenza-Impfstoffen erwies sich als Herausforderung – so viele Menschen wie nie zuvor wollten sich impfen lassen. Viele Arztpraxen hatten nicht ausreichend Influenza-Impfstoffe, und die Lager des Großhandels und der Apotheken waren leer. Was genau war die Ursache? Das Paul-Ehrlich-Institut nutzte sein Meldesystem für Verbrauchermeldungen und appellierte an Arztpraxen, Apotheken und Privatpersonen, Versorgungsengpässe zu melden. Es zeigte sich schnell, ganz Deutschland litt unter einer Verknappung der Impfstoffe. Das bestätigte auch eine vom Paul-Ehrlich-Institut initiierte Ärzteumfrage. Erst nach schrittweiser Auslieferung der Bundesreserve zwischen Oktober und Dezember entspannte sich die Situation und im Lockdown vor Weihnachten sank die Nachfrage. Gleichzeitig gingen Infektionen mit Pneumokokken und Influenzaviren aufgrund des Lockdowns und anderer Schutzmaßnahmen stark zurück.

Rund 25 Millionen Dosen Influenza-Impfstoffe hat das Paul-Ehrlich-Institut 2020 für Deutschland freigegeben, rund fünf Millionen mehr als je zuvor. Es zeigte sich: Die Anzahl der Dosen war ausreichend. Doch der Ansturm auf die Impfstoffe startete in der Pandemie früh, was initial zu Verteilungsschwierigkeiten führte. Planungen, um Versorgungsengpässe in der nächsten Saison zu vermeiden, laufen bereits.

The coronavirus pandemic led to supply shortages of pneumococcal and influenza vaccines. The Standing Committee on Vaccination (STIKO) recommended these vaccinations in particular for older people and risk groups. Like SARS-CoV-2, influenza viruses and pneumococci can cause severe inflammation of the lungs. The willingness to be vaccinated increased dramatically among the general public.

In March 2020, the Federal Ministry of Health declared a supply shortage for pneumococcal vaccines. In accordance with Section 79 of the Medicinal Products Act, this led to the exceptional authorisation to import the shortfall in vaccine doses – thus, pneumococcal vaccines could be imported.

The supply of influenza vaccines also proved to be a challenge – more people than ever before wanted to be vaccinated. Many doctors' practices did not have enough influenza vaccines, and the warehouses of wholesalers and pharmacies were empty. What exactly was the cause? The Paul-Ehrlich-Institut used its reporting system for consumer reports and called on doctors' practices, pharmacies and private individuals to report any supply shortages. It quickly became apparent that the whole of Germany was suffering from a shortage of vaccines. This was confirmed by a survey of doctors initiated by the Paul-Ehrlich-Institut. The situation only eased after the federal reserve supply was gradually delivered between October and December, and demand fell in the lockdown before Christmas. At the same time, pneumococcal and influenza virus infections fell sharply on account of the lockdown and other precautionary measures.

In 2020, the Paul-Ehrlich-Institut released around 25 million doses of influenza vaccines for Germany, around five million more than ever before. It transpired that this number of doses was sufficient. The rush for the vaccines, however, started early in the pandemic, which initially led to distribution difficulties. Planning is already underway to avoid any supply shortages during the next flu season.



Die etablierten Instrumente und die 2020 implementierten gesetzlichen Vorgaben ermöglichen uns, die Versorgung besser zu überwachen und durch geeignete Maßnahmen frühzeitig Abhilfe zu schaffen.

The tools that have been set up and the legal requirements that were implemented in 2020 enable us to better monitor supply and to remedy any problems at an early stage using appropriate measures.

Prof. Dr. Isabelle Bekerédjian-Ding, Leiterin der Abteilung Mikrobiologie
Prof. Isabelle Bekerédjian-Ding, Head of the Microbiology Division

SafeVac – Beobachtungsstudie per App

SafeVac – Observational Study via App



Das Referat Arzneimittelsicherheit des Paul-Ehrlich-Instituts hat die SafeVac-App entwickelt, um Wirksamkeit und Verträglichkeit von COVID-19-Impfstoffen zeitnah und auf großer Datenbasis zu überwachen.

The Pharmacovigilance unit of the Paul-Ehrlich-Institut has developed the SafeVac app to monitor the efficacy and tolerability of COVID-19 vaccines in good time and based on a large amount of data.

Am 21.12.2020 erteilte die Europäische Kommission dem ersten COVID-19-Impfstoff eine bedingte Zulassung – sofort begann die Impfung erster Bevölkerungsgruppen auch in Deutschland. Die Zulassung weiterer COVID-19-Impfstoffe folgte Anfang 2021. Die Impfstoffe hatten zuvor in klinischen Prüfungen mit zehntausenden Menschen bewiesen, dass ihr Nutzen die Risiken bei Weitem überwiegt. Doch gerade bei neuartigen Impfstoffen, mit denen in kurzer Zeit viele Menschen geimpft werden, ist es wichtig, das Sicherheitsprofil der Impfstoffe nach der Zulassung weiter im Blick zu haben.

Um in einer prospektiven Surveillance (Überwachung) die Wirksamkeit und Verträglichkeit von COVID-19-Impfstoffen zu überwachen, hat das Paul-Ehrlich-Institut die Smartphone-App SafeVac 2.0 entwickelt. Auf dem Smartphone installiert, fragt sie Geimpfte direkt nach der jeweiligen Impfung und zu festgelegten Zeitpunkten innerhalb von vier Wochen nach ihrem gesundheitlichen Befinden. So erhält das Referat Pharmakovigilanz I zeitnah

On 21 December 2020, the European Commission issued a conditional marketing authorisation for the first COVID-19 vaccine and the vaccination of the initial population groups began immediately, including in Germany. Further COVID-19 vaccines were authorised in early 2021. Prior to that, the vaccines had undergone clinical trials involving tens of thousands of people, which had proven that their benefits far outweigh the risks. It is, however, important to continue to monitor the safety profile of the vaccines after marketing authorisation, especially in the case of novel vaccines, which will be used to vaccinate a large number of people in a short time.

In order to monitor the efficacy and tolerability of COVID-19 vaccines in the context of prospective surveillance, the Paul-Ehrlich-Institut has developed the SafeVac 2.0 smartphone app. Once installed on a smartphone, it asks the vaccinated person about their health – immediately after the relevant vaccination and at specified times within the next four weeks. In this way, the

und in großer Breite quantitative Erkenntnisse zur Wirksamkeit und Verträglichkeit der COVID-19-Impfstoffe. Sechs und zwölf Monaten nach der letzten Impfung erfolgt eine erneute Abfrage zum aktuellen Gesundheitszustand und ob Teilnehmende trotz Impfung an COVID-19 erkrankt sind.

Teilnahme ausdrücklich erwünscht

Je mehr geimpfte Personen teilnehmen und Informationen übermitteln, desto besser lässt sich die Verträglichkeit der Impfstoffe beurteilen. Teilnehmen können Geimpfte ab 18 Jahren und die Impfung darf nicht länger als 48 Stunden zurückliegen. Handelsnamen und Chargennummer des Impfstoffes, die im Impfpass hinterlegt sind, muss der Teilnehmende in die App eintragen – und schon kann die Befragung starten.

Der Datenschutz liegt dem Paul-Ehrlich-Institut am Herzen: Die Daten werden verschlüsselt auf dem Smartphone gespeichert und anonymisiert übermittelt. Zu keiner Zeit kann die Identität und die Mobilfunknummer nachverfolgt werden. Die Teilnahme ist freiwillig und kann jederzeit beendet werden.

Betroffene können Verdachtsfälle auf eine Impfkomplication auch direkt über das Nebenwirkungsportal www.nebenwirkungen.bund.de melden.

Pharmacovigilance I unit obtains wide-ranging quantitative information on the efficacy and tolerability of the COVID-19 vaccines. Six and twelve months after the final vaccination, participants are asked again about their current state of health and whether they have contracted COVID-19 in spite of being vaccinated.

Participation expressly desired

The more vaccinated people who participate and provide information, the better the assessment of the tolerability of the vaccines will be. Participation is open to persons aged 18 and over who have been vaccinated in the preceding 48 hours. Participants must enter the trade name and batch number of the vaccine, which appear on their vaccination certificate, in the app – and then the survey can start.

Data protection is very important to the Paul-Ehrlich-Institut: the data is stored on the smartphone in encrypted form and transmitted with a random number. At no time is it possible to trace the participant's identity or mobile phone number. Participation is voluntary and can be terminated at any time.

Vaccinated persons can also report suspected vaccine complications directly via the side effects portal.



Mit der SafeVac-App nutzen wir eine zeitgemäße Technologie, um das Sicherheitsprofil zeitnah zu überwachen und weitere Erkenntnisse zur Wirksamkeit zu gewinnen.

With the SafeVac app, we are using today's technology to monitor the vaccines' safety profile in good time and gain additional information on their efficacy.

Dr. Dirk Mentzer, Leiter des Referats Arzneimittelsicherheit I
Dr Dirk Mentzer, Head of the Pharmacovigilance I Unit

FÖRDERUNG / FUNDING

Bundesministerium für Gesundheit (BMG) Federal Ministry of Health (BMG)

DOWNLOAD SAFEVAC 2.0



Google Play Store



Apple App Store

Upgrade für Hochrisiko-Tests

Upgrade for High-Risk Tests



Mai 2022 tritt die neue europäische In-vitro-Diagnostika-Verordnung in Kraft. Das Paul-Ehrlich-Institut fasst anstehende Veränderungen zusammen – und bewirbt sich als Referenzlabor der EU.

The new European Regulation on in vitro diagnostic devices comes into force in May 2022. The Paul-Ehrlich-Institut has summarised the upcoming changes – and is applying to become an EU reference laboratory.

Infektionserreger haben im Blut zur Transfusion und in Arzneimitteln aus Blut nichts zu suchen. Deshalb wird der wertvolle Rohstoff mit In-vitro-Diagnostika (IVD) auf Erreger wie HIV oder Hepatitis B und C getestet. Diese Screeningtests, die als Hochrisiko-IVD klassifiziert sind, werden von spezialisierten Laboren geprüft, bevor sie von Benannten Stellen eine europäische CE-Zertifizierung erhalten. Das IVD-Labor im Paul-Ehrlich-Institut bewertet Hochrisiko-IVD vor deren Zertifizierung durch Benannte Stellen und prüft neu produzierte Chargen der Tests.

Die IVD-Richtlinie 98/79/EG regelte bisher das Zertifizierungsverfahren für Hochrisiko-IVD. Doch es zeigte Schwachstellen: Die Prüfungsanforderungen in den verschiedenen Laboren und Ländern konnten sehr unterschiedlich sein. Deshalb löste im April 2017 die europäische Verordnung (EU) 2017/746 die Richtlinie ab – und tritt nach fünfjähriger Übergangsfrist im Mai 2022 in Kraft. Dieser Übergang muss strukturiert erfolgen und erfordert die Umstellung von Prozessen und Verfahren bei allen Akteuren.

Blood for transfusion and medicinal products made from blood must be free of infectious agents. This valuable raw material is therefore tested for pathogens such as HIV or hepatitis B and C using in vitro diagnostic devices (IVDs). These screening tests, which are classified as high-risk IVDs, are tested by specialised laboratories before receiving European CE certification from Notified Bodies. The IVD laboratory at the Paul-Ehrlich-Institut evaluates high-risk IVDs before they are certified by Notified Bodies and checks newly produced batches of tests.

Previously, the certification procedures for high-risk IVDs were based on the IVD Directive 98/79/EC. This, however, had certain weak points: the testing requirements could differ greatly in the various laboratories and countries. For this reason, in April 2017 the Directive was superseded by Regulation (EU) 2017/746 – which comes into force in May 2022 after a five-year transitional period. This transition must be carried out in a structured manner and requires all actors to switch over their processes and procedures.

Eine Übersichtsarbeit von Expertinnen und Experten des Paul-Ehrlich-Instituts gibt Orientierung in diesem Change-Prozess. Gemeinsam mit der Leiterin des IVD-Präqualifizierungsteams bei der Weltgesundheitsorganisation (WHO) fassten sie die wichtigsten Veränderungen für Testung und Marktzulassung der IVD nach der neuen Verordnung zusammen. Zudem stellen sie die Hauptelemente der Verordnung der WHO-Präqualifizierung gegenüber – die Sicherheit von Blutprodukten ist ein weltweites Anliegen.

Angepasste Risikogruppen

Die neue Verordnung teilt In-vitro-Diagnostika in die vier Risikoklassen A-D ein. In die Klasse D gehören dann auch alle COVID-19-Tests – das Coronavirus SARS-CoV-2 zählt nach der neuen IVD-Verordnung zur Hochrisikogruppe. Ausgewählte EU-Referenzlabore werden zukünftig IVD der höchsten Risikoklasse testen. Die Benannten Stellen müssen die Ergebnisse des Referenzlabors bei ihrer Entscheidung zur CE-Kennzeichnung berücksichtigen.

Das Paul-Ehrlich-Institut verfügt über jahrzehntelange Erfahrung bei der Bewertung von IVD und bereitet sich auf die Bewerbung als eines der EU-Referenzlabore vor. Die Chancen stehen gut.

A review article by experts from the Paul-Ehrlich-Institut provides a guide to this change process. Together with the head of the IVD prequalification team at the World Health Organization (WHO), they have summarised the most important changes to the testing and marketing authorisation of IVDs in accordance with the new Regulation. In addition, they contrast the main elements of the Regulation with those of the WHO prequalification – the safety of blood products is a global concern.

Modified risk groups

The new Regulation divides in vitro diagnostic devices into four risk classes A-D. Class D also includes all COVID-19 tests – according to the new IVD Regulation the SARS-CoV-2 coronavirus belongs to the high-risk group. In future, selected EU reference laboratories will test IVDs in the highest risk class. The Notified Bodies must take the reference laboratory's results into account when making their decision on CE marking.

The Paul-Ehrlich-Institut has decades of experience in the evaluation of IVDs and is preparing its application to become one of the EU reference laboratories. Its chances are good.



Die Übersichtsarbeit bietet Hilfestellung für einen möglichst streibungslosen Übergang zur neuen Verordnung und stellt sie in einen internationalen Zusammenhang. Unsere internationale Zusammenarbeit qualifiziert uns weiter für unsere Bewerbung als Referenzlabor.

The review article provides assistance for the smoothest possible transition to the new Regulation and places it in an international context. Our international collaboration further qualifies us for our application to become a reference laboratory.

PD Dr. Micha Nübling, Leiter der Abteilung Grundsatzfragen, Koordination
Dr Micha Nübling, Head of the Major Policy Issues, Coordination Division

LITERATUR / LITERATURE

Mbunkah HA, Reinhardt J, Kafere C, Scheiblaue H, Prat I, Nübling CM (2020): In vitro diagnostics for screening the blood supply: the new European regulation for IVD and the WHO IVD prequalification programme. Vox Sang Sep 28, 116(1):3-12.

Sichere Tests für hochgefährliche Viren

Safe Tests for Highly Dangerous Viruses



Das Prüflabor für In-vitro-Diagnostika am Paul-Ehrlich-Institut steht für die Sicherheit von Hoch-Risiko-Diagnostika und übernimmt Verantwortung für SARS-CoV-2-Tests.

The in vitro diagnostics Testing Laboratory at the Paul-Ehrlich-Institut (PEI-IVD) ensures the safety of high-risk diagnostic devices and has taken over responsibility for SARS-CoV-2 tests.

Das Prüflabor für In-vitro-Diagnostika (PEI-IVD) prüft seit mehr als 20 Jahren erfolgreich Tests auf Hochrisiko-Erreger wie HIV, Hepatitis B, C und D für die EU-weite CE-Zertifizierung durch Benannte Stellen. Dieses Verfahren schreibt eine IVD-Richtlinie vor, deren Schwachstelle in der Pandemie schmerzhaft sichtbar wurde: Tests zum Nachweis des neuen Coronavirus SARS-CoV-2 waren nicht als Hochrisiko-IVD klassifiziert. Entsprechend konnten Hersteller die dringend benötigten Tests in Eigenregie zertifizieren. Eine unbefriedigende Situation, denn unabhängige Prüfungen, welche die Qualität der Tests gewährleisten, fehlen weitgehend.

PEI-IVD springt in die Bresche

Das Paul-Ehrlich-Institut übernahm gemeinsam mit dem Robert Koch-Institut die Aufgabe, eine verlässliche Datengrundlage für die Auswahl geeigneter professioneller Antigentests zu schaffen. Seit September 2020 evaluiert PEI-IVD in einer standardisierten Studie gemäß Coronavirus-Test-Verordnung (TestV) SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltests. Diese Tests sind wichtig, um akut infizierte

For more than 20 years, the testing laboratory for in vitro diagnostics (IVDs) has been successfully evaluating tests for high-risk pathogens such as HIV, hepatitis B, C and D for EU-wide CE certification by Notified Bodies. This procedure is laid down in an IVD Directive, but during the pandemic a weak point in this Directive became painfully apparent: tests for the detection of the new SARS-CoV-2 coronavirus were not classified as high-risk IVDs. As a result, manufacturers were able to certify the urgently needed tests on their own initiative. This was an unsatisfactory situation, because in general there are no independent testing methods that guarantee the quality of the tests.

PEI-IVD steps into the breach

The Paul-Ehrlich-Institut, together with the Robert Koch-Institut, assumed the task of creating a reliable basis of data for the selection of suitable professional antigen tests. Since September 2020, PEI-IVD has evaluated SARS-CoV-2 rapid antigen tests in a standardised study in accordance with the German Coronavirus

Personen mit hoher Viruslast zu identifizieren, die den Erreger sonst unwissentlich verbreiten könnten. Zudem evaluiert PEI-IVD Antikörper-Tests zum Nachweis einer durchgemachten COVID-19-Erkrankung.

Tests müssen standardisiert sein. Dafür braucht man weltweit anerkannte Referenzmaterialien. PEI-IVD beteiligte sich an der Entwicklung eines internationalen WHO-Standards, etabliert im Dezember 2020, sowie eines Referenzpanels für Anti-SARS-CoV-2-Antikörper. Zusätzlich entwickelt das Team um Dr. Heinrich Scheiblauber, Leiter des IVD-Prüflabor ein eigenes Referenzpanel für SARS-CoV-2-Antikörpertests, das den Antikörperbereich von hoch bis niedrig positiv abdeckt, um die Sensitivität der diagnostischen Antikörper-Tests im Routineeinsatz kontrollieren zu können

Ab Mai 2022 gilt die neue IVD-Verordnung (2017/746). Dann zählen auch SARS-CoV-2-Tests zu den Hochrisiko-IVD. Das Paul-Ehrlich-Institut hat bereits harmonisierte technische Spezifikationen für die EU definiert, die sicherstellen, dass Hochrisiko-IVD dem Stand der Technik entsprechen. Neu ist auch, dass zukünftig Europäische Referenzlabore diese IVD auf Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit prüfen müssen. Das Paul-Ehrlich-Institut bewirbt sich um die Anerkennung als europäisches Referenzlabor.

Test Ordinance (TestV). These tests are important for identifying acutely infected persons with a high viral load who might otherwise unknowingly spread the pathogen. In addition, PEI-IVD evaluates antibody tests for the detection of a past illness with COVID-19.

Tests must be standardised. For this purpose, globally recognised reference materials are required. PEI-IVD was involved in the development of an international WHO standard, established in December 2020, as well as a reference panel for anti-SARS-CoV-2 antibodies. The team led by Dr Heinrich Scheiblauber, head of the IVD testing laboratory, is developing also its own reference panel for SARS-CoV-2 antibody tests, which covers the antibody range from high to low positive, in order to be able to check the sensitivity of diagnostic antibody tests in routine use.

The new IVD Regulation (2017/746) will enter into force in May 2022. At that point, SARS-CoV-2 tests will also be categorised as high-risk IVDs. The Paul-Ehrlich-Institut has already defined harmonised technical specifications for the EU which ensure that high-risk IVDs correspond to the current state of the art. Another new aspect is that in future these IVDs will have to be tested for quality, efficacy and safety by European reference laboratories. The Paul-Ehrlich-Institut is applying to be recognised as a European reference laboratory.



Als etabliertes Prüflabor für Hochrisiko-IVD evaluieren wir dringend benötigte SARS-CoV-2-Tests und veröffentlichen eine Positivliste. Damit ist es möglich, auch unabhängig geprüfte Tests zu verwenden.

As an established testing laboratory for high-risk IVDs, we evaluate urgently required SARS-CoV-2 tests and publish a positive list. This also makes it possible to use tests that have been tested independently.

Dr. Heinrich Scheiblauber, Leiter des Prüflabors für In-vitro-Diagnostik (PEI-IVD)
Dr Heinrich Scheiblauber, Head of the in Vitro Diagnostics Testing Laboratory (PEI-IVD)

AUSGEWÄHLTE AKTIVITÄTEN / SELECTED ACTIVITIES

Dr. Heinrich Scheiblauber, IVD Working Group – EC

COVID-19: Plasma von Genesenen

COVID-19: Plasma from Recovered Patients



Plasma von Rekonvaleszenten könnte COVID-19-Erkrankten helfen. Doch die Wirksamkeit dieser Therapie können nur kontrollierte klinische Prüfungen belegen. Dafür setzt sich das Paul-Ehrlich-Institut ein.

Convalescent plasma might help those suffering from COVID-19. The efficacy of this therapy can, however, only be proven by controlled clinical trials. The Paul-Ehrlich-Institut is committed to this.

Im März 2020 befand sich Deutschland im Lockdown. In Norditalien schoss die Zahl der SARS-CoV-2-Infizierten und damit auch der Todesfälle in die Höhe. Unter Hochdruck wurde nach Therapiemöglichkeiten für COVID-19-Erkrankte gesucht.

Eine mögliche Therapie bei Infektionskrankheiten ist Rekonvaleszentenplasma – Plasma von Personen, die erfolgreich genesen sind. In ihrem Blutplasma befinden sich u.a. Antikörper, die den Erreger gezielt bekämpfen. Die erkrankte Person bekommt das Plasma infundiert und wird passiv immunisiert. Mit dieser Therapie gibt es bereits – durchaus widersprüchliche – Erfahrungen bei anderen Infektionskrankheiten wie Polio und Masern. Schon bald wurde Rekonvaleszentenplasma zur Behandlung von COVID-19 weltweit erprobt und von ersten Behandlungserfolgen berichtet.

Rekonvaleszentenplasma gilt als Arzneimittel. Ohne Zulassung darf es darf in Notfallsituationen in einem individuellen Heilver such angewendet werden. Strukturierte Daten, wie sie in einer

In March 2020, Germany was in lockdown. In northern Italy, the number of people infected with SARS-CoV-2, and thus the number of deaths, skyrocketed. Scientists searched urgently for options for treating COVID-19 patients.

One possible treatment for infectious diseases is convalescent plasma – i.e. plasma from people who have successfully recovered from the disease. Their blood plasma contains antibodies that combat the pathogen in a targeted manner. The plasma is infused into the patient, who is passively immunised. This therapy has already been used for other infectious diseases, such as polio and measles, with somewhat contradictory results. Convalescent plasma was soon trialled worldwide for the treatment of COVID-19 and initial successes were reported.

Convalescent plasma is considered to be a medicinal product. Without marketing authorisation, it may only be used in emergency situations in individual cases. This does not produce the

klinischen Prüfung erhoben werden, ergeben sich dadurch nicht. Diese sind jedoch Voraussetzung, um ein Arzneimittel wissenschaftlich zu bewerten und in die Zulassung zu überführen. Denn nur so steht am Ende ein Arzneimittel mit geprüfter Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit für alle Erkrankten zur Verfügung.

Ohne strukturierte Prüfung eines Arzneimittels bleibt jede Erfolgsgeschichte eine individuelle Erzählung.

Bereits im März 2020 forderte das Paul-Ehrlich-Institut in einer Stellungnahme, die Behandlungen von COVID-19-Erkrankten mit Rekonvaleszentenplasma in klinische Prüfungen zu überführen. Die erste klinische Prüfung genehmigte das Paul-Ehrlich-Institut Anfang April, bis Ende 2020 waren es sieben.

Die Forderung nach einer strukturierten Zulassung erwies sich als richtig, denn viele Kriterien müssen berücksichtigt werden. In welcher Konzentration müssen neutralisierende Antikörper vorliegen, um eine Infektion der Zellen mit dem SARS-CoV-2-Virus zu verhindern können und den Körper effektiv bei der Bekämpfung von COVID-19 zu unterstützen? In welcher Phase der Erkrankung ist die Gabe von Rekonvaleszentenplasma am wirksamsten? Diese Parameter müssen in klinischen Prüfungen erforscht und definiert werden. Zum Beispiel wird das Plasma vor Gabe auf Art und Konzentration der Antikörper geprüft sowie das optimale Dosierungsschema ermittelt.

type of structured data that is collected in a clinical trial. This data is, however, a prerequisite for a scientific evaluation of this therapeutic concept and its transition to marketing authorisation for medicinal products of tested quality, efficacy and safety, which can ultimately be made available for all patients.

Without the structured testing of a medicinal product, every success story is just an individual narrative.

As early as March 2020, the Paul-Ehrlich-Institut called for the treatment of COVID-19 patients with convalescent plasma to be subjected to clinical trials. The Paul-Ehrlich-Institut approved the first clinical trial with convalescent plasma in early April; by the end of 2020, seven further clinical trials had been approved.

For a marketing authorisation, the investigation of many criteria needs to be taken into account. What minimum concentration of neutralising antibodies that prevent the cells from becoming infected with the SARS-CoV-2 virus is required to support the body effectively in fighting COVID-19? At what stage of the disease is the administration of convalescent plasma most effective? These parameters must be explored and defined in clinical trials. For example, plasma is tested for the type and concentration of antibodies prior to administration, and the optimal dosing regimen is determined.



Erkrankte haben ein Recht auf geprüfte, wirksame Therapien. In kürzester Zeit konnten wir klinische Prüfungen mit Rekonvaleszentenplasma ermöglichen und die erforderlichen regulatorischen Anforderungen definieren.

Patients have a right to receive tested, effective treatments. In a very short time, we were able to make clinical trials of convalescent plasma possible and to define the necessary regulatory requirements.

Dr. Anneliese Hilger, Leiterin der Abteilung Hämatologie, Transfusionsmedizin
Dr Anneliese Hilger, Head of the Haematology / Transfusion Medicine division

Blutsicherheit weiter erhöht

Blood Safety Increased Further



Blut und Blutprodukte sind in Deutschland sichere Arzneimittel. Expertinnen und Experten des Paul-Ehrlich-Instituts sorgen dafür, dass dies trotz bekannter und neu auftretender Erreger auch so bleibt.

In Germany, blood and blood products are safe medicinal products. Experts from the Paul-Ehrlich-Institut make sure that that continues to be the case, in spite of known and emerging pathogens.

Blut ist essenzieller Rohstoff für die Herstellung von Arzneimitteln. Eine sorgfältige Auswahl der spendenden Personen durch standardisierte Befragungen, eine körperliche Untersuchung sowie die Testung der Spenden auf ausgewählte Erreger beugen der Übertragung pathogener Erreger durch Blutkomponenten vor.

In den Jahren 2019/20 haben drei Viren besondere Aufmerksamkeit erfordert: das West-Nil-Virus (WNV), das Hepatitis-E-Virus (HEV) sowie das Coronavirus SARS-CoV-2.

2019 infizierten sich die ersten Menschen in Deutschland mit dem WNV. Somit reichte es nicht mehr aus, Reisende nach ihrer Rückkehr aus Risikogebieten von der Blutspende zurückzustellen. Daneben nahm auch die Zahl der HEV-Infektionen kontinuierlich zu. Die Herausforderung: Bei Spendern, die HEV-infiziert sind, aber keine Symptome zeigen, besteht die Gefahr einer Übertragung durch Blutkomponenten.

Blood is an essential raw material for the manufacture of medicinal products. A careful selection of donors by means of standardised questionnaires, physical examinations and the testing of donations for selected pathogens prevent the transmission of pathogens via blood components.

In 2019/20, three viruses required special attention: the West Nile virus (WNV), the hepatitis E virus (HEV) and the SARS-CoV-2 coronavirus.

In 2019, the first people in Germany became infected with WNV. It was therefore no longer enough to defer donations of blood from people returning from risk areas. In addition, the number of HEV infections was rising continuously. The challenge: with donors who are infected with HEV but do not have any symptoms, there is the risk of transmission via blood components.

Das Referat Pharmakovigilanz II (Blutsicherheit) löste in beiden Fällen Stufenplanverfahren aus, die zu risikominimierenden Maßnahmen führten:

- West-Nil-Virus: Die Testung oder Rückstellung von Rückkehrenden aus Risikogebieten ist seit Juni 2020 verbindlich vorgeschrieben.
- Hepatitis E: Seit Januar 2020 ist die Testung von Blutkomponenten zur Transfusion sowie Stammzellpräparaten verbindlich vorgeschrieben, seit 2021 auch für gefrorene Frischplasmen.

Anfang 2020 betrat das Coronavirus SARS-CoV-2 die Weltbühne. Sofort stellte sich die Frage, ob das Virus durch Blutprodukte übertragen werden könnte. Die Referate Pharmakovigilanz I und II reagierten unmittelbar mit einer Studie, die sie gemeinsam mit drei virologischen Instituten erstellten. Die Auswertung der Labordaten zeigte: Bei Personen ohne oder mit wenig ausgeprägten Symptomen wurde kein SARS-CoV-2-Genom in Blutproben gefunden. Nur bei schwer Erkrankten war dies der Fall. Doch Spendende mit Erkrankungssymptomen werden in Deutschland ohnehin zurückgestellt. Daher war kein Risiko einer Übertragung von SARS-CoV-2 durch Blut zu erkennen. Und Blutspenden sind in Zeiten der Pandemie besonders wichtig, um die Versorgung mit den oft lebensrettenden Blutkomponenten zu gewährleisten.

In both cases, the Pharmacovigilance II (Blood Safety) unit initiated graduated plan procedures, which led to risk-minimising measures:

- West Nile virus: testing or deferral of blood donations from people returning from risk areas has been mandatory since June 2020.
- Hepatitis E: the testing of blood components for transfusion and stem cell preparations has been mandatory since January 2020; with effect from 2021 this is also the case for frozen fresh plasma.

In early 2020, the SARS-CoV-2 coronavirus burst upon the world stage. The question immediately arose as to whether the virus could be transmitted via blood products. The Pharmacovigilance I and II units responded immediately with a study carried out in conjunction with three virological institutes. The evaluation of the laboratory data showed that the SARS-CoV-2 genome could not be found in blood samples from people with few or no symptoms. This was only the case with people who were seriously ill. In any case, donors with symptoms of disease are deferred from giving blood in Germany. No risk of transmission of SARS-CoV-2 via blood could therefore be identified. Blood donations are especially important in times of pandemic, in order to guarantee the supply of these often life-saving blood components.



Voraussetzung für ein hohes Sicherheitsniveau ist die kontinuierliche Beobachtung und Bewertung potentiell neuer Risiken für die Blutsicherheit, um zeitnah notwendige Maßnahmen ergreifen zu können.

A requirement for a high level of safety is the continual monitoring and assessment of potential new risks to blood safety, so that the necessary measures can be taken in good time.

Prof. Markus Funk, Leiter des Referats Pharmakovigilanz II (Blutsicherheit)
Prof. Markus Funk, Head of the Pharmacovigilance II (Blood Safety) Unit

PUBLIKATIONEN / LITERATURE

Corman VM, Rabenau HF, Adams O, Oberle D, Funk MB, Keller-Stanislawski B, Timm J, Drosten C, Ciesek S (2020): SARS-CoV-2 asymptomatic and symptomatic patients and risk for transfusion transmission. *Transfusion* 60: 1119-1122.

Funk MB, Heiden M, Müller S, et al (2020): Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2018: Auswertung der Meldungen von Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG.

FÖRDERUNG / FUNDING

Bundesministerium für Gesundheit – SARS-CoV-2

Datenerfassung zur Therapieoptimierung

Data Collection for Optimising Treatments



2019 ging das neu aufgestellte Deutsche Hämophileregister (DHR) am Paul-Ehrlich-Institut online. Es sammelt wichtige Daten für die Behandlung von Blutgerinnungsstörungen und die Bewertung innovativer Arzneimittel.

In 2019 the new German Haemophilia Registry (DHR) at the Paul-Ehrlich-Institut went online. It collects important data for the treatment of blood coagulation disorders and the evaluation of innovative medicinal products.

Digitale Technologien wie Online-Datenbanken ermöglichen strukturiertes Data-Mining – das gezielte Auswerten von Datenmaterial – für das Gesundheitswesen. Insbesondere bei seltenen Erkrankungen werden Daten von Betroffenen und Ärztinnen und Ärzten dringend benötigt.

Das Deutsche Hämophileregister (DHR) erfasst seit zehn Jahren therapierelevante Daten von Patientinnen und Patienten mit Hämostasesstörungen (Blutgerinnungsstörungen) wie Hämophilie A und B. Seit dem 1. August 2019 ist das Register im § 21a Transfusionsgesetz als gesetzliche Aufgabe festgeschrieben – mit der Geschäftsstelle am Paul-Ehrlich-Institut.

Zeitgleich startete das DHR in einer neuen Version. Expertinnen und Experten der Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin haben die Datenbank für aktuelle Herausforderungen weiter-

Digital technologies such as online databases facilitate structured data mining – the targeted evaluation of data – for the healthcare sector. Particularly in the case of rare diseases, data from patients and doctors is required urgently.

For ten years, the German Haemophilia Registry (DHR) has been collecting therapy-relevant data from patients with haemostasis (blood coagulation) disorders, such as haemophilia A and B. With effect from 1 August 2019, the Registry has been given a statutory basis in accordance with Section 21a of the German Transfusion Act – with its office at the Paul-Ehrlich-Institut.

At the same time, a new version of the DHR was launched. Experts from the Haematology / Transfusion Medicine division have refined the database to enable it to meet the current challenges. As a result, not only can supply be monitored, but the develop-

entwickelt. So kann nicht nur die Versorgung überwacht, sondern auch die Entwicklung neuer Therapien begleitet und Daten zur Erforschung seltener Erkrankungen erfasst werden.

Innovative Arzneimittel auf dem Weg

Hämophilie A und B sind seltene erbliche Blutgerinnungsstörungen. Standardtherapie war lange Zeit die regelmäßige intravenöse Gabe der fehlenden Blutgerinnungsfaktoren. Neue Therapieansätze haben eine effektivere Behandlung und mehr Lebensqualität für die Betroffenen zum Ziel. Zu diesen Therapien gehören modifizierte Blutgerinnungsfaktoren mit längerer Halbwertszeit, Antikörper-Therapien und Gentherapeutika. Mehrere vielversprechende Arzneimittel haben bereits eine Marktzulassung erhalten – oder sind auf dem Weg.

Das DHR ist ein wichtiger Knotenpunkt im Netzwerk der europäischen Hämophilie-register.

Nach der Zulassung von Arzneimitteln zur Behandlung seltener Erkrankungen müssen weiterhin Daten gesammelt werden, um diese innovativen Arzneimittel wissenschaftlich und regulatorisch begleiten und bewerten zu können. Das neue DHR liefert dafür wichtige Informationen und ermöglicht auch die Zusammenarbeit mit anderen europäischen Hämophilieregistern – denn durch die Analyse zusammengeführter Datensätze lassen sich wichtige Erkenntnisse für Therapieoptimierung und Versorgungslage gewinnen.

ment of new treatments can also be supported and data can be collected for research into rare diseases.

Innovative medicinal products on the way

Haemophilia A and B are rare congenital blood coagulation disorders. For a long time, the standard treatment was regular intravenous administration of the missing coagulation factors. New therapeutic approaches aim at a more effective treatment and a better quality of life for haemophiliacs. These treatments include modified coagulation factors with longer half-lives, antibody therapies and gene therapies. Several promising medicinal products have already been authorised – or are on the way to receiving marketing authorisation.

The DHR is an important node in the network of European hemophilia registries.

After medicinal products have been authorised for the treatment of rare diseases, data must continue to be collected to ensure that these innovative medicinal products can be monitored and evaluated from both a scientific and a regulatory perspective. The new DHR supplies important information for this purpose and also makes cooperation possible with other European haemophilia registries – as an analysis of merged data sets can produce important findings for optimising treatments and the supply situation.



Wir haben ein bewährtes Register zukunfts-fähig aufgestellt. Damit können wir regulatorischen Herausforderungen innovativer Arzneimittel zur Behandlung seltener Blutgerinnungsstörungen begegnen.

We have set up a proven, future-oriented registry. It will enable us to meet the regulatory challenges of innovative medicinal products for the treatment of rare coagulation disorders.

Dr. Christine Keipert, Leiterin der Geschäftsstelle des Deutschen Hämophilieregisters (DHR)

Dr Christine Keipert, Head of the Office of the German Haemophilia Registry (DHR)

Alternative Tests für den Tierschutz

Alternative Tests for Animal Welfare



Forschende des Paul-Ehrlich-Instituts etablieren neue Methoden der Pyrogentestung im Europäischen Arzneibuch – und bieten damit eine Alternative zu Tierversuchen mit Kaninchen und Pfeilschwanzkrebsen.

Researchers at the Paul-Ehrlich-Institut establish new methods of pyrogen testing in the European Pharmacopoeia – and thus offer an alternative to animal testing with rabbits and horseshoe crabs.

Für die Qualitätskontrolle von Arzneimitteln schreibt das Europäische Arzneibuch (Pharmakopöe) unter anderem auch Tierversuche vor. Das Paul-Ehrlich-Institut forscht seit Jahren an der Entwicklung alternativer Testmethoden. Nun ist dem Team um Dr. Ingo Spreitzer vom Fachgebiet Mikrobiologische Sicherheit der Abteilung Mikrobiologie ein weiterer Durchbruch gelungen. Im Januar 2021 trat eine Überarbeitung der Pharmakopöe in Kraft, die eine Pyrogentestung gänzlich ohne Tiere ermöglicht.

Pyrogene sind Verunreinigungen, die nach einer Injektion Fieber und schockähnliche Zustände verursachen. Auslöser sind insbesondere Lipopolysaccharide (Endotoxine), die in der Membran von gramnegativen Bakterien wie *E. coli* enthalten sind. Um Pyrogene auszuschließen, gibt es zwei traditionelle Prüfverfahren: den Kaninchen-Pyrogentest (RPT) und den LAL-Test (Limulus-Amoebocyten-Lysat-Test).

Für den RPT wurden in Deutschland von 2014–17 jährlich mehr als 6.000 Kaninchen benötigt. Entwickeln die Tiere Fieber, weist

As well as other types of test, the European Pharmacopoeia also prescribes animal testing for the quality control of medicinal products. For many years, the Paul-Ehrlich-Institut has been conducting research into the development of alternative test methods. A team led by Dr Ingo Spreitzer from the Microbiological Safety section of the Microbiology division has now achieved another breakthrough. In January 2021, a revision of the Pharmacopoeia came into force which makes pyrogen testing possible entirely without animals.

Pyrogens are impurities that cause fever and shock-like conditions after an injection. In particular, the triggers are lipopolysaccharides (endotoxins) that are contained in the membrane of gram-negative bacteria such as *E. coli*. There are two traditional test methods for ruling out pyrogens: the Rabbit Pyrogen Test (RPT) and the LAL (Limulus Amoebocyte Lysate) test.

From 2014 to 2017, more than 6,000 rabbits a year were required in Germany for the RPT. If the rabbits develop a fever, this immune

diese Immunantwort auf Pyrogene hin. Das Paul-Ehrlich-Institut war an der Entwicklung des Monozyten-Aktivierungstestes (MAT) als Alternative zum RPT beteiligt, und setzt ihn seit der Akkreditierung 2014 zur staatlichen Chargenprüfung ein. Er basiert auf menschlichen Blutzellen, seine Ergebnisse sind daher optimal auf den Menschen übertragbar. 2010 wurde der In-vitro-Test mit PEI-Beteiligung in die Pharmakopöe als Hauptkapitel (General Chapter) aufgenommen und bietet seitdem eine Alternative zum Kaninchentest.

Endotoxine lassen sich mit Blutkomponenten des Pfeilschwanzkrebses, *Limulus polyphemus*, nachweisen und auch quantifizieren. Das in den Blutzellen (Amöbozyten) des Pfeilschwanzkrebses enthaltene Protein Faktor C (FC) reagiert auf Endotoxine, indem es die Bakterien bindet. Um dieses Protein zu gewinnen, wird der bedrohten Spezies, die bereits vor 150 Millionen Jahren auf dem Meeresboden lebte, Blut entnommen. Danach werden die lebenden Fossilien zurück ins Meer gebracht – doch geschätzte 8-15 Prozent der Tiere sterben. Entnahme und Bestand werden streng überwacht, aber den weltweit steigenden Bedarf an LAL-Reagenzien können die Krebse nicht dauerhaft decken.

Seit Januar 2021 gibt es eine Alternative: Einen in die Pharmakopöe aufgenommenen rekombinant hergestellten rFC-Test, dessen Umsetzung Dr. Spreitzer über Jahre aktiv vorangetrieben hat.

response indicates the presence of pyrogens. The Paul-Ehrlich-Institut was involved in the development of the Monocyte Activation Test (MAT) as an alternative to the RPT, and has been using it for official batch testing since its accreditation in 2014. It is based on human blood cells, so its results are predictive for the patients. In 2010, with the involvement of the PEI, the in vitro test was included in the Pharmacopoeia as a General Chapter and has since provided an alternative to testing on rabbits.

Endotoxins can be detected and also quantified with blood components from the horseshoe crab, *Limulus polyphemus*. The protein factor C (FC) contained in the blood cells (amoebocytes) of the horseshoe crab reacts to endotoxins by binding the bacteria. To obtain the protein, blood is taken from this endangered species, which was living on the seabed as long as 150 million years ago. These living fossils are then returned to the sea – but an estimated 8-15 percent of the animals die. The blood withdrawal from the crabs and their numbers are strictly monitored, but they cannot permanently meet the world's increasing demand for LAL reagents.

An alternative has been implemented in January 2021 as a new General Chapter in the Pharmacopoeia: rFC tests produced by recombinant methods Dr Spreitzer has actively been promoting its implementation for several years.



Die In-vitro-Tests MAT und rFC sind als Alternative zum Tierversuch im Europäischen Arzneibuch festgeschrieben. Jetzt gilt es, die Monographien der einzelnen Arzneimittel anzupassen. Für den FSME-Impfstoff ist uns das bereits gelungen.

The in vitro MAT and rFC tests are included in the European Pharmacopoeia as an alternative to animal testing. It is now a question of adapting the monographs of the individual medicinal products. We have already succeeded in doing that for the TBE vaccine.

Dr. Ingo Spreitzer, stellvertretender Leiter des Fachgebiets Mikrobiologische Sicherheit
Dr Ingo Spreitzer, Deputy Head of the Microbiological Safety Section

GREMIEN / COMMITTEES

Dr. Ingo Spreitzer, European Pharmacopoeia: Working Party BET Bacterial endotoxins test (Chair) - EDQM

LITERATUR / LITERATURE

Bolden J, Knutsen C, Levin J, Milne C, Morris T, Mozier N, Spreitzer I, and Wintzingerode F von (2020). Currently Available Recombinant Alternatives to Horseshoe Crab Blood Lysates: Are They Comparable for the Detection of Environmental Bacterial Endotoxins? A Review. PDA journal of pharmaceutical science and technology 74, 602-611.

Etna MP, Giacomini E, Rizzo F, Severa M, Ricci D, Shaid S, Lambrigts D, Valentini S, Galli Stampino L, Alleri L, Gaggioli A, Von Hunolstein C, Spreitzer I, Coccia EM. Optimization of the monocyte activation test for evaluating pyrogenicity of tick-borne encephalitis virus vaccine. ALTEX. 2020;37(4):532-544

Tierschutz in der Praxis

Animal Welfare in Practice



Wissenschaftlerinnen des Paul-Ehrlich-Instituts haben die Revision von 43 Monographien des Europäischen Arzneibuchs mit erarbeitet – viele Tierversuche sind damit überflüssig.

Scientists from the Paul-Ehrlich-Institut have helped to revise 43 monographs in the European Pharmacopoeia – making many animal tests superfluous.

Wissenschaftlerinnen am Paul-Ehrlich-Institut arbeiten seit Jahren an der Revision von Monographien des Europäischen Arzneibuchs. Dort sind die Anforderungen an die Prüfung von Arzneimitteln – unter anderem auch Tierversuche – festgeschrieben. Dr. Ingun Lemke und Dr. Beate Krämer von der Abteilung Veterinärmedizin gehören zur Expertengruppe 15 V des Europäischen Arzneibuchs, angesiedelt bei dem Europäischen Direktorat für die Qualität von Arzneimitteln (European Directorate of the Quality of Medicines & Healthcare; EDQM). Ein Leitgedanke der Gruppe 15 V ist die Umsetzung des 3R-Prinzips: Tierversuche vermeiden (Replacement), Anzahl der Versuchstiere verringern (Reduction) und Tierleid auf das unerlässliche Maß beschränken (Refinement).

Auf dem Prüfstand waren die bisherigen Anforderungen an die Testung auf Fremderreger wie Viren, Bakterien oder Pilze, sowie die dafür verwendeten Methoden. Auf Initiative auch des Paul-Ehrlich-Instituts unterzog die Gruppe 15 V alle Monographien für Tiere zu dem Thema einer Revision. Die Ergebnisse

For many years, scientists at the Paul-Ehrlich-Institut have been working on the revision of monographs in the European Pharmacopoeia. This is where the requirements on the testing of medicinal products – including animal tests – are laid down. Dr Ingun Lemke and Dr Beate Krämer from the Veterinary Medicine division are members of the 15 V expert group of the European Pharmacopoeia, based at the European Directorate for the Quality of Medicines & Healthcare (EDQM). One of the central objectives of Group 15 V is the implementation of the 3R principle: avoiding animal testing (Replacement), reducing the number of experimental animals (Reduction) and limiting animal suffering to the absolute minimum (Refinement).

The previous requirements for the testing of extraneous pathogens such as viruses, bacteria or fungi, were looked at carefully, as well as the methods used for this testing. On the initiative of the Paul-Ehrlich-Institut, Group 15 V subjected all the relevant monographs for animals to a revision. The results were collated,

wurden zusammengeführt, Tests auf ihre Notwendigkeit überprüft und Alternativen zu Tierversuchen aufgezeigt. Gestrichen wurden zwei Monographien, die In-vivo-Tests mit embryonierten Hühneriern zur Prüfung von Geflügelimpfstoffen vorschrieben. Die Revision führte auch zur ersatzlosen Streichung von In-vivo-Tests auf Fremdviren an Rindern und Schweinen für inaktivierte Impfstoffe. Eine neue Monographie beschreibt nun die Prinzipien zum Nachweis von Fremdviren in immunologischen Tierarzneimitteln ausschließlich durch In-vitro-Tests. Insgesamt 43 überarbeitete Monographien traten letztlich zum 01.07.2020 in Kraft.

Tetanusimpfstoffe enthalten abgeschwächte Toxine (Toxoide) des Tetanusbakteriums als Antigen – und diese dürfen nicht wieder toxisch werden. Forschungsergebnisse von Dr. Krämer und Dr. Heike Behrendorf-Nicol aus der Abteilung Veterinärmedizin zeigten, dass es keinerlei Hinweise auf einen solchen Umkehrprozess gibt. Die Europäische Arzneibuchkommission strich daraufhin die vorgeschriebenen Irreversibilitätstests an Meerschweinchen ersatzlos aus den Monographien von Tetanusimpfstoffen für Mensch und Tier. Die Änderungen traten am 01.01.2021 in Kraft. Die Abschaffung des Irreversibilitätstests hat Signalwirkung; das Europäische Arzneibuch hat weltweit Vorbildfunktion.

tests were checked to see if they were necessary and alternatives to animal testing were demonstrated. Two monographs that specified in vivo tests with embryonated chicken eggs for the testing of poultry vaccines were deleted. The revision also led to the deletion, without replacement, of in vivo tests for extraneous viruses in cattle and pigs for inactivated vaccines. A new monograph now describes the principles for the detection of extraneous viruses in immunological veterinary medicinal products exclusively by means of in vitro tests. In total, 43 revised monographs finally came into force on 1 July 2020.

Tetanus vaccines contain attenuated toxins (toxoid) of the tetanus bacterium as antigens – and these must not turn back toxic. Research findings by Dr Krämer and Dr Heike Behrendorf-Nicol from the Veterinary Medicine division showed that there is no evidence of any such reversal process. As a result, the European Pharmacopoeia Commission deleted, without replacement, the prescribed irreversibility tests on guinea pigs from the monographs for tetanus vaccines for human and veterinary use. The changes came into force on 1 January 2021. The withdrawal of the irreversibility test sends out a signal, as the European Pharmacopoeia serves as a model worldwide.



Wir konnten mit einem risikobasierten Prüfansatz durch Abwägung der Nutzen und Risiken unnötige Tierversuche streichen und andere durch In-vitro-Testmethoden ersetzen. Damit ersparen wir einer großen Anzahl von Tieren belastende Versuche.

With a risk-based testing approach, by weighing the benefits and risks, we were able to delete unnecessary animal tests and replace others with in vitro test methods. In this way, we are saving a large number of animals from distressing tests.

Dr. Ingun Lemke, stellvertretende Leiterin des Fachgebiets Bewertung immunologischer Tierarzneimittel

Dr Ingun Lemke, Deputy Head of the Assessment of Immunological Medicinal Products for Veterinary Use Section

GREMIEN / COMMITTEES

Dr. Ingun Lemke, Dr. Beate Krämer; Pharmacopoeia Expert Group 15 V (Veterinary Sera and Vaccines) – EDQM

PUBLIKATIONEN / PUBLICATION

Behrendorf-Nicol HA, Krämer B (2019). Is the test for irreversibility of tetanus toxoids still relevant? Vaccine 37, 1721–1724.

Erste europäische Zulassung

First European Marketing Authorisation



Das erste spezifische Immuntherapeutikum zur Behandlung einer Nahrungsmittelallergie ist zentral in der Europäischen Union zugelassen. Das Paul-Ehrlich-Institut hat das Zulassungsverfahren als Rapporteur geleitet.

The first specific immunotherapeutic agent for the treatment of food allergy has been authorised centrally for the entire European Union. The Paul-Ehrlich-Institut, acting as rapporteur, led the authorisation procedure.

Die Europäische Kommission hat am 17.12.2020 erstmals ein Immuntherapeutikum zur Behandlung von Allergien zentralisiert für die Europäische Union (EU/EWR) zugelassen. Damit steht auch erstmals ein Therapeutikum zur Behandlung einer Lebensmittelallergie, in diesem Fall gegen Erdnuss, in geprüfter Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit zur Verfügung.

Bei Patientinnen und Patienten mit einer Allergie gegen Erdnüsse reicht oftmals eine geringe Menge an Erdnussprotein aus, um lebensbedrohliche Symptome wie einen anaphylaktischen Schock auszulösen. Daher müssen Erdnuss-Allergikerinnen und -Allergiker eine strikt erdnussfreie Diät einhalten und jederzeit einen Adrenalin-Autoinjektor zur Sofortbehandlung schwerer allergischer Reaktionen mit sich führen. Eine Erdnussallergie tritt häufig bereits im Kindesalter auf und bleibt, im Gegensatz zu den meisten anderen Nahrungsmittelallergien, größtenteils lebenslang bestehen.

On 17th December 2020, the European Commission authorised the first immunotherapeutic agent for the treatment of allergies in a centralised procedure for the entire European Union (EU/EEA). This means that for the first time a therapeutic agent of proven quality, efficacy and safety is available for the treatment of a food allergy, in this case an allergy to peanuts.

In individuals who are allergic to peanuts, a small amount of peanut protein is often sufficient to trigger life-threatening symptoms, such as anaphylactic shock. Peanut allergic individuals must therefore adhere to a strictly peanut-free diet and carry an adrenaline auto-injector pen with them at all times for the immediate treatment of severe allergic reactions. A peanut allergy often starts during childhood and, unlike most other food allergies, generally persists for the entire life.

Oftrnals reicht eine geringe Menge an Erdnussproteinaus, um lebensbedrohliche Symptome bei Betroffenen auszul6sen.

Das Allergenprodukt Palforzia ist f6r die orale Immuntherapie (OIT) einer Erdnuss-Allergie bei Kindern und Jugendlichen zwischen vier bis 17 Jahren indiziert und kann, wenn in diesem Alter begonnen, 6ber das 18 Lebensjahr hinaus fortgesetzt werden. Die erdnussfreie Di6t muss auch w6hrend der Behandlung eingehalten werden.

Versiertes medizinisches Personal leitet die Immuntherapie an, bei der die Patientinnen und Patienten t6glich eine zun6chst schrittweise steigende Menge an Allergen-Pulver einnehmen. Ziel ist es, die 6berreaktion des Immunsystems gegen das Allergen abzuschw6chen – nach und nach vertr6gt es mehr Erdnussallergen. Somit sinkt die Wahrscheinlichkeit, bei unbeabsichtigter Aufnahme von Erdnuss mit schweren Symptomen zu reagieren.

Das Paul-Ehrlich-Institut ist die einzige europ6ische Zulassungsbeh6rde, die eine auf Allergologie spezialisierte Abteilung hat. Die Allergie-Experten des PEI haben im Zulassungsverfahren als Rapporteur die Bewertung des Arzneimittels geleitet.

In many cases, a small amount of peanut protein is enough to trigger life-threatening symptoms in allergic persons.

The allergen product Palforzia is indicated for the oral immunotherapy (OIT) of peanut allergy in children and adolescents between the ages of 4 and 17; if treatment is commenced at this age, it can be continued beyond the age of 18. A peanut-free diet must also be followed during treatment.

This immunotherapy, in which patients ingest a gradually increasing amount of allergen powder each day, must be directed by experienced medical personnel. The aim is to moderate the immune system's overreaction to the allergen, so that it gradually tolerates more peanut allergen. This reduces the risk of peanut allergic persons experiencing severe symptoms if they accidentally ingest peanuts.

The Paul-Ehrlich-Institut is the only European marketing authorisation agency that has a division specialised in allergology. The allergy experts at the PEI, acting as rapporteur in the marketing authorisation procedure, led the assessment of the medicinal product.



Die erste zentrale europ6ische Zulassung f6r ein spezifisches Allergen-Immuntherapeutikum ist ein wichtiger Schritt auf dem Weg, Standards f6r Allergenprodukte europaweit auf einem hohen Niveau zu etablieren.

The first central European marketing authorisation for a specific allergen-immunotherapeutic agent is an important step on the way to establishing standards for allergen products at a high level throughout Europe.

Prof. Vera Mahler, Leiterin der Abteilung Allergologie
Prof. Vera Mahler, Head of the Allergology Division

Gentherapie bei Muskelschwund

Gene Therapy for Muscular Atrophy



Gentherapien bieten Chancen für die Heilung genetisch bedingter Erkrankungen. Das Paul-Ehrlich-Institut unterstützt die Entwicklung dringend benötigter Gentherapien bis hin zur Zulassung – und bringt sie damit zu den Patientinnen und Patienten.

Gene therapies offer the chance to treat genetic disorders. The Paul-Ehrlich-Institut supports the development of urgently needed gene therapies towards marketing authorisation – and thus brings them to patients.

Bekannt wurde es als „teuerstes Medikament der Welt“: Seit Mai 2020 ist das Gentherapeutikum Onasemnogen-Abepravovec (Zolgensma) für die Behandlung von bestimmten Formen der spinalen Muskelatrophie zugelassen. Eines von 10.000 Kindern ist von diesem genetisch bedingten Muskelschwund betroffen, der unbehandelt bereits im Kindesalter tödlich enden kann.

Das Unternehmen Novartis stellte im Februar 2020 das damals bereits in den USA zugelassene Arzneimittel 100 betroffenen Kindern weltweit vorab zur Verfügung. Damit auch Kinder in Deutschland davon profitieren konnten, genehmigte das Paul-Ehrlich-Institut ein Härtefallprogramm für Zolgensma. Ein Härtefallprogramm kommt bei schweren oder lebensbedrohlichen Krankheiten vor einer Zulassung zum Einsatz, für die es keine adäquate zugelassene Therapie gibt.

It became known as “the world’s most expensive drug”: since May 2020, the gene therapy medicinal product Onasemnogene abepavovec (Zolgensma) has been authorised for the treatment of certain forms of spinal muscular atrophy. One in 10,000 children is affected by this genetically caused muscle wasting which, if left untreated, can have a fatal outcome during childhood.

In February 2020, the pharmaceutical company Novartis made this medicinal product, which had already been authorised in the USA, available in advance to 100 affected children worldwide. The Paul-Ehrlich-Institut approved a compassionate use programme for Zolgensma for the benefit of affected children in Germany. A compassionate use programme is applicable prior to marketing authorisation for serious or life-threatening diseases for which there is no suitable authorised therapy.

Genfähren für das Überleben

Genfähren (Vektoren) schleusen DNA als Bauanleitung für das menschliche Survivor-Motoneuron (SMN)-Protein in die Motoneuronen im Rückenmark ein und verlängern so deren Überleben. Motoneuronen leiten Impulse aus dem Gehirn an zahlreiche Muskeln im ganzen Körper weiter. Fehlen diese Impulse, können sich die Muskeln nicht richtig entwickeln. Bei den Vektoren handelt es sich um gentechnisch erzeugte Vektoren, abgeleitet vom Adeno-assoziierten Virus (AAV). Zolgensma muss nur einmal intravenös gegeben werden und die Ergebnisse waren ermutigend.

Viral vectors for survival

Viral vectors deliver DNA coding for the human survival motor neuron (SMN) protein into the motor neurons in the spinal cord, thus extending the survival of the motor neurons. Motor neurons transmit impulses from the brain to numerous muscles throughout the body. If these impulses are absent, the muscles cannot develop correctly. The vectors are genetically engineered vectors derived from the adeno-associated virus (AAV). Zolgensma is administered once intravenously and the results have been encouraging.

Währenddessen lief das Zulassungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA). Der Ausschuss für neuartige Therapien (Committee for Advanced Therapies, CAT) unter Leitung von Dr. Martina Schübler-Lenz hat die Gentherapie als Arzneimittel für neuartige Therapien bewertet. Dr. Egbert Flory leitete als Ko-Rapporteur des CAT die Bewertung durch die Expertinnen und Experten des Paul-Ehrlich-Instituts. Am 27.03.2020 empfahl der übergeordnete Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) die Gentherapie zur Zulassung. Am 18.05.20 sprach die Europäische Kommission die Zulassung aus.

In the meantime, the marketing authorisation procedure was being conducted at the European Medicines Agency (EMA). The Committee for Advanced Therapies (CAT) chaired by Dr Martina Schübler-Lenz assessed this Advanced Therapy Medicinal Product (ATMP). Dr Egbert Flory, acting as co-rapporteur for the CAT, led the assessment by the experts of the Paul-Ehrlich-Institut. On 27 March 2020, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) recommended the authorisation of the gene therapy. On 18 May 2020, the European Commission granted this marketing authorisation.



Durch unser Engagement im CAT bringen wir die Expertise des Paul-Ehrlich-Instituts dort ein, wo eine schnelle und zugleich sichere Zulassung gefordert ist – bei innovativen Therapien für Menschen, die darauf angewiesen sind.

Through our involvement in the CAT, we contribute the specific expertise of the Paul-Ehrlich-Institut towards fast and safe marketing authorisation – to the benefit of patients in need for innovative treatments

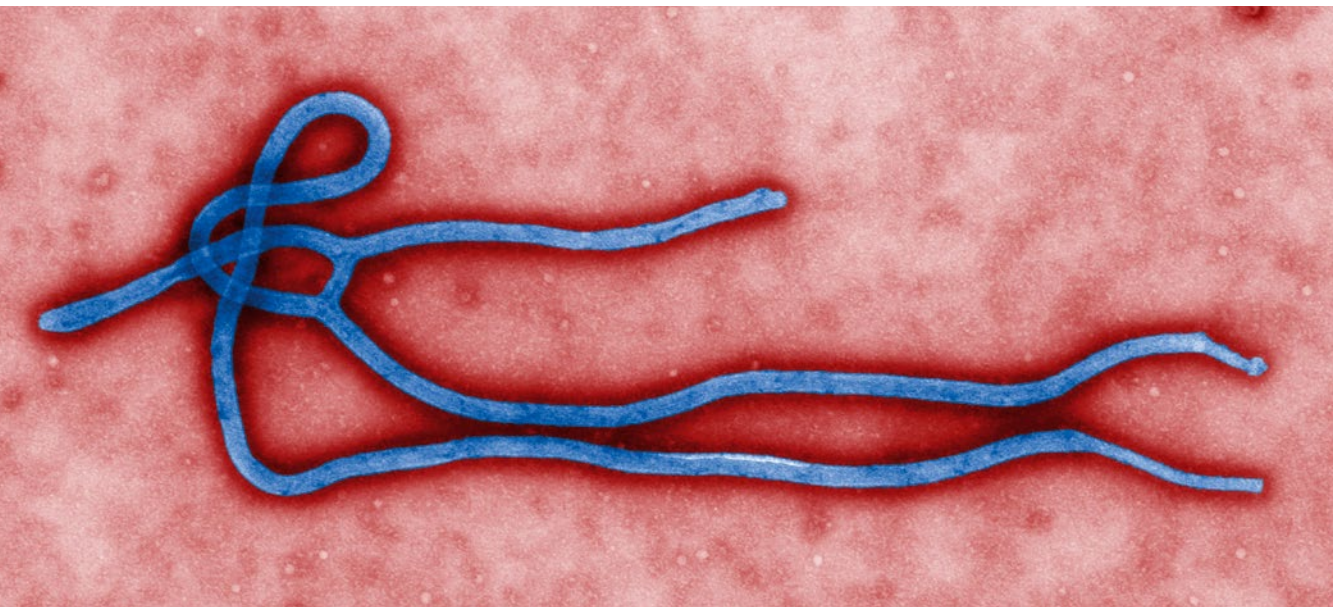
Dr. Martina Schübler-Lenz, Vorsitzende des Ausschusses für neuartige Therapien (CAT)
Dr Martina Schübler-Lenz, Chair of the Committee for Advanced Therapies (CAT)

BESONDERE AKTIVITÄTEN / SPECIAL ACTIVITIES

Dr. Martina Schübler-Lenz (Chair), Dr. Jan Müller-Berghaus, Dr. Egbert Flory; Committee for Advanced Therapies (CAT) – EMA

Impfstoff für den Kampf gegen Ebola

Vaccine for the Fight Against Ebola



Das Paul-Ehrlich-Institut begleitete die Entwicklung eines Ebola-Impfstoffes von der klinischen Prüfung über die Zulassung bis hin zur Chargenprüfung. Im Kongo kam er bereits erfolgreich zum Einsatz.

The Paul-Ehrlich-Institut supported the development of an Ebola vaccine, from clinical trials by way of marketing authorisation through to batch testing. It has already been used successfully in the Congo.

Ebola ist eine lebensbedrohliche Infektionskrankheit, die bei 30 bis 90 Prozent der Erkrankten tödlich endet. 2014 starben 11.000 Menschen in Westafrika an den Folgen von Ebola, in der Demokratischen Republik Kongo brach die Seuche 2019 erneut aus.

Im Juni 2019 sprach die Europäische Kommission die Zulassung für den Ebola-Impfstoff VSV-EBOV (Ervebo) aus. Zuvor hatte der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Human Medicinal Products; CHMP) bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) die Zulassung empfohlen. Bewertet wurde der Impfstoff in einem Priority Medicines (PRIME)-Verfahren, das die Entwicklung von Arzneimitteln unterstützt, die ein herausragendes Potenzial haben, medizinische Lücken zu schließen. Das Paul-Ehrlich-Institut bearbeitete das Verfahren als Ko-Rapporteur.

Vorausgegangen war ein Wettlauf gegen die Zeit. Die Ebola-Epidemie in Westafrika 2014 eskalierte. Nur ein Impfstoff war in

Ebola is a life-threatening infectious disease that is fatal in 30% to 90% of cases. In 2014, 11,000 people died as a result of Ebola in West Africa, and in 2019 there was another outbreak in the Democratic Republic of the Congo.

In June 2019, the European Commission granted marketing authorisation to the Ebola vaccine VSV-EBOV (Ervebo). Prior to this, authorisation had been recommended by the Committee for Human Medicinal Products (CHMP) at the European Medicines Agency (EMA). The vaccine was assessed in a Priority Medicines (PRIME) procedure, which supports the development of medicinal products that show outstanding potential to address unmet medical needs. The Paul-Ehrlich-Institut acted as co-rapporteur in the procedure.

This had been preceded by a race against time. In 2014, the Ebola epidemic escalated in West Africa. Only one vaccine was capable of containing this and future Ebola outbreaks in good time. The

der Lage, diesen und zukünftige Ausbrüche von Ebola rechtzeitig einzudämmen. Als vielversprechend erwies sich der Vektorimpfstoff VSV-EBOV gegen das Ebola-Zaire-Virus, entwickelt von der kanadischen Gesundheitsbehörde Health Canada. Im November 2014 genehmigte das Paul-Ehrlich-Institut eine erste klinische Prüfung mit dem Impfstoffkandidaten am Eppendorf-Klinikum in Hamburg.

Im Juli 2019 erklärte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) den Ebola-Ausbruch in der Demokratischen Republik Kongo zum internationalen Gesundheitsnotfall. Menschen mit höchstem Infektionspotenzial wie das medizinische Personal vor Ort, erhielten den Impfstoff: Ervebo bewies eine gute Wirksamkeit. Die WHO präqualifizierte bereits im November 2019 in Kooperation mit der EMA und mit afrikanischen Behörden den Impfstoff auf Basis dieser Daten. Diese Präqualifizierung war eine wichtige Voraussetzung für den Einsatz des Impfstoffes in Ländern mit höchstem Ausbruchsrisiko.

Das Fachgebiet Virusimpfstoffe unter der Leitung von Dr. Ralf Wagner unterstützte die WHO bei der Präqualifizierung und etablierte frühzeitig Testmethoden, um als Offizielles Medizinisches Prüflabor (Official Medicines Control Laboratory, OMCL) die staatliche Chargenprüfung auch für die WHO zu übernehmen. Inzwischen testet das Fachgebiet Chargen von Ervebo. Sie werden gebraucht – im Februar 2021 wurde bereits der zwölfte Ebola-Ausbruch verzeichnet.

vector vaccine VSV-EBOV, developed by the Canadian health agency Health Canada for use against the Zaire Ebola virus, proved to be very promising. In November 2014, the Paul-Ehrlich-Institut approved a first clinical trial with the vaccine candidate at the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf.

In July 2019, the World Health Organization (WHO) declared the Ebola outbreak in the Democratic Republic of the Congo to be a public health emergency of international concern. People with the highest potential for infection, such as medical personnel on the ground, were given the vaccine: Ervebo proved good efficacy. Based on this data, WHO prequalified the vaccine in November 2019 in cooperation with the EMA and African agencies. This prequalification was an important prerequisite for the use of the vaccine in countries most at risk of Ebola outbreaks.

The Viral Vaccines section under the direction of Dr Ralf Wagner supported WHO in the prequalification and established test methods at an early stage, so that it could conduct official batch testing for WHO as an Official Medicines Control Laboratory (OMCL). The section is now testing batches of Ervebo. They are needed – the twelfth outbreak of Ebola was recorded in February 2021.



Das Paul-Ehrlich-Institut ist erfahren in der regulatorischen und wissenschaftlichen Begleitung von Impfstoffen gegen neuartige Erreger. Das hat die Zulassung des Ebola-Impfstoffes gezeigt – und es bewährt sich bei den COVID-19-Impfstoffen.

The Paul-Ehrlich-Institut is experienced in providing regulatory and scientific support for vaccines against novel pathogens. This has been shown by the marketing authorisation of the Ebola vaccine – and it has again proven its worth with the COVID-19 vaccines.

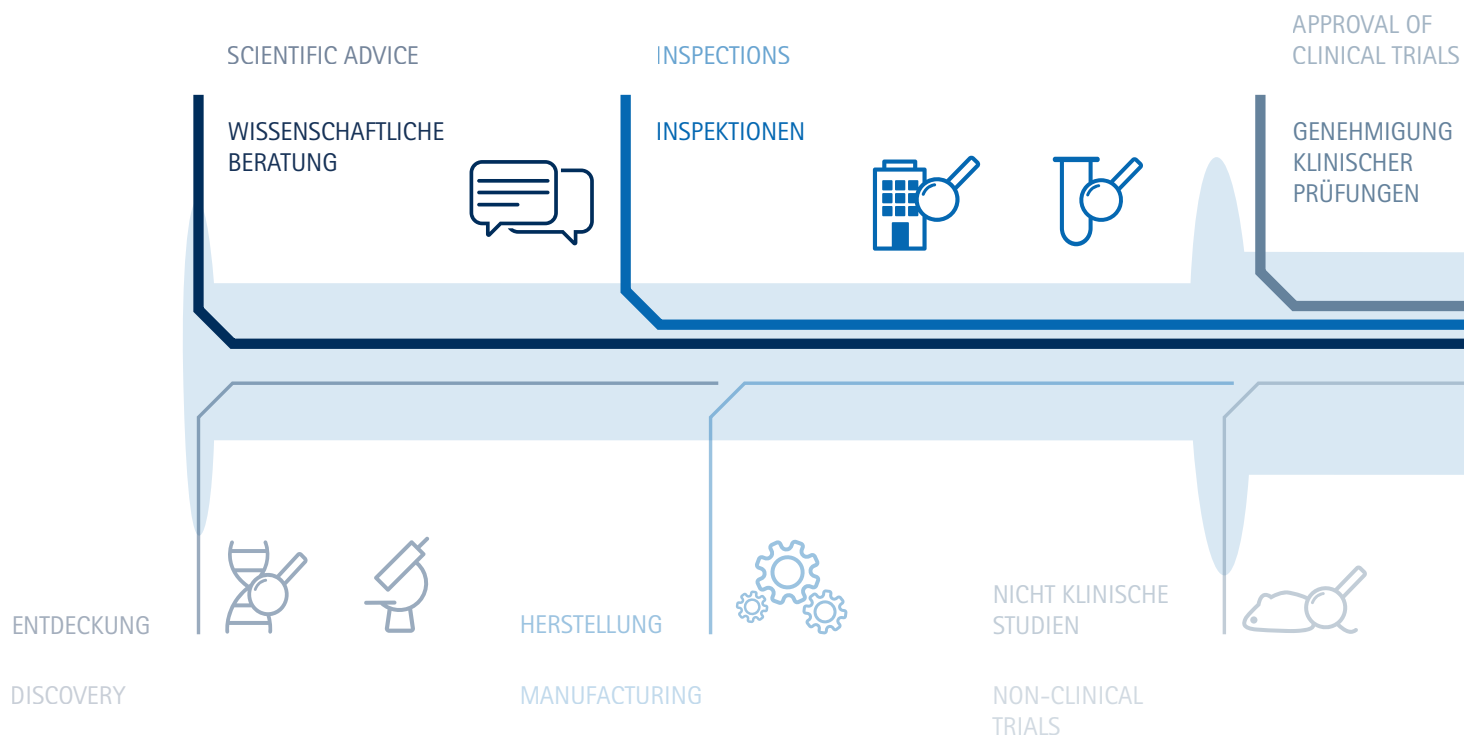
Prof. Klaus Cichutek, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts
Prof. Klaus Cichutek, President of the Paul-Ehrlich-Institut

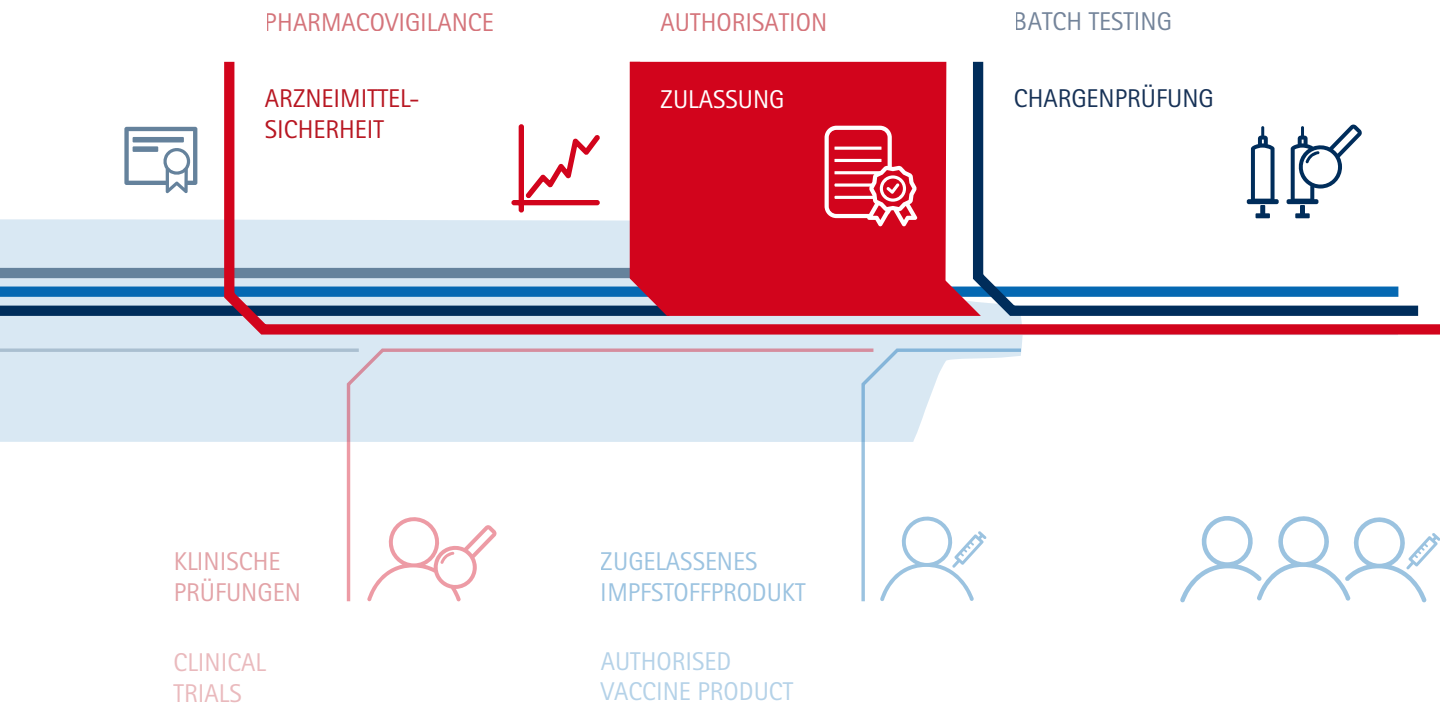
BESONDERE AKTIVITÄTEN / SPECIAL ACTIVITIES

Dr. Ralf Wagner, Dr. Elena Grabski, CHMP/BWP Vaccine Core Group (Experts) – EMA

Aufgaben des Paul-Ehrlich-Instituts auf dem Weg zum Impfstoff

Tasks of the Paul-Ehrlich-Institut on the Way to the Vaccine





Systemrelevant – Regulation in der Pandemie

Essential Work – Regulation in the Pandemic



Die Entwicklung und Zulassung von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln in Zeiten der Pandemie erfordert Engagement, Expertise und Erfahrung – und den Mut, neue Wege zu gehen.

The development and marketing authorisation of vaccines and biomedicines in times of pandemic requires commitment, expertise and experience – and the courage to adopt new approaches.

Die wirksamste Möglichkeit, die SARS-CoV-2-Pandemie einzudämmen – und sich und andere vor COVID-19 zu schützen – sind und bleiben Impfstoffe. Weltweit arbeiten Akteure der Impfstoffentwicklung eng zusammen, um Prozesse zu komprimieren, ohne Abstriche bei der Sorgfalt zu machen. Die Entwicklung eines Impfstoffes braucht erfahrungsgemäß mehr als zehn Jahre – diesmal musste es schneller gehen.

Vaccines are and will remain the most effective method of containing the SARS-CoV-2 pandemic – and of protecting oneself and others from COVID-19. All over the world, those involved in vaccine development are working closely together to accelerate processes, without compromising on due care and diligence. Experience shows that the development of a vaccine takes more than ten years – but this time it had to be faster.

Das Paul-Ehrlich-Institut unterstützte die Entwicklung von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln gegen COVID-19 von Anfang an.

The Paul-Ehrlich-Institut supported the development of COVID-19 vaccines and biomedicines right from the start.

Verschiedene Faktoren beschleunigten die Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen:

- Ein bekanntes potenziell schützendes Antigen aus Vorarbeiten zu SARS-CoV-1- und MERS-CoV-Impfstoffen
- Neue Impfstofftechnologien wie mRNA- und Vektorimpfstoffe
- Intensive wissenschaftliche Beratung
- Ausgewählte nichtklinische Untersuchungen parallel zu klinischen Prüfungen
- Überlappende klinische Prüfungen der Phase 1/2 und 2/3
- Rolling Review: sukzessive Prüfung von Zulassungsunterlagen
- Herstellung bereits vor der Zulassung
- Hohe Fokussierung und großzügige finanzielle Unterstützung
- Weltweite Zusammenarbeit

Various factors accelerated the development of COVID-19 vaccines:

- A known potentially protective antigen from previous work on SARS-CoV-1 and MERS-CoV vaccines
- New vaccine technologies such as mRNA and vector vaccines
- Intensive scientific advice
- Selected non-clinical studies carried out in parallel with clinical trials
- Overlapping phase 1/2 and 2/3 trials
- Rolling review of marketing authorisation documents
- Manufacture even before marketing authorisation
- High degree of focus and generous financial support
- Worldwide cooperation

Neben den prophylaktischen Impfstoffen braucht es Behandlungsoptionen für COVID-19-Erkrankte. Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler erprobten zugelassene Arzneimittel gegen das neue Virus, um im Falle eines Erfolges die Indikation zu erweitern. Eine weitere Option war Rekonvaleszentenplasma: Neutralisierende Antikörper aus dem Plasma COVID-19-Genesener sollen das Immunsystem der an COVID-19 erkrankten Patientinnen und Patienten unterstützen. Auch gentechnisch hergestellte monoklonale Antikörper standen im Fokus, um entweder zielgerichtet Infektionswege zu unterbrechen oder eine überschießende Immunantwort gegen SARS-CoV-2 zu regulieren.

Das Paul-Ehrlich-Institut unterstützte die Entwicklung von COVID-19-Impfstoffprodukten und biomedizinischen Therapien wissenschaftlich und regulatorisch von Anfang an. Dabei standen immer die Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit der Arzneimittel im Vordergrund. Hier galt es, die Balance zwischen schneller Verfügbarkeit einerseits und geprüfter Wirksamkeit andererseits zu wahren, den drängenden Forderungen aus Medien, Politik und Öffentlichkeit angemessen zu begegnen, neue Entwicklungsansätze maximal zu fördern und dabei eine wissenschaftlich fundierte Vorgehensweise zu gewährleisten.

Das Paul-Ehrlich-Institut, seine Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter haben sich mit viel Engagement, Flexibilität und Durchhaltevermögen den Herausforderungen der SARS-CoV-2-Pandemie gestellt. Homeoffice, Reisebeschränkungen und Abstandsregeln erforderten in vielfältiger Weise ein Umdenken zugunsten neuer Arbeitsstrukturen wie Schichtarbeit, digitalisierte Prozesse und virtuelle Arbeitstreffen. So konnte das Paul-Ehrlich-Institut in Zeiten der Pandemie seine Amtsaufgaben erfolgreich meistern und einen systemrelevanten Beitrag zur Bewältigung der Pandemie leisten.

In addition to the prophylactic vaccines, treatment options are required for people suffering from COVID-19. Scientists tried out authorised medicinal products against the new virus in order, if successful, to expand their indication. Another option was convalescent plasma: neutralising antibodies from the plasma of people who have recovered from COVID-19 should support the immune system of COVID-19 patients. There was also a focus on genetically engineered monoclonal antibodies, either to interrupt infection pathways in a targeted manner or to regulate an excessive immune response to SARS-CoV-2.

The Paul-Ehrlich-Institut supported the development of COVID-19 vaccine products and biomedical therapies right from the start, both scientifically and from a regulatory perspective. The focus was always on the quality, efficacy and safety of the medicinal products. In this respect, it was a question of maintaining a balance between rapid availability and proven efficacy, of responding in an appropriate manner to the urgent demands of the media, the political world and the general public, of promoting new development approaches as far as possible and of guaranteeing scientifically sound procedures.

The Paul-Ehrlich-Institut and its staff faced the challenges of the SARS-CoV-2 pandemic with great commitment, flexibility and perseverance. Working from home, travel restrictions and social distancing rules required a major rethink in how work was organised, in favour of new structures such as shift work, digitised processes and virtual meetings. This allowed the Paul-Ehrlich-Institut to perform its official duties successfully and to make an essential contribution to fighting the pandemic.

Von der Entwicklung zur Anwendung

From Development to Application



Das Paul-Ehrlich-Institut setzt seine wissenschaftliche und regulatorische Expertise konsequent für den gesamten Lebenszyklus von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln gegen COVID-19 ein.

The Paul Ehrlich Institute consistently applies its scientific and regulatory expertise to the entire life cycle of vaccines and biomedicines against COVID-19.

Wissenschaftliche Beratung beschleunigt Entwicklung

Intensiv begleitete das Paul-Ehrlich-Institut im Jahr 2020 mit wissenschaftlich-regulatorischen Beratungen die Entwicklung von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln zur Prävention und Behandlung von COVID-19 – von ersten vielversprechenden Ergebnissen im Labor, der Überführung in klinische Prüfungen bis hin zur Zulassung. Das Innovationsbüro koordinierte 61 nationale wissenschaftliche Beratungen. 29 Scientific Advices im Auftrag der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) führten Expertinnen und Experten der Fachgebiete und Referate durch. Neu ist das Pilot-Angebot binationaler Beratungen gemeinsam mit Behörden anderer europäischer Länder. 21 waren es 2020, davon neun zu Arzneimitteln gegen COVID-19.

Scientific advice accelerates development

In 2020, with its scientific and regulatory advice, the Paul-Ehrlich-Institut intensively supported the development of vaccines and biomedicines for the prevention and treatment of COVID-19 – from the first promising results in the laboratory, via the transition to clinical trials, through to marketing authorisation. The Innovation Office coordinated 61 instances of scientific advice on a national level. The experts from the various sections and units carried out 29 instances of scientific advice on behalf of the European Medicines Agency (EMA). A new feature is the pilot scheme for bi-national advice together with agencies from other European countries. There were 21 of these in 2020, with nine of them being for medicinal products against COVID-19.

Klinische Prüfungen: Voraussetzung für Zulassungen

2020 starteten 29 klinische Prüfungen mit Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln zur Prävention und Behandlung von COVID-19 in Deutschland – jede hat das Paul-Ehrlich-Institut zuvor geprüft und genehmigt. Eine erste klinische Prüfung für Rekonvaleszentenplasma genehmigte das Referat „Klinische Prüfungen“ im April 2020, Ende des Jahres waren es sieben. Monoklonale Antikörper (mAK) standen ebenfalls von Beginn an im Fokus: In klinischen Prüfungen wurden bewährte und neu entwickelte mAK zur Behandlung von COVID-19 getestet, Cocktails aus mehreren mAK geprüft. Acht klinische Prüfungen mit mAK starteten 2020. Auch die Impfstoffe nahmen Fahrt auf: April 2020 genehmigte das Paul-Ehrlich-Institut die erste klinische Prüfung mit einem COVID-19-Impfstoff, bis Ende 2020 waren es zwölf.

Zulassung: möglichst schnell, aber sicher

Ende 2020 empfahl der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäische Arzneimittelagentur (EMA) den Impfstoff von BioNTech als ersten COVID-19-Impfstoff zur Zulassung, am selben Tag sprach die Europäische Kommission die Zulassung aus. Anfang 2021 folgten Moderna mit dem zweiten mRNA-Impfstoff und AstraZeneca mit einem Vektorimpfstoff. Das Paul-Ehrlich-Institut arbeitete intensiv an den Zulassungen mit. So als Ko-Rapporteur für die europäische Zulassung des mRNA-Impfstoffes von Moderna, aber immer auch als kommentierender Mitgliedstaat. Drei Rolling Reviews, die sukzessive Bewertung von Zulassungsunterlagen für COVID-19-Impfstoffe, starteten 2020. Für monoklonale Antikörper haben die Expertinnen und Experten des Paul-Ehrlich-Instituts neun europäische Zulassungen federführend bearbeitet.

Schichtdienst für die Chargenprüfung

Die ersten Chargen des COVID-19-Impfstoffes waren schon geprüft und zur Anwendung bereit, als die Europäische Kommission die erste Zulassung am 28.12.20 aussprach. Dafür entwickelten, installierten und zertifizierten Expertinnen und Experten des Paul-Ehrlich-Instituts frühzeitig Prüfmethoden. Eine Herausforderung waren neue Prüfmethoden für die Testung der innovativen mRNA-Impfstoffe. Hier bewährte sich die in Europa fast einmalige Kombination von Forschung und Zulassung am Paul-Ehrlich-Institut sowie die intensive Einbindung in das Netzwerk der Medizinischen Kontrolllabore (Official Medicines Control Laboratories; OMCL). Direkt nach der Zulassung konnten die Impfungen gegen COVID-19 mit geprüften

Clinical trials: a prerequisite for marketing authorisation

In 2020, 29 clinical trials of vaccines and biomedicines for the prevention and treatment of COVID-19 commenced in Germany – each of which had been previously verified and approved by the Paul-Ehrlich-Institut. The "Clinical Trials" unit approved the first clinical trial of convalescent plasma in April 2020; by the end of the year it had approved seven.

From the start there was also a focus on monoclonal antibodies (mAbs): both proven and newly developed mAbs for treating COVID-19 were tested in clinical trials, as well as cocktails of several mAbs. eight clinical trials of mAbs commenced in 2020. The vaccines also picked up speed: the Paul-Ehrlich-Institut approved the first clinical trial of a COVID-19 vaccine in April 2020; by the end of 2020, twelve had been approved.

Marketing authorisation: as fast as possible, but safe

At the end of 2020, the Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) of the European Medicines Agency (EMA) recommended the vaccine from BioNTech as first COVID-19 vaccine for marketing authorisation; the European Commission issued the authorisation on the same day. In early 2021, this was followed by the authorisation of a second mRNA vaccine from Moderna and a vector vaccine from AstraZeneca. The Paul-Ehrlich-Institut worked intensively on these marketing authorisations – as a co-rapporteur for the European marketing authorisation of the mRNA vaccine from Moderna, but also as a commenting member state in all cases. Three rolling reviews – the successive evaluation of marketing authorisation documents for COVID-19 vaccines – commenced in 2020.

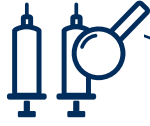
For monoclonal antibodies, the experts at the Paul-Ehrlich-Institut played the lead role in nine European marketing authorisations.



90

Wissenschaftliche
Beratungen
Scientific Advice





Chargenprüfung mRNA-Impfstoffe vor Zulassung etabliert

Batch testing of
mRNA vaccines
established before
approval

Chargen starten. Auch für Hyperimmunglobuline – gesammeltes (gepooltes) Plasma von COVID-19-Rekonvaleszenten – bereitet das Paul-Ehrlich-Institut die Chargenprüfung vor. Mit der Einführung des Schichtdienstes konnten die Fachgebiete Abstandsregeln einhalten und die dringlichen Arbeiten zeitgerecht bewältigen.

Inspektionen – Remote und On-site

Für die Herstellung von Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln gegen COVID-19 entstanden in kurzer Zeit neue Produktionskapazitäten und eine Vielzahl von klinischen Prüfungen wurden durchgeführt, die dringend vor Ort inspiziert werden mussten. Doch strenge Reisebeschränkungen erschwerten notwendige Inspektionen für biomedizinische Arzneimittel. Das Fachgebiet Inspektionen ging das Thema proaktiv an: Federführend beteiligten sie sich auf europäischer Ebene an der Entwicklung einheitlicher, harmonisierter Verfahrensweisen für eine Fernüberwachung (Remote Inspections / Distant Assessment). Sie identifizierten Möglichkeiten und Beschränkungen und entwickelten Lösungsansätze. 52 Remote-Inspektionen für COVID-19-Impfstoffe und andere biomedizinische Arzneimittel führten Inspektorinnen und Inspektoren sowie Expertinnen und Experten aus den zulassenden Fachgebieten auf diese Weise durch: 35 nationale und als fachliche Unterstützung der Landesbehörden, 17 als Expertinnen und Experten für die Europäische Arzneimittelagentur (EMA). Weitere 61 nationale Inspektionen und 32 im Auftrag der EMA erfolgten als reguläre Vor-Ort-Besichtigungen.

Shift work for batch release testing

The first batches of the COVID-19 vaccine had already been tested and were ready for use when the European Commission issued the first marketing authorisation on 28 December 2020. For this purpose, experts from the Paul-Ehrlich-Institut had developed, installed and certified test methods at an early stage. New test methods for testing the innovative mRNA vaccines presented a challenge. In this context, the combination of research and marketing authorisation expertise at the Paul-Ehrlich-Institut, which is almost unique in Europe, as well as its intensive integration within the network of Official Medicines Control Laboratories (OMCLs), proved to be invaluable. Immediately after the marketing authorisation, the vaccinations against COVID-19 could begin with tested batches. The Paul-Ehrlich-Institut also prepared batch testing for hyperimmune globulins – pooled plasma from people who have recovered from COVID-19. With the introduction of shift work, the sections were able to comply with social distancing rules and cope in good time with the urgent demands placed on them.

Inspections – remote and on site

The manufacture of vaccines and biomedicines against COVID-19 resulted in the rapid creation of new production capacities, and a large number of clinical tests were carried out which had to be urgently inspected on site. Strict travel restrictions, however, made the required inspections for biomedicines difficult. The Inspection section approached the issue proactively: they played a leading role at European level in the development of uniform, harmonised procedures for remote monitoring (remote inspections / distant assessment). They identified the possibilities and limitations and developed potential solutions. In this manner, the inspectors and product experts were involved in 52 remote inspections for COVID-19 vaccines and other biomedicines: 35 at national level and as specialist support for federal state authorities, 17 as experts for the European Medicines Agency (EMA). A further 61 national inspections, as well as 32 on behalf of the EMA, were performed as regular on-site visits.



Inspektionen –
remote und vor Ort

Inspections –
remote and on-site

Arzneimittelsicherheit – konsequente Überwachung

Schon bevor die ersten COVID-19-Impfstoffe verimpft wurden, war das Referat Pharmakovigilanz I auf die engmaschige Überwachung der COVID-19-Impfstoffe vorbereitet. Auf dem Wissen aus klinischen Prüfungen konnte man aufbauen. Doch galt es jetzt, möglichen sehr seltenen Nebenwirkungen nachzugehen, die erst bei einer sehr großen Anzahl von Geimpften erkannt werden können. Zeitnah sollte auch die Verträglichkeit überwacht werden, da in kurzer Zeit sehr viele Menschen die Impfung erhalten. Dafür entwickelte die Pharmakovigilanz die Handy-App SafeVac, die Geimpfte regelmäßig zu ihrem Befinden befragt. Direkt nach dem Impfstart veröffentlichte das Referat regelmäßig Sicherheitsberichte, in denen die Expertinnen und Experten die gemeldeten Verdachtsfälle auswerten und das Sicherheitsprofil der COVID-19-Impfstoffe kontinuierlich überprüfen.



**SafeVac-App
verfügbar zum Impfstart**
**SafeVac app
available at the start
of vaccination**

Standards setzen für COVID-19-Tests

Tests müssen standardisiert sein. Dafür braucht man weltweit anerkannte Referenzmaterialien. Das Prüflabor für In-vitro-Diagnostika (PEI-IVD) beteiligte sich an der Entwicklung eines internationalen WHO-Standards, etabliert im Dezember 2020, sowie eines Referenzpanels für Anti-SARS-CoV-2-Antikörper. Zusätzlich entwickelte das Prüflabor ein eigenes Referenzpanel für SARS-CoV-2-Antikörpertests, das den Antikörperbereich von hoch bis niedrig positiv abdeckt, um die Sensitivität der diagnostischen Antikörpertests im Routineeinsatz kontrollieren zu können. Bis Ende Dezember evaluierte PEI-IVD in einer Studie gemäß Coronavirus-Test-Verordnung (TestV) 28 SARS-CoV-2-Antigenschnelltests – im Juni 2021 waren es bereits 140. Seit dem 11.12.2020 werden die positiv bewerteten Tests auf der Website des Paul-Ehrlich-Instituts gelistet.

Safety of medicinal products – consistent monitoring

Even before the first COVID-19 vaccinations had been administered, the Pharmacovigilance I unit was preparing to closely monitor COVID-19 vaccines. It could build on the knowledge that had been gained in the clinical trials. However, it was now necessary to follow up on possible very rare side effects that could only be detected in a very large number of vaccinated individuals. Tolerability also had to be monitored in a timely manner, as a large number of people were being vaccinated in a short time. For this purpose, Pharmacovigilance developed the mobile phone app SafeVac, which regularly asks vaccinated people about their condition. Immediately after the start of vaccination, the unit published regular safety reports in which the experts evaluate the reported suspected cases and continuously review the safety profile of the COVID-19 vaccines.

Setting Standards for COVID-19 Tests

Tests must be standardised. For this purpose, globally recognised reference materials are required. The in vitro diagnostics testing laboratory (PEI-IVD) was involved in the development of an international WHO standard, established in December 2020, as well as a reference panel for anti-SARS-CoV-2 antibodies. The IVD testing laboratory also developed its own reference panel for SARS-CoV-2 antibody tests, which covers the antibody range from high to low positive, in order to be able to check the sensitivity of diagnostic antibody tests in routine use. By the end of December, PEI-IVD had evaluated 28 rapid antigen tests in a study – in June 2021 there were already 140. Since 11 December 2020, the tests that have received a positive assessment have been listed on the Paul-Ehrlich-Institut website.



28

COVID-19-Tests evaluiert
**COVID-19 tests
evaluated**

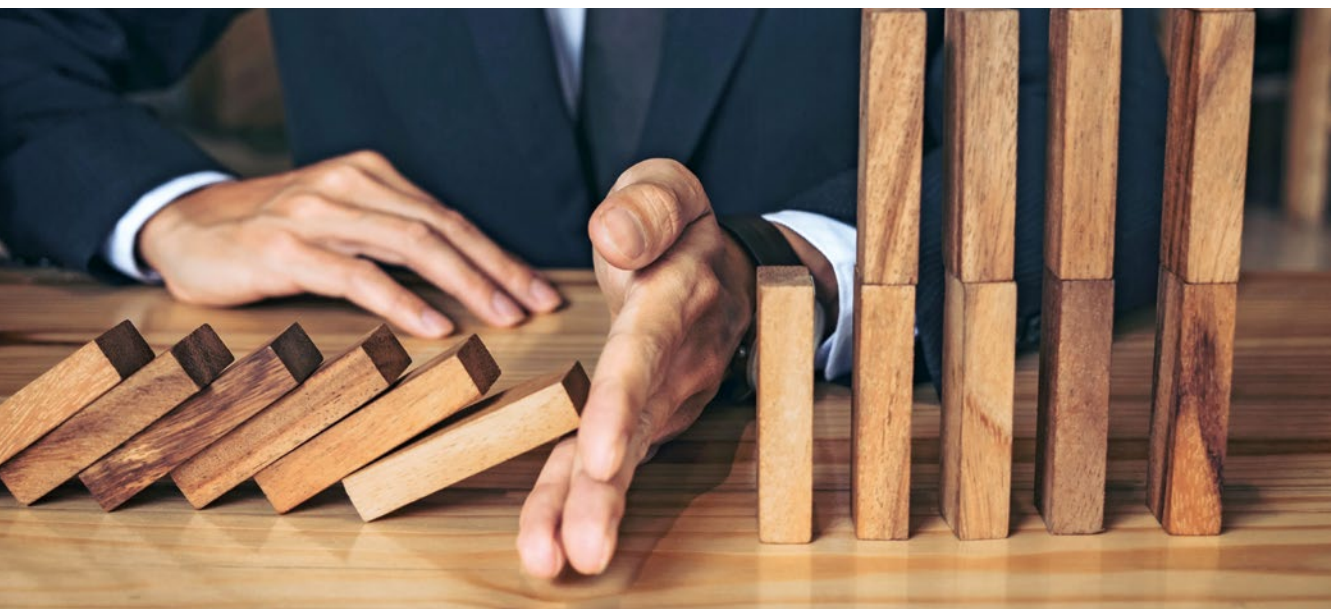




Organisation Organisation

Gemeinsam durch die Krise

Getting Through the Crisis Together



Die Mitarbeitenden zu schützen und gleichzeitig zu gewährleisten, dass das Paul-Ehrlich-Institut arbeitsfähig bleibt, war das oberste Ziel während der Pandemie.

During the pandemic, the number one priority was protecting members of staff while at the same time ensuring that the Paul-Ehrlich-Institut remained able to function.

Es liegt in der Verantwortung des Paul-Ehrlich-Instituts als Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, seine Arbeitskraft und sein Wissen für die Bewältigung der Pandemie einzusetzen. Daher aktivierte Vizepräsident Prof. Stefan Vieths bereits im Februar 2020 den internen Krisenstab. Das interdisziplinäre Team, zusammengesetzt aus Abteilungsleitungen, Führungskräften des Leitungsstabs, Gremienvertretenden und der Leiterin des Referats Arbeits- und Gesundheitsschutz, beobachtete die pandemische Lage und beurteilte deren Auswirkungen auf interne Prozesse. Mit hoher fachlicher Kompetenz traf der interne Krisenstab ausgewogene sowie praktisch umsetzbare Entscheidungen und schaffte Rahmenbedingungen, um die Arbeitsfähigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts zu erhalten. Über das Mitarbeiterportal kommunizierte der Krisenstab alle aktuellen Informationen, Entscheidungen und Maßnahmen. Zudem stand das Referat Arbeits- und Gesundheitsschutz für individuelle Fragen zur Verfügung.

As the Federal Institute for Vaccines and Biomedicines, it is part of the Paul-Ehrlich-Institut's responsibility to use its workforce and its knowledge to help combat the pandemic. For this reason, in February 2020 Vice President Prof. Stefan Vieths activated the internal crisis team. This interdisciplinary team, which consists of heads of division, senior managers, committee representatives and the head of the Occupational Safety and Health Protection unit, looked at the pandemic situation and assessed its effects on internal processes. With a high level of specialist competence, the internal crisis team was able to make balanced decisions and implement measures, and thus create the necessary conditions for maintaining the Paul-Ehrlich-Institut's ability to function. The crisis team communicated all the latest information, decisions and measures via the staff portal. In addition, the Occupational Safety and Health Protection unit was available for individual questions.

Auswirkungen auf alle Arbeitsbereiche: Labor, Büro und Infrastruktur

Der Krisenstab identifizierte interne Prozesse, die aufgrund der pandemischen Lage besonders verletzlich und zugleich kritisch für das Funktionieren des Instituts sind. Im Fokus stand unter anderem die Produkt- und Chargenprüfung: Wenn Laborbereiche wegen SARS-CoV-2-Infektionen in den Teams schließen müssen, führt dies zu Versorgungsengpässen bei Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln. Die Produktprüfung muss reibungslos laufen – auch für die Chargenprüfung von COVID-19-Impfstoffen. Infektionsketten durften daher gar nicht erst entstehen. In den produktprüfenden Bereichen wurde deshalb ein Schichtbetrieb mit voneinander isolierten Teams eingeführt.

Alle Beschäftigten, die ihre Arbeit auch mobil erledigen konnten, sollten zu Hause arbeiten. So schützten sie einerseits sich selbst, andererseits aber auch die Mitarbeitenden, die vor Ort sein mussten. Da es bereits vor der Pandemie Möglichkeiten und technische Voraussetzungen für Homeoffice gab, gelang die Umstellung auf das mobile Arbeiten – das Paul-Ehrlich-Institut blieb zu jeder Zeit voll arbeitsfähig.

Nach über einem Jahr Pandemie zeigt sich deutlich: Dem internen Krisenstab ist es gelungen, das Paul-Ehrlich-Institut sicher durch die Krise zu führen. Die Maßnahmen und die gemeinsam erarbeiteten Hygienekonzepte sind erfolgreich, alle Mitarbeitenden können in einem sicheren Umfeld ihrer Arbeit nachgehen. Egal ob vor Ort oder im Homeoffice, im Büro oder im Labor, die Mitarbeitenden halten auch in der Krise zusammen, arbeiten als Team und leisten gemeinsam einen wichtigen Beitrag, um die Pandemie zu bewältigen.

Effects on all areas of work: laboratory, office and infrastructure

The crisis team identified internal processes that were especially vulnerable on account of the pandemic situation while at the same time being critical to the functioning of the Institute. This included a focus on product and batch testing: if laboratory areas had to close as a result of SARS-CoV-2 infections among the teams, it would lead to bottlenecks in the supply of vaccines and biomedicines. Product testing must run smoothly – including for the batch testing of COVID-19 vaccines. For this reason, the spread of infection must absolutely not be permitted to occur in the first place. A shift operation with isolated teams was therefore introduced in the product-testing areas.

All staff members who were able to work from home were instructed to do so. In this way, they were not only protecting themselves, but also their colleagues who had to be on site. Since opportunities and technical facilities for working from home were already in place before the pandemic, the switch to remote working was successful – the Paul-Ehrlich-Institut remained fully operational at all times.

After more than a year of the pandemic, it is clear that the internal crisis management team has succeeded in leading the Paul-Ehrlich-Institut safely through the crisis. The measures and the jointly developed hygiene concepts have been successful; all members of staff can perform their work in a safe environment. Whether on site or working from home, in the office or in the laboratory, colleagues have stuck together during the crisis, worked as a team and together have made an important contribution to combating the pandemic.



Den Beschäftigten wurde in der Pandemie Erhebliches abverlangt. Aber es zeigte sich eindrücklich: Auch in der Krise funktioniert das Paul-Ehrlich-Institut als ein großes Team, das zusammenhält und seine Aufgaben gemeinsam meistert.

A great deal was asked of our employees during the pandemic. But what was impressive was that in a crisis the Paul-Ehrlich-Institut functions as a large team which sticks together and which fulfils its duties together.

Prof. Stefan Vieths, Vizepräsident des Paul-Ehrlich-Instituts und Leiter des Internen Krisenstabs

Prof. Stefan Vieths, Vice President of the Paul-Ehrlich-Institut and Head of the Internal Crisis Team

Infektionsschutz

Infection Protection

Das Referat Arbeits- und Gesundheitsschutz und der interne medizinische Dienst haben erfolgreich das Personal vor COVID-19 geschützt – und damit die Arbeitsfähigkeit des Paul-Ehrlich-Instituts erhalten.

The Occupational Safety and Health Protection unit and the Internal Medical Service successfully protected the staff from COVID-19 – and thus maintained the Paul-Ehrlich-Institut's ability to function.

Keine SARS-CoV-2-Infektionen im Paul-Ehrlich-Institut: Das war das Ziel des Referates Arbeits- und Gesundheitsschutz unter der Leitung von Dr. Ute Pfitzner. Es galt, Infektionsketten zu verhindern, um Mitarbeitende zu schützen und Infrastruktur- und Laborbereiche funktionsfähig zu erhalten.

Mit Hochdruck besorgte das Referat frühzeitig Materialien wie Masken und Desinfektionsmittel – in Zeiten der Knappheit eine Herausforderung. Schon bald gab es im Paul-Ehrlich-Institut an allen relevanten Stellen Automaten zur Händedesinfektion und in gemeinschaftlich genutzten Räumen standen Luftreinigungsgeräte.

Zentraler Baustein des Infektionsschutzkonzeptes war eine umfangreiche Teststrategie. Der interne medizinische Dienst (IMD), ein Netzwerk aus Ärztinnen und Ärzten sowie medizinischem Fachpersonal aus dem Paul-Ehrlich-Institut führte hausintern COVID-19-Testungen durch. Zu Beginn der Pandemie konnten sich Mitarbeitende anlassbezogen mit einem PCR-Test testen lassen. Im Herbst 2020 führte das Fachgebiet Molekulare Virologie zusätzlich Routinetestungen durch – COVID-19-Schnelltests ergänzten die Teststrategie. Wurde eine Infektion erkannt, verfolgten Pfitzner und ihr Team alle Kontakte der Betroffenen und schlossen durch Testung und Isolation der Kontaktpersonen eine Ausbreitung aus. In einem Jahr Pandemie erkrankten nur 25 Personen aus der Belegschaft an COVID-19 – in keinem Fall wurde die Infektion innerhalb des Instituts weitergegeben.

No SARS-CoV-2 infections in the Paul-Ehrlich-Institut: that was the goal of the Occupational Safety and Health Protection unit under the direction of Dr Ute Pfitzner. It was a question of preventing chains of infection in order to protect staff and keep the infrastructure and laboratory areas operational.

The unit quickly procured materials such as masks and disinfectants – a challenge in a time of scarcity. Soon there were hand disinfection points at all the relevant places in the Paul-Ehrlich-Institut, and air purification devices were installed in common areas.

The central element of the infection protection plan was an extensive testing strategy. The Internal Medical Service (IMD), a network of doctors and medical specialists from the Paul-Ehrlich-Institut, performed COVID-19 tests in-house. At the start of the pandemic, members of staff were able to have themselves tested with a PCR test on an ad hoc basis. In addition, in autumn 2020 the Molecular Virology section carried out routine testing. Rapid COVID-19 tests supplemented the testing strategy. If an infection was detected, Dr Pfitzner and her team followed up all the contacts of the persons in question and prevented any spread by means of testing and isolation of anyone with whom they had been in contact. In a year of the pandemic, only 25 people from the whole workforce fell ill with COVID-19 – and in none of those cases was the infection transmitted within the Institute.



Mit Unterstützung des internen medizinischen Dienstes ist es uns gelungen, durch Hygienekonzepte und Testungen Infektionsketten zu verhindern und so das Paul-Ehrlich-Institut arbeitsfähig zu erhalten.

With the support of the Internal Medical Service, we have succeeded in preventing chains of infection by means of hygiene concepts and testing, and have thus kept the Paul-Ehrlich-Institut operational.

Dr. Ute Pfitzner, Leiterin des Referats Arbeits- und Gesundheitsschutz
Dr Ute Pfitzner, Head of the Occupational Safety and Health Protection Unit

Neubau auf festem Grund

New Building on Solid Ground

Der Bauplatz gegenüber dem Paul-Ehrlich-Institut ist gesetzt, die planungsrechtlichen Voraussetzungen sind auf dem Weg. Der Neubau startet mit dem Architekturwettbewerb in die nächste Phase.

The construction site opposite the Paul-Ehrlich-Institut has been decided on, the required planning permission is on the way. The new building project is now entering its next phase: the architectural competition.

Am 01.07.2019 stand endgültig fest – der neue Standort des Paul-Ehrlich-Instituts bleibt in Langen. Mit der notariellen Beurkundung des Kaufvertrags für das Gelände des Kronenhofs ist der Weg frei für einen Neubau direkt gegenüber dem aktuellen Gebäude in der Paul-Ehrlich-Straße. Zuvor erbrachte ein Architekturbüro den Nachweis: Das geplante Bauprogramm kann einschließlich Erweiterungsflächen sinnvoll auf dem Grundstück angeordnet werden.

Die Bundesanstalt für Immobilienaufgaben (BImA) als Eigentümerin und Bauherrin erteilte der Landesbetrieb Bau und Immobilien Hessen (LBIH) und der Oberfinanzdirektion (OFD) den Planungsauftrag, eine ES-/Entscheidungsunterlage-Bau zu erstellen. Diese ist Voraussetzung für die baufach- und haushaltsrechtliche Genehmigung. In regelmäßigen Arbeitstreffen wurde diese Unterlage gemeinsam auch mit dem Paul-Ehrlich-Institut erarbeitet. Im April 2020 genehmigte das Bundesministerium des Innern, für Bau und Heimat (BMI) die Unterlage baufachrechtlich, die Genehmigung für die Übernahme der Kosten durch das Bundesministerium für Finanzen ist zu erwarten.

Im August 2019 startete das Bebauungsplanverfahren durch die Stadt Langen, denn das Grundstück war zuvor landwirtschaftliche Nutzfläche und musste nun als Bebauungsfläche ausgewiesen werden. Die Stadtverordnetenversammlung nahm den Bebauungsplanentwurf an.

On 1 July 2019 it was finally settled that the new location of the Paul-Ehrlich-Institut would remain in Langen. The official notarisation of the purchase contract for the Kronenhof site cleared the way for a new building directly opposite the current building on Paul-Ehrlich-Straße. Prior to this, a firm of architects had demonstrated that the planned building programme, including extensions, could be successfully constructed on this plot of land.

The Institute for Federal Real Estate (BImA), as the owner and developer, commissioned the Hesse State Office for Construction and Real Estate (LBIH) and the Regional Finance Office (OFD) to draw up a building decision document. This document, which is a prerequisite for planning permission and budget approval, was also drafted in collaboration with the Paul-Ehrlich-Institut during regular meetings. The Federal Ministry of the Interior, Building and Community (BMI) approved the document in accordance with building law in April 2020; the approval of the costs by the Federal Ministry of Finance is anticipated.

In August 2019, the town of Langen initiated a development planning procedure, as the new site had previously been used for agricultural purposes and now had to be designated as a building development area. The town council accepted the draft development plan.



Die rechtliche Grundlage für den Neubau ist nun auf dem Weg, der Bauplatz für die geplante Nutzung steht zur Verfügung. 2021 startet der Architekturwettbewerb, dann nimmt das neue Paul-Ehrlich-Institut in Modellen sichtbare Gestalt an.

The legal basis for the new building is now underway, the construction site for the planned use is available. The architectural competition will start in 2021, and then the new Paul-Ehrlich-Institut will take visible shape in the form of models.

Dr. Michael Frieser, Leiter der Abteilung Verwaltung
Dr Michael Frieser, Head of the Administration Division

Kommunikation in Krisenzeiten

Communication in Times of Crisis



Mit einer aktiven und transparenten Kommunikation trat das Paul-Ehrlich-Institut Fake News entschlossen entgegen und bot der Bevölkerung verlässliche Informationen zu Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln gegen COVID-19.

With proactive, transparent communications, the Paul-Ehrlich-Institut resolutely combated "fake news" and offered the general public reliable information on vaccines and biomedicines against COVID-19.

Bereits Anfang 2020 – noch bevor die Corona-Pandemie die gesamte Gesellschaft weltweit schwerwiegend und nachhaltig beeinflussen sollte – hatte das Paul-Ehrlich-Institut die Voraussetzungen geschaffen, um die relevanten Communitys (Fach- und breite Öffentlichkeit, Medien) zu erreichen, und seine Kommunikationslandschaft umfassend erneuert.

Bevorzugt digital und crossmedial, visuell ansprechend und leicht zugänglich für alle Nutzergruppen – das sind Attribute der bereits 2018 formulierten Kommunikationsstrategie des Paul-Ehrlich-Instituts. Die Informationsbedürfnisse der Zielgruppen zu kennen und effektiv zu bedienen, steht dabei im Mittelpunkt. Inhaltlich blieb die Institutskommunikation beim etablierten Narrativ: Das Paul-Ehrlich-Institut steht für ein Höchstmaß an Sicherheit und Wirksamkeit der zugelassenen Impfstoffe, auf das sich Impfwillige verlassen können.

In early 2020 – even before it became obvious that the coronavirus pandemic was going to have a serious and lasting impact on societies across the globe – the Paul-Ehrlich-Institut had already laid the groundwork for reaching the relevant communities (healthcare specialists, general public, media) and had comprehensively upgraded its communications landscape.

The communication strategy that had been formulated by the Paul-Ehrlich-Institut in 2018 included a preference for digital and cross-media communications that are visually appealing and easily accessible to all user groups. The focus is on recognising the information needs of the target groups and serving them effectively. In terms of content, the Institute's communications continued to reflect the established narrative: The Paul-Ehrlich-Institut stands for the highest level of safety and efficacy of authorised vaccines – a level of safety and efficacy that the public can rely on.

Im November 2019 ging die vollständig überarbeitete Website – jetzt übersichtlich, adaptiv und zweisprachig – online. Die neue Website bewährte sich als zentrale Informationsplattform des Paul-Ehrlich-Instituts für alle Stakeholder. Die Einbindung von Videos und Infografiken erhöhte das Verständnis für komplexe wissenschaftliche und regulatorische Zusammenhänge. Neben dem Relaunch der Website aktivierte das Referat Presse, Informationen mit Twitter, LinkedIn und YouTube gleich mehrere Social-Media-Kanäle und erreichte dadurch neue Zielgruppen.

2020 rückte die COVID-19-Pandemie das Paul-Ehrlich-Institut zunehmend in den Fokus von Medien und Öffentlichkeit. Dank des neuen Konzepts war das für Kommunikation zuständige Referat vorbereitet, zeitnah und zielgruppengerecht über die verschiedenen Kanäle zu kommunizieren.

Ein Dossier informierte immer aktuell zu Entwicklungen bei Impfstoffen und biomedizinischen Arzneimitteln gegen COVID-19. Ende 2020 hatte das Institut auf Twitter bereits mehr als 7.000, auf LinkedIn mehr als 6.000 Follower gewonnen. Elf Erklär- und Expertenvideos rund um die Forschung und Regulation von COVID-19-Impfstoffen sind entstanden. Der Newsroom des Paul-Ehrlich-Instituts erfasste in dieser Zeit 92 Presse- und Website-Meldungen. FAQ wurde das bevorzugte Format, um vergleichbare Anfragen aus Presse und (Fach-) Öffentlichkeit effizient zu beantworten. Die Anzahl der Presseanfragen stieg 2020 im Vergleich zum Vorjahr um 85 Prozent auf über 1.800 Anfragen. Wie wichtig die wissenschaftliche Einordnung von Impfstoffentwicklungen für das Vertrauen in die COVID-19-Impfstoffe ist, hat Prof. Klaus Cichutek, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts, in mehr als 220 Interviews immer wieder unter Beweis gestellt.

The Paul-Ehrlich-Institut stands for the highest level of safety and efficacy of authorised vaccines – a level of safety and efficacy that the public can rely on.

The completely overhauled website – now well organised, responsive and bilingual – went online in November 2019. The new website has proven its worth as the Paul-Ehrlich-Institut's central information platform for all stakeholders. The integration of videos and infographics made it easier to understand complex scientific and regulatory relationships. In addition to the relaunch of the website, the Press and Information Office activated various social media channels on Twitter, LinkedIn and YouTube, thus reaching new target groups.

In 2020, the COVID-19 pandemic meant that the Paul-Ehrlich-Institut came increasingly under the spotlight of the media and the general public. Thanks to the new strategy, the unit responsible for communications was able to communicate promptly via the various channels to the relevant target groups.

A dossier provided up-to-date information on developments in vaccines and biomedicines against COVID-19. By the end of 2020, the Institute had already gained more than 7,000 followers on Twitter and more than 6,000 on LinkedIn. Eleven explanatory and expert videos have been produced on the research and regulation of COVID-19 vaccines. During this time, the Paul-Ehrlich-Institut's newsroom drew up 92 press releases and website reports. FAQs became the preferred format for efficiently answering related queries from the press, healthcare specialists and the general public. In 2020, the number of press enquiries rose to over 1,800, an 85% increase on the previous year. Professor Klaus Cichutek, President of the Paul-Ehrlich-Institut, gave more than 220 interviews, in which he repeatedly stressed the importance of the scientific assessment of vaccine developments for public trust in COVID-19 vaccines.



Ob eine Kommunikationsstrategie aufgeht, zeigt sich letztlich erst in der konkreten Umsetzung. Dazu braucht es den Rückhalt der obersten Führungsebene und ein schlagkräftiges Team – der Schlüssel unseres Kommunikationserfolgs, nicht nur in Pandemiezeiten.

Ultimately, whether or not a communication strategy is effective will only become clear when it is actually implemented. It requires the backing of senior management and a strong team – the key to our communications success, and not only in times of pandemic.

Carola Lübbing-Raukohl, Leiterin des Referats Presse, Informationen
Carola Lübbing-Raukohl, Head of the Press and Information Office

Potenziale identifiziert

Potential Identified



Die 2020 abgeschlossene Organisationsanalyse zeigt Strategien zur Erschließung neuer Potenziale auf – und ebnet damit dem Paul-Ehrlich-Institut den Weg in die Zukunft.

The organisational analysis that was completed in 2020 has revealed strategies for unlocking new potential – and thus paves the way for the future development of the Paul-Ehrlich-Institut.

Jede Organisation – so auch das Paul-Ehrlich-Institut – muss kontinuierlich betriebliche Strukturen und Prozesse an sich ändernde technische, gesellschaftliche und politische Rahmenbedingungen anpassen, um zukunftssicher zu bleiben. Das Ergebnis der Organisationsuntersuchung von 2020, die alle Bereiche des Paul-Ehrlich-Instituts analysierte, ist ein umfassendes Maßnahmen-Konzept zur Optimierung der internen Aufbaustrukturen und Arbeitsprozesse. Die Analyse zeigt auch den Personalbedarf auf, der für die Erfüllung der Amtsaufgaben im zukünftigen Organisationsmodell benötigt wird.

Der organisatorische Aufbau des Paul-Ehrlich-Instituts hat seine Stärken in der ganzheitlichen, produktorientierten Ausrichtung sowie der engen Verzahnung von Forschung und Regulation. Darauf aufbauend identifizierte die Ist-Analyse folgende Verbesserungspotenziale:

Every organisation – including the Paul-Ehrlich-Institut – must ensure its future by continuously adapting its operational structures and processes to meet changing technical, social and political conditions. The result of the organisational review in 2020, which analysed all the areas of the Paul-Ehrlich-Institut, is a comprehensive range of measures for optimising internal structures and work processes. The analysis also identified the staffing requirements that will be needed to fulfil the Institute's official duties in the future organisational model.

The strengths of the Paul-Ehrlich-Institut's organisational structure lie in its integrated, product-oriented focus, as well as the close relationship between research and regulation. Building on this, the analysis of the current situation identified the following potential for improvement:

- Vereinheitlichung des Aufbaus der Abteilungen
- Durchlässige Schnittstellen durch Abbau von Substrukturen
- Stabilisation von Organisationseinheiten durch
 - angemessene Ausstattung,
 - harmonisierte Führungsspannen,
 - vereinheitlichte Prozesse,
 - Karriereperspektiven für Fachkräfte.

Das Paul-Ehrlich-Institut ist hochgradig funktionsfähig und liefert regelmäßig hochwertige qualitätsgesicherte Ergebnisse. Darüber hinaus wurden in der Ablauforganisation folgende Verbesserungsmöglichkeiten identifiziert:

- Verhinderung von Brüchen in der Steuerungslogik,
- Vermeidung von Ressourcenkonkurrenzen durch Steuerungsbrüche,
- einheitliche Bearbeitung von Kernprozessen,
- Unterstützung notwendiger individueller Prozesse,
- Institutionalisierung der Steuerungsrolle der Abteilungsleitungen.

Das Konzept identifiziert Maßnahmen, um die Aufbaustrukturen und Prozesse effektiver zu gestalten und Reibungsverluste zu vermeiden.

- Verbesserung der Strategie- und Steuerungsfähigkeit durch Aufbau einer einheitlichen Steuerungsstruktur.
- Aufbau und Abläufe der Abteilungen nach einheitlicher Logik als Grundlage für die Harmonisierung der Prozesse.
- Zusätzliche Optionen für die Personalentwicklung durch vertikale und horizontale Entwicklungsmöglichkeiten.

Dabei setzt das Paul-Ehrlich-Institut weiterhin auf die bewährte Stärke durch Produktorientierung und Synergien aus Regulation und Forschung.

- Standardisation of the structure of the divisions
- Making interfaces permeable by removing substructures
- Stabilisation of organisational units by means of
 - appropriate equipment,
 - harmonised manager-to-staff ratios,
 - standardised processes,
 - career prospects for specialist staff.

The Paul-Ehrlich-Institut functions at a high level and consistently delivers high-grade quality-assured results. Above and beyond this, the following opportunities for improvement were identified in the process organisation:

- Eliminating gaps in the management system,
- Avoiding competition for resources as a result of management gaps,
- Uniform handling of core processes,
- Support for the required individual processes,
- Formalisation of the role of the heads of division in determining the direction of the Institute.

The plan identifies measures for making the structures and processes more effective and avoiding frictional losses.

- Improvement of strategic and management capabilities by establishing a uniform management structure.
- Adoption of a uniform pattern for the structure and procedures of the divisions as the basis for the harmonisation of processes.
- Additional options for staff development based on vertical and horizontal development opportunities.

As it seeks to improve even further, the Paul-Ehrlich-Institut will continue to rely on the proven strengths it derives from its product orientation and the synergies from regulation and research.



Aufbauend auf den bestehenden Stärken des Paul-Ehrlich-Instituts, können wir uns durch die Weiterentwicklung und Optimierung von Strukturen und Prozessen flexibel und zukunftsfähig aufstellen.

Building on the existing strengths of the Paul-Ehrlich-Institut, we can position ourselves flexibly for the future by further developing and optimising our structures and processes.

Prof. Stefan Vieths, Vizepräsident des Paul-Ehrlich-Instituts
Prof. Stefan Vieths, Vice President of the Paul-Ehrlich-Institut

Schub für Digitalisierung

Boost for Digitalisation



Die Pandemie verdeutlichte die Notwendigkeit einer performanten IT-Infrastruktur. Dazu gehören der digitale Zugriff auf alle Prozesse, E-Akten sowie Arzneimitteldatenbanken nach europäischem Standard.

The pandemic made the need for a high-performance IT infrastructure clear. This includes digital access to all processes, e-files and medicinal product databases in accordance with the European standard.

Die Pandemie gab der Digitalisierung einen kräftigen Innovations-schub: Die Zahl der Remote-Arbeitenden stieg um ein Vielfaches, virtuelle Besprechungen wurden zum Standard. Dafür rüstete das Referat Informationstechnik die IT-Infrastrukturen auf. In kürzester Zeit verdreifachte es die Zugangsmöglichkeiten für mobiles Arbeiten und beschaffte technische Hilfsmittel für Mitarbeitende im Homeoffice. Die Einführung einer sicheren Onlinemeeting-Plattform sicherte die virtuelle Teilnahme an internationalen Konferenzen, europäischer Gremienarbeit sowie Besprechungen im Arbeitsalltag. Die Integration von Kommunikationsmedien in einer einheitlichen Anwendungsumgebung (Unified Collaboration) stellte eine besondere Herausforderung dar.

Das neue Remote bedeutete auch: Prozesse mussten durchgängig digital bearbeitbar sein. Das Team um Jörg Sanio, Leiter des Referats Informationstechnik, optimierte das Vorgangsbearbeitungssystem (VBS) für die Remote-Nutzung aus dem Homeoffice.

The pandemic gave a massive impetus to innovation in digitalisation: the number of remote workers increased many times over, and virtual meetings became the standard. To enable this, the Information Technology unit upgraded the IT infrastructure. In a very short time it tripled the access possibilities for remote working and purchased equipment for staff members who were working from home. The introduction of a secure online meeting platform made it possible to participate virtually in international conferences and European committee work, as well as day-to-day work meetings. The integration of communication media in a uniform application environment (unified collaboration) represented a particular challenge.

The new pattern of remote working also meant that it had to be possible to handle all processes digitally. The team led by Jörg Sanio, head of the Information Technology unit, optimised the workflow management system (WMS) for remote use from a

Standortunabhängig können seither Mitarbeitende auf das System zugreifen und Vorgänge bearbeiten – von Verwaltungsabläufen bis hin zu regulatorischen Prozessen wie der Zulassung biomedizinischer Arzneimittel.

Das mobile Arbeiten hat zur hohen Akzeptanz und intensiven Nutzung der E-Akte beigetragen. Damit ist das Paul-Ehrlich-Institut dem Ziel des E-Government-Gesetzes (EGovG) ein großes Stück nähergekommen, nach dem Behörden des Bundes ihre Akten ausschließlich elektronisch führen sollen.

Arzneimitteldatenbanken zukunftssicher aufgestellt

Die Zerlegung eines Monolithen in seine Komponenten – so kann man die Ablösung der Arzneimitteldatenbank AMIS durch AmAnDa zusammenfassen. Seit dem 19.03.2020 ist AmAnDa (Arzneimittel- und Antragsdatenbank) in Betrieb. Durch seine breite Aufstellung ist das modulare System mit vielen Komponenten, bekannter Programmiersprache und offenen Standards betriebssicher und anpassungsfähig – und es entspricht dem europäischen Standard. Damit ist ein Datenaustausch mit der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA), aber auch mit anderen europäischen Arzneimittelbehörden möglich. AmAnDa ist eingebettet in Anwendungen und Portale von PharmNet.Bund und stellt über Schnittstellen einer Vielzahl von Anwendungen die benötigten Daten zur Verfügung. Ein großer Fortschritt, denn Arzneimitteldaten sind wichtige Basis für das Handeln regulatorischer Behörden.

Das Paul-Ehrlich-Institut entwickelte die Datenbank gemeinsam mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) sowie dem Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit (BVL).

home office. This allowed members of staff, irrespective of their location, to access the system and deal with processes – from administrative processes through to regulatory processes such as the marketing authorisation of biomedicines.

Remote working has contributed to the high level of acceptance and intensive use of e-files. In this respect, the Paul-Ehrlich-Institut has come a great deal closer to achieving the goal of the German E-Government Act (EGovG), according to which the handling of files by federal agencies should take place exclusively in electronic form.

Medicinal product databases made ready for the future

Splitting a monolith into its component parts – this is how one might describe the replacement of the medicinal product database AMIS by AmAnDa. AmAnDa (medicinal product and application database) has been in operation since 19 March 2020. Thanks to its broad-based deployment, this modular system with a large number of components, a known programming language and open standards is reliable and adaptable – and it corresponds to the European standard. It makes data exchange possible with the European Medicines Agency (EMA), but also with other European medicinal product agencies. AmAnDa is embedded in the applications and portals of PharmNet.Bund and makes the necessary data available to a large number of applications via interfaces. It is a major step forward, as medicinal product data is an important basis for the actions of regulatory agencies.

The Paul-Ehrlich-Institut developed the database in conjunction with the Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM) and the Federal Office of Consumer Protection and Food Safety (BVL).



Grundlage für die Betriebsfähigkeit einer jeden Organisation ist eine sichere und leistungsfähige IT-Struktur, die wir im Paul-Ehrlich-Institut mit großem Einsatz zukunftsfähig weiterentwickeln.

The foundation for the operational ability of any organisation is a secure, high-performing IT structure, which we at the Paul-Ehrlich-Institut are working hard to develop further and make future-proof.

Jörg Sanio, Leiter des Referats Informationstechnik
Jörg Sanio, Head of the Information Technology Unit

Personalia Personnel



Dr. Klaus Cußler

Der Tierarzt Dr. Klaus Cußler kam 1987 nach einer Promotion in der Immunologie und Erfahrungen in der tierärztlichen Praxis an das Paul-Ehrlich-Institut. Von 1989 bis 2001 leitete er das Fachgebiet Antibakterielle Sera und Impfstoffe, zuständig für die Zulassung und Chargenprüfung von Tierimpfstoffen. Als Tierschutzbeauftragter des Paul-Ehrlich-Instituts entwickelte er Ersatzmethoden zu gesetzlich vorgeschriebenen Tierversuchen und bewirkte zahlreiche Änderungen im Europäischen Arzneibuch. Diese Erfolge wurden mit mehreren Tierschutzforschungspreisen ausgezeichnet. 2003 übernahm Cußler das Referat Sicherheit immunologischer Tierarzneimittel und etablierte die Pharmakovigilanz der Tierimpfstoffe in Deutschland. Auf nationaler und europäischer Ebene arbeitete er an der Erforschung und Vermeidung von Impfreaktionen mit – so bei der Analyse von Nebenwirkungen nach der Massenimpfung von Wiederkäuern gegen die Blauzungenkrankheit. Großen Anteil hatte er auch an der Aufklärung des tödlichen Kälberblutens – als Ursache erwies sich die Impfung von Rindern mit PregSure BVD. Historisch engagiert, brachte er die Verlegung von Stolpersteinen für ehemalige jüdische Mitarbeiter mit auf den Weg. Im Oktober 2019 ging Dr. Cußler in den Ruhestand.

Dr Klaus Cußler, a veterinary surgeon, joined the Paul-Ehrlich-Institut in 1987 after a doctorate in immunology and experience in veterinary practice. From 1989 to 2001, he was head of the Antibacterial Sera and Vaccines section, responsible for the marketing authorisation and batch testing of animal vaccines. As the Paul-Ehrlich-Institut's Animal Welfare Officer, he developed alternative methods to legally prescribed animal testing and brought about numerous changes in the European Pharmacopoeia.

In 2003, Cußler took over the Safety of Immunological Medicinal Products for Veterinary Use unit and established the pharmacovigilance of animal vaccines in Germany. At national and European level, he worked on research into and prevention of vaccination reactions – for instance, in the analysis of adverse reactions after the mass vaccination of ruminants against bluetongue disease. He also played a major role in investigating the fatal bleeding calf syndrome – which turned out to have been caused by the vaccination of cattle with PregSure BVD. With a deep interest in history, he helped to initiate the laying of "Stumbling Stones" for Jewish former colleagues. Dr Cußler retired in October 2019.



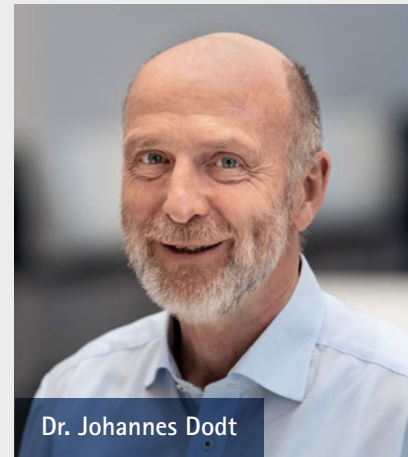
Dr. Sigrid Nick

Die Virologin Dr. Sigrid Nick startete nach Stationen in der HIV-Forschung 1995 im Fachgebiet Diagnostik der Abteilung Virologie des Paul-Ehrlich-Instituts. Dort bearbeitete sie insbesondere Zulassungen von In-vitro-Diagnostika nach dem Arzneimittelgesetz (AMG), die bis 2003 verpflichtend waren. Versetzt trat im Juli 2000 die europäische IVD-Richtlinie in Kraft, die aus zulassungspflichtigen Hochrisiko-IVD wie HIV-Tests Medizinprodukte machte und die Bewertung und Prüfung auf Benannte Stellen (BS) übertrug. Nick engagierte sich für die Einrichtung eines IVD-Prüflabors am Paul-Ehrlich-Institut, das sie von 2001 bis 2019 fast 20 Jahre leitete. Das Labor prüfte zeitweise IVD für bis zu zehn BS und etablierte das Paul-Ehrlich-Institut als renommiertes Prüflabor. Eine neue EU-IVD-Verordnung (IVDR) verteilte 2017 die Karten neu: Europäische Referenzlabore müssen ab Mai 2022 Hochrisiko-IVD prüfen. Das Paul-Ehrlich-Institut soll eines davon werden. „Dieser Transformationsprozess ist Aufgabe der nächsten Generation“, sagte Dr. Nick, die im Dezember 2019 in den Ruhestand ging.

After working in HIV research, in 1995 the virologist Dr Sigrid Nick joined the Paul-Ehrlich-Institut, starting out in the Diagnostics section. There she worked in particular on marketing authorisations of in vitro diagnostics in accordance with the Medicinal Products Act (AMG), which were obligatory until 2003. In July 2000, the European IVD Directive came into force, which redefined high-risk IVDs requiring marketing authorisation, such as HIV tests, as medical devices and transferred their assessment and testing to Notified Bodies (NBs). Nick became involved in setting up an IVD testing laboratory at the Paul-Ehrlich-Institut, which she headed for almost 20 years from 2001 to 2019. At times, the laboratory was testing IVDs for up to ten NBs, and the Paul-Ehrlich-Institut became established as a renowned testing laboratory. In 2017, a new EU IVD Regulation (IVDR) shuffled the cards again: with effect from May 2022 high-risk IVDs must be tested by European reference laboratories. The Paul-Ehrlich-Institut is set to become one of them. "This transformation process will be the work of the next generation", says Dr Nick, who retired in December 2019.

Der Chemiker Dr. Johannes Dodt beschäftigte sich bereits während der Promotion mit Gerinnungsfaktoren des menschlichen Bluts. Im Paul-Ehrlich-Institut, in dem er im November 1995 als Fachgebietsleiter startete, etablierte Dodt ein Gerinnungslabor und baute die Abteilung Hämatologie / Transfusionsmedizin mit auf. Ab 2001 lag der Fokus seines Fachgebiets Gerinnungsprodukte II auf der Qualitätsbewertung. Seine Expertise nutzte Dodt, als ab 2004 eine neue EU-Verordnung ein Plasma-Master-File-Verfahren (PMF) zur Prüfung der Qualität und Sicherheit von gesammeltem (gepooltem) Plasma vorschrieb – einem wichtigen Rohstoff für Arzneimittel aus Blut. Mit seinem Team bearbeitete er als Koordinator die Hälfte aller PMF-Verfahren für Europa – und stärkte damit das Profil des Paul-Ehrlich-Instituts als wichtigen Akteur im Bereich der Blutprodukte. Großen Anteil hat er auch an der Erstellung europäischer Richtlinien zur Qualitätssicherung und Regulation von PMF-Verfahren. Er arbeitete an der Entwicklung des europäischen Chargenprüfungssystems in der „Advisory Group“ mit und war 19 Jahre Experte in der Gruppe 6B beim europäischen Arzneibuch – die er die letzten neun Jahre als Chairman leitete. Zulassungsbegleitend forschte Dr. Dodt zu Faktor-XIII-Tests. Im Februar 2020 ging er in den Ruhestand.

Dr Johannes Dodt, a chemist, was already working on coagulation factors of human blood during his doctorate. At the Paul-Ehrlich-Institut, where he started as head of section in November 1995, Dodt established a coagulation laboratory and helped build up the Haematology / Transfusion Medicine division. From 2001 onwards, the focus of his Coagulation Products II section was on quality assessment. Dodt was able to make full use of his expertise when, in 2004, a new EU Regulation specified a plasma master file (PMF) procedure for testing the quality and safety of collected (pooled) plasma – an important raw material for medicinal products made from blood. With his team, he coordinated half of all the PMF procedures for Europe. He also played a major role in the drafting of European guidelines for the quality assurance and regulation of PMF procedures. He worked on the development of the European batch testing system in the "Advisory Group" and for 19 years was an expert in Group 6B for the European Pharmacopoeia – acting as Chair for the last nine years. In conjunction with marketing authorisation, Dr Dodt also conducted research on Factor XIII tests. He retired in February 2020.

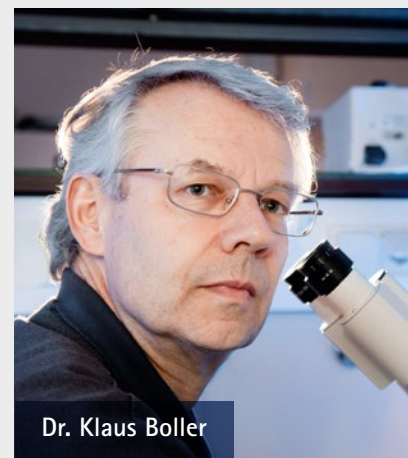


Dr. Johannes Dodt

Der Virologe Dr. Klaus Boller startete nach einer Postdoc-Stelle in Marseille 1988 in der Forschungsgruppe des damaligen Präsidenten des Paul-Ehrlich-Instituts, Prof. Reinhard Kurth. Die Gruppe forschte zu Retroviren wie HIV und den humanen endogenen Retroviren des Menschen (HERV). Boller beschäftigte sich mit Struktur und Funktion dieser Viren – insbesondere von HERV-K2 – mit dem Schwerpunkt auf elektronenmikroskopischen Techniken. 1994 übernahm er die Leitung des Fachgebiets Morphologie. Die Laserscanmikroskopie erweiterte sein Aufgabenspektrum. Neben der eigenen Forschung unterstützte Boller mit seinem Fachgebiet Forschungsprojekte abteilungsübergreifend als Bildgebungsplattform. 2011 wurde das Fachgebiet zur zentralen Serviceplattform erweitert: Eine Medienküche stellt Puffer und Nährmedien für Forschungs- und Prüfungsaufgaben her, das Maushaus sorgt für hochspezialisierte Versuchstiere für die Forschung. Neben seinen wissenschaftlichen Tätigkeiten bearbeitete Boller EM-Aufnahmen von Viren und Bakterien. Hochwertige, künstlerische Fotos entstanden – auch um die Arbeit des Paul-Ehrlich-Instituts beeindruckend zu illustrieren. Im Juni 2020 verabschiedete sich Dr. Boller in den Ruhestand.

After a post-doc position in Marseille, Dr Klaus Boller, a virologist, started at the Paul-Ehrlich-Institut in 1988 in the research group of the then President Prof. Reinhard Kurth. This group conducted research on retroviruses such as HIV and human endogenous retroviruses (HERVs). Boller worked on the structure and function of these viruses – especially HERV-K2 – with a focus on electron microscopic techniques.

In 1994, he took over as head of the Morphology section. Laser scanning microscopy was added to his range of responsibilities. In addition to his own research, Boller and his section supported research projects across the various divisions by providing an imaging platform. In 2011, the section was expanded to become the central service platform: a media kitchen produces buffers and culture media for research and testing tasks, while the mouse facility provides highly specialised laboratory animals for research. In addition to his scientific activities, Boller produced EM images of viruses and bacteria. High-quality, artistic photos were created – which also illustrated the work of the Paul-Ehrlich-Institut. Dr Boller retired in June 2020.



Dr. Klaus Boller



Daten & Fakten

Data & Facts



Organigramm

Organisational chart

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

N.N.
Onkolytische Masernviren
und Impfvektoren
Oncolytic Measles Viruses
and Vaccine Vectors

Dr. Stephan Scheurer
Molekulare Allergologie
Molecular Allergology

PD Dr. Stephan
Steckelbroeck
Forschungs-
beauftragter
Research Coordinator

Dr. Ulrich Krach
Datenschutz-
beauftragter
Data Protection
Representative

Antje Tönjes
Gleichstellungs-
beauftragte
Equal Opportunities
Representative

Dörte Gerhards
Dr. Karl Knöpfle
Fachkräfte für
Arbeitssicherheit
Occupational Safety
Specialists

Peter Hergert
Ansprechperson für
Korruptionsprävention
Contact for corruption
prevention

Dr. Yasemin Süzer
Tierschutzbeauftragte
Animal Welfare Officer

Dr. Michael Frieser
Verwaltung
Administration

PD Dr. Micha Nübling
Grundsatzfragen,
Koordination
Major Policy Issues,
Coordination

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

Prof. Dr. Isabelle
Bekeredjian-Ding
Mikrobiologie
Microbiology

Prof. Dr. Eberhard Hildt
Virologie
Virology

Marco Frech
Personal
Personnel
Phelina Sankat
Haushalt
Finance and Procurement

Andreas Kern
PEI-Portal,
Dokumenten-
management
PEI Gateway, Document
Management

Bernhard Seibel
Bau, Betrieb
Technical Services

Jörg Sanio
Informationstechnik
Information Technology

Dr. Ute Pfitzner
Arbeits- und
Gesundheitsschutz,
Laborhilfsleistungen
Occupational Safety and
Health Protection,
Laboratory Assistance

Kristin Kühnlein
Gebühren
Fee Collection

Stefanie Prokopp
Organisation
Organisation

Dr. Jan Müller-
Berghaus
Medizinische
Grundsatzfragen
Medicinal Major
Policy Issues

Dr. Katrin Völler
EU-Kooperation
biomedizinische
Arzneimittel
EU Co-operation
Biomedical Products

Dr. Heidi Meyer
Internationale
Koordination,
Regulatorischer Service
International
Coordination,
Regulatory Service

Dr. Dirk Mentzer
Pharmakovigilanz I
Pharmacovigilance I
Prof. Dr. Markus Funk
Pharmakovigilanz II
Pharmacovigilance II

Claudia Ruoff
Rechtsangelegenheiten
Legal Affairs

Dr. Hartmut Krafft
Klinische Prüfungen
Clinical Trials

Sabine Heinz-Stempel
Inspektionen
biomedizinische
Arzneimittel
Inspection Services for
Biomedical Products

Dr. Volker Öppling
Mikrobiologische Impfstoffe
Microbiological Vaccines

Dr. Oleg Krut
Mikrobiologische
Sicherheit
Microbiological Safety

PD Dr. Benjamin Hofner
Biostatistik
Biostatistics

Dr. Ralf Wagner
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

Dr. Julia Kreß
Molekulare Virologie
Molecular Virology

Dr. Frank Schuler
Personalratsvorsitzender
Staff Representatives
Council Chairperson

Christoph Stärk
Schwerbehinderten-
vertrauensperson
Disabled Employees
Representative

Anna Grothaus
Jugend- und Auszu-
bildendenvertretung
Youth and Apprentice
Representation

■ Abteilungen Divisions ■ Referate Units ■ Fachgebiete Sections ■ Forschung beim Präsidenten President's Research Groups
■ Forschung beim Vizepräsidenten Vice President's Research Group □ Wissenschaftliche Nachwuchsgruppen Temporary Research Groups
Stand 01.01.2021 As of 01.01.2021 Vereinfachte Darstellung Simplified representation

**INSTITUTSLEITUNG
MANAGEMENT**

Prof. Dr. Klaus Cichutek
Präsident
President

Prof. Dr. Stefan Vieths
Vizepräsident
Vice President

Ina Plumbaum
Leitungsassistentin,
Sprachendienst
Management Support,
Language Services

Marco Reiss
Controlling,
Qualitätsmanagement
Controlling,
Quality Management

Carola Lübbling-Raukohl
Presse, Informationen
Press and Information
Office

Dr. Heinrich Scheiblauer
Prüflabor für IVD, PEI-IVD
Testing Laboratory
for IVD

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

Dr. Esther Werner
Veterinärmedizin
Veterinary Medicine

Prof. Dr. Vera Mahler
Allergologie
Allergology

Prof. Dr. Zoltán Ivics
Medizinische
Biotechnologie
Medical
Biotechnology

Dr. Anneliese Hilger
Hämatologie/
Transfusionsmedizin
Haematology/
Transfusion Medicine

Prof. Dr. Zoe Waibler
Produktprüfung
immunologischer
Arzneimittel
Product Testing of
Immunological Biomedicines

Dr. Esther Werner
Bewertung immunologischer
Tierarzneimittel
Assessment of
Immunological
Medicinal Products for
Veterinary Use

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

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

Dr. Anneliese Hilger
Gerinnungsprodukte I
Coagulation Products I

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

N. N.
Internationale
Zusammenarbeit und
Chargenprüfung
Geflügelviren
International
Collaboration and Batch
Control, Poultry Viruses

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

PD Dr. Matthias Renner
Nicht virale
Gentransfer-Arzneimittel
Non-viral Gene Transfer
Medicinal Products

Dr. Jens Reinhardt
Gerinnungsprodukte II
Coagulation Products II

Dr. Jörg Kirberg
Morphologie
Morphology

PD Dr. Michael Mühlebach
Produktprüfung
immunologischer
Tierarzneimittel
Product Testing of
Immunological
Medicinal Products for
Veterinary Use

Dr. Susanne Kaul
Klinische Allergologie
Clinical Allergology

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

Dr. Gerrit Praefcke
Chargenprüfung
Blutprodukte, Logistik
Batch Release Blood
Products, Logistics

Dr. Thomas Hinz
Therapeutische
Impfstoffe
Therapeutic Vaccines

Dr. Regina Wolf
Sicherheit immunologischer
Tierarzneimittel
Pharmacovigilance of
Immunological Medicinal
Products for Veterinary Use

PD Dr. Thomas Holzhauser
Rekombinante
Allergentherapeutika
Recombinant
Allergen Therapeutics

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

Dr. Manfred Doll
Transfusionsmedizin
Transfusion Medicine

Dr. Roland Plesker
Zentrale Tierhaltung
Animal Facilities

Prof. Dr. Christian Buchholz
Virale Gentransfer-
Arzneimittel
Viral Gene Transfer
Medicinal Products

**Prof. Dr.
Jacomina Krijnse-Locker**
DRUID Vernachlässigte
Infektionskrankheiten/
Bildgebende Verfahren
DRUID Neglected Tropical
Diseases/ImagingTechniques

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

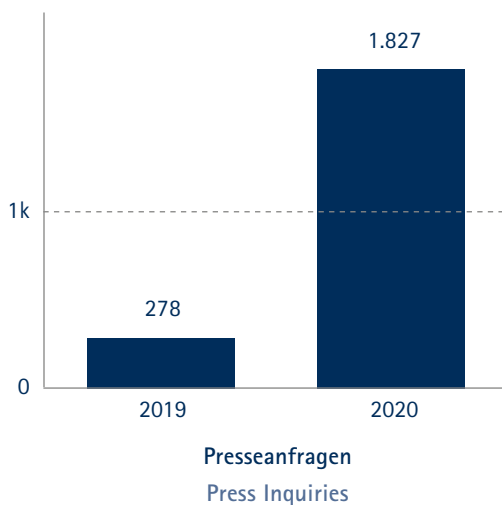
Externe Kommunikation

External Communication

Zweijahresbilanz – 2019 bis 2020
 Online-Kommunikation inklusive Social Media und
 journalistischer Medienarbeit
 Biennial Review – 2019 to 2020
 Online communication including social media and journalistic
 media relations



Journalistische Medienarbeit Journalistic Media Relation



Präsenz in den Medien

- Steigendes mediales Interesse an Interviews mit dem Präsidenten seit der COVID-19-Pandemie
- Neben Interviews für Print auch regelmäßige Live-Schaltungen und Podcast-Aufnahmen

Presence in the Media

- Increased media interest in interviews with the president since the COVID-19 pandemic
- In addition to interviews for print also regular live broadcasts and podcast recordings



■ 2019 (8%) ■ 2020 (92%)



Website-Relaunch 2019

Basis für eine tagesaktuelle, konsistente und nutzerorientierte Kommunikation

Website Relaunch in 2019

Basis for a daily updated, consistent and user-oriented communication

742.000

Seitenaufrufe auf www.pei.de im Dezember 2020

Page Views on www.pei.de in December 2020

44.804

Profilbesucher auf Twitter 2020

Profile Visitors on Twitter in 2020



163

Eigene Pressemeldungen & News
Own Press Releases & News



3

Online-Pressbriefings 2020
Online Press Briefings in 2020



11

Erklär- und Expertenvideos
Explanatory and Expert Videos



+35 %

Zunahme von Anfragen seit 2018
Increase in Requests since 2018

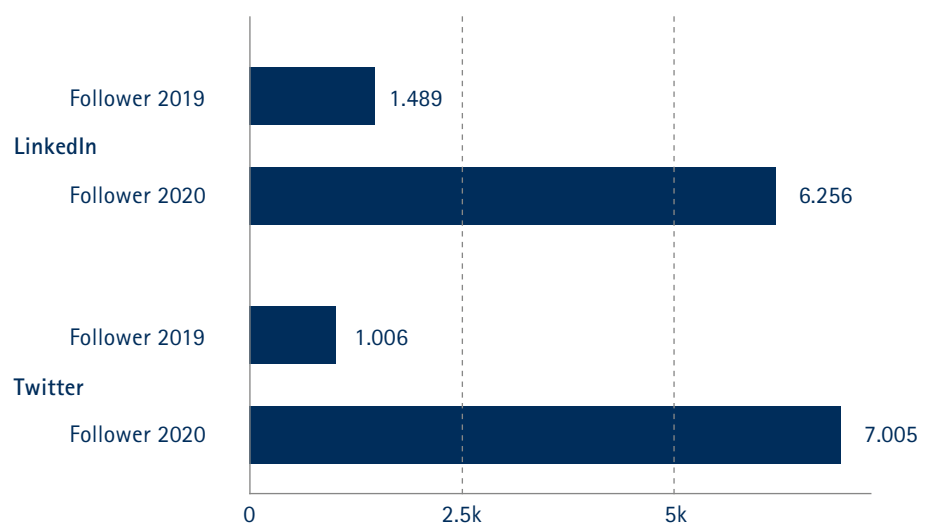
Social Media

Die Präsenz in ausgewählten Sozialen Medien unterstützt seit 2019 die Verbreitung von wissenschaftlichen Erkenntnissen sowie die zunehmende Bekanntheit des Paul-Ehrlich-Instituts in der Bevölkerung.

Since 2019, our presence on selected social media sites has supported the dissemination of scientific findings and helped to increase awareness of the Paul-Ehrlich-Institut among the general public.



**Entwicklung Follower
Growth in Followers**



Drittmittelprojekte

Externally funded Projects

BMG-BUNDESMINISTERIUM FÜR GESUNDHEIT FEDERAL MINISTRY OF HEALTH		2.619.235 €
Dr. Christoph Conrad	Global Health Protection Programme (GHPP) RegTrain-VaccTrain und BloodTrain: Regulatorische Schulung und Beratung für Impfstoffe und biomedizinische Therapeutika	01.01.19 – 31.12.20
Dr. Anneliese Hilger	GHPP BloodTrain: Availability, safety and quality of blood and blood products	01.01.19 – 31.12.20
Prof. Dr. Gerald G. Schumann	Sicherheit von humanen pluripotenten Stammzellen bei der Verwendung für die somatische Zelltherapie	01.01.19 – 31.12.21

BMBF-BUNDESMINISTERIUM FÜR BILDUNG UND FORSCHUNG FEDERAL MINISTRY OF EDUCATION AND RESEARCH		2.068.550 €
Dr. Christoph Conrad	PDU CARB-X-Accelerator: Projektmanagement, Beratung und regulatorische Aspekte bei der Antibiotika-Entwicklung	01.01.19 – 31.12.21
Dr. Christoph Conrad	DZIF-OSRA: Deutsches Zentrum für Infektionsforschung - Office for Scientific and Regulatory Advice	01.01.19 – 28.02.21
Prof. Dr. Eberhard Hildt	Hepatitis B Cure: Entwicklung einer therapeutischen Vakzine gegen HBV auf der Basis HBV-Antigen-tragender zellpermeabler VLPs	01.01.19 – 28.02.21
PD Dr. Michael Mühlebach	Recombinant measles virus as vaccine platform	01.01.19 – 28.02.21
Prof. Dr. Isabelle Bekeredjian-Ding	COMBINE: Collaboration for prevention and treatment of MDR bacterial infections – Vorbereitung IMI-EU-Antrag Phase II	01.02.19 – 31.12.19
Prof. Dr. Stefan Vieths	DIFAMEM: Intervention von Nahrungsmittelallergien durch Aufnahme von Pektin und Einfluss pektinreicher Nahrung auf die intestinale Mikrobiota, das bakterielle Metabolom und die Epigenetik DIFAMEM: Dietary intervention in food allergy – microbiome, epigenetic and metabolomic interactions	01.03.19 – 28.02.22
Dr. Heike Behrendorf-Nicol Dr. Birgit Kegel	Alternativmethoden zum Tierversuch: BoNT-Ringstudie – Ringstudie zur Implementierung des BINACLE-Assays für die In-vitro-Aktivitätsbestimmung von Botulinum-Neurotoxinen	01.04.19 – 31.03.21
Dr. Verena Klümpers PD Dr. Micha Nübling Dr. Alexander Pinz	BISKIT: Blut-Informationssystem für Krisenintervention und -management Teilvorhaben: Prozesse und Strukturen	01.04.20 – 31.03.23
Prof. Dr. Isabelle Bekeredjian-Ding	Alternativmethoden zum Tierversuch: B-CELL-ACT – Funktionstest für die B-Zellaktivierung durch Toxoidimpfstoffe	01.04.19 – 31.03.22
PD Dr. Michael Mühlebach	MeV-derived vaccine candidates protecting against COVID-19	15.04.20 – 14.04.21

2019/2020 WARB DAS PAUL-EHRLICH-INSTITUT
 ÜBER **4 MILLIONEN** EURO
 MEHR DRITTMITTEL EIN ALS 2017/2018

IN 2019/2020, PAUL-EHRLICH-INSTITUT RAISED
 OVER **4 MILLION** EUROS
 MORE IN THIRD-PARTY FUNDING THAN IN 2017/2018

DFG-DEUTSCHE FORSCHUNGSGEMEINSCHAFT GERMAN RESEARCH FOUNDATION		2.115.295 €
Dr. Stephan Scheurer	Untersuchung des immunmodulierenden Mechanismus von Flagellin A (FlaA)-Fusionsproteinen an der Schnittstelle zwischen Zellmetabolismus, TLR-Signaltransduktion und Inflammasom-Aktivierung Immune modulating mechanisms of flagellin A (FlaA)-fusion proteins at the interface between cell metabolism, TLR signaling, and inflammasome activation WP2: TLR5/NLRC4-mediated activation	01.03.19 – 28.02.22
PD Dr. Stefan Schülke	Untersuchung des immunmodulierenden Mechanismus von Flagellin A (FlaA)-Fusionsproteinen an der Schnittstelle zwischen Zellmetabolismus, TLR-Signaltransduktion und Inflammasom-Aktivierung Immune modulating mechanisms of flagellin A (FlaA)-fusion proteins at the interface between cell metabolism, TLR signaling, and inflammasome activation (WP1: Immune metabolism)	01.05.19 – 30.04.22
PD Dr. Thorsten Jürgen Maier	Untersuchungen zu neuartigen Cystein-reaktiven Nitrofettsäuren mit ko-valentem Angriff an entzündungsrelevanten Arzneistofftargets	01.11.19 – 31.10.22
Prof. Dr. Zoltan Ivics	Modellierung der zerebellären Pathologie bei Ataxie-Teleangiectasie: Untersuchung von ATM-defizienten Mäusen versus humanen iPS Zellen	01.01.20 – 31.12.22
Prof. Dr. Dr. Ute Modlich	Hämatopoetische Stammzell-gerichtete Gentherapie für die Behandlung von Ataxia telangiectasia (A-T)	01.04.20 – 31.03.23
Prof. Dr. Dr. Ute Modlich	Epcr Expression und Epcr/Par1 Signalwege in Mpl-defizienter und normaler Hämatopoese während der Transplantation	01.06.20 – 31.05.23
Prof. Dr. Ralf Reinhard Tönjes	Biologie der xenogenen Zell-, Gewebe- und Organtransplantation von der Grundlagenforschung zur klinischen Anwendung	01.07.20 – 30.06.24
Dr. Renate König	Untersuchung zu den zellulären Mechanismen der PQBP1-vermittelten innaten Immunantwort auf HIV-1	01.10.20 – 30.09.23
Prof. Dr. Ger van Zandbergen	Zelltodabhängigkeit des Leishmanienaustritts aus infizierten Wirtsmakrophagen	01.12.20 – 30.11.23

Die Summen entsprechen den eingeworbenen Drittmitteln. The totals represent the amount of external funding obtained.

EU-EUROPÄISCHE UNION EUROPEAN UNION		3.638.280 €
Prof. Dr. Christian Buchholz	STACCATO: Enhancing the manufacture of advanced biological medicine through high-resolution analysis of single cells	01.01.19 - 31.12.22
Bettina Ziegele	STARS: Strengthening Training of Academia in Regulatory Sciences and supporting regulatory scientific advice	01.01.19 - 31.12.21
Prof. Dr. Eberhard Hildt	ERASMUS-Stipendium Patrycja Dudek: Characterization of turnover of HCV non-structural proteins	08.07.19 - 21.09.19 01.10.19 - 15.05.20
Prof Dr. Ger van Zandbergen	ERASMUS-Stipendium Fenja Gierschek: Characterization of immunomodulatory conditions in a human in vitro Leishmania infection model	02.09.19 - 31.01.20
Prof. Dr. Isabelle Bekeredjian-Ding	Collaboration for prevention and treatment of multidrug resistant (MDR) bacterial infections	01.11.19 - 31.10.25
PD Dr. Benjamin Hofner	Integrated research platforms enabling patient-centric drug development	01.11.19 - 30.04.23
Prof. Dr. Zoe Waibler	Emerging translational safety technologies and tools for interrogating human immuno-biology	01.11.19 - 31.10.25
Prof. Dr. Isabelle Bekeredjian-Ding	TIPAT: Training towards Personalized Antibiotic Treatment	01.03.20 - 29.02.24

LOEWE ZENTREN, LAND HESSEN LOEWE CENTERS, FEDERAL STATE OF HESSE		486.850 €
Prof. Dr. Christian Buchholz	Frankfurt Cancer Institute: Assessing a CD3-targeted vector for in vivo CAR T cell generation	01.01.19 - 31.12.19
Prof. Dr. Zoltan Ivics	Frankfurt Cancer Institute: CAR NK cell Engineering using non-viral Sleeping Beauty transposition for novel design of therapy against malignant disease	01.01.19 - 31.12.19
Prof. Dr. Eberhard Hildt	Novel Drug Targets against Poverty-Related and Neglected Tropical Infectious Diseases (DRUID): Control of Arbovirus infection by interference with the early infection steps	01.07.19 - 30.09.20
Prof. Dr. Barbara Schnierle	DRUID: Implementation of a Chikungunya virus vaccine candidate based on self-amplifying RNA	01.10.19 - 30.09.20
Dr. Daniela Bender	DRUID: Charakterisierung der ZIKV/Wirtsinteraktion	01.12.19 - 31.05.20
Prof. Dr. Jacomina Krijnse-Locker	DRUID: Correlated light- and electron microscopy reveals virus entry and disassembly	01.01.20 - 31.12.21
Prof. Dr. Eberhard Hildt	DRUID: New aspects of established drugs - cholesterol modulators efficiently block HEV replication	01.07.20 - 31.12.21
Prof Dr. Ger van Zandbergen	DRUID: Parallel in vitro and in silico screening of small-molecule libraries against the key Leishmania enzyme glucose-6-phosphate dehydrogenase to identify first lead candidates	01.07.20 - 31.12.21
Prof. Dr. Barbara Schnierle	DRUID: Implementation of a Chikungunya virus vaccine candidate based on self-amplifying RNA	01.10.20 - 30.09.21

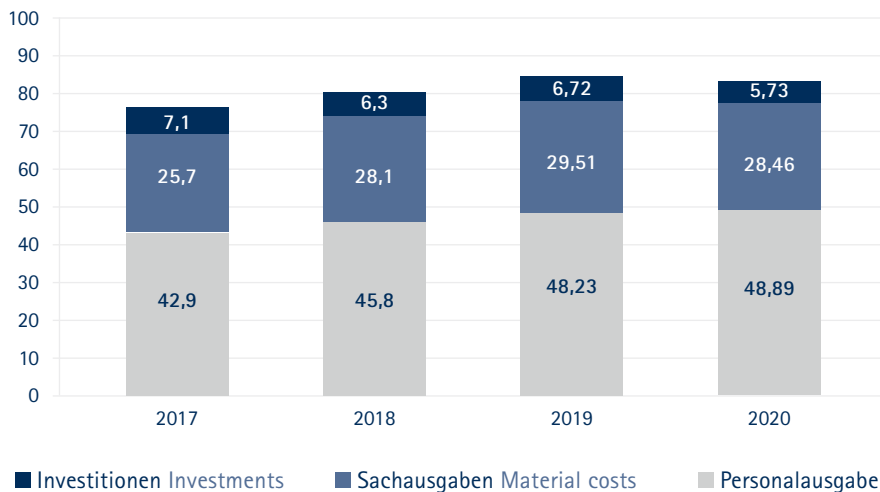
STIFTUNGEN UND ANDERE ORGANISATIONEN FOUNDATIONS AND OTHER ORGANISATION		1.336.594 €
International Society of Blood Transfusion		
Dr. Marcel Prax	Etablierung von Thrombozyten-Bakterienreferenzstämmen im BioBall-Format	ab 2019
Mukoviszidose Institut		
Dr. Melanie Albrecht	T cell epithelial crosstalk via IL-17A and IL-22 in CF lung disease	01.02.19 - 30.04.20
Forschungskreis der Ernährungsindustrie e.V.		
Prof. Dr. Stefan Vieths Dr. Stephan Scheurer	Untersuchung zum gesundheitsfördernden Effekt von Pektinen bei Nahrungsmittelallergien	01.04.19 - 30.09.21
NIH-National Institute of Health		
Prof. Dr. Christian Buchholz	Disabling the replication-competent HIV provirus in the reservoir by combined CRISPR-Cas action	05.04.19 - 05.04.23
Innovationsausschuss des G-BA (Gemeinsamer Bundesausschuss)		
Dr. Brigitte Keller-Stanislawski	VerSI-MS-PV – Versorgung sicher gestalten – Machbarkeitsstudie zur Eignung verschiedener Datenquellen als Grundlage der Verbesserung der Pharmakovigilanz innovativer Therapien am Beispiel der Multiplen Sklerose	01.06.19 - 31.05.22
Health Holland		
Prof. Dr. Christian Buchholz	Lentiviral biological pacemakers	01.03.20 - 28.02.22
BLE-Bundesanstalt für Landschaft und Ernährung		
Prof. Dr. Stefan Vieths Dr. Melanie Albrecht	ZeBaP: Entwicklung und Validierung eines zellbasierten Testsystems zum Spurennachweis von Allergenen und zur Bestimmung des allergenen Potenzials von verarbeiteten Lebensmitteln	01.04.20 - 31.03.23
DAAD-Deutscher Akademischer Auslandsdienst / FEBS-Federation of European Biochemical Societies		
Dr. Stephan Scheurer	Stipendium Laura Martin Pedraza: - Molecular characterization of Pru p 9, a novel PR-1 protein responsible for respiratory symptoms in peach tree pollen allergy - Severe peach allergy with different sensitization routes:Pru p 9, a novel major allergen	01.10.20 - 31.12.20 01.01.21 - 31.03.21
DGUV-Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung		
Prof. Dr. Vera Mahler	Qualitätssicherung der Diagnostik von beruflichen Typ I-Allergien	01.11.20 - 31.10.23
Polytechnische Gesellschaft		
Prof. Dr. Zoe Waibler	Analyse von vWF-medierte Effekten auf die Immunogenität von Faktor-VIII-Produkten	01.12.20 - 30.11.21

Die Summen entsprechen den eingeworbenen Drittmitteln. The totals represent the amount of external funding obtained.

Haushalt / Finanzen

Procurement / Finances

IST-AUSGABEN 2017 BIS 2020 (IN MILLIONEN EURO)
ACTUAL EXPENDITURE 2017 TO 2020 (IN MILLIONS OF EURO)



168 Mio. €

Ausgaben hatte das PEI
2019/2020

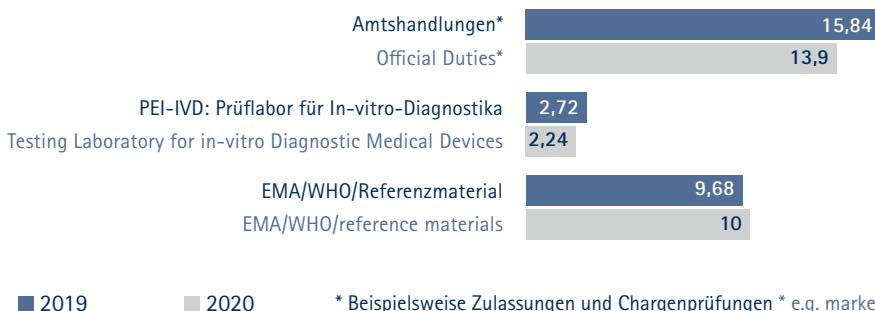
The PEI spent 168 million
euros in 2019/20

SARS-COV-2-PANDEMIE 2020
SARS-COV-2 PANDEMIC 2020

Sondermittel
Special Funds **11,4 Mio €**

Anzahl der Projekte
Number of Projects **24**

EINNAHMEN 2019/20 (IN MILLIONEN EURO) REVENUES 2019/20 (IN MILLIONS OF EUROS)



54 Mio. €

Gesamteinnahmen
hatte das PEI 2019/2020

54 million euros is how much the
PEI received in total revenues

BESCHAFFUNG 2019/20 PROCUREMENT 2019/20

	2019	2020	Total
Aufträge Contracts	7.861	7.559	15.420
Volumen in Mio. Euro Volume in millions of euro	10,9	15,99	27
Ausschreibungen Tenders	28	26	54
davon EU-Ausschreibungen of which EU tenders	7	13	20
Rechnungen Invoices	9.871	10.182	20.053
Auszahlungs- und Annahmebelege Confirmations of cash outflow and acceptance receipts	22.885	22.670	45.555

74 Ausschreibungen

davon 20 EU-weit

74 tender, of which 20 were
EU tenders

Leistungen

Performance

2019 2020

ZULASSUNGS- UND GENEHMIGUNGSVERFAHREN MARKETING AUTHORISATION PROCEDURES AND APPROVALS

GESAMT TOTAL	90	119
--------------	----	-----

Zentralisierte Europäische Verfahren Centralised European Procedures

GESAMT TOTAL	23	42
--------------	----	----

Berichterstatter oder Mitberichtserstatter Rapporteur or Co-Rapporteur	7	11
Kommentierende Behörde und Peer-Reviewer Concerned Member State and Peer Reviewer	16	31

Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisierte Verfahren Mutual Recognition (MR) and Decentralised Procedures (DCP)

GESAMT TOTAL	22	26
--------------	----	----

Berichterstatter Reference Member State (RMS)	12	10
Anerkennende Behörde Concerned Member State (CMS)	10	16

Nationale Verfahren National Procedure

GESAMT TOTAL	37	45
--------------	----	----

Originalhersteller Original Manufacturer	24	24
Parallelimporte Parallel Imports	13	21

Genehmigungen von Gewebezubereitungen und Arzneimitteln für neuartige Therapien (ATMP) Approval of Tissue Preparations and Advanced Therapy Medicinal Products (ATMPs)

GESAMT TOTAL	8	6
--------------	---	---

ATMPs nach § 4b Arzneimittelgesetz (AMG) ATMPs pursuant § 4b Medicinal Products Act	1	0
Gewebezubereitungen nach § 21a Arzneimittelgesetz (AMG) Tissue preparations pursuant § 21a Medicinal Products Act	7	6

FOLGEVERFAHREN NACH DER ZULASSUNG
SUBSEQUENT PROCEDURES AFTER MARKETING AUTHORISATION
GESAMT TOTAL 706 783

Bericht- oder Mitberichterstatter für zentralisierte Verfahren
Rapporteur or Co-Rapporteur for Centralised Procedures
GESAMT TOTAL 247 330

Erweiterung Extension	4	6
Verlängerung Renewal	22	16
Typ-II-Änderungsanzeigen Type II variations incl. Grouping, Worksharing	82	115
Worksharing-Verfahren Worksharing of Variations	37	63
Auflagenerfüllung Post-authorisation measures	102	130

Berichterstatter oder anerkennende Behörde im MR- oder DC-Verfahren
Rapporteur or recognising Agency in MR or DC Procedures
GESAMT TOTAL 192 209

Verlängerung Renewal	12	29
Typ-II-Änderungsanzeigen Type II variations incl. Grouping, Worksharing	125	92
Worksharing-Verfahren Worksharing of Variations	55	88

Nationale Folgeverfahren
National subsequent Procedures
GESAMT TOTAL 267 244

Verlängerung Renewal	27	30
Zustimmungspflichtige und Typ-II-Änderungsanzeigen	240	214
Notifications of variations which require approval/Type II variations incl. Grouping, Worksharing		

PÄDIATRISCHE PRÜFPLÄNE (PIPS) UND PLASMA MASTER FILES (PMFS)
PAEDIATRIC INVESTIGATION PLANS (PIPS) AND PLASMA MASTER FILES (PMFS)
GESAMT TOTAL 53 40

Bewertung Pädiatrischer Prüfpläne (PIPs)
Assessment of Paediatric Investigation Plans (PIPs)
GESAMT TOTAL 47 34

Berichterstatter Rapporteur	32	20
Peer Reviewer Peer Reviewer	10	14
Kommentierende Behörde Concerned Member State (CMS)	5	0

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 6 6

Koordination Co-ordinator	3	6
Peer Reviewer Peer Reviewer	3	0

2019 2020

PRODUKTPRÜFUNG PRODUCT TESTING

GESAMT TOTAL	16.145	16.109
--------------	--------	--------

Chargenfreigabe Batch Release

GESAMT TOTAL	13.089	13.654
--------------	--------	--------

Chargenfreigabe durch experimentelle Prüfung Batch release based on experimental testing	4.314	4.217
--	-------	-------

Chargenfreigabe durch Anerkennung der Prüfungen anderer EU-Mitglied-/EWR-Vertragsstaaten oder Prüfung eingereicherter Unterlagen Batch release based on tests performed by other EU/EEA member states or review of batch control documents	8.775	9.437
--	-------	-------

Testung und Zertifizierung von Plasmapools Blood Plasma Testing and Certification

GESAMT TOTAL	3.056	2.455
--------------	-------	-------

Plasma Herkunftszertifikate Certificates of Plasma Origin	88	111
---	----	-----

Plasmapool Zertifikate Plasma Pool Certificates	2.826	2.207
---	-------	-------

Plasmapool-Test Reports für Dritte Plasma Pool Tests for third parties	142	137
--	-----	-----

KLINISCHE PRÜFUNGEN CLINICAL TRIALS

GESAMT TOTAL	914	1.030
--------------	-----	-------

Bewertung und Entscheidung über Anträge auf Genehmigung klinischer Prüfungen Assessment and decision on applications for the approval of clinical trials of medicinal products	317	406
---	-----	-----

Davon im harmonisierten Genehmigungsverfahren Thereof voluntary Harmonisation Procedures (VHP)	54	64
--	----	----

Vorlage Jahresberichte zur Sicherheit der Prüfungsteilnehmer Submission of Annual Safety Reports (ASR) for clinical trials	597	624
---	-----	-----

WISSENSCHAFTLICHE BERATUNG SCIENTIFIC ADVICE

GESAMT TOTAL	476	541
--------------	-----	-----

Nationale wissenschaftliche Beratungsgespräche National scientific advice	244	236
---	-----	-----

Europäischer Scientific Advice der EMA: PEI Koordinator und federführend bei Beantwortung European scientific advice/protocol assistance by the EMA: PEI as co-ordinator and responsible for answering questions	78	87
---	----	----

Wissenschaftliche Beratung koordiniert vom Innovationsbüro Scientific Advice coordinated by the Innovation Office	154	197
--	-----	-----

Binationale wissenschaftliche Beratungen Binational scientific advice	0	21
---	---	----

SICHERHEIT VON BIOMEDIZINISCHEN ARZNEIMITTELN (PHARMAKOVIGILANZ)
SAFETY OF BIOMEDICINES (PHARMACOVIGILANCE)
GESAMT OHNE UAW TOTAL WITHOUT ADRs 2.533 1.295

Bewertung regelmäßig aktualisierter Berichte pharmazeutischer Unternehmer zur Unbedenklichkeit
Periodic Safety Update Single Assessments and Reports (PSUSA/PSUR), Periodic Benefit-Risk Evaluation Report (PBRER)
GESAMT TOTAL 675 450

 Regelmäßig aktualisierte Berichte pharmazeutischer Unternehmen
 Periodic Safety Update Single Assessments (PSUSAs) 92 69

 PSURs/PBRERs für zentralisiert zugelassene Arzneimittel
 PSURs/PBRERs for biomedicines authorised in the centralised procedure 223 227

 PSURs/PBRERs für im Verfahren der gegenseitigen Annerkennung zugelassene Arzneimittel
 PSURs/PBRERs for biomedicines authorised in the mutual recognition procedure 108 73

PSURs/PBRERs für national zugelassene Arzneimittel PSURs/PBRERs for nationally authorised biomedicines 252 81

Weitere Bewertungen zur Pharmakovigilanz
Further Pharmacovigilance Assessments
GESAMT TOTAL 1.858 845

Berichte zur Unbedenklichkeit während der klinischen Prüfung Development Safety Update Reports (DSUR) 372 198

Evaluation von Signalen aus klinischen Prüfungen Signal Evaluation Procedure 1.120 387

Risikomanagementpläne Risk-Management-Plans (RMP) 242 142

Pharmakovigilanz Systembewertungen PhV System Assessment 55 58

Maßnahmen nach erteilter Zulassung Post-Authorisation Measures (PAM) 33 41

Sicherheitsstudien nach der Zulassung Post-Authorisation Safety Studies (PASS) 36 19

Erfassung und Risikobewertung von Verdachtsfällen auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW)
Recording and risk assessment of Adverse Drug reactions (ADRs)
GESAMT TOTAL 14.216 23.731

Verdachtsfälle auf unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) Adverse Drug reactions (ASRs) 14.216 23.731

2019 2020

INSPEKTIONEN
INSPECTIONS
GESAMT TOTAL 248 158

Inspektionen im Auftrag der Europäischen Arzneimittelagentur
Inspections on behalf of the European Medicines Agency
GESAMT TOTAL 82 62

 Geleitete und/oder begleitete GCP-Inspektionen (2020 inklusive fortlaufendes Review)
 Good Clinical Practice Inspections (Lead and/or Reporting Inspector, including "Rolling" Reviews in 2020) 29 15

 Geleitete und/oder begleitete GMP-Inspektionen
 Good Manufacturing Practice Inspections (Lead and/or Reporting Inspector) 1 1

 Geleitete und/oder begleitete PMF-Inspektionen Plasma Master File (2020 auch als Desk-Audit)
 Inspections (Lead and/or Reporting Inspector including Desk Audits in 2020) 48 46

Geleitete und/oder begleitete PhV-Inspektionen Pharmacovigilance Inspections (Lead and/or Reporting Inspector) 4 0

Nationale Inspektionen als Sachverständige der zuständigen Landesbehörden
Participation as an Expert in national Inspections by the Competent Authorities
GESAMT TOTAL 150 85

 Herstellungserlaubnis und Erlaubnis für die Gewinnung von Gewebe, Be- oder Verarbeitung von Gewebe-
 oder Gewebezubereitungen 16 14
 Manufacturing authorisation and authorisation for the procurement of tissues, for the processing of tissue
 or tissue preparations

 Ausstellung von Zertifikaten und Einfuhrerlaubnissen für Arzneimittel, Wirkstoffe und für Gewebe und
 bestimmte Gewebezubereitungen 19 0
 Import authorisations and certificates for medicinal products, active substances, for tissues and specific
 tissue preparations.

Routineinspektionen Routine inspections 115 71

Nationale Inspektionen: Leitung Paul-Ehrlich-Institut
National inspections: led by Paul-Ehrlich-Institut
GESAMT TOTAL 16 11

Genehmigung klinischer Prüfungen Approval of clinical trials 0 0

Zulassungsbezogene Inspektionen Marketing authorisation-related Inspections 0 0

Pharmakovigilanz-Inspektionen Pharmacovigilance Inspections 16 11

Publikationen 2019

Publications 2019

- Adlhoch C, Mandákova Z, Ethelberg S, Epstein J, Rimhanen-Finne R, Figoni J, **Baylis SA**, Faber M, Mellou K, Murphy N, O’Gorman J, Tosti ME, Ciccaglione AR, Hofhuis A, Zaaier H, Lange H, de Rousa R, Avellón A, Sundqvist L, Said B, Ijaz S (2019): Standardising surveillance of hepatitis E virus infection in the EU/EEA: A review of national practices and suggestions for the way forward. *J Clin Virol* 120: 63–67.
- Adney EM, **Ochmann MT**, Sil S, Truong DM, Mita P, Wang X, Kahler DJ, Fenyő D, Holt LJ, Boeke JD (2019): Comprehensive Scanning Mutagenesis of Human Retrotransposon LINE-1 Identifies Motifs Essential for Function. *Genetics* 213: 1401–1414.
- Agache I, Annesi-Maesano I, **Bonertz A**, Branca F, Cant A, Fras Z, Ingenrieth F, Namazova-Baranova L, Odemyr M, Spanevello A, **Vieths S**, Yorgancioglu A, Alvaro-Lozano M, Barber Hernandez D, Chivato T, Del Giacco S, Diamant Z, Eguiluz-Gracia I, van Wijk RG, Gevaert P, Graessel A, Hellings P, Hoffmann-Sommergruber K, Jutel M, Lau S, Lauerma A, Maria Olaguibel J, O’Mahony L, Ozdemir C, Palomares O, Pfaar O, Sastre J, Scadding G, Schmidt-Weber C, Schmid-Grendelmeier P, Shamji M, Skypala I, Spinola M, Spranger O, Torres M, Vereda A, Bonini S (2019): Prioritizing research challenges and funding for allergy and asthma and the need for translational research - The European Strategic Forum on Allergic Diseases. *Allergy* 74: 2064–2076.
- Agarwal S**, Weidner T, Thalheimer FB, Buchholz CJ (2019): In vivo generated human CART cells eradicate tumor cells. *Oncoimmunology* 8: e1671761.
- Ahrens B**: Hydrolysatnahrung.
In: Schäfer T, Reese I (Hrsg.), **Allergieprävention**: De Gruyter, 2019. S. 59-72, ISBN 978-3-11-055943-9
- Akhras S**, Herrlein ML, Elgner F, Holzhauser T, Hildt E (2019): ZIKV Envelope Domain-Specific Antibodies: Production, Purification and Characterization. *Viruses* 11: 748.
- Anderson DE, **Pfeffermann K**, Kim SY, **Sawatsky B**, Pearson J, Kovtun M, Corcoran DL, **Krebs Y**, Sigmundsson K, Jamison SF, Yeo ZZ, Rennick LJ, Wang LF, Talbot PJ, Duprex WP, Garcia-Blanco MA, **von Messling V** (2019): Comparative loss of function screens reveal ABCE1 as an essential cellular 1 host factor for efficient translation of Paramyxoviridae and Pneumoviridae. *mBio* 10: e00826–19.
- Anzaghe M**, Resch T, Schaser E, Kronhart S, Diez C, Niles MA, Korotkova E, Schülke S, Wolfheimer S, Kreuz D, Wingerter M, Bartolomé Rodríguez MM, **Waibler Z** (2019): Organ-specific expression of IL-1 receptor results in severe liver injury in type I interferon receptor deficient mice. *Front Immunol* 10: 1009.
- Apfelbacher CJ, Ofenloch RF, Weisshaar E, Molin S, Bauer A, **Mahler V**, Heinrich A, von Kiedrowski R, Schmitt J, Elsner P, Diepgen TL (2019): Chronic hand eczema in Germany: 5-year follow-up data from the CARPE registry. *Contact Dermatitis* 80: 45–53.
- Aurich S, **Spiric J**, Engin A, Simon JC, **Mahler V** (2019): Report of a Case of IgE-Mediated Anaphylaxis to Fenugreek. *J Investig Allergol Clin Immunol* 29: 56–58.
- Ballmer-Weber BK, Lidholm J, Lange L, Pascal M, Lang C, Gernert S, Lozano-Blasco J, Gräni N, Guillod C, **Wangorsch A**, **Hanschmann KM**, Pontoppidan B, Tjäder L, Bartra J, **Vieths S** (2019): Allergen recognition patterns in walnut allergy are age dependent and correlate with the severity of allergic reactions. *J Allergy Clin Immunol Pract* 7: 1560–1567.e6.
- Barth I** (2019): Kontraindikation von Crysvita (Burosumab). *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 10: 22–23.
- Basic M**, Elgner F, Bender D, Sabino C, Herrlein ML, Roth H, Glitscher M, **Fath A**, Kerl T, Schmalz HG, **Hildt E** (2019): A synthetic derivative of houthuynoid B prevents cell entry of Zika virus. *Antiviral Res* 172: 104644.
- Baylis SA**, **Hanschmann KM**, Matsubayashi K, Sakata H, Roque-Afonso AM, Kaiser M, Corman VM, Kamili S, Aggarwal R, Trehanpati N, Gärtner T, Thomson EC, Davis CA, da Silva Filipe A, Abdelrahman TT, **Blümel J**, Terao E, HEV collaborative study group (2019): Development of a World Health Organization International Reference Panel for different genotypes of hepatitis E virus for nucleic acid amplification testing. *J Clin Virol* 119: 60–67.
- Baylis SA**, Wallace P, McCulloch E, Niesters HGM, **Nübling CM** (2019): Standardization of nucleic acid amplification tests: the approach of the World Health Organization. *J Clin Microbiol* 57: e01056–18.
- Behrendorf-Nicol HA**, **Krämer B** (2019): Is the test for irreversibility of tetanus toxoids still relevant? *Vaccine* 37: 1721–1724.
- Bekeredjian-Ding I**, **Pletz MW** (2019): Impfung gegen endogene Infektionen mit Antibiotika-resistenten Bakterien. *Trillium Immunologie* 3: 178–183.

- Bender D, Hildt E** (2019): Effect of Hepatitis Viruses on the Nrf2/Keap1-Signaling Pathway and Its Impact on Viral Replication and Pathogenesis. *Int J Mol Sci* 20: 4659.
- Bennike NH, Heisterberg MS, White IR, **Mahler V**, Silvestre-Salvador JF, Giménez-Arnau A, Johansen JD (2019): Quality of life and disease severity in dermatitis patients with fragrance allergy - A cross-sectional European questionnaire study. *Contact Dermatitis* 81: 89-96.
- Bergez M**, Weber J, Riess M, Erdbeer A, Seifried J, Stanke N, Munz C, Hornung V, **König R**, Lindemann D (2019): Insights into Innate Sensing of Prototype Foamy Viruses in Myeloid Cells. *Viruses* 11: 1095.
- Blanco-Pérez F**, Goretzki A, Wolfheimer S, Schülke S (2019): The vaccine adjuvant MPLA activates glycolytic metabolism in mouse mDC by a JNK-dependent activation of mTOR-signaling. *Mol Immunol* 106: 159-169.
- Blanco-Pérez F**, Kato Y, Gonzalez-Menendez I, **Laiño J**, Ohbayashi M, **Burggraf M**, Krause M, Kirberg J, Iwakura Y, Martella M, Quintanilla-Martinez L, Shibata N, **Vieths S**, Scheurer S, Toda M (2019): CCR8 leads to eosinophil migration and regulates neutrophil migration in murine allergic enteritis. *Sci Rep* 9: 9608.
- Blanco-Pérez F**, Papp G, Goretzki A, Möller T, Anzaghe M, Schülke S (2019): Adjuvant Allergen Fusion Proteins as Novel Tools for the Treatment of Type I Allergies. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)* 67: 273-293.
- Blankenbach K**, Schwab N, Hofner B, Adams O, Keller-Stanislawski B, Warnke C (2019): Natalizumab-associated progressive multifocal leukoencephalopathy in Germany. *Neurology* 92: e2232-e2239.
- Blumchen K, Trendelenburg V, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, Heinzmann A, Nemat K, **Holzhauser T**, Roeder M, Rosenfeld L, Hartmann O, Niggemann B, Beyer K (2019): Efficacy, safety, and quality of life in a multi-center, randomized, placebo-controlled trial of low-dose peanut oral immunotherapy in peanut allergic children. *J Allergy Clin Immunol Pract* 7: 479-491.e10.
- Bonertz A**, Mahler V, Vieths S (2019): Manufacturing and quality assessment of allergenic extracts for immunotherapy: state of the art. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 19: 640-645.
- Braun E, Hotter D, Koepke L, Zech F, Groß R, Sparrer KMJ, Müller JA, **Pfaller CK**, Heusinger E, Wombacher R, Sutter K, Dittmer U, Winkler M, Simmons G, Jakobsen MR, Conzelmann KK, Pöhlmann S, Münch J, Fackler OT, Kirchhoff F, Sauter D (2019): Guanylate-Binding Proteins 2 and 5 Exert Broad Antiviral Activity by Inhibiting Furin-Mediated Processing of Viral Envelope Proteins. *Cell Rep* 27: 2092-2104.e10.
- Cathomen T, **Schüle S**, **Schübler-Lenz M**, Abou-El-Enein M (2019): The Human Genome Editing Race: Loosening Regulatory Standards for Commercial Advantage? *Trends Biotechnol* 37: 120-123.
- Cattaneo R, Donohue RC, Generous AR, Navaratnarajah CK, **Pfaller CK** (2019): Stronger together: Multi-genome transmission of measles virus. *Virus Res* 265: 74-79.
- Chudy M**: 11. Development and evaluation of the World Health Organization International Standard for the detection of hepatitis D virus RNA. In: Rizzetto M, Smedile A (Hrsg.), **Hepatitis D - Virology, management and methodology**. Rome: Il Pensiero Scientifico Editore, 2019. S. 201-221, ISBN 978-88-490-0646-9
- Crauwels P**, Bank E, Walber B, Wenzel UA, Agerberth B, Negatue MC, Alemayehu MA, **König R**, Ritter U, Reiling N, van Zandbergen G (2019): Cathelicidin mediated elimination of Leishmania in human host macrophages. *Front Immunol* 10: 2697.
- Cullmann K**, Blokland KEC, Sebe A, Schenk F, Ivics Z, Heinz N, Modlich U (2019): Sustained and regulated gene expression by Tet-inducible "All-In-One" retroviral vectors containing the HNRPA2B1-CBX3 UCOE. *Biomaterials* 192: 486-499.
- Denner J, Pischke S, Steinmann E, **Blümel J**, Glebe D (2019): Why all blood donations should be tested for hepatitis E virus (HEV). *BMC Infect Dis* 19: 541.
- Domanovic D, Gossner CM, Lieshout-Krikke R, Mayr W, Baroti-Toth K, Dobrota AM, Escoval MA, **Henseler O**, Jungbauer C, Liumbruno G, Oyonarte S, Politis C, Sandid I, Stojic Vidovic M, Young JJ, Ushiro-Lumb I, Nowotny N (2019): West Nile and Usutu Virus Infections and Challenges to Blood Safety in the European Union. *Emerg Infect Dis* 25: 1050-1057.
- Domanovic D, Ushiro-Lamb, Compennolle V, Brusin S, **Funk M**, Gallian P, Georgsen J, Janssen M, Jimenez-Marco T, Knutson F, Liumbruno GM, Mali P, Marano G, Maryuningsih Y, Niederhauser C, Politis C, Pupella S, Rautmann G, Saadat K, Sandid I, Sousa AP, Vaglio S, Velati C, Verdun N, Vesga M, Reubla P (2019): Pathogen reduction of blood components during outbreaks of infectious diseases in the European Union: an expert opinion from the European Centre for Disease Prevention and Control consultation meeting. *Blood Transfus* 17: 433-448.
- Dudek S**, **Weißmüller S**, Anzaghe M, Miller L, Sterr S, Hoffmann K, Hengel H, **Waibler Z** (2019): Human Fcγ receptors compete for TGN1412 binding which determines the antibody's effector function. *Eur J Immunol* 49: 1117-1126.
- Enkirch T**, Sauber S, Anderson DE, Gan ES, Kenanov D, Maurer-Stroh S, von Messling V (2019): Identification and In Vivo Efficacy Assessment of Approved Orally Bioavailable Human Host Protein-Targeting Drugs with Broad Anti-Influenza A Activity. *Front Immunol* 10: 1097.
- Fiedler SA**, Oberle D, Chudy M, Scheiblauer H, Henseler O, Halbauer J, Heiden M, **Funk MB** (2019): Effectiveness of blood donor screening by HIV, HCV, HBV-NAT assays, as well as HBsAg and anti-HBc immunoassays in Germany (2008-2015). *Vox Sang* 114: 443-450.

- Fiedler SA, Oberle D, Heiden M, Funk MB (2019): Untersuchung zum Nutzen zusätzlicher Testverfahren in Deutschland für die Sicherheit von Blutkomponenten und Blutprodukten. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 10: 37–40.
- Fintha A, Gasparics Á, Rosivall L, Sebe A (2019): Therapeutic Targeting of Fibrotic Epithelial-Mesenchymal Transition-An Outstanding Challenge. *Front Pharmacol* 10: 388.
- Frank AM, Buchholz CJ (2019): Surface-Engineered Lentiviral Vectors for Selective Gene Transfer into Subtypes of Lymphocytes. *Mol Ther Methods Clin Dev* 12: 19–31.
- Fuchs NV, Schieck M, Neuenkirch M, Tondera C, Schmitz H, des Portes V, Germanaud D, Steinemann D, Göhring G, König R (2019): Induced pluripotent stem cells (iPSCs) derived from a renpenning syndrome patient with c.459_462delAGAG mutation in PQBP1 (PEli001-A). *Stem Cell Res* 41: 101592.
- Geier J, Lessmann H, Bauer A, Becker D, Dickel H, Fartasch M, Häberle M, John SM, Krohn S, Mahler V, Skudlik C, Weisshaar E, Werfel T, Diepgen TL (2019): Auswirkung einer arbeitsbedingten Kontaktallergie gegen Propylenglykol bei der BK 5101. *Dermatologie in Beruf und Umwelt* 67: 27–31.
- Geier J, Mahler V (2019): Das kleine 1x1 der Kontaktallergene - Teil 18: Konservierungsmittel. *Allergo J* 28: 18–21.
- Götz K, Bekeredjian-Ding I: Immunprophylaxe gegen die Antibiotika-assoziierte Diarrhö. In: Roeb E, Kempf VAJ (Hrsg.), *Leitsymptom Diarrhö*: De Gruyter, 2019. S. 277–302, ISBN 978-3-11-053753-6
- Gräf C, Hoffmann I, Diefenbach C, König J, Schmidt MF, Schnick-Vollmer K, Huss M, Urschitz MS (2019): Mental health problems and school performance in first graders: results of the prospective cohort study kidS. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 28: 1341–1352.
- Guan S, Munder A, Hedtfeld S, Braubach P, Glage S, Zhang L, Lienenklaus S, Schultze A, Hasenpusch G, Garrels W, Stanke F, Miskey C, Jöhler SM, Kumar Y, Tümmler B, Rudolph C, Ivics Z, Rosenecker J (2019): Self-assembled peptide-podoxamine nanoparticles enable in vitro and in vivo genome restoration for cystic fibrosis. *Nat Nanotechnol* 14: 287–297.
- Hanauer JRH, Koch V, Lauer UM, Mühlebach MD (2019): High-Affinity DARPin Allows Targeting of MeV to Glioblastoma Multiforme in Combination with Protease Targeting without Loss of Potency. *Mol Ther Oncolytics* 15: 186–200.
- Hartmann J, Thalheimer FB, Höpfner F, Kerzel T, Khodosevich K, Garcia-González D, Monyer H, Diester I, Büning H, Carette JE, Fries P, Buchholz CJ (2019): GluA4-Targeted AAV Vectors Deliver Genes Selectively to Interneurons while Relying on the AAV Receptor for Entry. *Mol Ther Methods Clin Dev* 14: 252–260.
- Hawthorne WJ, Cowan PJ, Bühler LH, Yi S, Bottino R, Pierson RN, Ahn C, Azimzadeh A, Cozzi E, Gianello P, Lakey JRT, Luo M, Miyagawa S, Mohiuddin MM, Park CG, Schuurman HJ, Scobie L, Sykes M, Tector J, Tönjes RR, Wolf E, Nuñez JR, Wang W (2019): Third WHO Global Consultation on Regulatory Requirements for Xenotransplantation Clinical Trials, Changsha, Hunan, China December 12–14, 2018: “The 2018 Changsha Communiqué” The 10-Year Anniversary of The International Consultation on Xenotransplantation. *Xenotransplantation* 26: e12513.
- Hellwig M, Humpf HU, Hengstler JG, Mally A, Vieths S, Henle T (2019): Quality criteria for studies on dietary glycation compounds and human health. *J Agric Food Chem* 67: 11307–11311.
- Henss L, Yue C, Kandler J, Faddy HM, Simmons G, Panning M, Lewis-Ximenez LL, Baylis SA, Schnierle BS (2019): Establishment of an Alphavirus-Specific Neutralization Assay to Distinguish Infections with Different Members of the Semliki Forest complex. *Viruses* 11: 82.
- Herb M, Gluschko A, Wiegmann K, Farid A, Wolf A, Utermöhlen O, Krut O, Krönke M, Schramm M (2019): Mitochondrial reactive oxygen species enable proinflammatory signaling through disulfide linkage of NEMO. *Sci Signal* 12: eaar5926.
- Hernandez M, Recalde S, Garcia-Garcia L, Bezunartea J, Miskey C, Johnen S, Diarra S, Sebe A, Rodriguez-Madoz JR, Pouillot S, Marie C, Izsvák Z, Scherman D, Kropp M, Prosper F, Thumann G, Ivics Z, Garcia-Layana A, Fernandez-Robredo P (2019): Preclinical Evaluation of a Cell-Based Gene Therapy Using the Sleeping Beauty Transposon System in Choroidal Neovascularization. *Mol Ther Methods Clin Dev* 15: 403–417.
- Hilt E, Ludwig MS, Kuhn J (2019): Impfen neu denken: Ansatzpunkte und Perspektiven einer modernen Impfstrategie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 62: 383–385.
- Hoffmann J, Chudy M (2019): Hepatitis-E-Virus: Anstehende Konsequenzen für die Transfusionsmedizin. *Hämotherapie* 32: 4–8.
- Jacob T, von Loetzen CS, Reuter A, Lacher U, Schiller D, Schobert R, Mahler V, Vieths S, Rösch P, Schweimer K, Wöhrl BM (2019): Identification of a natural ligand of the hazel allergen Cor a 1. *Sci Rep* 9: 8714.
- Jamali A, Kapitza L, Schaser T, Johnston ICD, Buchholz CJ, Hartmann J (2019): Highly Efficient and Selective CAR-Gene Transfer Using CD4- and CD8-Targeted Lentiviral Vectors. *Mol Ther Methods Clin Dev* 13: 371–379.
- Jiang B, Peiffer KH, Hilt E (2019): Editorial: HBV-the naked truth? Authors’ reply. *Aliment Pharmacol Ther* 50: 964–965.

- Jiang B, Wu Q, Kuhnhen L, Akhras S, Spengler C, Boller K, Pfeiffer KH, Hildt E (2019): Formation of semi-enveloped particles as a unique feature of a hepatitis B virus PreS1 deletion mutant. *Aliment Pharmacol Ther* 50: 940–954.
- Keller–Stanislawski B (2019): PML-Risiko bei Behandlung der multiplen Sklerose mit Tysabri bei anti-JCV-Antikörper-positiven Patienten abhängig vom Dosierungsintervall. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 10: 29–35.
- Keller–Stanislawski B, Oberle D: Nebenwirkungen von Schutzimpfungen. In: Grandt D, Lappe V, Schubert I (Hrsg.), *Arzneimittelreport 2019: Impfungen bei Kindern und Jugendlichen*: Barmer, 2019. S. 190–197, ISBN 978-3-946199-22-9 (Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse 16)
- Kerber R, Lorenz E, Duraffour S, Sissoko D, Rudolf M, Jaeger A, Cisse SD, Camara AM, Miranda O, Castro CM, Akoi Bore J, Koundouno FM, Repits J, Afrough B, Becker-Ziaja B, Hinzmann J, Mertens M, Vitoriano I, Logue CL, Böttcher JP, Pallasch E, Sachse A, Bah A, Cabenza-Cabrezio M, Nitzsche K, Kuisma E, Michel J, Holm T, Zekeng EG, Cowley LA, Garcia-Dorival I, Hetzelt N, Baum JHJ, Portmann J, Carter L, Yenamberhan RL, Camino A, Enkirch T, Singethan K, Meisel S, Mazzarelli A, Kosgei A, Kafetzopoulou L, Rickett NY, Patrono LV, Ghebreghiorgis L, Arnold U, Colin G, Juchet S, Marchal CL, Kolie JS, Beavogui AH, Wurr S, Bockholt S, Krumkamp R, May J, Stoecker K, Fleischmann E, Ippolito G, Carroll MW, Koivogui L, Magassouba N, Keita S, Gurry C, Drury P, Diallo B, Formenty P, Wölfel R, Di Caro A, Gabriel M, Anglaret X, Malvy D, Günther S (2019): Laboratory Findings, Compassionate Use of Favipiravir, and Outcome in Patients With Ebola Virus Disease, Guinea, 2015–A Retrospective Observational Study. *J Infect Dis* 220: 195–202.
- Kinast V, Leber SL, Brown RJP, Veyres G, Behrendt P, Ebbach C, Strnad P, Vondran FWR, Cornberg M, Wex C, Pietschmann T, Haybaeck J, Todt D, Steinmann E (2019): Identification of Keratin 23 as a Hepatitis C Virus-Induced Host Factor in the Human Liver. *Cells* 8: 610.
- Kleine-Tebbe J, Kaul S, Mösges R (2019): Allergen immunotherapy phase II trials: Challenges in dose finding. *Allergol Select* 3: 1–8.
- Kleinert RDV, Montoya-Diaz E, Khera T, Welsch K, Tegtmeyer B, Hoehl S, Ciesek S, Brown RJP (2019): Yellow Fever: Integrating Current Knowledge with Technological Innovations to Identify Strategies for Controlling a Re-Emerging Virus. *Viruses* 11: 960.
- Klueber J, Costa J, Randow S, Codreanu-Morel F, Verhoeckx K, Bindslev-Jensen C, Ollert M, Hoffmann-Sommergruber K, Morisset M, Holzhauser T, Kuehn A (2019): Homologous tropomyosins from vertebrate and invertebrate: Recombinant calibrator proteins in functional biological assays for tropomyosin allergenicity assessment of novel animal foods. *Clin Exp Allergy* 50: 105–116.
- Kohlscheen S, Schenk F, Rommel M, Cullmann K, Modlich U (2019): Endothelial protein Creceptors support hematopoietic stem cell engraftment and expansion in Mpl-deficient mice. *Blood* 133: 1465–1478.
- Kraft M, Knop MP, Renaudin JM, Scherer Hofmeier K, Pfoehler C, Biló MB, Lang R, Treudler R, Wagner N, Spindler T, Hourihane JO, Maris I, Koehli A, Bauer A, Lange L, Müller S, Papadopoulos NG, Wedi B, Moeser A, Ensina LF, Fernandez-Rivas M, Cichocka-Jarosz E, Christoff G, Garcia BE, Poziomkowska-Gesicka I, Cardona V, Mustakov TB, Rabe U, Mahler V, Grabenhenrich L, Dölle-Bierke S, Worm M, Network for Online Registration of Anaphylaxis (NORA) (2020): Secondary prevention measures in anaphylaxis patients: Data from the anaphylaxis registry. *Allergy* 75: 901–910.
- Kurtz A, Elsallab M, Sanzenbacher R, Abou-El-Enein M (2019): Linking Scattered Stem Cell-Based Data to Advance Therapeutic Development. *Trends Mol Med* 25: 8–19.
- Lehmann F, Rau J, Malcolm B, Sander M, von Heymann C, Moormann T, Geyer T, Balzer F, Wernecke KD, Kaufner L (2019): Why does a point of care guided transfusion algorithm not improve blood loss and transfusion practice in patients undergoing high-risk cardiac surgery? A prospective randomized controlled pilot study. *BMC Anesthesiol* 19: 24.
- López-Camacho C, Kim YC, Blight J, Lazaro Moreli M, Montoya-Diaz E, Huiskonen JT, Kümmerer BM, Reyes-Sandoval A (2019): Assessment of Immunogenicity and Neutralisation Efficacy of Viral-Vectored Vaccines Against Chikungunya Virus. *Viruses* 11: 322.
- Mahler V (2019): Testallergene: Aktueller Stand der Verfügbarkeit aus regulatorischer Sicht. *Allergologie* 42: 309–313.
- Mahler V, Bonertz A, Ruoff C, Hartenstein D, Mentzer D, Kaul S, Vieths S (2019): What we learned from TAO - 10 years of German therapy allergen ordinance. *Allergo J Int* 28: 330–337.
- Mahler V, Dickel H (2019): Wichtigste Kontaktallergene beim Handekzem. *Hautarzt* 70: 778–789.
- Mahler V: Topical Corticosteroids. *EACI Global Atlas of Skin Allergy, 2019*. S. 240–243 (Section H – Management of skin allergic diseases)
- Mahler V, Esch RE, Kleine-Tebbe J, Lavery WJ, Plunkett G, Vieths S, Bernstein DI (2019): Understanding Differences in Allergen Immunotherapy Products and Practices in North America and Europe. *J Allergy Clin Immunol* 143: 813–828.
- Mahler V (2019): Nachgefragt - Bei Epikutantest gibt es viele Fehlerquellen. *hautnah dermatologie* 35: 56.

- Mahler V (2019): Neue Charakteristika klinisch manifester Latexallergiker. *Kompass Dermatol* 7: 29–31.
- Mahler V (2019): Präventionskonzepte für Nahrungsmittelallergien im Wandel. *Kompass Dermatol* 7: 123–125.
- Mahler V, Nast A, Bauer A, Becker D, Brasch J, Breuer K, Dickel H, Drexler H, Elsner P, Geier J, John SM, Kreft B, Köllner A, Merk H, Ott H, Pleschka S, Portisch M, Spornraft-Ragaller P, Weisshaar E, Werfel T, Worm M, Schnuch A, Uter W (2019): S3-Leitlinie: Durchführung des Epikutantest mit Kontaktallergenen und Arzneimitteln - Kurzfassung Teil 2. *J Dtsch Dermatol Ges* 17: 1187–1207.
- Mahler V, Nast A, Bauer A, Becker D, Brasch J, Breuer K, Dickel H, Drexler H, Elsner P, Geier J, John SM, Kreft B, Köllner A, Merk H, Ott H, Pleschka S, Portisch M, Spornraft-Ragaller P, Weisshaar E, Werfel T, Worm M, Schnuch A, Uter W (2019): S3-Leitlinie: Durchführung des Epikutantest mit Kontaktallergenen und Arzneimitteln - Kurzfassung Teil 1. *J Dtsch Dermatol Ges* 17: 1075–1093.
- Mahler V, Nast A, Uter W (2019): Methodenreport der S3-Leitlinie zur „Durchführung des Epikutantest mit Kontaktallergenen und Arzneimitteln“. *J Dtsch Dermatol Ges* Nov 26 [Epub ahead of print].
- Mahler V, Zielen S, Rosewich M (2019): Year-round treatment initiation for a 6-grasses pollen allergoid in specific immunotherapy of allergic rhinoconjunctivitis and asthma. *Immunotherapy* 11: 1569–1582.
- Majer C, Schüssler JM, König R (2019): Intertwined: SAMHD1 cellular functions, restriction, and viral evasion strategies. *Med Microbiol Immunol* 208: 513–529.
- Matheis W, Bekerredjian-Ding I (2019): Raman-Spektroskopie: ‚Gefakte‘ Impfstoffe aufspüren. *Dtsch Arztebl* 116: A2192–A3.
- Mattiuozzo G, Knezevic I, Hassall M, Ashall J, Myhill S, Faulkner V, Hockley J, Rigsby P, Wilkinson DE, Page M, collaborative study participants, Donolato M, Baylis S, Yue C, Elgner F, Yoon IK, Yang JS, Song M, Gonzalez-Escobar G, Brindle R, Tedder R, Dicks S, Ushiro-Lumb I, Williams-McDonald S, Kumar S, Peden K, Golding H, Khurana S, Bonaparte M, Durbin A, Dean H, Sonnberg S, Hogrefe W, Crowe J, Voss T, Collins M, Pierson T, Burgomaster K, Dowd K, Sigismondi L, Gunasekera D, Wassenberg J, Eckels K, De La Barrera R (2019): Harmonization of Zika neutralization assays by using the WHO International Standard for anti-Zika virus antibody. *NPJ Vaccines* 4: 42.
- Mentzer D, Oberle D, Keller-Stanislawski B (2019): Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2017. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 10: 19–27.
- Millies B, von Hammerstein F, Gellert A, Hammerschmidt S, Barthels F, Göppel U, Immerheiser M, Elgner F, Jung N, Basic M, Kersten C, Kiefer W, Bodem J, Hildt E, Windbergs M, Hellmich UA, Schirmeister T (2019): Proline-Based Allosteric Inhibitors of Zika and Dengue Virus NS2B/NS3 Proteases. *J Med Chem* 62: 11359–11382.
- Miller L, Klemm J, Schmidt C, KM Hanschmann, Bekerredjian-Ding I, Waibler Z (2019): Individual combinations of danger signals synergistically increase FVIII product immunogenicity. *Haemophilia* 25: 996–1002.
- Milligan GN, Schnierle BS, McAuley AJ, Beasley DWC (2019): Defining a correlate of protection for chikungunya virus vaccines. *Vaccine* 37: 7427–7436.
- Moeller T, Wolfheimer S, Goretzki A, Scheurer S, Schülke S (2019): NF B- and MAP-Kinase Signaling Contribute to the Activation of Murine Myeloid Dendritic Cells by a Flagellin A: Allergen Fusion Protein. *Cells* 8: 355.
- Moritz CP, Mühlhaus T, Tenzer S, Schulenburg T, Friauf E (2019): Poor transcript-protein correlation in the brain: negatively correlating gene products reveal neuronal polarity as a potential cause. *J Neurochem* 149: 582–604.
- Mühlebach MD, Cattaneo R: Development of Entry-Targeted Oncolytic Measles Viruses. In: Engeland C (Hrsg.), *Oncolytic Viruses. Methods in Molecular Biology* (Vol. 2058). New York, NY: Humana, 2019. S. 51–75, ISBN 978-1-4939-9794-7
- Mueller MM, Van Remoortel H, Meybohm P, Aranko K, Aubron C, Burger R, Carson JL, Cichutek K, De Buck E, Devine D, Fergusson D, Folléa G, French C, Frey KP, Gammon R, Levy JH, Murphy MF, Ozier Y, Pavenski K, So-Osman C, Tiberghien P, Volmin J, Waters JH, Wood EM, Seifried E, ICC PBM Frankfurt 2018 Group (2019): Patient Blood Management: Recommendations From the 2018 Frankfurt Consensus Conference. *JAMA* 321: 983–997.
- Mulder AC, Kroneman A, Franz E, Vennema H, Tulen AD, Takkinen J, Hofhuis A, Adlhoch C, Members of HEVnet, Aberle S, Subissi L, Suin V, Midgley S, Kuznetsova T, Izopet J, Pavo N, Baechlein C, Baylis SA, Cormann VM, Faber M, John R, Kamp C, Wenzel JJ, Coughlan S, Di Bartolo I, Bruni R, Ciccagliano AR, Garbuglia AR, Suffredini E, Boxman I, Hogema B, van der Poel W, Zaaijer H, de Sousa R, Velebit B, Avellón A, Buti M, Girones R, Quer J, Widén F, Norder H, Nyström K, Bachofen C, Sahli R, Dalton H, Ijaz S, Treagus S, Kulka M, Rizzi V (2019): HEVnet: a One Health, collaborative, interdisciplinary network and sequence data repository for enhanced hepatitis E virus molecular typing, characterisation and epidemiological investigations. *Euro Surveill* 24: 1800407.
- Neubert P, Weichselbaum A, Reitingner C, Schatz V, Schröder A, Ferdinand JR, Simon M, Bär AL, Brochhausen C, Gerlach RG, Tomiuk S, Hammer K, Wagner S, van Zandbergen G, Binger KJ, Müller DN, Kitada K, Clatworthy MR, Kurts C, Titze J, Abdullah Z, Jantsch J (2019): HIF1A and NFAT5 coordinate Na+-boosted antibacterial defense via enhanced autophagy and autolysosomal targeting. *Autophagy* 15: 1899–1916.

- Nguyen MT**, Saising J, Tribelli PM, Nega M, Diene SM, François P, Schrenzel J, Spröer C, Bunk B, Ebner P, Hertlein T, Kumari N, Härtner T, Wistuba D, Voravuthikunchai SP, Mäder U, Ohlsen K, Götz F (2019): **Inactivation of farR Causes High Rhodomyrtone Resistance and Increased Pathogenicity in Staphylococcus aureus.** *Front Microbiol* **10**: 1157.
- Nielsen NV, Roedel E, Manna D, **Etscheid M**, Morth JP, Kanse SM (2019): **Characterization of the enzymatic activity of the serine protease domain of Factor VII activating protease (FSAP).** *Sci Rep* **9**: 18990.
- Nürnberg C, Bodmer BS, Fiedler AH, Gabriel G, Mühlebach MD (2019): **A measles virus-based vaccine candidate mediates protection against Zika virus in an 1 allogenic mouse pregnancy model.** *J Virol* **93**: e01485–18.
- Oberle D, Mentzer D, Keller–Stanislawski B (2019): **Umgang mit Verdachtsfällen von Impfnebenwirkungen und -komplifikationen.** *Trillium Immunologie* **3**: 173–177.
- Oberle D, Mentzer D, Rocha F, Streit R, Weißer K, Keller–Stanislawski B (2019): **Impfkomplikationen und der Umgang mit Verdachtsfällen.** *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **62**: 450–461.
- Oberle D, Mentzer D, Rocha F, Streit R, Weisser K, Keller–Stanislawski B (2019): **Komplikationen nach Schutzimpfungen bei Kindern und Erwachsenen mit Hinweis auf einen kausalen Zusammenhang.** *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* **2**: 15–21.
- Oosterhaven JAF, Uter W, Aberer W, Armario-Hita JC, Ballmer-Weber BK, Bauer A, Czarnecka-Operacz M, Elsner P, Garcia-Gavin J, Giménez-Arnau AM, John SM, Krecisz B, **Mahler V**, Rustemeyer T, Sadowska-Przytocka A, Sanchez-Perez J, Simon D, Valiukeviciene S, Weisshaar E, Schuttelaar MLA, ESSCA Working Group (2019): **European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA): contact allergies in relation to body sites in patients with allergic contact dermatitis.** *Contact Dermatitis* **80**: 263–272.
- Osei Kuffour E, **König R**, Häussinger D, Schulz WA, Münk C (2019): **ISG15 Deficiency Enhances HIV-1 Infection by Accumulating Misfolded p53.** *MBio* **10**: e01342–19.
- Palazzo A, Lorusso P, **Miskey C**, **Walisko O**, Gerbino A, Marobbio CMT, **Ivics Z**, Marsano RM (2019): **Transcriptionally promiscuous “blurry” promoters in Tc1/mariner transposons allow transcription in distantly related genomes.** *Mob DNA* **10**: 13.
- Parra-Rojas C, von Messling V, Hernandez-Vargas EA (2019): **Adjuvanted influenza vaccine dynamics.** *Sci Rep* **9**: 73.
- Petrova VN, **Sawatsky B**, Han AX, Laksono BM, **Walz L**, Parker E, Pieper K, Anderson CA, de Vries RD, Lanzavecchia A, Kellam P, von Messling V, de Swart RL, Russel CA (2019): **Incomplete genetic reconstitution of B cell pools contributes to prolonged immune suppression after measles.** *Sci Immunol* **4**: eaay6125.
- Pierce GF, Coffin D, Members of the WFH Gene Therapy Round Table Program Committee and Organizing Committee, Lillicrap D, Ozelo M, Pasi J, Rotellini D, Marquez S, Sannié T, Srivastava A, den Berg M, Weill A, Almeida A, Baumann A, Brooker M, Durante L, Naccache M, Robinson F, Bagley L, Chapin J, Diop S, El Ekiaby M, Flume M, George L, Grehan J, Hawe M, High K, **Hilger A**, Jonsson B, Kim J, Kimmelman J, Kobelt G, Lee M, Lillicrap D, Linares A, Lozier J, Mahlangu J, Makris M, Marten K, Mathew P, Noone D, O'Hara J, Ozelo M, Ohmori T, Page D, Pasi J, Perry J, Pierce G, Hernandez P, Ragni M, Rakha M, Rayner B, Reiss U, Rollmann D, Rotellini D, Ruff P, Ruiz S, Marquez S, Sannié T, Sathyanarayanan R, Skinner M, Srivastava A, Tortella B, Tuddenham E, Valentino L, den Berg M, Vandendriessche T, Weill A, Yang R, Zelenkofske S (2019): **The 1st WFH Gene Therapy Round Table: Understanding the landscape and challenges of gene therapy for haemophilia around the world.** *Haemophilia* **25**: 189–194.
- Posselt G, Wiesauer M, Chichirau BE, Engler D, Krisch LM, Gadermaier G, Briza P, **Schneider S**, Boccellato F, Meyer TF, Hauser-Kronberger C, Neureiter D, Müller A, Wessler S (2019): **Helicobacter pylori-controlled c-Abl localization promotes cell migration and limits apoptosis.** *Cell Commun Signal* **17**: 10.
- Prax M**, Bekeredian-Ding I, **Krut O** (2019): **Microbiological Screening of Platelet Concentrates in Europe.** *Transfus Med Hemother* **46**: 76–86.
- Querques I, Mades A, Zuliani C, **Miskey C**, Alb M, **Grueso E**, Machwirth M, Rausch T, Einsele H, **Ivics Z**, Hudecek M, Barabas O (2019): **A highly soluble Sleeping Beauty transposase improves control of gene insertion.** *Nat Biotechnol* **37**: 1502–1512.
- Rajaraman S, Canjuga D, Ghosh M, Codrea MC, Sieger R, Wedekink F, Tatagiba M, Koch M, Lauer UM, Nahnsen S, Rammensee HG, **Mühlebach MD**, Stevanovic S, Tabatabai G (2019): **Measles Virus-Based Treatments Trigger a Pro-inflammatory Cascade and a Distinctive Immunoepitome in Glioblastoma.** *Mol Ther Oncolytics* **12**: 147–161.
- Ramirez-Arcos S, McDonald C, Deol P, Kreuger AL, Patel N, Pidcocke H, **Prax M**, Seltam A, Stassinopoulos A, The ISBT Working Party on Transfusion-Transmitted Infectious Diseases, Subgroup on Bacteria (2019): **Bacterial safety of blood components—a congress review of the ISBT transfusion-transmitted infectious diseases working party, bacterial subgroup.** *ISBT Sci Ser* **14**: 239–247.
- Rauch G, Röhmel J, GerB J, Scherag A, **Hofner B** (2019): **Aktuelle Herausforderungen bei der Bewertung von Ethikanträgen – Aspekte der Digitalisierung und Personalisierung im Gesundheitswesen.** *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **62**: 758–764.
- Ravindran P, **Herrmann M**, Cordellier M (2019): **Contrasting patterns of divergence at the regulatory and sequence level in European Daphnia galeata natural populations.** *Ecol Evol* **9**: 2487–2504.

- Reese I, Schäfer C, Kleine-Tebbe J, **Ahrens B**, Bachmann O, Ballmer-Weber B, Beyer K, Bischoff SC, Blümchen K, Dölle S, Enck P, Enninger A, Huttegger I, Lämmel S, Lange L, Lepp U, **Mahler V**, Mönnikes H, Ockenga J, Otto B, Schnadt S, Szepfalusi Z, Treudler R, Wassmann-Otto A, Zuberbier T, Werfel T, Worm M (2019): Nicht-Zöliakie-Gluten-/Weizen-Sensitivität (NCGS) – ein bislang nicht definiertes Krankheitsbild mit fehlenden Diagnosekriterien und unbekannter Häufigkeit. *Allergologie* 42: 111–117.
- Reul J, Frisch J, Engeland CE, **Thalheimer FB**, **Hartmann J**, Ungerechts G, **Buchholz CJ** (2019): Tumor-Specific Delivery of Immune Checkpoint Inhibitors by Engineered AAV Vectors. *Front Oncol* 9: 52.
- Reul J, Muik A, **Buchholz CJ** (2019): Ligand Coupling to the AAV Capsid for Cell-Specific Gene Transfer. *Methods Mol Biol* 1950: 35–50.
- Rommel MGE, Milde C, Eberle R, Schulze H, **Modlich U** (2020): Endothelial-platelet interactions in influenza-induced pneumonia: A potential therapeutic target. *Anat Histol Embryol* 49: 606–619.
- Ruhaltinger D (2019): Ausschreibung des Langener Wissenschaftspreises 2019. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 62: 350.
- Sabino C, Basic M, Bender D, Elgner F, Himmelsbach K, Hildt E (2019): Bafilomycin A1 and U18666A Efficiently Impair ZIKV Infection. *Viruses* 11: 524.
- Safi H, **Wangorsch A**, Lidholm J, Brini F, **Spiric J**, Rihs HP, **Vieths S**, Armentia A, Farioli L, Diaz-Perales A, Pastorello EA, **Scheurer S** (2019): Identification and molecular characterization of allergenic LTP from durum wheat (*Triticum turgidum*). *Clin Exp Allergy* 49: 120–129.
- Samukange WT**, Gardarsdottir H, Leufkens HGM, Mantel-Teeuwisse AK (2020): Selection of Blood, Blood Components, and Blood Products as Essential Medicines in 105 Low- and Middle-Income Countries. *Transfus Med Rev* 34: 94–100.
- Sang Y, **Gao B**, Diaby M, Zong W, Chen C, Shen D, Wang S, Wang Y, **Ivics Z**, Song C (2019): Incomer, a DD36E family of Tc1/mariner transposons newly discovered in animals. *Mob DNA* 10: 45.
- Sanzenbacher R**, **Frech M** (2019): Streitpunkt Eigenfettbehandlung: Wenn Gewebe zur Arznei wird. *Dtsch Arztebl* 116: A28–A29, A6.
- Savage AL, **Schumann GG**, Breen G, Bubb VJ, Al-Chalabi A, Quinn JP (2019): Retrotransposons in the development and progression of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 90: 284–293.
- Schack S**, Bodenbender A, Leyhausen M, Altermann F, Eder K, **von Messling V**, **Gyra H** (2019): Vergleich von zwei intrakutanen Methoden zur Verabreichung von Rindertuberkulin im Rahmen der allergischen Untersuchung auf bovine Tuberkulose. *Der praktische Tierarzt* 100: 578–587.
- Scheuermann B, **Diem T**, **Ivics Z**, Andrade-Navarro MA (2019): Evolution-guided evaluation of the inverted terminal repeats of the synthetic transposon Sleeping Beauty. *Sci Rep* 9: 1171.
- Schilling-Leiß D, **Frech M**, **Tönjes RR**, **Günay-Winter D** (2019): Fragen zur Transplantation von humanen Knochenpräparationen und Weichgewebe. *Implantologie* 27: 383–385.
- Schnierle BS** (2019): Cellular Attachment and Entry Factors for Chikungunya Virus. *Viruses* 11: 1078.
- Schülke S**, **Albrecht M** (2019): Mouse Models for Food Allergies: Where Do We Stand? *Cells* 8: 546.
- Schumann GG**, **Fuchs NV**, Tristán-Ramos P, **Sebe A**, **Ivics Z**, Heras SR (2019): The impact of transposable element activity on therapeutically relevant human stem cells. *Mob DNA* 10: 9.
- Seenivasan R, Hermanns T, Blyszcz T, Lammers M, **Praefcke GJK**, Hofmann K (2019): Mechanism and chain specificity of RNF216/TRIAD3, the ubiquitin ligase mutated in Gordon Holmes syndrome. *Hum Mol Genet* 28: 2862–2873.
- Seutter von Loetzen C, **Reuter A**, **Spiric J**, **Schulenburg T**, Bellinghausen I, **Völker E**, **Vogel L**, **Rösch P**, **Schiller D** (2019): Quality and potency profile of eight recombinant isoallergens, largely mimicking total Bet v 1-specific IgE binding of birch pollen. *Clin Exp Allergy* 49: 712–723.
- Silge A, **Matheis W**, **Becker B**, Bocklitz T, Popp J, **Bekeredjian-Ding I** (2019): Raman-Spektroskopie zur Prüfung von Impfstoffen. *GIT Labor-Fachzeitschrift* 63: 46–48.
- Singh S, Akhter MS, **Dodt J**, Sharma A, Kaniyappan S, Yadegari H, Ivaskевич V, Oldenburg J, Biswas A (2019): Disruption of Structural Disulfides of Coagulation FXIII-B Subunit; Functional Implications for a Rare Bleeding Disorder. *Int J Mol Sci* 20: 1956.
- Singh S, Akhter MS, **Dodt J**, **Volkers P**, **Reuter A**, Reinhart C, Krettlner C, Oldenburg J, Biswas A (2019): Identification of Potential Novel Interacting Partners for Coagulation Factor XIII B (FXIII-B) Subunit, a Protein Associated with a Rare Bleeding Disorder. *Int J Mol Sci* 20: 2682.
- Singh S, **Dodt J**, **Volkers P**, Hethershaw E, Philippou H, Ivaskевич V, Imhof

- D, Oldenburg J, Biswas A (2019): Structure functional insights into calcium binding during the activation of coagulation factor XIII A. *Sci Rep* 9: 11324.
- Singh BK, Pfaller CK, Cattaneo R, Sinn PL (2019): Measles Virus Ribonucleoprotein Complexes Rapidly Spread across Well-Differentiated Primary Human Airway Epithelial Cells along F-Actin Rings. *mBio* 10: e02434–19.
- Singh M, Widmann TJ, Vikas Bansal, Cortes JL, Schumann GG, Wunderlich S, Martin U, Garcia-Canadas M, Garcia- Perez JL, Hurst LD, Izsvak Z (2019): Theselectionareneearlyhumanblastocystsresolvetheluripotentin cell mass. *bioRxiv Feb 4 [Epub ahead of print]*.
- Škrnjug I, Uzeirbegović S, Romčević ML, Tomić S, Meyer H, Conrad C (2019): Mutual recognition in the European system: A blueprint for increasing access to medicines? *Regul Toxicol Pharmacol* 106: 270–277.
- Sliva K, Martin J, von Rhein C, Herrmann T, Weyrich A, Toda M, Schnierle BS (2019): Interference with SAMHD1 Restores Late Gene Expression of Modified Vaccinia Virus Ankara in Human Dendritic Cells and Abrogates Type I Interferon Expression. *J Virol* 93: e01097–19.
- Smith A, Hofner B, Lamb JS, Osenkowski J, Allison T, Sadoti G, McWilliams SR, Paton P (2019): Modeling spatiotemporal abundance of mobile wildlife in highly variable environments using boosted GAMLSS hurdle models. *Ecol Evol* 9: 2346–2364.
- Spreitzer I: Evolution and Characteristics of the Monocyte Activation Test (MAT). In: Williams K (Hrsg.), *Endotoxin Detection and Control in Pharma, Limulus, and Mammalian Systems*: Springer International Publishing, 2019. S. 523–535, ISBN 978–3–030–17147–6
- Sriramachandran AM, Meyer-Teschendorf K, Pabst S, Ulrich HD, Gehring NH, Hofmann K, Praefcke GJK, Dohmen RJ (2019): Arkadia/RNF111 is a SUMO-targeted ubiquitin ligase with preference for substrates marked with SUMO1-capped SUMO2/3 chain. *Nat Commun* 10: 3678.
- Süb H, Dölle-Bierke S, Geier J, Kreft B, Oppel E, Pföhler C, Skudlik C, Worm M, Mahler V (2019): Contact urticaria: Frequency, elicitors and cofactors in three cohorts (Information Network of Departments of Dermatology; Network of Anaphylaxis; and Department of Dermatology, University Hospital Erlangen, Germany). *Contact Dermatitis* 81: 341–353.
- Tan CW, Wittwer K, Lim XF, Uehara A, Mani S, Wang LF, Anderson DE (2019): Serological evidence and experimental infection of cynomolgus macaques with hantavirus reveal monkeys as potential hosts for transmission to humans. *Emerg Microbes Infect* 8: 787–795.
- Toda M, Hellwig M, Henle T, Vieths S (2019): Influence of the Maillard Reaction on the Allergenicity of Food Proteins and the Development of Allergic Inflammation. *Curr Allergy Asthma Rep* 19: 4.
- Toots M, Yoon JJ, Cox RM, Hart M, Sticher ZM, Makhous N, Plesker R, Barrena AH, Reddy PG, Mitchell DG, Shean RC, Bluemling GR, Kolykhalov AA, Greninger AL, Natchus MG, Painter GR, Plemper RK (2019): Characterization of orally efficacious influenza drug with high resistance barrier in ferrets and human airway epithelia. *Sci Transl Med* 11: eaax5866.
- Trösemeier JH, Rudolf S, Loessner H, Hofner B, Reuter A, Schulenburg T, Koch I, Bekeredjian-Ding I, Lipowsky R, Kamp C (2019): Optimizing the dynamics of protein expression. *Sci Rep* 9: 7511.
- Vermeer NS, Giezen TJ, Zastavnik S, Wolff-Holz E, Hidalgo-Simon A (2019): Identifiability of biologicals in adverse drug reaction reports received from European clinical practice. *Clin Pharmacol Ther* 105: 962–969.
- Volkers P, Hanschmann KM, Chambost H, Collins PW, Demiguel V, Hart DP, Hay CRM, Goudemand J, Ljung R, Palmer BP, Santagostino E, van Hardeveld EM, van den Berg M, Keller-Stanislawski B (2019): Recombinant factor VIII products and inhibitor development in previously untreated patients with severe haemophilia A: Combined analysis of three studies. *Haemophilia* 25: 398–407.
- Wagner R, Hildt E (2019): Zusammensetzung und Wirkmechanismen von Adjuvanzen in zugelassenen viralen Impfstoffen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 62: 462–471.
- Walter C, Ott H, Ahrens B (2019): Urtikaria - Ein Vorschlag zur Umsetzung der aktuell überarbeiteten europäischen Leitlinie in die pädiatrische Praxis. *Pädiatrische Allergologie* 2019: 4–11.
- Weisser K, Göen T, Oduro JD, Wangorsch G, Hanschmann KO, Keller-Stanislawski B (2019): Aluminium toxicokinetics after intramuscular, subcutaneous, and intravenous injection of Al citrate solution in rats. *Arch Toxicol* 93: 37–47.
- Weisser K, Göen T, Oduro JD, Wangorsch G, Hanschmann KO, Keller-Stanislawski B (2019): Aluminium in plasma and tissues after intramuscular injection of adjuvanted human vaccines in rats. *Arch Toxicol* 93: 2787–2796.
- Weisser K, Keller-Stanislawski B (2019): Daten zur Aluminiumkinetik nach Verabreichung von aluminiumbasierten Adjuvanzen in Ratten. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 10: 31–34.

Wen X, Sun D, Guo J, Elgner F, Wang M, Hildt E, Cheng A (2019): Multifunctionality of structural proteins in the enterovirus life cycle. *Future Microbiol* 14: 1147–1157.

Wenzel A, Schwedinger E, Kulezic B, Cußler K (2019): Pharmakovigilanzreport Tierimpfstoffe: Analyse der Nebenwirkungsmeldungen aus den Jahren 2016 und 2017. *DTBI* 67: 1270–1276.

Wilkinson M, Goncalo M, Aerts O, Badulici S, Bennike NH, Bruynzeel D, Dickel H, Garcia-Abujeta JL, Gimenez-Arnau AM, Hamman C, Isaksson M, Johansen JD, Mahler V, Niklasson B, Orton D, Pigatto P, Ponyai G, Rustemeyer T, Schuttelaar MLA, Spiewak R, Thyssen JP, Uter W (2019): The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis* 80: 1–4.

Wolff-Holz E, Müller-Berghaus J, Weise M (2019): Biosimilars in der Onkologie (Teil 1): Dank strenger Regulierung keine zweite Wahl. *Dtsch Arztebl* 116: 28–34.

Wolff-Holz E, Müller-Berghaus J, Weise M (2019): Biosimilars in der Onkologie (Teil 2): Wie man die Biosimilarität wissenschaftlich bestätigt. *Dtsch Arztebl* 116: 14–19.

Wolff-Holz E, Tiitso K, Vleminckx C, Weise M (2019): Evolution of the EU Biosimilar Framework: Past and Future. *BioDrugs* 33: 621–634.

Yakoub A, Schülke S (2019): A model for apoptotic-mediated adaptive immune evasion via CD80–CTLA-4 signaling. *Front Pharmacol* 10: 562.

Yue C, Teitz S, Miyabashi T, Boller K, Lewis-Ximinez LL, Baylis SA, Blümel J (2019): Inactivation and Removal of Chikungunya Virus and Mayaro Virus from Plasma-derived Medicinal Products. *Viruses* 11: 234.

Ziegler A, Hinz T, Kalinke U (2019): RNA-Based Adjuvants: Immunoenhancing Effect on Antiviral Vaccines and Regulatory Considerations. *Crit Rev Immunol* 39: 1–14.

Publikationen 2020

Publications 2020

Adlhoch C, Baylis S (2020): Letter to the Editor: The Emergence of Zoonotic Rat Hepatitis E Virus Infection.

Hepatology 72: 1155.

Agarwal S, Hanauer JDS, Frank AM, Riechert V, Thalheimer FB, Buchholz CJ (2020): In vivo generation of CART cells selectively in human CD4+ lymphocytes.

Mol Ther 28: 1783–1794.

Aguirre Dávila L, Koch A, Lasch F (2020): Randomization versus Real-World Evidence.

N Engl J Med 383: e21.

Alessandrini F, Musiol S, Schneider E, Blanco-Pérez F, Albrecht M (2020): Mimicking Antigen-Driven Asthma in Rodent Models—How Close Can We Get? *Front Immunol* 11: 575936.

Ali S, Kjeker R, Niederlaender C, Markey G, Saunders TS, Opsata M, Moltu K, Bremnes B, Grønevik E, Muusse M, Håkonsen GD, Skibeli V, Kalland ME, Wang I, Buajordet I, Urbaniak A, Johnston J, Rantell K, Kerwash E, Schuessler-Lenz M, Salmonson T, Bergh J, Gisselbrecht C, Tzoganis K, Papadoulis I, Pignatti F (2020): The European Medicines Agency Review of Kymriah (Tisagenlecleucel) for the Treatment of Acute Lymphoblastic Leukemia and Diffuse Large B-Cell Lymphoma.

Oncologist 25: e321–e327.

Allgöwer SM, Hartmann CA, Holzhauser T (2020): The Development of Highly Specific and Sensitive Primers for the Detection of Potentially Allergenic Soybean (*Glycine max*) Using Loop-Mediated Isothermal Amplification Combined with Lateral Flow Dipstick (LAMP-LFD). *Foods* 9: E423.

Allgöwer SM, Hartmann CA, Lipinski C, Mahler V, Randow S, Völker E, Holzhauser T (2020): LAMP-LFD Based on Isothermal Amplification of Multicopy Gene ORF160b: Applicability for Highly Sensitive Low-Tech Screening of Allergenic Soybean (*Glycine max*) in Food. *Foods* 9: E1741.

Amberger M, Ivics Z (2020): Latest Advances for the Sleeping Beauty Transposon System: 23 Years of Insomnia but Prettier than Ever: Refinement and Recent Innovations of the Sleeping Beauty Transposon System Enabling Novel, Nonviral Genetic Engineering Applications. *Bioessays* 42: e2000136.

Ayasoufi K, Pfaller CK (2020): Seek and hide: the manipulating interplay of measles virus with the innate immune system.

Curr Opin Virol 41: 18–30.

Ayasoufi K, Pfaller CK, Evgin L, Khadka RH, Tritz ZP, Goddery EN, Fain CE, Yokanovich LT, Himes BT, Jin F, Zheng J, Schuelke MR, Hansen MJ, Tung W, Parney IF, Pease LR, Vile RG, Johnson AJ (2020): Brain cancer induces systemic immunosuppression through release of non-steroid soluble mediators.

Brain 143: 3629–3652.

Ayyappan Jaguva Vasudevan A, Balakrishnan K, Gertzen CGW, Borveto F, Zhang Z, Sangwiman A, Held U, Küstermann C, Banerjee S, Schumann GG, Häussinger D, Bravo IG, Gohlke H, Münk C (2020): Loop 1 of APOBEC3C regulates its antiviral activity against HIV-1.

J Mol Biol 432: 6200–6227.

Baylis SA, Miskey C, Blümel J, Kaiser M, Kapusinszky B, Delwart E (2020): Identification of a Novel Bovine Copiparvovirus in Pooled Fetal Bovine Serum. *Virus Genes* 56: 522–526.

Behrendorf-Nicol HA, Bonifas U, Klimek J, Hanschmann KM, Dorner BG, Hohenadl C, Töllner L, Kegel B, Krämer B (2020): Transferability study of the BINACLE (binding and cleavage) assay for in vitro determination of botulinum neurotoxin activity.

Biologicals 67: 81–87.

Bekeredjian-Ding I, van Molle W, Baay M, Neels P, PEI speakers and session chairs (2020): Human challenge trial workshop: Focus on quality requirements for challenge agents, Langen, Germany, October 22, 2019. *Biologicals* 66: 53–61.

Berg P, Heiden M, Müller S, Oberle D, Funk M, Keller-Stanislawski B (2020): SARS-CoV-2-Infektionen und Sicherheit von Blut und Blutkomponenten.

Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 11: 17–19.

Bittorf P, Bergmann T, Merlin S, Olgasi C, Pullig O, Sanzenbacher R, Zierau M, Walles H, Follenzi A, Braspenning J (2020): Regulatory-Compliant Validation of a Highly Sensitive qPCR for Biodistribution Assessment of Hemophilia A Patient Cells.

Mol Ther Methods Clin Dev 18: 176–188.

Blanco-Rodríguez G, Gazi A, Monel B, Frabetti S, Scoca V, Mueller F, Schwartz O, Krijnse Locker J, Charneau P, Di Nunzio F (2020): Remodeling of the Core Leads HIV-1 Preintegration Complex Into the Nucleus of Human Lymphocytes.

J Virol 94: e00135–20.

Blümel J, Schwantes A, Baylis SA, Stühler A (2020): Strategies toward virus and prion safe human platelet lysates.

Transfusion 60: 219–220.

- Börger V, Weiss DJ, Anderson JD, Borràs FE, Bussolati B, Carter DRF, Dominici M, Falcón-Pérez JM, Gimona M, Hill AF, Hoffman AM, de Kleijn D, Levine BL, Lim R, Lötvall J, Mitsialis A, Monguió-Tortajada M, Muraca M, Nieuwland R, Nowocin A, O'Driscoll L, Ortiz LA, Phinney DG, Reischl I, Rohde E, **Sanzenbacher R**, Théry C, Wei ST, Witwer KW, Lim SK, Giebel B (2020): ISEV and ISCT Statement on EVs From MSCs and Other Cells: Considerations for Potential Therapeutic Agents to Suppress COVID-19. *Cytotherapy* 22: 482–485.
- Bolden J, Knutsen C, Levin J, Milne C, Morris T, Mozier N, **Spreitzer I**, von Wintzingerode F (2020): Currently available recombinant alternatives to horseshoe crab blood lysates: Are they comparable for the detection of environmental bacterial endotoxins? A Review. *PDA J Pharm Sci Technol* 74: 602–611.
- Bonertz A**, Mahler V, Vieths S (2020): New guidance on the regulation of allergen products: key aspects and outcomes. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 20: 624–630.
- Borst K, **Flindt S**, Blank P, Larsen PK, Chhatbar C, Skerra J, Spanier J, Hirche C, **König M**, Alanentalo T, Hafner M, **Waibler Z**, Pfeffer K, Sexl V, Sutter G, Müller W, Graalmann T, Kalinke U (2020): Selective reconstitution of IFN- γ gene function in Ncr1+ NK cells is sufficient to control systemic vaccinia virus infection. *PLoS Pathog* 16: e1008279.
- Brown RJP**, Tegtmeyer B, Sheldon J, Khera T, Anggakusuma, Todt D, Vieyres G, Weller R, Joecks S, Zhang Y, Sake S, Bankwitz D, Welsch K, Ginkel C, Engelmann M, Gerold G, Steinmann E, Yuan Q, Ott M, Vondran FWR, Krey T, Ströh LJ, **Miskey C**, **Ivics Z**, Herder V, Baumgärtner W, Lauber C, Seifert M, Tarr AW, McClure CP, Randall G, Baktash Y, Ploss A, Thi VLD, Michailidis E, Saeed M, Verhoye L, Meuleman P, Goedecke N, Wirth D, Rice CM, Pietschmann T (2020): Liver-expressed Cd302 and Cr1 limit the hepatitis C virus cross-species transmission to mice. *Sci Adv* 6: eabd3233.
- Byskov K, **Etscheid M**, Kanse SM (2020): Cellular Effects of Factor VII Activating Protease (FSAP). *Thromb Res* 188: 74–78.
- Carpentier A, Sheldon J, Vondran FWR, **Brown RJ**, Pietschmann T (2020): Efficient Acute and Chronic Infection of Stem Cell-Derived Hepatocytes by Hepatitis C Virus. *Gut* 69: 1659–1666.
- Cerezales M, Xanthopoulou K, Wille J, **Krut O**, Seifert H, Gallego L, Higgins PG (2020): Mobile Genetic Elements Harboring Antibiotic Resistance Determinants in *Acinetobacter baumannii* Isolates From Bolivia. *Front Microbiol* 11: 919.
- Chan KH, Petrychenko V, Mueller C, Maracci C, **Holtkamp W**, Wilson DN, Fischer N, Rodnina MV (2020): Mechanism of ribosome rescue by alternative ribosome-rescue factor B. *Nat Commun* 11: 4106.
- Chanyalew M, Abebe M, Endale B, Girma S, Tasew G, van **Zandbergen G**, Ritter U, Gadisa E, Aseffa A, Laskay T (2020): Enhanced production of pro-inflammatory cytokines and chemokines in Ethiopian cutaneous leishmaniasis upon exposure to *Leishmania aethiopia*. *Cytokine Sep* 18: 155289.
- Collignon O, Gartner C, Haidich AB, James Hemmings R, **Hofner B**, Pétavy F, Posch M, Rantell K, Roes K, Schiel A (2020): Current statistical considerations and regulatory perspectives on the planning of confirmatory basket, umbrella and platform trials. *Clin Pharmacol Ther* 107: 1059–1067.
- Corman VM, Rabenau HF, Adams O, **Oberle D**, **Funk MB**, **Keller-Stanislawski B**, Timm J, Drosten C, Ciesek S (2020): SARS-CoV-2 asymptomatic and symptomatic patients and risk for transfusion transmission. *Transfusion* 60: 1119–1122.
- Costa J, Bavaro SL, Benedé S, Diaz-Perales A, Bueno-Diaz C, Gelencser E, Klueber J, Larré C, Lozano-Ojalvo D, Lupi R, Mafra I, Mazzuchelli G, Molina E, Monaci L, Martin-Petrazza L, Piras C, Rodrigues PM, Roncada P, Schrama D, Cirkovic-Velickovic T, Verhoeckx K, Villa C, Kuehn A, Hoffmann-Sommergruber K, **Holzhauser T** (2020): Are Physicochemical Properties Shaping the Allergenic Potency of Plant Allergens? *Clin Rev Allergy Immunol Sep* 2 [Epub ahead of print].
- Craig-Mueller N, Hammad R, Elling R, Alzubi J, Timm B, Kolter J, Knelangen N, Bednarski C, Gläser B, Ammann S, **Ivics Z**, Fischer J, Speckmann C, Schwarz K, Lachmann N, Ehl S, Moritz T, Henneke P, Cathomen T (2020): Modeling MyD88 Deficiency In Vitro Provides New Insights in Its Function. *Front Immunol* 11: 608802.
- Demminger DE, **Walz L**, Diert K, Hoffmann H, Planz O, Gruber AD, von **Messling V**, Wolff T (2020): Adeno-associated Virus-Vectored Influenza Vaccine Elicits Neutralizing and Fc γ Receptor-Activating Antibodies. *EMBO Mol Med* 12: e10938.
- Dickel H, **Mahler V** (2020): Leitliniengerechte Diagnostik der Kontaktallergie in der Praxis. *Hautarzt* 71: 182–189.
- Duda H**, Hesse J, Haschberger B, Hilger A, Keipert C (2020): The German Hemophilia Registry: Growing with Its Tasks. *J Clin Med* 9: E3408.
- Duecker R, Baer PC, Buecker A, Huenecke S, Pfeiffermann LM, **Modlich U**, Bakhtiar S, Bader P, Zielen S, Schubert R (2020): Hematopoietic Stem Cell Transplantation Restores Naïve T-Cell Populations in Atm-Deficient Mice and in Preemptively Treated Patients With Ataxia-Telangiectasia. *Front Immunol* 10: 2785.
- Erfurt-Berge C, Schmidt A, Angelovska I, **Mahler V** (2020): Beruflich erworbene MRSA-Besiedelung in der Berufsdermatologischen Begutachtung (BK-Nr.3101): Auswertung der DGUVBK-Dokumentation und Gutachtenfall mit arbeitsbedingter MRSA-getriggter atopischer Dermatitis. *Hautarzt* 71: 613–623.

Eichler H, Feyer AK, Weitmann K, Hoffmann W, Henseler O, Opitz A, Patek A, Hans DN, Schönborn L, Greinacher A (2020): Population-Based Analysis of the Impact of Demographics on the Current and Future Blood Supply in the Saarland.

Transfus Med Hemother Dec 23 [Epub ahead of print].

Etna MP, Giacomini E, Rizzo F, Severa M, Ricci D, Shaid S, Lambrigts D, Valentini S, Galli Stampino L, Alleri L, Gaggioli A, Von Hunolstein C, Spreitzer I, Coccia EM (2020): Optimization of the monocyte-activation-test for evaluating pyrogenicity of tick-borne encephalitis virus vaccine. *ALTEX* 37: 532-544.

Farrukee R, Tai CM, Oh DY, Anderson DE, Gunalan V, Hibberd M, Lau GY, Barr IG, von Messling V, Maurer-Stroh S, Hurt AC (2020): Utilising animal models to evaluate oseltamivir efficacy against influenza A and B viruses with reduced in vitro susceptibility.

PLoS Pathog 16: e1008592.

Ferastraoraru D, Bax HJ, Bergmann C, Capron M, Castells M, Dombrowicz D, Fiebiger E, Gould HJ, Hartmann K, Jappe U, Jordakieva G, Josephs DH, Levi-Schaffer F, Mahler V, Poli A, Rosenstreich D, Roth-Walter F, Shamji M, Steveling-Klein EH, Turner MC, Untermayr E, Karagiannis SN, Jensen-Jarolim E (2020): AllergoOncology: ultra-low IgE, a potential novel biomarker in cancer—a Position Paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI).

Clin Transl Allergy 10: 32.

Fiack S, Koch-Gromus U, Kuhn J, Lübbling-Raukohl C (2021): Medizin und Medien - Symbiose oder Konflikt?

Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 64: 1-2.

Fiedler SA, Boller K, Junker AC, Kamp C, Hilger A, Schwarz W, Seitz R, Salge-Bartels U (2020): Evaluation of the in vitro function of platelet concentrates from pooled buffy coats or apheresis.

Transfus Med Hemother 47: 314-324.

Finke J, Hitschler L, Boller K, Florin L, Lang T (2020): HPV caught in the tetraspanin web?

Med Microbiol Immunol 209: 447-459.

Frank AM, Braun AH, Scheib L, Agarwal S, Schneider IC, Fusil F, Perian S, Sahin U, Thalheimer FB, Verhoeyen E, Buchholz CJ (2020): Combining T-cell-specific activation and in vivo gene delivery through CD3-targeted lentiviral vectors.

Blood Adv 4: 5702-5715.

Frank AM, Weidner T, Brynza J, Uckert W, Buchholz CJ, Hartmann J (2020): CD8-Specific Designed Ankyrin Repeat Proteins Improve Selective Gene Delivery Into Human and Primate T Lymphocytes.

Hum Gene Ther 31: 679-691.

Fuchs NV, Schieck M, Neuenkirch M, Tondera C, Schmitz H, Steinemann D, Göhring G, König R (2020): Induced pluripotent stem cell line (PEIi003-A) derived from an apparently healthy male individual.

Stem Cell Res 42: 101679.

Fuchs NV, Schieck M, Neuenkirch M, Tondera C, Schmitz H, Wendeburg L, Steinemann D, Elpers C, Rutsch F, König R (2020): Generation of three induced pluripotent cell lines (iPSCs) from an Aicardi-Goutières syndrome (AGS) patient harboring a deletion in the genomic locus of the sterile alpha motif and HD domain containing protein 1 (SAMHD1).

Stem Cell Res 43: 101697.

Gao B, Zong W, Miskey C, Ullah N, Diaby M, Chen C, Wang X, Ivics Z, Song C (2020): Intruder (DD38E), a recently evolved sibling family of DD34E/Tc1 transposons in animals.

Mob DNA 11: 32.

Godehardt AW, Fischer N, Rauch P, Gulich B, Boller K, Church GM, Tönjes RR (2020): Characterization of porcine endogenous retrovirus particles released by the CRISPR/Cas9 inactivated cell line PK15 clone 15. *Xenotransplantation* 27: e12563.

Godehardt AW, Ramm R, Gulich B, Tönjes RR, Hilfiker A (2020): Decellularized pig pulmonary heart valves—Depletion of nucleic acids measured by proviral PERV pol.

Xenotransplantation 27: e12565.

Godehardt AW, Tönjes RR (2020): Xenotransplantation of Decellularized Pig Heart valves—Regulatory Aspects in Europe.

Xenotransplantation 27: e12609.

Goeser F, Münch P, Lesker TR, Lutz PL, Krämer B, Kaczmarek DJ, Finnemann C, Nischalke HD, Geffers R, Parcina M, McHardy A, Strassburg C, Hoerauf A, Nattermann J, Bekerredjian-Ding I, Spengler U (2020): Neither Black Nor White: Do Altered Intestinal Microbiota Reflect Chronic Liver Disease Severity?

Gut 70: 438-440.

Golsaz-Shirazi F, Asadi-Asadabad S, Sarvnaz H, Mehdi Amiri M, Hojjat-Farsangi M, Chudy M, Jeddi-Tehrani M, Shokri F (2020): Immunoreactivity pattern of monoclonal antibodies against Hepatitis B vaccine with global Hepatitis B virus genotypes.

Clin Chim Acta 510: 203-210.

Grabski E, Hildt E, Wagner R (2020): Zulassungsverfahren für Humanimpfstoffe in Deutschland und Europa und das Präqualifizierungsprogramm der WHO.

Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 63: 4-15.

Gurwith M, Condit RC, Excler JL, Robertson JS, Kim D, Fast PE, Drew S, Wood D, Klug B, Whelan M, Mallett Moore T, Khuri-Bulos N, Smith ER, Chen RT, Kochhar S, Brighton Collaboration Viral Vector Vaccines Safety Working Group V3SWG (2020): Brighton Collaboration Viral Vector Vaccines Safety Working Group (V3SWG) standardized template for collection of key information for benefit-risk assessment of live-attenuated viral vaccines. *Vaccine* 38: 7702-7707.

Guth S, Hüser S, Roth A, Degen G, Diel P, Edlund K, Eisenbrand G, Engel KH, Epe B, Grune T, Heinz V, Henle T, Humpf HU, Jäger H, Joost HG, Kulling SE, Lampen A, Mally A, Marchan R, Marko D, Mühle E, Nitsche MA, Röhrdanz

- E, Stadler R, van Thriel C, Vieths S, Vogel RF, Wascher E, Watzl C, Nöthlings U, Hengstler JG (2020): Toxicity of Fluoride: Critical Evaluation of Evidence for Human Developmental Neurotoxicity in Epidemiological Studies, Animal Experiments and in Vitro Analyses. *Arch Toxicol* 94: 1375–1415.
- Haberger V, Elgner F, Roos J, Bender D, Hildt E (2020): Regulation of the Transferrin Receptor Recycling in Hepatitis C Virus-Replicating Cells. *Front Cell Dev Biol* 8: 44.
- Henss L, Scholz T, von Rhein C, Wieters I, Borgans F, Eberhardt FJ, Zacharowski K, Ciesek S, Rohde G, Vehreschild M, Stephan C, Wolf T, Hofmann-Winkler H, Scheiblaue H, Schnierle BS (2020): Analysis of humoral immune responses in SARS-CoV-2 infected patients. *J Infect Dis* 223: 56–61.
- Henss L, Yue C, von Rhein C, Tschismarov R, Lewis-Ximenez LL, Dölle A, Baylis SA, Schnierle BS (2020): Analysis of humoral immune responses in chikungunyavirus (CHIKV) infected patients and individuals vaccinated with a candidate CHIKV vaccine. *J Infect* 221: 1713–1723.
- Hörner C, Schürmann C, Auste A, Ebenig A, Muraleedharan S, Dinnon KH, Scholz T, Herrmann M, Schnierle B, Baric RS, Mühlebach MD (2020): A Highly Immunogenic Measles Virus-based Th1-biased COVID-19 Vaccine. *Proc Natl Acad Sci USA* 117: 32657–32666.
- Holzhauser T, Johnson P, Hindley JP, O'Connor G, Chan CH, Costa J, Fæste CK, Hirst BJ, Lambertini F, Miani M, Robert MC, Röder M, Ronsmans S, Bugyi Z, Tömösközi S, Flanagan SD (2020): Are current analytical methods suitable to verify VITAL® 2.0/3.0 Allergen Reference doses for EU Allergens in Foods? *Food Chem Toxicol* 145: 111709.
- Holzhauser T, Schuler F, Dudek S, Kaul S, Vieths S, Mahler V (2020): Rekombinante Allergene, Peptid- und Virus-like Particles in der Immuntherapie von Allergien. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 63: 1412–1423.
- Horton E, Uter W, Geier J, Ballmer-Weber B, Bauer A, Bircher A, Dickel H, Giménez-Arnau A, Goncalo M, John SM, Mahler V, Schuttelaar MLA, Simon D, Sanchez-Perez J, Rustemeyer T, Weisshaar E, Wilkinson SM (2020): Developing a cosmetic series: results from the ESSCA network, 2009–2018. *Contact Dermatitis* 84: 82–94.
- Iannuzzi F, Sirabella R, Canu N, Maier TJ, Annunziato L, Matrone C (2020): Fyn Tyrosine Kinase Elicits Amyloid Precursor Protein Tyr682 Phosphorylation in Neurons from Alzheimer's Disease Patients. *Cells* 9: E1807.
- Ivics Z, Amberger M, Zahn T, Hildt E (2020): Immuntherapien zur Behandlung der chronischen Hepatitis-B-Virusinfektion - eine Übersicht unter besonderer Berücksichtigung von CAR-T-Zellen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 63: 1357–1364.
- Ivics Z (2021): Potent CAR-T Cells Engineered With Sleeping Beauty Transposon Vectors Display a Central Memory Phenotype. *Gene Ther* 28: 3–5.
- Jacob T, Vogel L, Reuter A, Wangorsch A, Kring C, Mahler V, Wöhrl BM (2020): Food Processing Does Not Abolish the Allergenicity of the Carrot Allergen Dau c 1: Influence of pH, Temperature, and the Food Matrix. *Mol Nutr Food Res* 64: 2000334.
- Jafarzadeh L, Masoumi E, Alishah K, Mirzaei HR, Jamali A, Fallah-Mehrjardi K, Rostamian H, Khakpoor-Koosheh M, Meshkani R, Noorbakhsh F, Hadjati J (2020): Construction and Functional Characterization of a Fully Human Anti-mesothelin Chimeric Antigen Receptor (CAR) Expressing T Cell. *Iran J Allergy Asthma Immunol* 19: 264–275.
- Jakubovski E, Pisarenko A, Fremer C, Haas M, May M, Schumacher C, Schindler C, Häckl S, Aguirre Davila L, Koch A, Brunnauer A, Cimpianu CL, Lutz B, Bindila L, Müller-Vahl K (2020): The CANNA-TICS Study Protocol: A Randomized Multi-Center Double-Blind Placebo Controlled Trial to Demonstrate the Efficacy and Safety of Nabiximols in the Treatment of Adults With Chronic Tic Disorders. *Front Psychiatry* 11: 575826.
- Jamali A, Hadjati J, Madjd Z, Mirzaei HR, Thalheimer FB, Agarwal S, Bonig H, Ullrich E, Hartmann J (2020): Highly Efficient Generation of Transgenically Augmented CAR NK Cells Overexpressing CXCR4. *Front Immunol* 11: 2028.
- Janssen MP, Nuebling CM, Lery FX, Maryuningsih YS, Epstein JS (2021): A WHO tool for risk-based decision making on blood safety interventions. *Transfusion* 61: 503–515.
- Jensen-Jarolim E, Bachmann M, Bonini S, Jacobsen L, Jutel M, Klimek L, Mahler V, Mösges R, Moingeon P, O Hehir RE, Palomares O, Pfaar O, Renz H, Rhyner C, Roth-Walter F, Rudenko M, Savolainen J, Schmidt-Weber C, Traidl-Hoffmann C, Kündig T (2020): State-of-the-art in marketed adjuvants and formulations in Allergen Immunotherapy: a position paper of the European Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI). *Allergy* 75: 746–760.
- Jiang B, Hildt E (2020): Intracellular Trafficking of HBV Particles. *Cells* 9: E2023.
- Jiang B, Wen X, Wu Q, Bender D, Carra G, Basic M, Kubesch A, Peiffer KH, Boller K, Hildt E (2020): The N-Terminus Makes the Difference: Impact of Genotype-Specific Disparities in the N-Terminal Part of The Hepatitis B Virus Large Surface Protein on Morphogenesis of Viral and Subviral Particles. *Cells* 9: E1898.
- Juhl D, Chudy M, Görg S, Hennig H (2020): Prevalence of antibodies against Hepatitis D virus (HDV) in blood donors in Northern Germany. *Transfus Apher Sci* 59: 102721.
- Kafere C, Tayou Tagny C, Tapko JB, Mbunkah HA, Samukange WT, Mutoti K, Mudyiwanyama L, Sumaila A, Reinhardt J (2020): Congress Report:

Implementation of Blood and Blood Product Regulation Training Workshop, South Africa.

Africa Sanguine 22: 5–9.

Kapsch AM, Farcet MR, Wieser A, Ahmad MQ, Miyabayashi T, Baylis SA, Blümel J, Kreil TR (2020): Antibody-enhanced hepatitis E virus nanofiltration during the manufacture of human immunoglobulin.

Transfusion 60: 2500–2507.

Karamloo F, König R (2020): SARS-CoV-2 immunogenicity at the crossroads.

Allergy 75: 1822–1824.

Keipert C, Drechsel-Bäuerle U, Oberle D, Müller-Olling M, Hilger A (2020): Epidemiological Challenges in Rare Bleeding Disorders: FVIII Inhibitor Incidence in Haemophilia A Patients – A Known Issue of Unknown Origin. *Int J Environ Res Public Health* 18: 225.

Keipert C, Müller-Olling M, Gauly F, Arras-Reiter C, Hilger A (2020): Annual Bleeding Rates: Pitfalls of Clinical Trial Outcomes in Hemophilia Patients.

Clin Transl Sci 13: 1127–1136.

Kempster SL, Almond N, Dimech W, Grangeot-Keros L, Huzly D, Icenogle J, Sittana El Mubarak H, Mulders MN, Nübling M (2020): WHO international standard for anti-rubella: learning from its application.

Lancet Infect Dis 20: E17–E19.

Kesselring L, Miskey C, Zuliani C, Querques I, Kapitonov V, Laukó A, Fehér A, Palazzo A, Diem T, Lustig J, Sebe A, Wang Y, Dinnyés A, Izsvák Z, Barabas O, Ivics Z (2020): A single amino acid switch converts the Sleeping Beauty transposase into an efficient unidirectional excisionase with utility in stem cell reprogramming.

Nucleic Acids Res 48: 316–331.

Khan AS, Blümel J, Deforce D, Gruber MF, Jungbäck C, Knezevic I, Mallet L, Mackay D, Matthijnsens J, O'Leary M, Theuns S, Victoria J, Neels P (2020): Report of the second international conference on next generation sequencing for adventitious virus detection in biologics for humans and animals.

Biologicals 67: 94–111.

Kinast V, Plociennikowska A, Anggakusuma, Bracht T, Todt D, Brown RJ, Boldanova T, Zhang Y, Brueggemann Y, Friesland M, Engelmann M, Vieyres G, Broering R, Vondran FWR, Heim MH, Sitek B, Bartenschlager R, Pietschmann T, Steinmann E (2020): C19orf66 is an interferon-induced inhibitor of HCV replication that restricts formation of the viral replication organelle.

J Hepatol 73: 549–558.

Kishta S, Tabll A, Omanovic Kolaric T, Smolic R, Smolic M (2020): Risk Factors Contributing to the Occurrence and Recurrence of Hepatocellular Carcinoma in Hepatitis C Virus Patients Treated with Direct-Acting Antivirals.

Biomedicines 8: 175.

Klimek L, Hoffmann HJ, Kalpaklioglu AF, Demoly P, Agache L, Popov T, Muraro A, Schmid-Grendelmeier P, Bonini S, Bonertz A, Mahler V, Vieths S, Pfaar O, Zuberbier T, Jutel M, Schmidt-Weber C, Hellings P, Dreborg S, Bonini M,

Brough HA, Bousquet J, Hoffmann-Sommergruber K, Palomares O, Ollert M, Shamji MH, Cardona V (2020): In-vivo Diagnostic Test Allergens in Europe: A Call to Action and Proposal for Recovery Plan – An EAACI Position Paper. *Allergy* 75: 2161–2169.

Klug B, Schnierle B, Trebesch I (2020): Monoklonale Antikörper zur antiinfektiven Therapie.

Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 63: 1396–1402.

Kochhar S, Excler JL, Kim D, Robertson JS, Fast PE, Condit RC, Drew S, Wood D, Gurwith M, Klug B, Whelan M, Khuri-Bulos N, Mallett Moore T, Smith ER, Chen RT, Brighton Collaboration Viral Vector Vaccines Safety Working Group (V3SWG) (2020): The Brighton Collaboration standardized template for collection of key information for benefit-risk assessment of inactivated viral vaccines.

Vaccine 38: 6184–6189.

Kochhar S, Kim D, Excler JL, Condit RC, Robertson JS, Drew S, Whelan M, Wood D, Fast PE, Gurwith M, Klug B, Khuri-Bulos N, Smith ER, Chen RT, Brighton Collaboration Viral Vector Vaccines Safety Working Group (V3SWG) (2020): The Brighton Collaboration standardized template for collection of key information for benefit-risk assessment of protein vaccines.

Vaccine 38: 5734–5739.

Konkle BA, Recht M, Hilger A, Marks P (2021): The critical need for postmarketing surveillance in gene therapy for haemophilia. *Haemophilia* 27: 126–131.

Kovač A, Miskey C, Menzel M, Grueso E, Gogol-Döring A, Ivics Z (2020): RNA-guided Retargeting of Sleeping Beauty Transposition in Human Cells. *Elife* 9: e53868.

Kress J, Vermeulen M, Chudy M, Reissinger A, Hanschmann KM, Saville A, Nübling CM (2020): Reliability of CE-marked NATs for HIV-1 subtype C detection and quantitation.

J Clin Virol 132: 104649.

Laidou S, Alanis-Lobato G, Pribyl J, Raskó T, Tichy B, Mikulasek K, Tsagiopoulou M, Oppelt J, Kastrinaki G, Lefaki M, Singh M, Zink A, Chondrogianni N, Psomopoulos F, Prigione A, Ivics Z, Pospisilova S, Skladal P, Izsvák Z, Andrade-Navarro MA, Petrakis S (2020): Nuclear Inclusions of Pathogenic ataxin-1 Induce Oxidative Stress and Perturb the Protein Synthesis Machinery.

Redox Biol 32: 101458.

Lauterbach-Rivière L, Bergez M, Mönch S, Qu B, Riess M, Vondran FWR, Liese J, Hornung V, Urban S, König R (2020): Hepatitis B Virus DNA Is a Substrate for the cGAS/STING Pathway but Is Not Sensed in Infected Hepatocytes.

Viruses 12: E592.

Lázaro-Gorines R, López-Rodríguez JC, Benedé S, González M, Mayorga C, Vogel L, Martínez-del-Pozo Á, Lacadena J, Villalba M (2020): Der p 1-based immunotoxin as potential tool for the treatment of dust mite respiratory allergy.

Sci Rep 10: 12255.

- Lima Leite E, Gautron A, Deplanche M, Nicolas A, Ossemond J, **Nguyen MT**, do Carmo FLR, Gilot D, Azevedo V, Götz F, Le Loir Y, Otto M, Berkova N (2020): Involvement of caspase-1 in inflammasome activation and bacterial clearance in *S. aureus*-infected osteoblast-like MG-63 cells. *Cell Microbiol* 22: e13204.
- Lin YJ, **Anzaghe M**, **Schülke S** (2020): Update on the Pathomechanism, Diagnosis, and Treatment Options for Rheumatoid Arthritis. *Cells* 9: E880.
- Loessner H**, Schlattmeier I, **Anders-Maurer M**, **Bekeredjian-Ding I**, Rohde C, Wittmann J, Pokalyuk C, **Krut O**, **Kamp C** (2020): Kinetic Fingerprinting Links Bacteria-Phage Interactions with Emergent Dynamics: Rapid Depletion of *Klebsiella pneumoniae* Indicates Phage Synergy. *Antibiotics (Basel)* 9: 408.
- Lyons SA, Datema MR, Le TTM, Asero R, Barreales L, Belohlavkova S, de Blay F, Clausen M, Dubakiene R, Fernández-Perez C, Fritsche P, Gislason D, Hoffmann-Sommergruber K, Jedrzejczak-Czechowicz M, Longejan L, Kowalski ML, Kralimarkova T, Lidholm J, Papadopoulos NG, Bontoppidan B, Popov TA, Del Prado N, Purohit A, Reig I, Seneviratne SL, Sinaniotis A, Vassilopoulou E, Versteeg SA, **Vieths S**, Zwinderman AH, Welsing PMJ, Mills ENC, Ballmer-Weber B, Knulst AC, Fernández-Rivas M, Van Ree R (2021): Walnut Allergy across Europe: Distribution of Allergen Sensitization Patterns and Prediction of Severity. *J Allergy Clin Immunol Pract* 9: 225–235.e10.
- Maddaluno L, Urwyler C, Rauschendorfer T, Meyer M, Stefanova D, Spörri R, Wietecha M, Ferrarese L, Stoycheva D, **Bender D**, Li N, Strittmatter G, Nasirujjaman K, Beer HD, Staeheli P, **Hiltdt E**, Oxenius A, Werner S (2020): Antagonism of interferon signaling by fibroblast growth factors promotes viral replication. *EMBO Mol Med* 12: e11793.
- Mahler V**, Kleine-Tebbe J, **Vieths S** (2020): Immuntherapien von Allergien: Aktueller Stand. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 63: 1341–1356.
- Mahler V** (2020): Allergische Rhinitis: Zugang zu Allergen-Immuntherapie erleichtert. *Kompass Dermatol* 8: 107–108.
- Mahler V**, **Mentzer D**, **Bonertz A**, Muraro A, Eigenmann P, Bousquet J, Halken S, Pfaar O, Jutel M, Wahn U, **Vieths S**, **Kaul S** (2020): Allergen Immunotherapy (AIT) in children: a vulnerable population with its own rights and legislation - summary of EMA-initiated multi-stakeholder meeting on Allergen Immunotherapy (AIT) for children, held at Paul-Ehrlich-Institut, Langen, Germany, 16.1.2019. *Clin Transl Allergy* 10: 28.
- Mangtani P, Evans SJW, Lange B, **Oberle D**, Smith J, Drechsel-Baeuerle U, **Keller-Stanislawski B** (2020): Safety profile of rubella vaccine administered to pregnant women: A systematic review of pregnancy related adverse events following immunisation, including congenital rubella syndrome and congenital rubella infection in the foetus or infant. *Vaccine* 38: 963–978.
- Martin-Pedraza L, **Wangorsch A**, Bueno-Diaz C, De Las Heras M, **Scheurer S**, Cuesta-Herranz J, Villalba M (2020): 2S Albumins and nsLTP Are Involved in Anaphylaxis to Pizza Sauce: IgE Recognition Before and After Allergen Processing. *Food Chem* 321: 126679.
- Mbunkah HA**, Bertagnolio S, Hamers RL, Hunt G, Inzaule S, Rinke de Wit TF, Paredes R, Parkin NT, Jordan MR, Metzner KJ, WHO HIVResNet Working Group (2020): Low-Abundance Drug-Resistant HIV-1 Variants in Antiretroviral Drug-Naive Individuals: A Systematic Review of Detection Methods, Prevalence, and Clinical Impact. *J Infect Dis* 221: 1584–1597.
- Mbunkah HA**, **Reinhardt J**, **Kafere C**, **Scheiblaue H**, **Prat I**, **Nübling CM** (2021): In vitro diagnostics for screening the blood supply: the new European regulation for IVD and the WHO IVD prequalification programme. *Vox Sang* 116: 3–12.
- Mentzer D**, **Keller-Stanislawski B** (2020): Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus dem Jahr 2018. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 11: 15–22.
- Merker M, Wagner J, Kreyenberg H, Heim C, Moser LM, Wels WS, Bonig H, **Ivics Z**, Ullrich E, Klingebiel T, Bader P, Rettinger E (2020): ERBB2-CAR-Engineered Cytokine-Induced Killer Cells Exhibit Both CAR-Mediated and Innate Immunity Against High-Risk Rhabdomyosarcoma. *Front Immunol* 11: 581468.
- Meyer T, Eberle J, Roß RS, Schüttler CG, Baier M, Buder S, Kohl PK, Münstermann D, Hagedorn HJ, **Nick S**, Jansen K, Bremer V, Mau M, Brockmeyer NH (2020): Schnelltestdiagnostik sexuell übertragbarer Infektionen: Gemeinsame Stellungnahme von DSTIG, RKI, PEI sowie den Referenzzentren für HIV, HBV und HCV und Konsiliarlaboren für Chlamydien, Gonokokken und *Treponema pallidum*. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 63: 1271–1286.
- Michels A**, **Hartmann J**, **Buchholz CJ** (2020): Chimäre Antigenrezeptoren (CARs) in der Onkologie: eine Übersicht zur klinischen Anwendung und neuen Entwicklungen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 63: 1331–1340.
- Morgenroth A, **Jakel V**, **Hanke-Robinson H**, Müller T, Freuling C, Cussler K, **Duchow K**, **Krämer B**, **Bastian M** (2020): A Novel Electrophoretic Immunoblot as Antigen Desorption and Quantification Method for Alum-Adjuvanted Veterinary Rabies Vaccines. *Vaccine* 38: 4281–4287.
- Mühlebach MD** (2020): Measles virus in cancer therapy. *Curr Opin Virol* 41: 85–97.

- Müller-Berghaus J, Sarac SB, Schüssler-Lenz M (2020): Kombinationstherapien in der Immunonkologie: Differenzierte regulatorische Herangehensweisen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 63: 1388–1395.
- Müller S, Bexte T, Gebel V, Kalensee F, Stolzenberg E, Hartmann J, Koehl U, Schambach A, Wels WS, Modlich U, Ullrich E (2020): High Cytotoxic Efficiency of Lentivirally and Alpharetrovirally Engineered CD19-Specific Chimeric Antigen Receptor Natural Killer Cells Against Acute Lymphoblastic Leukemia. *Front Immunol* 10: 3123.
- Müller H, Fehling SK, Dorna J, Urbanowicz RA, Oestereich L, Krebs Y, Kolesnikova L, Schauflinger M, Krähling V, Magassouba N, Fichet-Calvet E, Ball JK, Kaufmann A, Bauer S, Becker S, von Messling V, Strecker T (2020): Adjuvant formulated virus-like particles expressing native-like forms of the Lassavirus envelope surface glycoprotein are immunogenic and induce antibodies with broadly neutralizing activity. *NPJ Vaccines* 5: 71.
- Müller C, Obermann W, Schulte FW, Lange-Grünweller K, Oestereich L, Elgner F, Glitscher M, Hildt E, Singh K, Hans-Guido W, Hartmann RK, Ziebuhr J, Grünweller A (2020): Comparison of broad-spectrum antiviral activities of the synthetic rocaglate CR-31-B (-) and the eIF4A-inhibitor Silvestrol. *Antiviral Res* 175: 104706.
- Nguyen MTH, Ott JJ, Caputo M, Keller-Stanislawski B, Klett-Tammen CJ, Linnig S, Mentzer D, Krause G (2020): User preferences for a mobile application to report adverse events following vaccination. *Pharmazie* 75: 27–31.
- Njeru SN, Kraus J, Meena JK, Lechel A, Katz SF, Kumar M, Knippschild U, Azoitei A, Wezel F, Bolenz C, Leithäuser F, Gollowitzer A, Omrani O, Hoischen C, Koerberle A, Kestler HA, Günes C, Rudolph KL (2020): Aneuploidy-inducing gene knockdowns overlap with cancer mutations and identify Orp3 as a B-cell lymphoma suppressor. *Oncogene* 39: 1445–1465.
- Oberle D, Drechsel-Bäuerle U, Keller-Stanislawski B (2020): Sicherheitsprofil von Rötelnimpfstoffen bei (versehentlicher) Impfung in der Schwangerschaft. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 11: 23–31.
- Oberle D, Hoffelner M, Pavel J, Mentzer D, Barth I, Drechsel-Bäuerle U, Keller-Stanislawski B (2020): Risikofaktoren für Invagination bei Kindern unter einem Jahr mit Schwerpunkt Rotavirusimpfstoffe: retrospektive multizentrische gematchte Fall-Kontrolle-Studie. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 11: 10–19.
- Oberle D, Hoffelner M, Pavel J, Mentzer D, Barth I, Drechsel-Bäuerle U, Keller-Stanislawski B (2020): Retrospective Multicenter Matched Case-Control Study on the Risk Factors for Intussusception in Infants Less Than 1 Year of Age With a Special Focus on Rotavirus Vaccines - The German Intussusception Study. *Hum Vaccin Immunother* 16: 2481–2494.
- Oberle D, Mentzer D, Weber G (2020): Befragung zur Verträglichkeit der Impfstoffe gegen das neue Coronavirus (SARS-CoV-2) mittels Smartphone-App SafeVac 2.0. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* 11: 27–31.
- Oleo-Santos C, Navas A, Benedé S, Ruiz-León B, Díaz-Perales A, Vogel L, Moreno-Aguilar C, Jurado A, Villalba M, Barderas R (2020): New insights into the sensitization to non-specific lipid transfer proteins from pollen and food: New role of allergen Ole e 7. *Allergy* 75: 798–807.
- Osundare FA, Klink P, Majer C, Akanbi OA, Wang B, Faber M, Harms D, Bock CT, Opaleye OO (2020): Hepatitis E Virus Seroprevalence and Associated Risk Factors in Apparently Healthy Individuals from Osun State, Nigeria. *Pathogens* 9: 392.
- Ovanesov MV, Williams SC, Nübling CM, Dodt J, Hilger A, Maryuningsih Y, Gray E (2020): Summary of the WHO hearing on the development of product-specific reference materials for coagulation factor VIII and factor IX products. *Biologicals* 67: 88–93.
- Papadouli I, Mueller-Berghaus J, Beuneu C, Ali S, Hofner B, Petavy F, Tzogani K, Miermont A, Norga K, Kholmanskikh O, Leest T, Schuessler-Lenz M, Salmonson T, Gisselbrecht C, Garcia JL, Pignatti F (2020): EMA Review of Axicabtagene Ciloleucel (Yescarta) for the Treatment of Diffuse Large B-Cell Lymphoma. *Oncologist* 25: 894–902.
- Patasic L, Seifried J, Bezler V, Kaljanac M, Schneider IC, Schmitz H, Tondera C, Hartmann J, Hombach A, Buchholz CJ, Akken H, König R, Cichutek K (2020): Designed Ankyrin Repeat Protein (DARPin) to target chimeric antigen receptor (CAR)-redirected T cells towards CD4+ T cells to reduce the latent HIV + cell reservoir. *Med Microbiol Immunol* 209: 681–691.
- Peiffer KH, Spengler C, Basic M, Jiang B, Kuhnhen L, Obermann W, Zahn T, Glitscher M, Loglio A, Facchetti F, Carra G, Kubesch A, Vermehren J, Knop V, Graf C, Dietz J, Finkelmeier F, Hermann E, Trebicka J, Grünweller A, Zeuzem S, Sarrazin C, Lampertico P, Hildt E (2020): Quadruple mutation GCAC1809-1812TTCT acts as a biomarker in healthy European HBV carriers. *JCI Insight* 5: e135833.
- Peyvandi F, Berger K, Seitz R, Hilger A, Hecquet ML, Wierer M, Buchheit KH, O'Mahony B, Bok A, Makris M, Mansmann U, Schramm W, Mannucci PM (2020): KreuthV initiative: European consensus proposals for treatment of hemophilia using standard products, extended half-life coagulation factor concentrates and non-replacement therapies. *Haematologica* 105: 2038–2043.
- Pfaar O, Agache I, Bergmann KC, Bindslev-Jensen C, Bousquet J, Creticos PS, Devillier P, Durham SR, Hellings P, Kaul S, Kleine-Tebbe J, Klimek L, Jacobsen L, Jutel M, Muraro A, Papadopoulos NG, Rief W, Scadding GK, Schedlowski M, Shamji MH, Sturm G, van Ree R, Vidal C, Vieths S, Wedi B, Gerth van Wijk R, Frew AJ (2020): Placebo Effects in Allergen Immunotherapy - An EAACI Task Force Position Paper. *Allergy* 76: 629–647.

- Pfaller CK**, Bloyet LM, Donohue RC, Huff AL, Bartemes WP, Yousaf I, Urzua E, Clavière M, Zachary M, de Masson d'Autume V, Carson S, Schieferecke AJ, Meyer AJ, Gerlier D, Cattaneo R (2020): **The C Protein Is Recruited to Measles Virus Ribonucleocapsids by the Phosphoprotein.** *J Virol* **94**: e01733–19.
- Piesche M, **Roos J**, Kühn B, Fettel J, Hellmuth N, Brat C, Maucher IV, **Awad O**, Matrone C, Comerma Steffensen SG, Manolikakes G, Heinicke U, Zacharowski KD, Steinhilber D, **Maier TJ** (2020): **The Emerging Therapeutic Potential of Nitro Fatty Acids and Other Michael Acceptor-Containing Drugs for the Treatment of Inflammation and Cancer.** *Front Pharmacol* **11**: 1297.
- Pinz A**, Altrichter–Dünnes S, Ateba Ngoa U, Atemnkeng J, Heinrich K, Conrad C, Reinhardt J (2020): E-learning approach for capacity building in the area of regulatory systems strengthening in Africa (abstract). *Transfus Med Hemother* **47**: 13
- Plesker R**, Berger J (2020): Unintended importation of tropical jumping spiders (Salticidae) into a laboratory monkey colony via banana supply. *Primate Biol* **7**: 13–17.
- Plesker R**, Köhler K, von Gerlach S, **Boller K**, Vogt M, Feder IS (2020): Reactive mesothelial hyperplasia mimicking mesothelioma in an African green monkey (*Chlorocebus aethiops*). *Primate Biol* **7**: 5–12.
- Popp J**, Trendelenburg V, Niggemann B, **Randow S**, Völker E, Vogel L, Reuter A, Spirc J, Schiller D, Beyer K, **Holzhauser T** (2020): Pea (*Pisum sativum*) allergy in children: Piss1 is an immunodominant major pea allergen and presents IgE binding sites with potential diagnostic value. *Clin Exp Allergy* **50**: 625–635.
- Prax M**, Spindler-Raffel E, McDonald CP, Bearne J, Satake M, Kozakai M, Rojo J, **Hanschmann KO**, Lambrecht B, Grundmann U, O'Flaherty N, Klimek A, **Bekeredjian–Ding I**, Gathof BS, Störmer M, Süßner S, Renke C, Lee CK, Knabbe C, Vollmer T, Keil SD, Shipp ME, Wagner SJ, Jentsch U, Mpumwana X, Cloutier M, Bringmann P, Lu T, Ramirez-Arcos S, Kou Y, **Krut O**, ISBT Transfusion-Transmitted Infectious Diseases Working Party, Subgroup on Bacteria (2020): Establishment of Transfusion-Relevant Bacteria Reference Strains for Red Blood Cells. *Vox Sang* Dec 20 [Epub ahead of print].
- Rabenau HF, Schwebke I, **Blümel J**, Eggers M, Glebe D, Sauerbrei A, Steinmann E, Steinmann J, Willkommen H, Wutzler P (2020): **Guideline for testing chemical disinfectants regarding their virucidal activity within the field of human medicine as of December 1st, 2014: Prepared by the German Association for the Control of Virus Diseases (DVV) and the Robert Koch Institute (RKI).** *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **63**: 645–655.
- Rabenau HF, Schwebke I, **Blümel J**, Eggers M, Rapp I, Steinmann J, Willkommen H (2020): **Comment on the Significance, Application and Determination of the Large Volume Plating (LVP): 2. Communication of the DVV/GfV Virus Disinfection Expert Committee on the DVV/RKI Guideline in the Version of December 1st, 2014.** *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* **63**: 657–659.
- Reichart B, Längin M, Radan J, Mokolke M, Buttgerit I, Ying J, Fresch AK, Mayr T, Issl L, Buchholz S, Michel S, Ellgass R, Mihaj M, Egerer S, Baehr A, Kessler B, Kemter E, Kurome M, Zakhartchenko V, Steen S, Sjöberg T, Paskevicius A, Krüger L, Fiebig U, Denner J, **Godehardt AW**, **Tönjes RR**, Milusev A, Sfriso R, Rieben R, Walz C, Kirchner T, Ayares D, Lampe K, Schönmann U, Hagl C, Wolf E, Klymiuk N, Abicht JM, Brenner P (2020): **Pig-to-non-human primate heart transplantation: the final step toward clinical xenotransplantation?** *J Heart Lung Transplant* **39**: 751–757.
- Reimann M, Schrezenmeier JF, Richter-Pechanska P, Dolnik A, Hick TP, Schleich K, Cai X, Fan DNY, Lohneis P, Masswig S, Denker S, Busse A, Knittel G, Flümman R, Childs D, **Childs L**, Gätjens-Sanchez AM, Bullinger L, Rosenwald A, Reinhardt HC, Schmitt CA (2020): **Adaptive T-cell immunity controls senescence-prone MyD88-or CARD11-mutant B-cell lymphomas.** *Blood* Nov 24 [Epub ahead of print].
- Rommel MGE**, Hoerster K, Milde C, Schenk F, Roser L, Kohlscheen S, Heinz N, Modlich U (2020): **Signaling Properties of Murine MPL and MPL Mutants After Stimulation With Thrombopoietin and Romiplostim.** *Exp Dermatol* **85**: 33–46.e6.
- Rosti B, **Mahler V** (2020): **Adding a Second Skin Prick Test Reading and Modifying the Cut-off for Beta-lactam-specific IgE Enhances the Sensitivity in the Routine Diagnostic Work-Up for Immediate Beta-lactam-hypersensitivity.** *Contact Dermatitis* **83**: 361–371.
- Roth H**, Schneider L, Eberle R, Lausen J, **Modlich U**, **Blümel J**, **Baylis SA** (2020): **Zika Virus Infection Studies With CD34 + Hematopoietic and Megakaryocyte-Erythroid Progenitors, Red Blood Cells and Platelets.** *Transfusion* **60**: 561–574.
- Samukange WT**, Klümpers V, Kafere C, Schuler F, Tirane FJ, Kabaso B, Chama D, Ejeh EA, Reinhardt J (2020): **Report from the GHPP-Blood Train inspection workshop in Harare the 20th to the 24th of May 2019.** *Biologicals* **68**: 125–128.
- Sauter-Louis CM, Staubach C, Reichmann F, Stoll A, Rademacher G, **Cussler K**, Bastian M, Pfitzner-Friedrich A (2020): **Spatial Distribution and Incidence of Bovine Neonatal Pancytopenia in Bavaria, Germany.** *BMC Vet Res* **16**: 155.
- Savage AL, Ilera-Lopez A, Iacoangeli A, Bubbs VJ, Smith B, Troakes C, Alahmady N, Koks S, **Schumann GG**, Al-Chalabi A, Quinn JP (2020): **Frequency and methylation status of selected retrotransposition competent L1 loci in amyotrophic lateral sclerosis.** *Mol Brain* **13**: 154.

- Scheer V, Goldammer M, Flindt S, van Zandbergen G, Hinz T (2020): Therapeutische Immunisierung gegen Tumore und neurodegenerative Erkrankungen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 63: 1373–1379.
- Scheiblauer H, Heiden M, Funk MB, Oberle D, Kreß J, Jork C, Chudy M (2020): Detection of hepatitis B virus infection in German blood donors 2008–2015. *Vox Sang* 115: 152–161.
- Schnierle BS (2020): A New Host Factor Essential for Chikungunya Virus. *Trends Microbiol* 28: 2–4.
- Schramm W, Seitz R, Gürtler L (2020): COVID-19-associated coagulopathy -Hypothesis: Are Children protected due to enhanced thrombin inhibition by higher α_2 -Macroglobulin macroglobulin (α_2 -M)? *J Thromb Haemost* 18: 2416–2418.
- Schubert S, Brans R, Reich A, Buhl A, Skudlik C, Schröder-Kraft C, Gina M, Weisshaar E, Mahler V, Dickel H, Schön MP, John SM, Geier J, IVDK (2020): Contact sensitization in metal workers: data from the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK), 2010 - 2018. *Contact Dermatitis* 83: 487–496.
- Schuessler-Lenz M, Enzmann H, Vamvakas S (2020): Regulators' Advice Can Make a Difference: European Medicines Agency Approval of Zynteglo for Beta Thalassemia. *Clin Pharmacol Ther* 107: 492–494.
- Sebe A, Anliker B, Rau J, Renner M (2020): Genetisch modifizierte regulatorische T-Zellen: Therapiekonzepte und ihr regulatorischer Rahmen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 63: 1403–1411.
- Seitz R, Gürtler L, Schramm W (2021): Thromboinflammation in COVID-19: Can α_2 -macroglobulin Help to Control the Fire? *J Thromb Haemost* 19: 351–354.
- Seitz R, Schramm W (2020): DIC in COVID-19: Implications for Prognosis and Treatment? *J Thromb Haemost* 18: 1798–1799.
- Sekyere SO, Port K, Deterding K, Cornberg M, Wedemeyer H (2020): Inflammatory patterns in plasma associate with hepatocellular carcinoma development in cured hepatitis C cirrhotic patients. *United European Gastroenterol J* Dec 21 [Epub ahead of print].
- Seltzer JH, Farrell A, Goldenberg N, Hornik C, Keene D, Krucoff MW, Lipardi C, Massicotte P, Mentzer D, Monagle P, Thornburg C, Revkin JH, Walker S, Gajjar D (2020): Defining the path ahead for NOAC use in the pediatric population: A Cardiac Safety Research Consortium Think Tank. *Am Heart J* 224: 138–147.
- Shamji MH, Akdis C, Barber D, Canonica W, Chivato T, Del Giacco S, Hoffman-Sommergruber K, Jutel M, Knol E, Ollert M, O'Mahony L, Palomares O, Sastre J, Schwarze J, Smolinska S, Vieths S, Agache I (2020): EAACI Research and Outreach Committee: Improving Standards and Facilitating Global Collaboration Through a Research Excellence Network. *Allergy* 75: 1899–1901.
- Sheets R, Kang HN, Meyer H, Knezevic I, and WHO informal consultation on development of guidelines for assuring the quality, safety, and efficacy of DNA vaccine (2020): WHO Informal Consultation on the Guidelines for Evaluation of the Quality, Safety, and Efficacy of DNA Vaccines, Geneva, Switzerland, December 2019. *NPJ Vaccines* 5: 52.
- Shen D, Gao B, Miskey C, Chen C, Sang Y, Zong W, Wang S, Wang Y, Wang X, Ivics Z, Song C (2020): Multiple Invasions of Visitor, a DD41D Family of Tc1/mariner Transposons, throughout the Evolution of Vertebrates. *Genome Biol Evol* 12: 1060–1073.
- Shin DL, Yang W, Peng JY, Sawatsky B, von Messling V, Herrler G, Wu NH (2020): Avian Influenza A Virus Infects Swine Airway Epithelial Cells Without Prior Adaptation. *Viruses* 12: 589.
- Siering O, Sawatsky B, Pfaller CK (2021): C Protein is Essential for Canine Distemper Virus Virulence and Pathogenicity in Ferrets. *J Virol* 95: e01840–20.
- Starokozhko V, Kallio M, Kumlin Howell A, Makinen Salmi A, Andrew-Nielsen G, Goldammer M, Burggraf M, Löbker W, Böhmer A, Agricola E, de Vries CS, Pasmooij AMG, Mol PGM, STARS consortium (2021): Strengthening regulatory science in academia: STARS, an EU initiative to bridge the translational gap. *Drug Discov Today* 26: 283–288.
- Tabari D, Scholl C, Steffens M, Weickhardt S, Elgner F, Bender D, Herrlein ML, Sabino C, Semkova V, Peitz M, Till A, Brüstle O, Hildt E, Stingl J (2020): Impact of Zika Virus Infection on Human Neural Stem Cell MicroRNA Signatures. *Viruses* 12: 1219.
- Tonnerre P, Melgaço JG, Torres-Cornejo A, Pinto MA, Yue C, Blümel J, de Sousa PSF, de Mello VDM, Moran J, de Filippis AMB, Wolski D, Grifoni A, Sette A, Barouch DH, Hoogeveen RC, Baylis SA, Lauer GM, Lewis-Ximenez LL (2020): Evolution of the innate and adaptive immune response in women with acute Zika virus infection. *Nat Microbiol* 5: 76–83.
- Trendelenburg V, Blumchen K, Bellach J, Ahrens F, Gruebl A, Hamelmann E, Hansen G, Heinzmann A, Nemat K, Holzhauser T, Röder M, Niggemann B, Beyer K (2020): Peanut oral immunotherapy protects patients from accidental allergic reactions to peanut. *J Allergy Clin Immunol Pract* 8: 2437–2441.e3.
- Tribelli PM, Luqman A, Nguyen MT, Madlung J, Fan SH, Macek B, Sass P, Bitschar K, Schitteck B, Kretschmer D, Götz F (2020): Staphylococcus aureus Lpl protein triggers human host cell invasion via activation of Hsp90 receptor. *Cell Microbiol* 22: e13111.

- Turonova B, Sikora M, Schürmann C, Hagen WJH, Welsch S, Blanc FEC, Bülow von S, Gecht M, Bagola K, Hörner C, van Zandbergen G, Mosalaganti S, Schwarz A, Covino R, Mühlebach MD, Hummer G, Krijnse Locker J, Beck M (2020): In situ structural analysis of SARS-CoV-2 spike reveals flexibility mediated by three hinges. *Science* 370: 203–208.
- Uebele J, Habenicht K, Ticha O, Bekeredjian-Ding I (2020): Staphylococcus aureus Protein A Induces Human Regulatory T Cells Through Interaction With Antigen-Presenting Cells. *Front Immunol* 11: 581713.
- Uter W, Bauer A, Belloni Fortina A, Bircher AJ, Brans R, Buhl T, Cooper SM, Czarnecka-Operacz M, Dickel H, Dugonik A, Geier J, Giménez-Arnau AM, Goncalo M, Johansen JD, Johnston GA, Mahler V, Rustemeyer T, Sanchez-Perez J, Schuttelaar MLA, Simon D, Spiewak R, Valiukevicius S, Weisshaar E, White IR, Wilkinson M, ESSCA working group (2021): Patch test results with the European baseline series and additions thereof in the ESSCA network, 2015–2018. *Contact Dermatitis* 84: 109–120.
- Uter W, Gefeller O, Mahler V, Geier J (2020): Trends and Current Spectrum of Contact Allergy in Central Europe: Results of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) 2007–2018. *Br J Dermatol* 183: 857–865.
- Verhoeckx K, Lindholm Bøgh K, Constable A, Epstein M, Hoffmann-Sommergruber K, Holzhauser T, Houben G, Kuehn A, Roggen E, O'Mahony L, Remington B, Crevel R (2020): COST Action 'ImpARAS': what have we learnt to improve food allergy risk assessment. A summary of a 4 year networking consortium. *Clin Transl Allergy* 10: 13.
- Vieths S, Hildt E, van Zandbergen G (2020): Immuntherapien – Wo stehen wir? *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 63: 1319–1321.
- Viviani L, Halder M, Gruber M, Bruckner L, Cussler K, Sanyal G, Srinivas G, Goel S, Kaashoek M, Litthauer D, Lopes da Silva AL, Sakanyan E, Aprea P, Jin H, Vandeputte J, Seidle T, Yakunin D (2020): Global harmonization of vaccine testing requirements: Making elimination of the ATT and TABST a concrete global achievement. *Biologicals* 63: 101–105.
- von Rhein C, Scholz T, Henss L, Kronstein-Wiedemann R, Schwarz T, Rodionov RN, Corman VM, Tonn T, Schnierle BS (2021): Comparison of potency assays to assess SARS-CoV-2 neutralizing antibody capacity in COVID-19 convalescent plasma. *J Virol Methods* 288: 114031.
- Wangorsch A, Kulkarni A, Jamin A, Spiric J, Bräcker J, Brockmeyer J, Mahler V, Blanca-López N, Ferrer M, Blanca M, Torres M, Gomez P, Bartra J, Garcia-Moral A, Goikoetxea MJ, Vieths S, Toda M, Zoccatelli G, Scheurer S (2020): Identification and Characterization of IgE-reactive Proteins and a New Allergen (Cic a 1.01) from Chickpea (*Cicer arietinum*). *Mol Nutr Food Res* 64: e2000560.
- Weisser K, Göen T, Oduro JD, Wangorsch G, Hanschmann KO, Keller-Stanislawski B (2020): Aluminium from adjuvanted subcutaneous allergen immunotherapeutics in rats is mainly detected in bone. *Allergy* 75: 215–217.
- Wenk BM, Mbunkah HA, Nsanwe NN, Mbu ET, Besong LM, Sama BA, Orock E, Leemann C, Mentzer KJ (2021): Prevalence of integrase strand transfer inhibitor resistance mutations in antiretroviral-naive HIV-1-infected individuals in Cameroon. *J Antimicrob Chemother* 76: 124–129.
- Wenzel A, Thomas J (2020): Pharmakovigilanzreport Tierimpfstoffe: Analyse der Nebenwirkungsmeldungen aus den Jahren 2018 und 2019. *DTBI* 68: 1496–1500.
- Whitehouse H, Uter W, Geier J, Ballmer-Weber B, Bauer A, Cooper S, Czarnecka-Operacz M, Dagmar S, Dickel H, Belloni Fortina A, Gallo R, Giménez-Arnau AM, Johnston GA, Laresse Filon F, Mahler V, Pesonen M, Rustemeyer T, Schuttelaar MLA, Valiukevicius S, Weisshaar E, Werfel T, Wilkinson SM (2021): Formaldehyde 2% is not a useful means of detecting allergy to formaldehyde releasers – results of the ESSCA network, 2015–2018. *Contact Dermatitis* 84: 95–102.
- Wolff-Holz E, Weise M (2020): Biosimilars in der EU: Bestandsaufnahme und neue Herausforderungen. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 63: 1365–1372.
- Wurpts G, Aberer W, Dickel H, Brehler R, Jakob T, Kreft B, Mahler V, Merk HF, Mülleneisen N, Ott H, Pfützner W, Röseler S, Rueff F, Sitter H, Sunderkötter C, Trautmann A, Treudler R, Wedi B, Worm M, Brockow K (2020): Guideline on diagnostic procedures for suspected hypersensitivity to beta-lactam antibiotics: Guideline of the German Society for Allergy and Clinical Immunology (DGAKI) in collaboration with the German Society of Allergy (AeDA), German Society for Pediatric Allergy and Environmental Medicine (GPA), the German Contact Dermatitis Research Group (DKG), the Austrian Society for Allergy and Immunology (ÖGAI), and the Paul Ehrlich Society for Chemotherapy (PEG). *Allergol Select* 4: 11–43.
- Xanthopoulos K, Carattoli A, Wille J, Biehl LM, Rohde H, Farowski F, Krut O, Villa L, Feudi C, Seifert H, Higgins PG (2020): Antibiotic Resistance and Mobile Genetic Elements in Extensively Drug-Resistant *Klebsiella pneumoniae* Sequence Type 147 Recovered from Germany. *Antibiotics (Basel)* 9: 675.

Yang B, Wang H, Kaleas K, Butler M, Franklin J, Bill A, Baylis SA, Chen Q, Blümel J (2020): Clearance of Porcine Circovirus and Porcine Parvovirus From Porcine-Derived Pepsin by Low pH Inactivation and Cation Exchange Chromatography 7-2018. *Biotechnol Prog* 36: e2968.

Yin X, Langer S, Zhang Z, Herbert KM, Yoh S, König R, Chanda SK (2020): Sensor Sensibility-HIV-1 and the Innate Immune Response. *Cells* 9: 254.

Zahn T, Akhras S, Spengler C, Murra RO, Holzhauser T, Hildt E (2020): A new approach for therapeutic vaccination against chronic HBV infections. *Vaccine* 38: 3105–3120.

Zander H, Müller-Egert S, Zwiewka M, Groß S, van Zandbergen G, Engelbergs J (2020): Checkpointinhibitoren in der Tumorthherapie. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 63: 1322–1330.

Zell R, Groth M, Krumbholz A, Lange J, Philipps A, Dürrwald R (2020): Displacement of the Gent/1999 human-like swine H1N2 influenza A virus lineage by novel H1N2 reassortants in Germany. *Arch Virol* 165: 55–67.

Zell R, Groth M, Krumbholz A, Lange J, Philipps A, Dürrwald R (2020): Novel reassortant swine H3N2 influenza A viruses in Germany. *Sci Rep* 10: 14296.

Impressum

Imprint

Herausgeber Publisher

Paul-Ehrlich-Institut, Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel

Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen / Germany

Carola Lübbling-Raukohl

Leiterin Referat Presse, Informationen (V.i.S.d.P.)

Head of the Press and Information Office (responsible for the content in accordance with the German Press Act)

Konzeption & Redaktion Conception & Editing

Brigitte Morgenroth, Dörte Ruhaltinger

Presse, Informationen

Press and Information Office

Text Text

Brigitte Morgenroth, Carola Lübbling-Raukohl, Patricia Staudacher-Sauer, Nürnberg - klok GmbH

Lektorat Proofreading

Kirsten Külker, Berlin – Redaktion Satz & Satz

Neil Cross, Derbyshire

Übersetzung Translation

Neil Cross, Derbyshire

Layout und grafische Produktion Layout and graphical production

Orca Affairs GmbH, Berlin

Fotos Photos

Bundespresseamt: S. 40

Centers of Disease Control (CDC): S. 68 (Cynthia Goldsmith), 24 (Escin Palmer)

European Directorate for the Quality of Medicines & HealthCare (EDQM): S. 62

Max-Planck-Institut für Biophysik: S. 20

Paul-Ehrlich-Institut: S. 32, 91 (A. Buck, Dortmund); S. 14, 15, 16, 23 (B. Morgenroth); S. 26 (K. Boller); S. 21, 29, 49, 53, 57, 59, 61,

63, 82, 89, 90, 91 (M. Reiss); S. 4, 10, 12, 13, 25, 27, 31, 41, 43, 47, 51, 55, 65, 67, 69, 81, 83, 85, 87 (T. Jansen, Frankfurt); S. 90

pixabay.de: S. 30 (Coulour) 64 (lvabalk), 66 (Quimono)

shutterstock.com: S. 8 (Creativeeye), 18-19 (Lusia 599), 22 (Kateryna Kon), 28 (Juan Gärtner), 34-35 (Creativeeye), 36 (Peter Schreiber),

42 (Lightspring), 44-45 (Romariolen), 46 (Sydney NSW), 48 (LDPProd), 50 (angellodeco), 52 (Manu Padilla), 54 (sfam photo),

56 (Schira), 58 (Sdecoret), 60 (Rattiya Thongdumhyu), 72 (BluePlanetStudio), 74 (Sdecoret), 78-79 (Africastudio), 80 (Freedomz),

84 (Mrmohock), 86 (Nepool), 88 (Vasin Lee)

stock.adobe.com: S. 38-39 (NicoElNino), 92 (denphumi)

Druck Printing

Print Media Group GmbH



Stand Juni 2021 Information correct as of June 2021

Zweijahresbericht (Print): ISSN 1430-7618

Zweijahresbericht (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



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