Paul-Ehrlich-Institut

Bundesinstitut für Impfstoffe
und biomedizinische Arzneimittel

Federal Institute for Vaccines
and Biomedicines

// JAHRESBERICHT / ANNUAL REPORT 2011/2012 //

INHALT CONTENTS

MITEINANDER AM PEI TOGETHER AT THE PEI 2

FORSCHUNG AM PEI RESEARCH AT THE PEI 26

REGULATION AM PEI REGULATION AT THE PEI 44

ORGANISATION AM PEI ORGANISATION AT THE PEI 64

DRITTMITTELPROJEKTE EXTERNALLY FUNDED PROJECTS 94

HAUSHALT / FINANZEN PROCUREMENT / FINANCES 96

LEISTUNGEN 2011/2012 PERFORMANCE 2011/20012 97

PUBLIKATIONEN 2011/2012 PUBLICATIONS 2011/2012 100

IMPRESSUM PUBLISHING INFORMATION 112

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

// MENSCHEN AM PEI, FORSCHUNG UND ARZNEIMITTELREGULATION ... //

PEOPLE AT THE PEI, RESEARCH AND THE REGULATION OF MEDICINAL PRODUCTS ...

... diese Themen sind die Schwerpunkte des Jahresberichtes 2011/12 des Paul-Ehrlich-Instituts PEI, den Sie nun in den Händen halten. Sie sind auch Schwerpunkte unserer Arbeit, in jedem Jahr. Ohne die Expertise und das Engagement der Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter wäre die Forschung und Arzneimittelregulation – Zulassung und Überwachung – nicht auf hohem internationalem Niveau möglich. Gerade in Zeiten hoher Anforderungen an Arzneimittelbehörden sind ausgewiesene Experten und engagierte Menschen das besondere Plus eines national und international wirkenden Bundesinstituts.
Unser Jahresbericht stellt solche Menschen vor: In den wichtigen Gremien der Europäischen Arzneimittelagentur EMA ist das PEI durch zum Teil neu benannte oder gewählte Experten vertreten, die den europäischen Arzneimittelbereich mitgestalten. Mitarbeiter der Fachgebiete, Forschungsgruppen und Referate treiben unsere Arbeit voran. Drei von neun Abteilungsleitungen haben wir neu besetzt. Seien Sie neugierig, ich lade Sie ein, diese Menschen und ihre Aufgaben kennenzulernen.
Wir zeigen auch, was das PEI in den Jahren 2011/12 geleistet hat. Dazu präsentieren wir Ausschnitte unserer regulatorischen Arbeit und unserer Forschung in spannenden Zusammenfassungen: War Ihnen bekannt, dass Forscher des PEI einen bisher unbekannten Masernvirusrezeptor in den Atemwegen entdeckt haben? Wussten Sie, dass sich das PEI als erste europäische Behörde der Benchmarking-Begutachtung BEMA III durch die europäischen Arzneimittelagenturen und -behörden gestellt hat? Erleben Sie beim Lesen mit, wie das PEI die Herausforderung der Grippe-Saison jedes Jahr meistert! Der Abschnitt zur Regulation gibt nicht nur dazu Einblicke.
Jahresberichte dokumentieren und präsentieren die Arbeit des PEI. Mit der Vorstellung der Abteilungen und dem Daten- und Faktenteil fasst der Bericht zusammen, warum das PEI nach wie vor mit seiner Kombination von regulatorischer Arbeit und Forschung eine herausragende Rolle in der Arzneimittelzulassung spielt.

Ich freue mich, dass Sie sich dafür interessieren.

... these are the key themes of the Annual Report 2011/12 of the Paul-Ehrlich-Institut PEI, which you now have before you. They are also the key themes of our work in every year. Without the expertise and dedication of our staff, research and regulation of medicinal products – marketing authorisation and monitoring – at a high international level would not be possible. Especially in these times of high demands on medicines agencies, renowned experts and highly dedicated people are the most important asset of a federal institute that operates at both a national and an international level.
Our annual report introduces some of these people: the PEI is represented on important committees of the European Medicines Agency EMA by experts, some of whom have been newly appointed or selected, who help shape the European medicinal product sector. Members of staff in the various sections, research groups and units drive our work forwards. Three out of the nine heads of division have been newly appointed. If you are curious, I invite you to make the acquaintance of these people and learn about their duties.
We also give you a report on what the PEI has achieved in 2011/12. To this end, we present excerpts and fascinating summaries of our regulatory work and our research.
Were you aware that researchers from the PEI have discovered a previously unknown measles virus receptor in the airways? Did you know that the PEI was the first European agency to undergo BEMA III benchmarking assessment by the European medicines agencies? Find out how the PEI deals with the challenge of the flu season every year! The section on regulation gives insights into these and other topics.
Our annual reports document and present the work of the PEI. With the presentation of the various divisions and the data and facts section, the report summarises why the PEI, with its combination of regulatory work and research, continues to play a prominent role in the marketing authorisation of medicinal products.

I am pleased that you are interested in our work.

// MITEINANDER AM PEI //

TOGETHER AT THE PEI

Dr. med. Jan Müller-Berghaus vertritt seit November 2011 als kooptiertes Mitglied das PEI bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA im Ausschuss für humane Arzneimittel CHMP.

// NEUES MITGLIED IM CHMP SETZT AKZENTE //

NEW MEMBER OF THE CHMP EMPHASISES KEY POINTS

Müller-Berghaus hat Erfahrung mit Zulassungsverfahren von biomedizinischen Arzneimitteln. Sechs Jahre stellte er sich als medizinischer Gutachter mit seinen Kollegen den inhaltlichen und regulatorischen Herausforderungen bei der Zulassung von monoklonalen Antikörpern. Nach drei Jahren gab er 2012 die Leitung des Fachgebiets Mono- und polyklonale Antikörper ab, um sich auf seine Arbeit im CHMP zu konzentrieren, bei der es nun darum geht, die EU-weite Zulassung von Arzneimitteln zu begleiten. Seither leitet er das Referat Medizinische Grundsatzfragen, Internationale Beziehungen, eine Stabstelle, die auch für die Zusammenarbeit mit der WHO zuständig ist.

Der Facharzt für Kinder- und Jugendmedizin sieht seine Arbeit im PEI als Fortsetzung seiner ärztlichen Tätigkeit – Zulassung und Überprüfung von Arzneimitteln seien zwar theoretisch, aber Art des Denkens und Ziele die gleichen. Damit er den Kontakt zum Patienten nicht verliert, betreut er einmal die Woche mit Kollegen eine Ambulanz. „Der Dialog mit Ärzten und Patienten ist mir wichtig“, so Müller-Berghaus. „Sie sind unsere Kunden und unser Ziel ist es, ihnen möglichst gute Arzneimittel anzubieten.“

Müller-Berghaus ist auch Mitglied der *Scientific Advice Working Party* SAWP der EMA. Die Gruppe bietet wissenschaftliche Beratung für Entwickler an, die eine Zulassung für ein neues Medikament planen. In diesen Gesprächen wird mitentschieden, auf welcher wissenschaftlichen Grundlage

Since November 2011, Dr Jan Müller-Berghaus has represented the PEI at the European Medicines Agency EMA as a co-opted member of the Committee for Medicinal Products for Human Use CHMP.

Müller-Berghaus has experience of the marketing authorisation procedure for biological medicinal products. For six years, as a medical expert, he and his colleagues faced the substantive and regulatory challenges associated with the marketing authorisation of monoclonal antibodies. In 2012, after three years as head of the Monoclonal and Polyclonal Antibodies section, he stepped aside to focus on his work in the CHMP, in which he supports the EU-wide marketing authorisation of medicinal products. Since then, he has been head of the Major Policy Issues, International Relations unit, a staff unit that is also responsible for cooperation with the WHO.

Dr Müller-Berghaus, a specialist in paediatric and adolescent medicine, sees his work at the PEI as a continuation of his medical practice – the marketing authorisation and verification of medicinal products may be theoretical, but the type of thinking and the goals are the same. To ensure he does not lose contact with patients, he holds an outpatients' clinic once a week together with colleagues. “The dialogue with doctors and patients is important to me,” says Müller-Berghaus. “They are our customers and our goal is to offer them the best possible medicinal products.”

Arzneimittel entwickelt und welche Studien durchgeführt werden müssen. „Hier können wir die Weichen stellen, damit der CHMP aussagekräftige Zulassungsunterlagen erhält“, so Müller-Berghaus. „Deshalb ist es sinnvoll, dass ich Mitglied in beiden Gruppen bin.“

Strukturierte Nutzen-Risiko-Abwägung

Ein Projekt treibt Müller-Berghaus, auch im europäischen Kontext, besonders voran: Wie kann man die Nutzen-Risiko-Analyse für ein Arzneimittel möglichst strukturiert, explizit und konkret darstellen? Denn diese Analyse macht die Entscheidung zur Zulassung aus. Nutzen und Risiko zu bewerten, fordert je nach Arzneimittel schwierige Überlegungen. Wenn zum Beispiel ein Arzneimittel eine schwere chronische Erkrankung verhindern könnte, wie wiegt man diesen Nutzen gegen eine mögliche tödliche Nebenwirkung ab? Interne Workshops mit Regulatoren und Vorträge bieten ein Forum für den wissenschaftlichen Austausch.
Als Problem sieht Müller-Berghaus, dass zunehmend die Finanzierung von Arzneimitteln im Vordergrund steht und so die Bedeutung der Zulassung nicht mehr erkannt wird. In der Zulassungsentscheidung stecke die Expertise von europäischen Wissenschaftlern und Ärzten, die die notwendige Methodik beherrschen und wissen, wie man ein Arzneimittel entwickelt und prüft. Der Zulassungsprozess stellt bereits eine erhebliche Hürde dar – nicht jedes Arzneimittel bringt es zur Marktreife. Erst im zweiten Schritt sollte die Finanzierbarkeit geprüft werden. Denn es gehe in der Zulassung in erster Linie darum, qualitativ gute, wirksame und sichere Arzneimittel auf den Markt zu bringen. Nutzen-Risiko-Bewertung ist hier das Stichwort.

Biosimilars: „Generika“ biomedizinischer Arzneimittel

Das PEI war maßgeblich an der Erstellung einer europäischen Leitlinie zu Biosimilars beteiligt. Diese ermöglicht es, auch für die komplexe Arzneimittelgruppe der monoklonalen Antikörper in guter Qualität Nachahmerprodukte zu entwickeln, wenn der Unterlagenschutz ausgelaufen ist. Das könnte dazu führen, dass zukünftig eine oder mehrere Alternativen dieser innovativen, aber auch teuren Arzneimitteln, auf dem Markt erhältlich sein werden.

Sieben Tage im Monat ist Müller-Berghaus in London beim CHMP und bei SAWP, aber weitere Termine und Workshops bringen ihn noch öfter in die Stadt an der Themse. Hinzu kommt, dass die Sitzungen eine intensive Vor- und Nachbereitung erfordern. Das Fachgebiet EU-Kooperation biomedizinischer Arzneimittel unter der Leitung von Dr. Katrin Völler koordiniert die Zuarbeit aus dem Haus. Ausgleich findet Müller-Berghaus im Laufen, 14 Marathons hat er bereits bestritten. „Aber am besten entspanne ich mich, wenn ich im Garten arbeite“, lacht er.

Müller-Berghaus is also a member of the *Scientific Advice Working Party* SAWP at the EMA. This group provides scientific advice to developers who are planning the marketing authorisation for a new medicine. These discussions help to decide on what scientific basis medicinal products are developed and what studies need to be carried out.
“Here we can prepare the ground to ensure that the CHMP receives appropriate marketing authorisation documents,” says Müller-Berghaus. “For this reason, it makes sense that I am a member of both groups.”

Structured benefit-risk assessment

One project in particular engages the interest of Müller-Berghaus, also in a European context: how best to structure the benefit-risk analysis for a medicinal product, and how to represent it explicitly and in concrete terms? This analysis plays a decisive role in the marketing authorisation. Evaluating the benefits and risks requires serious thought, according to the medicinal product. If, for example, a medicinal product could prevent a severe chronic disease, how should this benefit be weighed against a potentially fatal adverse reaction? Internal workshops with regulators and lectures provide a forum for scientific exchange.

Biosimilars: “generic” biological medicinal products

The PEI was instrumental in the creation of a European guideline for biosimilars. This makes it possible to develop high-quality follow-on products, including for the complex group of monoclonal antibody medicinal products, once data exclusivity has expired. This could lead in the future to a number of alternatives being available on the market to these innovative, but expensive medicinal products.

Müller-Berghaus sees it as a problem that the financing of medicinal products is increasingly taking centre stage and the importance of marketing authorisation is no longer recognised. He believes the marketing authorisation decision contains the expertise of European scientists and doctors who have a high-level knowledge of the methodology required for developing and testing a medicinal product. The marketing authorisation process already represents a significant hurdle – not every medicinal product makes it to market. Financial viability should only be examined in a second stage, because the marketing authorisation process is primarily about bringing high-quality, effective and safe medicinal products to market. The benefit-risk assessment is the key factor here. Müller-Berghaus spends seven days a month in London, at the CHMP and SAWP, but other meetings and workshops take him to the UK capital even more often. In addition, the sessions require intensive preparation and follow-up. The EU Co-operation Biological Medicinal Products section headed by Dr Katrin Völler coordinates the preparatory work at the PEI. Müller-Berghaus unwinds by running: he has already completed 14 marathons. “But I’ve found the best way of relaxing is to work in the garden,” he laughs.

Dr. med. vet. Esther Werner vertritt seit Dezember 2011 das PEI im Ausschuss für Tierarzneimittel CVMP der Europäischen Arzneimittelagentur EMA.

// NEUE PEI-EXPERTIN IM AUSSCHUSS FÜR TIERARZNEIMITTEL //

NEW PEI EXPERT ON THE COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR VETERINARY USE

„Ich habe mich immer schon für europäische Arbeit interessiert“, bestätigt Dr. Werner. Seit November 2005 leitet die Veterinärmedizinerin die europäische Koordinierungsgruppe für Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentrale Verfahren CMDv und nahm in dieser Funktion bereits regelmäßig an Sitzungen des CVMP teil. „Daher waren mir Arbeitsweise und Themen vertraut, als ich die Nachfolge von Dr. Manfred Moos im CVMP antrat.“ Moos, bis 2011 Abteilungsleiter der Veterinärmedizin, war 23 Jahre Vertreter des PEI im CVMP.

Im CMDv gilt es, die regulatorischen Anforderungen der verschiedenen Mitgliedstaaten zusammenzubringen, im CVMP dagegen ist die fachliche Bewertung der vorgelegten Zulassungsdaten Schwerpunkt. „Dieser Aspekt hat mich gereizt“, so Werner. „Mein Ziel ist es, Rapportagen für Produkte einzuwerben, für die das PEI die Expertise hat.“ Ein Rapporteur übernimmt federführend die Beurteilung eines Tierarzneimittels für die Arzneimittelagenturen aller EU-Mitgliedstaaten. Wichtig ist es Werner, die Interessen der *Immuno Working Party* zu vertreten, die für immunbiologische Produkte wie Impfstoffe zuständig ist. Und sie beteiligt sich an der Erarbeitung von Guidelines für Assessoren und Antragsteller.

Since December 2011, Dr Esther Werner has represented the PEI on the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use CVMP of the European Medicines Agency EMA.

“I have always been interested in European work,” confirms Dr Werner. An expert in veterinary medicine, since November 2005 she has been chair of the Veterinary European Co-ordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedures – CMDv and in this capacity regularly attended meetings of the CVMP. “This meant that I was familiar with the working methods and themes when I took over from Dr Manfred Moos on the CVMP.” Moos, who was Head of the Veterinary Medicine division until 2011, had been the PEI’s representative on the CVMP for 23 years.

The role of the CMDv is to discuss and harmonise the regulatory requirements of the various Member States; in the CVMP, in contrast, the focus is on the scientific assessment of the submitted marketing authorisation data. “This aspect appealed to me,” says Dr Werner. “My goal is to obtain rapporteurships for products for which the PEI has the expertise.” A rapporteur takes the lead in the assessment of a veterinary medicinal product for the medicinal product agencies of all EU Member States. It is important to Dr Werner to represent the interests of the *Immunonological Working Party*,

„In den meisten Fällen wurden die von mir eingebrachten Punkte vom CVMP berücksichtigt“, zieht sie ein positives Fazit über ihr erstes arbeitsreiches Jahr.
Neben ihrer Arbeit als Leiterin des Fachgebiets Bakterielle Impfstoffe und Immunsera ist Werner jeden Monat für eine Woche in London bei den Sitzungen von CVMP und CMDv.

Das PEI hat eine wichtige Stellung in Europa.
Wir werden gehört.

Um den Informationsfluss in der Abteilung zu gewährleisten, tagt vor dem CVMP-Meeting der Veterinär-EU-Ausschuss im PEI. Hier werden alle wichtigen Punkte besprochen, Werner erhält die nötigen Informationen von den Kollegen. In der Woche nach dem CVMP-Meeting findet das Veterinärforum statt, wo sie Informationen aus dem EU-Bereich zeitnah vorstellt. „Das Vorgehen hat sich bewährt“, so Werner. „Und ich kann in kontinuierlicher Abstimmung mit den Kollegen das PEI erfolgreich vertreten.“

which is responsible for immunobiological products such as vaccines. And she is also involved in the development of guidelines for assessors and applicants. “In most cases, the points I raised were considered by the CVMP,” she says, drawing a positive conclusion about her first busy year.
In addition to her work as head of the Bacterial Vaccines and Immune Sera section, every month Werner spends a week in London at the meetings of the CVMP and CMDv.

The PEI has a prominent position in Europe.
Our voice is heard.

To ensure the flow of information in the division, before the CVMP meeting, the Veterinary EU Committee meets at the PEI. All the important points are discussed, and Dr Werner receives the necessary information from her colleagues.
In the week afterwards, the Veterinary Forum is held, at which she presents information from the EU area in a timely manner. “This approach has proven to be successful,” says Werner. “And, in continuous consultation with my colleagues, I can successfully represent the PEI.”

Ausschüsse und Arbeitsgruppen Committees and Working Groups

Europäische Arzneimittelagentur European Medicines Agency EMA

- Committee for Medicinal Products for Veterinary Use CVMP
- CVMP Strategic Planning Group
- Scientific Advice Working Party SAWP vet

Leiter der Zulassungsbehörden für Human- und Tierarzneimittel Heads of Medicine Agencies HMA

- Coordination Group for Mutual Recognition and Decentralised Procedure – Veterinary CMDv
- European Surveillance Strategy Group

Prof. Dr. Eberhard Hildt leitet seit Februar 2011 die Abteilung Virologie.

// DIE NÄCHSTE GENERATION VIRALER IMPFSTOFFE //

THE NEXT GENERATION OF VIRAL VACCINES

Ein starkes Miteinander von Forschung und Regulation für Entwicklung und Prüfung von Impfstoffen.

Prof. Dr. Eberhard Hildt hat für das PEI den Norden verlassen: Er wechselte vom Institut für Infektionsmedizin / Molekulare Medizinische Virologie der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und leitet seit Februar 2011 die Abteilung Virologie. „Mich hat die Kombination von Forschung und Regulation interessiert“, so Hildt. „Dadurch ist es möglich, mehr zu bewirken.“ Aber auch die gute Infrastruktur und die Vielschichtigkeit der Arbeit hätten ihn überzeugt. Das Miteinander liegt Hildt besonders am Herzen. Er führte ein regelmäßiges Seminar ein, um ein Forum für Mitarbeiter zu schaffen. Hier können sich Wissenschaftler und Regulatoren informieren, woran Kollegen arbeiten und welche Ressourcen vorhanden sind. „Das Potenzial des PEI besteht darin, dass es viele verschiedene Kompetenzen, aber auch vielfältige Anknüpfungspunkte gibt“, so Hildt. Es gelte, Synergien zu erkennen und zu nutzen.

Hepatitis-Forschung für die Praxis

Hildt hat sein Team aufgestellt, fünf Wissenschaftler folgten ihm aus Kiel. Sein Forschungsschwerpunkt sind Hepatitis-B-HBV und C-Viren HCV, die schwere Lebererkrankungen beim Menschen auslösen können. Die Wissenschaftler untersuchen,

A strong interaction between research and regulation for the development and testing of vaccines.

Since 2011 Prof. Eberhard Hildt has been Head of the Virology division. He left the north of Germany for the PEI: he switched from the Institute of Infection Medicine / Molecular Medical Virology of the University of Kiel and since February 2011 has been Head of the Virology division. “I was interested by the combination of research and regulatory activity,” says Prof. Hildt. “This makes it possible to achieve more.” He was undoubtedly also persuaded by the PEI’s good infrastructure and the variety of the work. This interaction is very important to Prof. Hildt. He has introduced a regular seminar to provide a forum for members of staff in which scientists and regulators can inform their colleagues about what they are working on and what resources are available. “The potential of the PEI consists in the fact that it contains many different skills, but also a variety of points of contact,” says Hildt. The key thing is to identify and exploit these synergies.

Hepatitis research for practical application

Hildt has set up his team, including five scientists who followed him from Kiel. His research interests are the hepatitis

Prof. Dr. Hildt
und seine Arbeitsgruppe
Prof. Dr. Hildt
and his research group

wie die Erreger aufgebaut sind, wie sie Zellen infizieren und sich vermehren – denn man muss den Gegner kennen, um ihn bekämpfen zu können. „Obwohl die Viren sehr unterschiedlich sind, lösen sie eine ähnliche Krankheit aus“, erklärt Hildt. „Wir suchen Angriffspunkte *Targets*, die essentiell für den Vermehrungszyklus dieser Viren sind.“ Denn dort könnte eine Impfung oder eine mögliche Therapie greifen. Gleichzeitig sind diese Viren ideale Modellorganismen, um grundlegende zellbiologische und pathophysiologische Prozesse besser verstehen zu können.

Hepatitis – Lebererkrankung mit Folgen

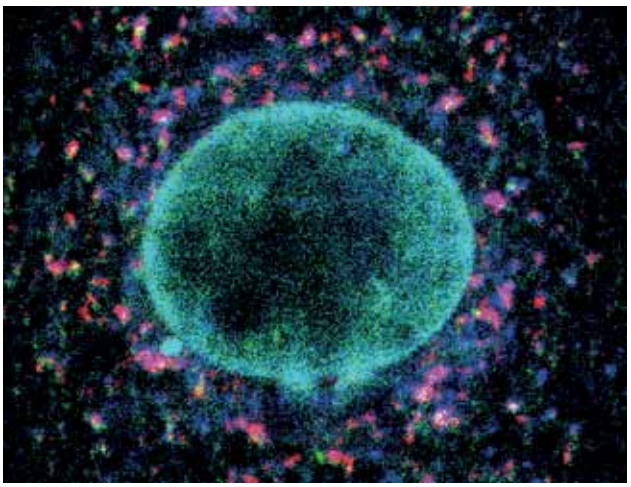
Hepatitis B gehört mit 350 Millionen chronisch Erkrankten zu den häufigsten Infektionskrankheiten der Welt. Meist nimmt die Lebererkrankung einen akuten Verlauf, bei fünf bis zehn Prozent der Infizierten wird sie jedoch chronisch. Mit dem Hepatitis-C-Virus sind weltweit rund 170 Millionen Menschen infiziert. Bis zu 80 Prozent der Betroffenen werden chronisch krank. Etwa ein Viertel der Patienten, die chronisch an Hepatitis B oder C erkrankt sind, entwickeln in Folge eine Leberzirrhose oder gar ein Leberzellkarzinom. Vor Hepatitis B schützt eine Impfung – eine Impfung gegen Hepatitis C gibt es derzeit noch nicht.

Ein Ziel von Hildt und seinem Team ist es, Grundlagen für einen Hepatitis-C-Impfstoff zu entwickeln, der sowohl präventiv als auch therapeutisch wirkt. Eine vielversprechende Strategie entdeckten die Wissenschaftler vor zehn Jahren durch Zufall. HBV trägt auf seiner Oberfläche ein Peptid, das die Fähigkeit hat, die Zellmembran zu durchdringen – es dient dem Virus als Türöffner. Dieses Prinzip haben die Forscher genutzt: Sie identifizierten das Peptid und fügten es an ein rekombinantes Partikel, das aus einem Teil der Viruskapsel besteht. Mit dem Peptid gerüstet, kann das sogenannte *virus-like-particle* durch die Membran in die Zelle gelangen. Das Taxi ist bereit und kann Fahrgäste aufnehmen. Erster Mitfahrer ist ein HCV-Antigen. Das Konzept hat zwei Vorteile: Die hochgeordnete Struktur des Antigens induziert eine B-Zell-Antwort – Antikörper gegen das Virus werden

B and C viruses HBV and HCV, which can cause severe liver disease in humans. The scientists are investigating how the pathogens are structured and how they infect cells and multiply – since you have to know your enemy in order to fight it. “Although the viruses are very different, they cause a similar disease,” explains Hildt. “We are looking for points of attack – targets – that are essential for the replication cycle of these viruses.” This is where a vaccination or a possible therapy could be effective. At the same time, these viruses are ideal model organisms for obtaining a better understanding of basic cell-biological and pathophysiological processes.
One goal of Hildt and his team is to lay the foundation for a hepatitis C vaccine, which would be effective both preventively and therapeutically. One promising strategy was discovered by scientists ten years ago by accident. HBV carries on its surface a peptide that has the ability to penetrate the cell membrane – it acts as a door opener for the virus. Researchers have made use of this principle: they identified the peptide and added it to a recombinant particle that consists of a part of the viral capsule. Equipped with the peptide, the so-called virus-like-particle can pass through the membrane into the cell. The taxi is ready and the passengers can come on board. The first passenger is an HCV antigen.

Hepatitis – a liver disease with serious consequences

With 350 million chronic sufferers, hepatitis B is one of the most common infectious diseases in the world. It is usually acute, but in 5 percent to 10 percent of those infected it becomes chronic. Around 170 million people worldwide are infected with the hepatitis C virus. Up to 80 percent of patients become chronically ill. About a quarter of patients who suffer from chronic hepatitis B or C develop cirrhosis of the liver as a result, or even hepatocellular carcinoma. There is a vaccination to protect against hepatitis B, but as yet there is no vaccination against hepatitis C.

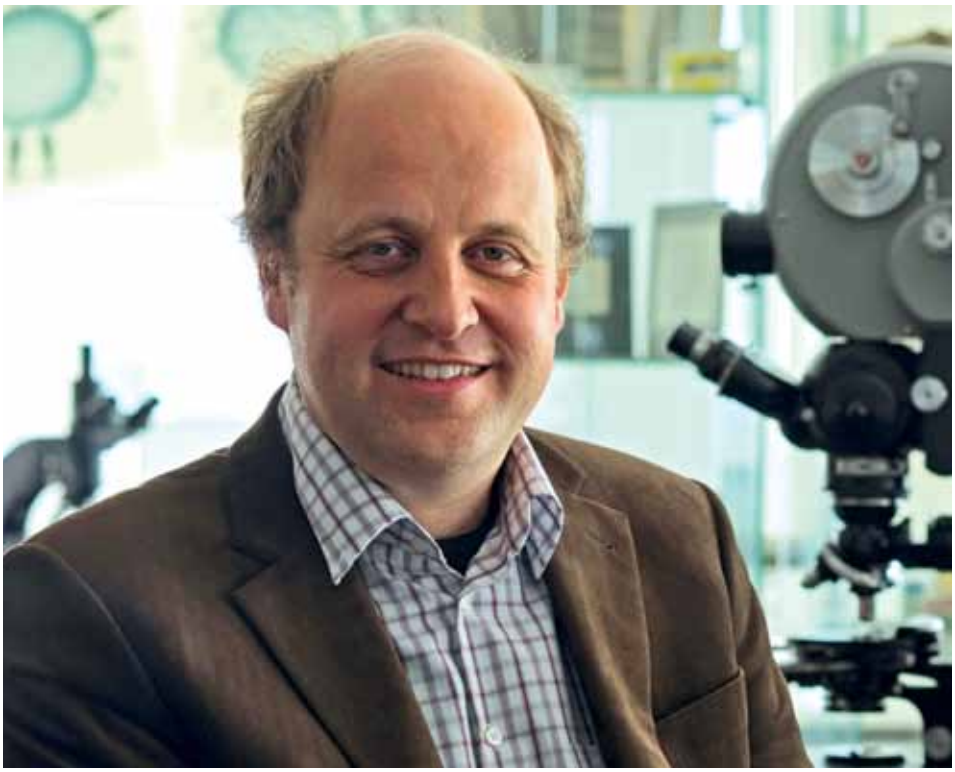


Der Sortierungsfaktor TIP47 spielt eine wesentliche Rolle für den Lebenszyklus des Hepatitis C-Virus.
The sorting factor TIP47 plays an essential role for the hepatitis C virus life cycle.

gebildet. Mit dem Türöffner-Peptid können die Partikel aber auch in Zellen eindringen. Damit kann eine weitere Verteidigungslinie des Immunsystems gegen das Virus scharfgemacht werden. Ein Enzymkomplex, das Immunproteasom, stutzt das Antigen zunächst in der Zelle zurecht und die Zelle präsentiert es dann auf ihrer Oberfläche. Damit werden die T-Zellen für infizierte Zellen sensibilisiert – sie erkennen und zerstören sie. Diese zweite, sogenannte zelluläre Immunantwort kann ein Impfstoff, der nur aus Virusantigenen besteht, nicht auslösen. „Nur ein Konzept, das eine B- und eine T-Zell-Antwort induziert, kann Basis einer funktionierenden HCV-Vakzine sein“, so Hildt. Die Wissenschaftler konnten die erwartete B-Zell- und T-Zell-Immunantwort nachweisen. Im nächsten Schritt geht es darum, die T-Zell-Antwort genauer zu charakterisieren.
„Ich habe das Glück, in einer Zeit zu kommen, in der Impfstoffkonzepte im Umbruch sind“, so Hildt. „Für viele Virusimpfstoffe geht die Entwicklung von der reinen B-Zell- zur T-Zell-Immunität.“ Für diese neuen Aufgaben sei es wichtig, die gebündelten Kompetenzen aus Regulation und Forschung zu nutzen.

The concept has two advantages: the highly ordered structure of the antigen induces a B-cell response – antibodies to the virus are formed. With the door-opening peptide, however, the particles can also penetrate into cells. This allows a further line of defence against the virus to be activated by the immune system. An enzyme complex, the immunoproteasome, initially truncates the antigen in the cell and the cell then presents it on its surface. In this way, the T cells are sensitised to infected cells – they recognise and destroy them. This second, so-called cellular immune response cannot be triggered by a vaccine that consists only of viral antigens. “Only a concept that induces a B and a T-cell response can form the basis of a functioning HCV vaccine,” says Hildt. The scientists have been able to demonstrate the expected B-cell and T-cell immune response. The next step is to characterise the T-cell response in more detail.
“I have the good fortune to be here at a time when vaccine concepts are undergoing radical change,” says Hildt. “For many viral vaccines, it is a question of a development from a pure B-cell to a T-cell immunity.” For these new tasks, Prof. Hildt believes it is important to make full use of the combined expertise from the areas of regulation and research.

>> www.pei.de/eberhard-hildt
>> www.pei.de/virology-research



PD Dr. Ger van Zandbergen leitet seit Mai 2011 die Abteilung Immunologie.

// VOM DAUMENKINO ZUM 3D-FILM //

FROM FLIP BOOK TO 3D FILM

Die Kamera eines Mikroskops filmt, wie Leishmanien-Parasiten lebende Zellen infizieren. Eine Methode, die Erkenntnisse für die immunologische Forschung und die Zulassung bringt.

Der gebürtige Niederländer arbeitete zuletzt am Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums in Ulm. „Ich habe mich für das PEI entschieden, weil ich hier meine infektionsimmunologische Forschung mit der Praxis verknüpfen kann“, so van Zandbergen. Zunächst konzentrierte er sich auf regulatorische und administrative Aufgaben. Er strukturierte die Abteilung um, fasste alle Serviceleistungen in einem Fachgebiet zusammen und baute mit seinem Team das Forschungslabor auf.

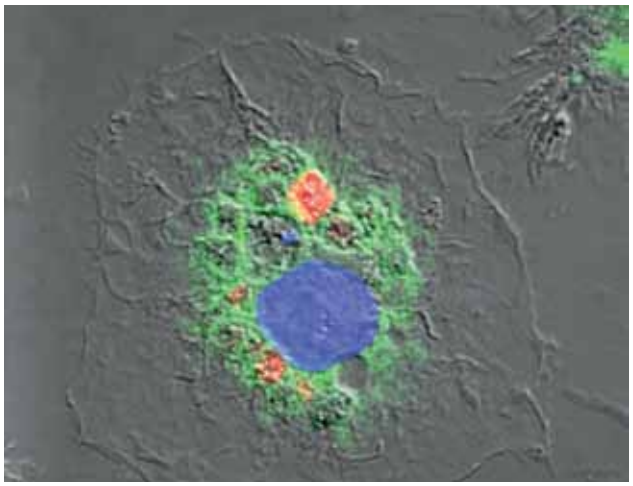
Leishmaniose im Fokus

Van Zandbergen und seine Forschungsgruppe, die ihm geschlossen ins PEI gefolgt ist, untersuchen, wie Leishmanien menschliche Zellen infizieren. Ziel ist es, herauszufinden, wie der Parasit, der in den Tropen durch den Biss von Sandmücken übertragen wird, das Immunsystem täuscht. Die Fresszellen *Makrophagen* erkennen den Parasiten nicht als fremd und statt ihn zu zerstören, sorgen sie sogar für seine Vermehrung. Die Wissenschaftler untersuchen die Infektionsimmunologie an Makrophagen, die sie aus menschlichem Frischblut generieren.
Die Zeit arbeitete für van Zandbergen: Bastelte er für seine Habilitation noch ein 2D-Daumenkino mit farblosen

The camera of a microscope films how Leishmania parasites infect living cells. A method that increases knowledge in the areas of immunological research and marketing authorisation.
Since May 2011, Dr Ger van Zandbergen has been head of the Immunology division at the PEI. A native of the Netherlands, he previously worked at the Institute of Medical Microbiology and Hygiene at the University Hospital in Ulm. “I opted for the PEI because here I can combine my infection-immunological research with practical tasks,” says van Zandbergen. Initially, he focused on regulatory and administrative duties: he restructured the division, brought all services together in one section and, together with his team, set up the research lab.

Leishmaniasis in focus

Van Zandbergen and his research team, who followed him en bloc to the PEI, are investigating how Leishmania infects human cells. The goal is to find out how the parasite, which is transmitted in the tropics by the bite of sand flies, manages to deceive the immune system. The macrophages, the “scavenger cells”, do not recognise the parasite as a foreign body, and instead of destroying it they even assist it to propagate. The researchers are studying the infection immunology of



Kompartimentbildung in Makrophagen nach einer Infektion mit Leishmanien.
Compartmentalisation in macrophages, infected with Leishmania.

mikroskopischen Aufnahmen, so ermöglicht jetzt ein neues Hochgeschwindigkeits-Konfokalmikroskop, einen vierfarbigen 3D-Film von den Vorgängen in der Zelle zu drehen. Bis zu 120 Bilder pro Sekunde schießt das Gerät, das mit einem Laser optische Schnitte durch die Zelle festhält und zu dreidimensionalen Fotos zusammenfügt. So ist es möglich, Infektionsprozesse, die in einer Zelle schnell ablaufen, live zu beobachten. 2012 wurde das Mikroskop in Betrieb genommen. Sobald die Methoden etabliert sind, steht es abteilungsübergreifend als Plattform zur Verfügung.

Find me, eat me, forget me

Wie überleben Leishmanien im Körper? Die Parasiten nutzen dafür den programmierten Zelltod Apoptose. Stirbt eine Zelle, muss sie entsorgt werden – sonst platzt sie und die Bestandteile führen zu Entzündungen. Um das zu verhindern, hat das Immunsystem ein effizientes System entwickelt. Die sterbende Zelle gibt *Find me*-Locksignale ab. Der Phagozyt, die erste Linie der immunologischen „Müllabfuhr", findet und frisst sie, weil ein bestimmtes Lipid *eat me* signalisiert. Die Ausschüttung von Zytokinen verhindert entzündliche Reaktionen, der Körper baut keine Erinnerung auf – die immunologische Alarmanlage wird nicht scharfgeschaltet. Das nutzen die Parasiten: Während einer Infektion sorgen apoptische Leishmanien für eine Entwarnung des Immunsystems, lebende Parasiten werden nicht als Feinde erkannt.

3D-Kino für Zellen und Parasiten

Die Protagonisten für den Film werden optimiert. „Mit Hilfe von Prof. Matthias Schweizer von der Abteilung Medizinische Biotechnologie sind wir dabei, Makrophagen genetisch zu verändern, sodass Proteine, die für die Kompartimentbildung wichtig sind, rot oder grün fluoreszieren." In den Kompartimenten „verdauen" die Fresszellen die aufgenommen Erreger. Die Parasiten leuchten dagegen blau und gelb.

macrophages which they generate from fresh human blood. Time is on van Zandbergen's side: whereas for his habilitation thesis he had to make do with a homemade 2D flip book with black and white microscopic images, now a new high-speed confocal microscope allows him to shoot a four-colour 3D film of the processes in the cell. This piece of equipment, which uses a laser to record optical sections through the cell, can take up to 120 images per second and combine them to form three-dimensional pictures. In this way, it is possible to observe – live – infectious processes that take place rapidly in a cell. The microscope was taken into service in 2012; as soon as the methods have been established, it will be available as a platform on a cross-divisional basis.

Find me, eat me, forget me

How does Leishmania survive in the body? The parasites make use of the process of programmed cell death, apoptosis. When a cell dies, it must be disposed of – otherwise it will burst, and its component parts will lead to inflammation. To prevent this, the immune system has developed an efficient system: the dying cell emits *Find me* attractant signals. The phagocyte, the first line of immunological defence, finds the cell and eats it, because a specific lipid is signalling *eat me*. The release of cytokines prevents inflammatory reactions – the immunological alarm system is not activated. The parasite uses this for its own benefit: during an infection, apoptotic Leishmania parasites give the all-clear signal to the immune system, so that living parasites are not recognised as hostile.

3D cinema for cells and parasites

The protagonists in the film are currently being optimised. "With the help of Prof. Matthias Schweizer of the Medical Biotechnology division, we are in the process of genetically modifying macrophages, so that proteins that are important for compartmentalisation will light up red or green." In the compartments the macrophages "digest" the absorbed

PD Dr. Ger van Zandbergen
und seine Forschungsgruppe
PD Dr Ger van Zandbergen
and his research group

Van Zandbergen und seinem Team ist es gelungen, Erreger der zweiten Generation zu vermehren. Diese sind relevant, da sie sich in den Makrophagen teilen und damit die Infektion im Körper verbreiten. Die Lösung war, den Leishmanien eine unwirtliche Umgebung mit niedrigem pH-Wert zu schaffen, wie sie es im „Magen“ der Fresszelle vorfinden. Es ist den Forschern mit Unterstützung der PEI-Wissenschaftlerin Dr. Renate König gelungen, im Makrophagen bestimmte Faktoren auszuschalten, um ihre Wirkungen zu untersuchen. „Damit können wir im humanen Zellmodell machen, was bisher nur im Mausmodell möglich war – und sind so näher am Menschen“, so van Zandbergen.
Der Plot und die Akteure stehen, jetzt können die Dreharbeiten beginnen. Vier Tage dauert der Prozess, in dem die Leishmanien Kontakt mit der Zelle aufnehmen, eindringen, sich dort vermehren und die Zelle wieder verlassen. Der Film wird zeigen, was in dieser Zeit geschieht. 2011 konnte van Zandbergen 180.000 Euro für ein Projekt der Deutschen Forschungsgemeinschaft DFG zu diesem Thema einwerben. „Unsere Forschung eröffnet auch neue Möglichkeiten für die Zulassung“, so van Zandbergen. „Wir können gezielt in humane Zellen schauen und verfolgen, welche Mechanismen bei einer Arzneimittelanwendung greifen.“ Die Methode könnte dann in der präklinischen Prüfung von monoklonalen Antikörpern und anderen biomedizinischen Arzneimitteln eingesetzt werden.

pathogens. The parasites, on the other hand, light up blue and yellow. Van Zandbergen and his team have succeeded in propagating second generation pathogens. These are relevant, because they divide in the macrophages and thus spread the infection in the body. The solution was to create an inhospitable environment for the Leishmania parasites, with a low pH, such as they would find in the “stomach” of the macrophage. With the support of PEI scientist Dr Renate König, the researchers succeeded in switching off specific factors in macrophages in order to study their effects. “In that way, we were able to do in the human cell model what had previously only been possible in the mouse model – which brings us closer to humans,” says van Zandbergen.
The script and the actors are all ready, now the filming can begin. The process takes four days, during which the Leishmania parasites contact the cell, enter it, multiply there and then leave the cell again. The film will show what happens during that time. In 2011, van Zandbergen was awarded 180,000 euros in funding by the German Research Foundation DFG for a project related to this topic.
“Our research also opens up new opportunities for marketing authorisation,” according to van Zandbergen. “We can look into human cells in a targeted fashion and monitor what mechanisms are engaged when a medicinal product is applied.” This method could then be used in the preclinical testing of monoclonal antibodies and other biological medicinal products.

>> www.pei.de/ger-van-zandbergen
>> www.pei.de/immunology-research

Dr. Zoltán Ivics leitet seit Oktober 2011 die Abteilung Medizinische Biotechnologie.

// NEUARTIGE THERAPIEN: HERAUSFORDERUNG FÜR FORSCHUNG UND REGULATION //

ADVANCED THERAPIES: A CHALLENGE FOR RESEARCH AND REGULATION

Die Gentherapie entwickelt sich dynamisch. Haben bisher vor allem Viren Gene in das Erbmaterial transportiert, so macht ihnen jetzt ein Transposon aus uralten Zeiten Konkurrenz.

Dr. Zoltán Ivics war Forschungsgruppenleiter am Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin in Berlin, bevor er im Oktober 2011 die Leitung der Abteilung Medizinische Biotechnologie am PEI übernahm. „Mich interessiert der Prozess, durch den aus einer wissenschaftlichen Entdeckung ein zugelassenes Arzneimittel entsteht“, so Ivics. Die Abteilung ist zuständig für Arzneimittel für neuartige Therapien ATMP, die zum Beispiel bei der Gentherapie zum Einsatz kommen. „Ich bin zu einem guten Zeitpunkt gekommen“, sagt Ivics. „Wir werden Zeuge sein, wie der Bereich der ATMP eine dynamische Entwicklung nimmt.“ In den ersten 15 Monaten war viel zu tun: Ivics arbeitete sich in die regulatorischen Aspekte ein und schaffte die Rahmenbedingungen für seine Forschung. Das war eine besondere Herausforderung, da er Räume, die als Büros verwendet wurden, in Labors zurückbauen musste. Drei Wissenschaftler sind ihm aus Berlin gefolgt und unterstützten ihn tatkräftig. Inzwischen besteht die Forschungsgruppe aus neun Mitarbeitern und Ivics gelang es, Drittmittel in der Höhe von fast 950.000 Euro für seine Forschung einzuwerben.

Gene therapy is undergoing dynamic development. While in the past viruses have been primarily applied for transporting genes into the genetic material, they are now facing competition from a transposon from ancient times.

Dr Zoltán Ivics has been head of the Medical Biotechnology division since October 2011. He was a research group leader at the Max Delbrück Centre for Molecular Medicine in Berlin before taking over as head of the PEI’s Medical Biotechnology division in October 2011. “I am interested in the process by which an authorised medicinal product arises from a scientific discovery,” says Ivics. The division is responsible for advanced therapy medicinal products ATMPs, which are used for instance in gene therapy. “I arrived at a good time,” says Ivics. “We hope to see at first hand the field of ATMPs undergoing a dynamic development.” In his first 15 months there was a lot to do: Ivics familiarised himself with the regulatory aspects and created the essential conditions for his research. This was a particular challenge, because he had to convert rooms that had been used as offices into laboratories. He received energetic support from three scientists who had

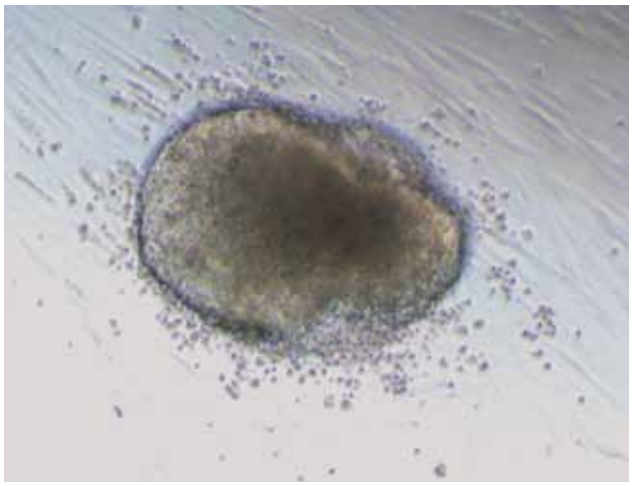
Dr. Zoltán Ivics und seine Forschungsgruppe
Dr Zoltán Ivics and his research group

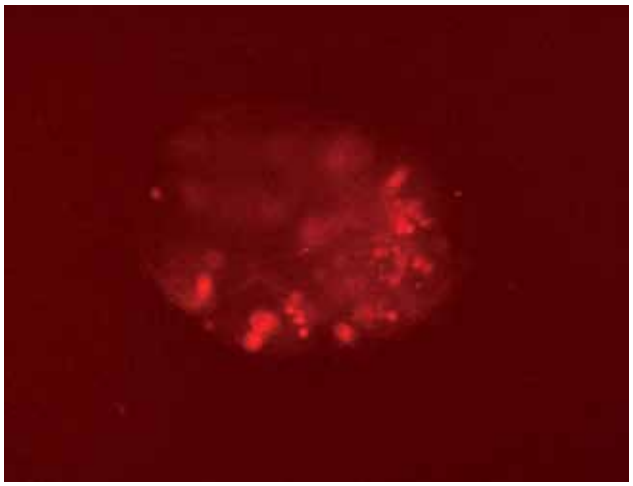
Ivics Forschung gilt den Transposons, aus denen über 50 Prozent des menschlichen Genoms besteht. Diese „Parasiten des Genoms“ fügen sich in das Erbgut DNA ein und vermehren sich. Sie sind entwicklungsgeschichtlich sehr alt und viele Transposons sind inzwischen inaktiv. Zufällige Veränderungen der DNA sind Risiko, aber auch Chance: Es können genetisch vorteilhafte Variationen entstehen, die der Organismus evolutionär nutzt. So können sich Transposons in funktionale Gene entwickeln – manche scheinen dagegen funktionslose Junk-Gene zu sein oder richten sogar Schaden an.
Ivics und seine Frau Dr. Zsuzsanna Izsvak haben 1997 mit Sleeping Beauty SB das erste künstliche Transposon geschaffen, das sich in das menschliche Genom einfügen kann. Der Ursprung der schlafenden Schönen datiert vor mehr als zehn Millionen Jahren – sie schlummert bis heute in lebenden Fischarten. Die Wissenschaftler weckten das Transposon zum Leben, indem sie die inaktivierenden Mutationen im Transposon korrigierten, die das Enzym Transposase codierten. Damit kann SB sich wieder aktiv in die DNA einfügen. Durch gezielte Mutationen gelang es den Forschern 2009, eine besonders „springfreudige“ Form zu entwickeln – eine potente „hyperaktive“ Schöne.
Durch ihre Fähigkeit, sich in DNA einzuklinken, eignen sich Transposons als Vektoren für die Gentherapie. Ivics rüstet SB-Transposons mit Erbinformation aus, die dafür bestimmt ist, genetische Schäden in Zellen zu reparieren, die zuvor Patienten entnommen werden. Der Vorteil dieser Genfähren ist: Sie sind einfach zu handhaben und bestehen aus „nackter“ DNA. „Transposons könnten sich als einfache, billige und sichere Werkzeuge für die Gentherapie erweisen“, so Ivics. „Aber ihr klinischer Einsatz ist bei Weitem noch nicht so erforscht wie der von viralen Genfähren – aber daran arbeiten wir.“

Gene therapy saves eyesight

In November 2012, a European consortium project was launched for the gene therapy treatment of age-related macular degeneration AMD with the SB transposon. People aged 50 and over have an almost 40 percent risk of developing AMD. Small blood vessels proliferate in the retina and increasingly obstruct the patient's vision, possibly leading to blindness. For the planned therapeutic approach, cells are removed from the patient's iris and retina. The SB transposon is then loaded with a gene encoding an inhibitor of vascularisation, followed by permanent insertion of this gene into the genome of the cells. Once re-implanted in the eye, these genetically engineered cells should produce the inhibitor for the entire life of the patient, thereby preventing the degeneration of the retina. Ivics and his team are ensuring the safety of the process as part of the four-year project.

followed him from Berlin. The research group now consists of nine members of staff and Ivics has succeeded in obtaining almost 950,000 euro of external funding to support his research.
Ivics' research concerns transposons, which make up over 50 percent of the human genome. These “parasites of the genome” insert themselves into the genome and then replicate. They are evolutionarily very old and many transposons are now inactive. Random mutations in DNA are a risk, but also an opportunity: they can give rise to genetically advantageous variations that are of evolutionary benefit to the organism. For instance, transposons can develop into functional genes – some, however, appear to be functionless junk genes or even cause damage.
In 1997, Ivics and his wife, Dr Zsuzsanna Izsvak, created the first artificial transposon, Sleeping Beauty SB, that can insert itself into the human genome. The origin of Sleeping Beauty





Induzierte pluripotente Stammzellen iPS generieren Sleeping-Beauy-Tansposon-Vektoren, sichtbar gemacht durch Fluoreszenz im zweiten Foto.
Induced pluripotent stem iPS cells generated with Sleeping Beauty transposon vectors, in the second picture visualised by red fluorescence.

Gentherapie erhält Augenlicht

November 2012 startete ein europäisches Konsortiumprojekt zur gentherapeutischen Behandlung von altersbedingter Makulardegeneration AMD mit dem SB-Transposon. Menschen ab 50 Jahren haben ein fast 40-prozentiges Risiko, an AMD zu erkranken. Kleine Blutgefäße wuchern in der Netzhaut, die die Sicht mehr und mehr behindern und zu Blindheit führen können. Für den geplanten Therapieansatz werden Patienten Zellen aus Iris und Netzhaut entnommen. Das SB-Transposon wird mit einem Gen beladen, das einen Hemmstoff-Inhibitor gegen die Gefäßneubildung codiert. Diesen fügt es dauerhaft in das Genom der Zellen ein. In das Auge reimplantiert sollen sie beim Patienten lebenslang die Degeneration der Netzhaut verhindern. Ivics und sein Team sorgen im Rahmen des vierjährigen Projektes für die Sicherheit des Prozesses.

Für die Entwicklung und Zulassung von ATMP gilt es oftmals, regulatorisches, rechtliches und wissenschaftliches Neuland zu betreten. Ivics nimmt die Herausforderung an: „Es ist ein Umbruch, den ich als Abteilungsleiter mit gestalten kann."

dates back more than 10 million years – it has lain dormant until today in living fish species. The scientists sparked the transposon into life by correcting the inactivating mutations that accumulated in the transposon's gene that encoded the enzyme transposase. This enabled SB to actively insert itself again into DNA. In 2009, by means of targeted mutations, the researchers succeeded in developing a particularly "jump-happy" form – a potent, "hyperactive" Beauty.
Their ability to integrate themselves into DNA makes transposons suitable vectors for gene therapy. Ivics therefore arms the SB transposon with genetic information designed to correct genetic defects in cells obtained from patients. The advantage of these gene vectors is that they are easy to handle and consist of "naked" DNA. "Transposons could prove to be easy, cheap and reliable tools for gene therapy," says Ivics. "Their clinical use, however, has not thus far been explored in as much depth as viral gene vectors – but we are working on that."
The development and marketing authorisation of ATMPs often involves entering uncharted regulatory, legal and scientific territory. Ivics relishes the challenge: "It is a radical change that I, as head of the division, can help to shape."

>> www.pei.de/zoltan-ivics
>> www.pei.de/med-biotech-research
>> www.vision-research.eu

Dr. med. vet. Manfred Moos prägte die Abteilung Veterinärmedizin. Fast 40 Jahre arbeitete er am PEI, davon 25 Jahre als Abteilungsleiter. Im November 2011 ging er in den wohlverdienten Ruhestand.

// 40 JAHRE FÜR DIE VETERINÄRMEDIZIN AM PAUL-EHRLICH-INSTITUT //

40 YEARS AT THE PAUL-EHRLICH-INSTITUT'S VETERINARY MEDICINE DIVISION

Herr Moos, wie blicken Sie zurück?
Ich blicke zurück in Dankbarkeit. Dankbar, weil ich viele Jahre an diesem renommierten Institut nicht nur arbeiten, sondern auch den Veterinärbereich mitgestalten durfte. Dabei war es für meine Erfolge und für die Erfolge meiner Mitarbeiter stets wichtig, dass die Arbeitsatmosphäre stimmte. Denn nur dann ist man auf Dauer leistungsbereit und leistungsfähig.

Wie kamen Sie zum PEI?
1973 schloss ich mein Studium der Veterinärmedizin in Gießen ab. Über eine Empfehlung bewarb ich mich am PEI, das damals in Frankfurt war, und bekam eine Stelle in der Veterinärabteilung. Ich hatte zuvor darüber nachgedacht, als Tierarzt zu praktizieren, aber dann hatte mich die Vielgestaltigkeit der Arbeit am PEI gereizt.

1986 wurden Sie Leiter der Abteilung Veterinärmedizin. Was hat Ihre Arbeit im Laufe der Jahre bestimmt?
Als ich 1973 anfing, waren wir in der Abteilung rund 25 Mitarbeiter, heute kann man die Zahl getrost verdreifachen. Die Amtsaufgaben sind von Jahr zu Jahr umfänglicher geworden und die Zentrale Tierhaltung entwickelte sich zum größten Servicebereich des PEI. Zunächst bestimmte der Schweinerotlauf die Arbeit, ebenso die Rindertuberkulose und die Tuberkulinprüfung. Ab 1975 baute ich die Veterinärvirologie auf,

Dr Manfred Moos shaped the Veterinary Medicine division. He worked at the PEI for almost 40 years, including 25 years as head of the division. In November 2011 he took his well-earned retirement.

Dr Moos, how do you look back at your career?
I look back with gratitude. I am grateful not only that I was able to work for many years at this prestigious institute, but also that I was able to help shape the veterinary department. An important factor in my successes and the successes of my colleagues was that we always had the right working atmosphere. This is the only way that people will be willing and able to put in a high of level of performance year after year.

How did you arrive at the PEI?
In 1973 I completed my studies in veterinary medicine in Giessen. After a recommendation, I applied to the PEI, which at that time was in Frankfurt, and I was given a job in the Veterinary division. I had previously thought about practising as a vet, but then I was attracted by the diversity of the work.

In 1986 you became Head of the Veterinary Medicine division. What factors influenced your work over the years?
When I started out in 1973, there were around 25 members of staff in the division; today there are at least three times that number. Year after year, the official duties became more

die ich bis 1986 leitete. In den folgenden Jahren drängten Virusimpfstoffe in großer Zahl auf den Markt und unser Ziel war es, den Entwicklungen der Industrie immer einen Schritt voraus zu sein und Prüfmethoden zu entwickeln, bevor ein neuer Impfstoff zur Zulassung und Chargenprüfung eingereicht wurde. Mit dem Umzug nach Langen zu Beginn der neunziger Jahre intensivierte sich die abteilungsübergreifende Zusammenarbeit. So übernahm die Abteilung Veterinärmedizin in ihrem neuen Tollwutlabor auch die Prüfung der Tollwutimpfstoffe für Menschen.

Die Abteilung ist für verschiedenste Tierarten zuständig. Was sind die besonderen Herausforderungen?

Es macht die Arbeit spannend und schwierig zugleich. Wildtiere sind eine besondere Herausforderung für die Impfstoffzulassung. Nehmen Sie die Tollwutimpfung für Füchse: Wie muss man die Köder verteilen? Was ist, wenn Spaziergänger die Köder finden oder andere Tiere sie fressen? Bei Haustieren steht für Besitzer oft im Vordergrund, dass das Tier individuell angepasst und geimpft wird. Bei Nutztieren oder in der Massentierhaltung wiederum muss die Impfung vor allem preiswert und einfach durchführbar sein – alles Fragen, auf welche die Zulassungsunterlagen Antworten geben müssen.

Die Mitarbeit in Europäischen Gremien, die internationale Harmonisierung des Tierschutzes, die Etablierung des Qualitätsmanagements und die klinische Prüfung neuer Tierimpfstoffe haben meine Arbeit als Abteilungsleiter maßgeblich bestimmt.

Seit 1988 waren Sie Mitglied im Ausschuss für Tierarzneimittel CVMP der Europäischen Arzneimittelagentur EMA, seit 1990 gehören Sie der Fachgruppe 15V des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln EDQM an. Was hat Ihnen diese Arbeit bedeutet?

Ich habe die europäische Arbeit immer gerne gemacht. Der Rahmen ist vorgegeben, aber innerhalb dieses Rahmens kann man entscheiden, gestalten und Strategien mitentwickeln – Das erfordert viel Fingerspitzengefühl. Im CVMP konnte ich dazu beitragen, dass das PEI eine wichtige Stellung bei der Zulassung von Tier(arznei)mitteln für Europa einnimmt -

extensive, and Animal Facilities developed into the PEI's largest service section. Our work was initially determined by swine erysipelas, as well as bovine tuberculosis and tuberculin testing. From 1975 onwards, I set up the Veterinary Virology section, which I directed until 1986. In the subsequent years, a large number of viral vaccines came on to the market and our goal was to be always one step ahead of the developments within the industry and to come up with test methods before a new vaccine was submitted for marketing authorisation and batch testing. When we relocated to Langen in the early 1990s, the amount of cross-divisional cooperation intensified. For instance, the Veterinary Medicine division also assumed responsibility for testing rabies vaccines for humans in its new rabies laboratory.

The division is responsible for a large variety of animal species. What are the special challenges associated with this?

It makes our work both exciting and difficult at the same time. Wild animals are a particular challenge for the marketing authorisation of vaccines. Take for instance the rabies vaccine for foxes: how should we distribute the bait? What if walkers find the bait or other animals eat it? In the case of pets, the most important thing for owners is often that the animal should be treated individually. With farm animals or in the case of large-scale livestock farming, on the other hand, the vaccination must above all be cost-effective and easy to administer – these are all issues to which the marketing authorisation documents must provide answers.

Involvement in European bodies, the international harmonisation of animal welfare, the establishment of quality management and the clinical testing of new animal vaccines have had a decisive influence on my work as head of the division.

Since 1988 you have been a member of the Committee for Medicinal Products for Veterinary Use CVMP of the European Medicines Agency EMA, and since 1990 you have been a member of Expert Group 15V of the European Directorate for the Quality of Medicines EDQM. What did this work mean to you?

I always enjoyed the European work. You have a set framework, but within this framework you can make decisions and help to develop strategies – this requires a certain amount of tact. Within the CVMP I was able to make a contribution to the PEI playing an important role in the marketing authorisation of veterinary (medicinal) products for Europe – we provide a lot of rapporteurs and co-rapporteurs. Expert Group 15V draws up monographs for the European Pharmacopoeia. These specify how a vaccine should be manufactured and tested and the minimum quality criteria that must be met. As the coordinator of a monograph, you can help to establish the benchmarks for testing throughout Europe.

The PEI receives numerous awards for its research into alternative methods for replacing animal testing 3R. Was this issue of particular concern to you?

wir machen viele Rapportagen und Co-Rapportagen. Die Experten-Gruppe 15V erstellt Monografien für das Europäische Arzneibuch. Darin wird festgelegt, wie ein Impfstoff hergestellt und geprüft werden muss und welche Qualitätskriterien erfüllt sein müssen. Als Koordinator einer Monografie kann man die Fixpunkte der Prüfungen für Europa mitgestalten.

Neun Tierschutzforschungspreise waren steter Motivationsschub für die tägliche Arbeit.

Das PEI bekommt immer wieder Preise für seine Forschung zu Tierversuchsersatzmethoden 3R. War Ihnen das Thema ein besonderes Anliegen?
Uneingeschränktes ja! Der Schutz der Tiere lag mir als Tierarzt immer sehr am Herzen. Alternativen zum Tierversuch sind seit langem Schwerpunkt der Abteilung. Das Arzneibuch wurde durchforstet und Tierversuche gestrichen, die nach heutigem Stand keinen Sinn mehr machen. Ein gutes Beispiel sind die Leitlinien, die eine internationale VICH-Arbeitsgruppe für die USA, Japan und Europa entwickelt hat. Ich war stellvertretend für den CVMP beteiligt. Wir haben in langwierigen Verhandlungen Texte ausformuliert, wie die Stabilität der Attenuierung der Erreger und die Sicherheit der Zieltiere geprüft werden können. Alle drei Regionen haben diese Vorgaben verbindlich anerkannt. Der *Target Animal Safety Test* TAST im Europäischen Arzneibuch konnte in vielen Fällen ganz gestrichen werden.
Welchen Stellenwert hat die Forschung in Ihrer Abteilung?
Die anlassbezogene Forschung stand im Vordergrund. So konnten wir beim Ersatz des internationalen Rotlaufstandards die gewonnenen Erkenntnisse direkt in die Zulassung und Prüfung einfließen lassen. Unsere Labordaten ermöglichten es, in den europäischen Gremien Einfluss zu nehmen und fachlich-wissenschaftlich Position zu beziehen. Aktuell konnten Forscher der Abteilung beim sogenannten Blutschwitzen der Kälber einen Zusammenhang mit einer Impfung zeigen und wir haben zeitnah Maßnahmen ergriffen.
Vogelgrippe, Blauzungenkrankheit: Was bedeuten solche Tierseuchen für die Abteilung Veterinärmedizin?
Eine politische, fachliche und administrative Herausforderung! Eine Zulassung muss so schnell wie möglich erfolgen und dennoch müssen die Impfstoffe sicher und wirksam sein. Durch die vielen Tierarten treten in der Veterinärmedizin viel mehr neue Erreger auf als in der Humanmedizin.
Dr. Veronika von Messling trat im November 2012 Ihre Nachfolge an. Was geben Sie ihr mit?
Sie bekommen ein motiviertes und leistungsbereites Team. Fordern und fördern Sie es und achten Sie bei Ihren Entscheidungen darauf, wo individuelle Stärken liegen. Ich wünsche Ihnen viel Erfolg!

Yes, absolutely! As a vet, the welfare of animals was always very close to my heart. Animal welfare and alternatives to animal testing have long been the focus of the division's research. The pharmacopoeia was scrutinised and animal tests that no longer made any sense according to the current state of science were withdrawn. A good example is the guidelines that an international VICH working party has developed for the USA, Japan and Europe. I was involved as a representative of the CVMP. In the course of lengthy negotiations we formulated texts defining how the stability of the attenuation of the pathogens and the safety of the target animals can be tested. All three regions have made these requirements binding. In many cases the Target Animal Safety Test TAST could be deleted entirely from the European Pharmacopoeia.

Nine animal welfare research awards were a key source of motivation for our day to day work.

What importance is placed on research in your division?
Event-driven research played a central role. For instance, when the international swine erysipelas standard was replaced, we were able to directly incorporate the knowledge we had obtained into the marketing authorisation and testing procedures. Our laboratory data allowed us to exert influence within the European bodies and to adopt a specialist/scientific position. Currently, with regard to the so-called bleeding calf syndrome, researchers in the division have been able to demonstrate a link with a vaccination, and we have taken timely measures.
Bird flu, bluetongue: what do animal diseases like these mean for the Veterinary Medicine division?
A political, technical and administrative challenge! Marketing authorisation must take place as quickly as possible, but the vaccines must nonetheless be safe and effective. On account of the many species of animal, a lot more new pathogens occur in veterinary medicine than in human medicine.
In November 2012 Dr Veronika von Messling took over as your successor. What advice would you give her?
You have inherited a motivated and highly dedicated team. Encourage and challenge them and, when making your decisions, focus on people's individual strengths. I wish you all the best!

// JUNGE FORSCHER ERHALTEN DEN LANGENER NACHWUCHSWISSENSCHAFTSPREIS //

YOUNG RESEARCHERS RECEIVE THE LANGEN YOUNG SCIENTISTS PRIZE

2011 feierte der Langener Wissenschaftspreis seinen zehnten Geburtstag, 2012 bekam er Nachwuchs.

Die Preisträger **Dr. Tobias Abel, Dr. Sabine Kneissl** sowie **Dr. Stefan Schülke**
The winners **Dr Tobias Abel, Dr Sabine Kneissl** plus **Dr Stefan Schülke**

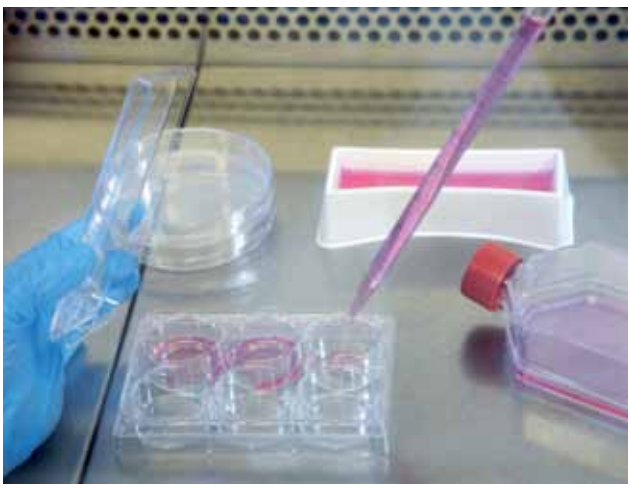
Erstmals verliehen das Paul-Ehrlich-Institut und die Stadt Langen den Langener Nachwuchswissenschaftspreis für Publikationen, die junge Forscher des PEI veröffentlicht haben. Der Verein zur Förderung des Langener Wissenschaftspreises hat den Preis gestiftet, ermöglicht hat ihn die Finanzierung der Sparkasse Langen Seligenstadt.
Der erste Platz ging an die Publikation *Specific gene transfer to neurons, endothelial cells and hematopoietic progenitors with lentiviral vectors* in der Zeitschrift *Nature Methods*. Dr. Sabrina Kneissl und Tobias Abel freuten sich über den Preis. Die dritte Erstautorin im Bunde ist Dr. Brigitte Anliker mit Versuchen zum murinen Glutamatrezeptor. Da sie nicht mehr zum Forschungsnachwuchs gehört, konnte sie nicht berücksichtigt werden. Kneissl und Abel hatten sich mit dem Gentransfer in Stamm- und Endothelzellen beschäftigt.
Die 31-jährige Sabrina Kneissl ist seit September 2005 am PEI. Sie begann in der Arbeitsgruppe von Prof. Christian Buchholz ihre Doktorarbeit mit dem Titel *Targeted Cell-Entry of Lentiviral Vectors* und konzentrierte sich dabei auf den CD20-Rezeptor. Diese Arbeiten führt sie seit 2009 als Postdoktorandin weiter. Mitte 2008 begann Tobias Abel, 30, seine Doktorarbeit in der AG Buchholz. Er baute auf Kneissls Arbeiten auf und widmete sich zunächst allein den Rezeptoren CD133 und CD105. Letztlich zeigte sich, dass diese Untersuchungen zwei Forscher – Abel und Kneissl – erforderten.
Brigitte Anliker, 39, ist seit Januar 2008 im PEI, zunächst im

In 2011 the Langen Science Prize celebrated its tenth anniversary; in 2012, a new prize was added.
For the first time, the Paul-Ehrlich-Institut and the town of Langen have awarded the Langen Young Scientists Prize for publications by young researchers at the PEI. The Association for the Promotion of the Langen Science Prize endowed the prize, assisted by funding from the Sparkasse Langen-Seligenstadt.
First place went to the publication *Specific gene transfer to neurons, endothelial cells and hematopoietic progenitors with lentiviral vectors* in the journal Nature Methods. Dr Sabrina Kneissl and Tobias Abel were very pleased to receive the award. The third lead author was Dr Brigitte Anliker, with experiments on the murine glutamate receptor. Since she is no longer part of the junior research staff, she could not be considered for the award. Kneissl and Abel had conducted research into gene transfer in stem cells and endothelial cells.
Sabrina Kneissl, 31, has been at the PEI since September 2005. She started her doctoral work in Prof. Christian Buchholz's working party with a thesis entitled *Targeted Cell Entry of Lentiviral Vectors*, focusing on the CD20 receptor. She has continued this work since receiving her doctorate in 2009.
In mid-2008 Tobias Abel, 30, began his doctoral work in the Buchholz working party. Building on Kneissl's work, he initially focused solely on receptors CD133 and CD105. Ultimately, it was found that these studies required two research-

Fachgebiet Virale Gentransferarzneimittel, seit 2011 im Fachgebiet Nicht virale Gentransferarzneimittel. Lag ihr Fokus in der Zeit vor dem PEI auf der Forschung, so ist sie im Institut primär regulatorisch tätig.

Die heiße Phase war im Sommer

Wie haben die Preisträger die Zeit vom Einreichen der Publikation bis letztlich zum ersten Platz beim Langener Nachwuchswissenschaftspreis erlebt? „Es ist immer ein langer und aufregender Prozess, ob und wo eine Publikation angenommen wird“ erinnert sich Abel. „Es ist ein wichtiger Erfolg für uns, dass es mit einer Publikation in einer so hochrangigen, internationalen Wissenschaftszeitschrift wie Nature Methods geklappt hat“, ergänzt Sabrina Kneissl. Alles in allem hat es ein Jahr gedauert, bis der Text akzeptiert war. Die heiße Phase mit Änderungswünschen der Gutachter war passenderweise im Sommer. Dann wurde bekannt, dass es 2012 den Langener Nachwuchswissenschaftspreis für junge Forscher aus dem PEI geben würde. Buchholz schlug die Publikation von Anliker, Kneissl und Abel vor. „Den ersten Langener Nachwuchswissenschaftspreis zu bekommen und dann auch noch den ersten Platz zu belegen – das war ein tolles Gefühl“, sind die Preisträger sich einig. Für die weitere Forscherlaufbahn, wie sie Abel derzeit vorschwebt, trägt ein solcher Preis zum Aufbau der dazu notwendigen Reputation bei. Sabrina Kneissl hat sich entschlossen, nach ihrer Postdoktoranden-Zeit dem Beispiel Paul Ehrlichs zu folgen und ihre Erfahrungen, die sie als Forscherin gesammelt hat, zukünftig in ihren neuen regulatorischen Aufgabenbereich beim PEI einzubringen. Ebenso wie Brigitte Anliker es bereits getan hat.



ers – Abel and Kneissl. Brigitte Anliker, 39, has worked at the PEI since January 2008, firstly in the Viral Gene Transfer Medicinal Products section, and since 2011 in the Non-viral Gene Transfer Medicinal Products section. Before joining the PEI her focus was on research, but at the Institute she is primarily involved in regulatory matters.

The crucial phase was in the summer

What was the time between submitting the publication and ultimately being awarded first place in the Langen Young Scientists Prize like for the winners? “Whether and where a publication is going to be accepted is always a long and exciting process,” recalls Abel. “Getting published in such a high-level, international scientific journal as Nature Methods is an important success for us,” adds Sabrina Kneissl. All in all, it took a year before the text was accepted. The crucial phase, with requests for changes from the expert reviewers, was in the summer. It was then announced that in 2012 the Langen Young Scientists Prize would be awarded for young researchers from the PEI. Prof. Buchholz suggested the publication by Anliker, Kneissl and Abel. “Receiving the first Langen Young Scientists Prize, and also being awarded first place – that was a great feeling,” agree the winners. This type of prize helps to build the reputation required for a subsequent career in research, which is what Abel currently has in mind. After her postdoctoral period, Sabrina Kneissl has decided to follow Paul Ehrlich’s example and in future to contribute the experience she has gained as a researcher to her new regulatory duties at the PEI, just as Brigitte Anliker has already done.

Ausbildung am PEI: Vielfältig, interessant und zukunftsträchtig – seit drei Jahren ist Sonja Niemann Ausbildungskoordinatorin im PEI.

// ZUKUNFT BEGINNT HIER! //

THE FUTURE STARTS HERE!

Die Position wurde neu eingeführt und ist wie für sie geschaffen. Die Ökotrophologin und Personalentwicklerin mit Erfahrungen im Handwerk und in der Industrie hat strukturiert und zusammengeführt, was bereits vorhanden war. Sie hat ein Ausbildungsmanagement etabliert und entwickelt es kontinuierlich weiter. Besonders wichtig ist ihr, nah an den Auszubildenden zu sein und sie zu begleiten. Vieles hat sich seitdem geändert: Der Auswahltest kann online von zu Hause gemacht werden, eine Feedbackkultur ist etabliert, die jungen Menschen werden während der ganzen Ausbildung engmaschig betreut und der Zusammenhalt durch regelmäßige Treffen gefördert. Im Oktober 2012 waren es 52 Auszubildende, die Niemann unter einen Hut bringen musste.
Die Situation auf dem Ausbildungsmarkt hat sich geändert. Die Bewerberzahlen sind rückläufig und Fachkräfte werden gesucht. Das PEI bildet in neun Ausbildungsberufen aus, die das vielseitige Arbeitsspektrum des Bundesinstitutes von Laborarbeit, IT-Systembetreuung bis zur Tierpflege widerspiegeln. „Heute müssen wir potenzielle Bewerber erreichen, nicht umgekehrt“, so Sonja Niemann. Das PEI müsse als Ausbildungsbetrieb sichtbar werden. Dazu gehören auch die Präsenz auf Messen und Berufsinformationstagen sowie die Kooperation mit Schulen.
Die Rückmeldung der Absolventen ist überwiegend positiv. Sie schätzen die vielfältigen Arbeitsbereiche, die Möglichkeit, Verantwortung zu übernehmen und auch die Kooperationen

Training at the PEI: varied, interesting and with a promising future! For the past three years, Sonja Niemann has been the Training Coordinator at the PEI.
The position was newly created, and it is almost as if it had been made for her. Mrs Niemann, a nutrition scientist and HR development manager with experience in trade and industry, has restructured and consolidated what was already in place. She has established a training management system and is continuously developing it further. It is particularly important to her to be close to the trainees and to provide them with the support that they need. Much has changed in the three years in which she has been in the position: the selection test can now be performed online from home, a feedback culture has been established, the young people are carefully looked after throughout their training and a sense of cohesion is promoted by means of regular meetings. In October 2012 there were 52 trainees, whom Mrs Niemann had to bring together as one group.
The situation in the training market has changed. Applicant numbers are falling and the PEI has to actively look for skilled employees. The PEI provides training in nine professional areas that reflect its diverse range of activities as a federal institute, from laboratory work and IT systems support to animal care. “Nowadays we have to reach out to potential candidates, not the other way round,” says Sonja Niemann. She believes that the PEI should make itself visible

mit anderen Betrieben und Ausbildungspartnern. So verbringen Biologielaboranten einen Teil ihrer Ausbildung bei der Firma Merck, die Tierpfleger wiederum im Deutschen Krebsforschungszentrum DKFZ. Auch Praktika, zum Beispiel bei der Schwesternbehörde Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM, sind möglich.
Etwa drei Monate vor der Abschlussprüfung findet ein Übernahmegespräch statt, mit einem Rückblick auf die Ausbildung und einen Ausblick auf eine mögliche Weiterbeschäftigung. Die meisten Auszubildenden bleiben nach der Prüfung am PEI. 2011/12 haben 24 Auszubildende an Abschlussprüfungen teilgenommen. Davon konnten fünf die Ausbildungszeit verkürzen. Drei Auszubildende waren von der IHK ausgezeichnete Jahrgangsbeste und weitere drei haben eine Begabtenförderung erhalten.

Ich arbeite gerne mit jungen Leuten.
Es ist immer neu und interessant.

Langweilig wird es Sonja Niemann nicht. Berufsbilder ändern sich, müssen angepasst werden. So wird aus dem oder der Fachangestellten für Bürokommunikation 2014 ein Kaufmann oder eine Kauffrau für Büromanagement. Seit 2009 bietet das PEI das duale Studium BWL-Healthcare Industry an. Dabei wechseln sich dreimonatige Theoriephasen an der Dualen Hochschule Baden-Württemberg mit dreimonatigen Praxisphasen im PEI ab. Fünf Studierende sind zurzeit in Ausbildung, drei haben das Studium 2012 beendet. Ziel ist es weiterhin, Ausbildung und duales Studium für Menschen mit Behinderungen zu ermöglichen. Der Anteil der Auszubildenden mit Behinderungen liegt bei fast 20 Prozent. „Es bleibt spannend“, lacht Niemann. „Das PEI ist eine unbürokratische Behörde, in der vieles möglich ist.“

Sonja Niemann mit den Auszubildenden am PEI
Sonja Niemann with trainees at the PEI

as a training organisation. This includes having a presence at exhibitions and career information days, as well as working closely with schools.
The feedback from the graduates of the training programme has been overwhelmingly positive. They appreciate the variety of work, the opportunity to take responsibility and also the cooperation with other companies and training partners. For instance, biology lab technicians spend part of their training at Merck, while trainee animal carers spend time at the German Cancer Research Centre DKFZ. Internships are also possible, for example at our sister agency, the Federal Institute for Drugs and Medical Devices BfArM.
Around three months before the final examination, a review meeting takes place, with a look back at the training and a look forward to the possibility of continued employment at the PEI. Most trainees remain at the PEI after the exam. In 2011/12, final exams were taken by 24 trainees. Five of them were able to reduce the length of their training period. Three trainees were honoured by the Chamber of Commerce and Industry for being among the best students in their year, while a further three received scholarships for outstanding students.

I like working with young people.
It's always interesting and new.

It is certainly not boring for Sonja Niemann. Career profiles change and need to be adjusted. For example, in 2014 the position of “office communications specialist” will become “office management professional”. Since 2009, the PEI has been offering an integrated work/study degree course in Healthcare Industry Business Administration. This involves alternating three-month theoretical phases at the Baden-Württemberg Cooperative State University and three-month practical phases at the PEI. Five students are currently following this degree course, while three completed it in 2012.
A further goal is to continue to offer training and work/study degree courses to people with disabilities. The proportion of trainees with disabilities is now almost 20 percent. “It is still exciting,” laughs Mrs Niemann. “The PEI is a non-bureaucratic government agency in which many things are possible.”

>> www.pei.de/ausbildung

// MEDIZINER AM PAUL-EHRLICH-INSTITUT //

DOCTORS AT THE PAUL-EHRLICH-INSTITUT

Auf der Berufsmesse DocSteps des Marburger Bundes präsentierte das PEI Karrieremöglichkeiten für junge Ärzte. Viele nutzten die Chance, sich aus erster Hand bei Medizinern und Personalverantwortlichen des PEI zu informieren.

Die anspruchsvollen regulatorischen Aufgaben des PEI bieten motivierten Medizinern vielfältige und interessante Tätigkeiten. Denn Mediziner helfen Patienten nicht nur als Arzt durch eine Behandlung in Praxis oder Krankenhaus, sondern auch, indem sie dazu beitragen, innovative, sichere und wirksame biomedizinische Arzneimittel verfügbar zu machen

Zulassung und Forschung

Für die Prüfung und Bewertung klinischer Parameter im Zulassungsverfahren sind Ärzte unterschiedlicher Fachrichtungen unerlässlich. Sie bewerten auf wissenschaftlicher Basis und gestalten mit, welche biomedizinischen Arzneimittel für welche Indikation zukünftig zur Verfügung stehen. Innovative Entwicklungen wie monoklonale Antikörper und Arzneimittel für neuartige Therapien ATMP sind eine neue Herausforderung – medizinisch und regulatorisch. Und auch für die Genehmigung klinischer Prüfungen ist das Know-how von Ärzten gefragt.
Das PEI verbindet Zulassung und Bewertung biomedizinischer Arzneimittel mit international anerkannter Forschung. Für Ärzte besteht daher auch die Möglichkeit, in die prüfungsbegleitende Forschung eingebunden zu werden.

Arzneimittelsicherheit

Ein wichtiges Instrument zur Überwachung der Sicherheit von Arzneimitteln ist es, Verdachtsfälle unerwünschter Arzneimittelwirkungen sowohl vor wie auch nach der Zulassung zu erfassen und zu bewerten. Nur so können sehr seltene Nebenwirkungen erkannt werden. Für diese Arbeit sind Ärzte unerlässlich: Sie bewerten die gemeldeten Verdachtsfälle hinsichtlich klinischer Informationen, prüfen, ob Maßnahmen erforderlich sind, und leiten diese ein, wenn es notwendig ist.

At the DocSteps careers fair, which was organised by the "Marburger Bund" association of doctors, the PEI gave a presentation on its career opportunities for young doctors. Many visitors took advantage of this chance to ask questions directly of the PEI's medical professionals and human resources personal.
The PEI's demanding regulatory duties offer varied and interesting work opportunities for motivated medical professionals. Doctors can help patients not only by treating them in a GP's surgery or a hospital, but also by helping to ensure that innovative, safe and effective biological medicinal products are available.

Marketing authorisation and research

Doctors from various fields are essential for the testing and evaluation of clinical parameters in the marketing authorisation procedure. They carry out assessments on a scientific basis and help to determine which biological medicinal products will be available for which indications in the future. Innovative developments such as monoclonal antibodies and advanced therapy medicinal products ATMP are a new challenge – from both a medical and a regulatory perspective. The expertise of doctors is also required for the approval of clinical trials.
The PEI combines the marketing authorisation and assessment of biological medicinal products with internationally renowned research. This means that doctors also have the opportunity of being involved in research associated with testing.

Safety of medicinal products

An important element of the monitoring of medicinal product safety is to record and evaluate suspected adverse effects, both before and after marketing authorisation. It is only in

Dr. med. Karen Brigitta Götz,
stellvertretende Fachgebietsleiterin Mikrobiologische Impfstoffe Deputy Head of the Microbial Vaccines section

„Ich bringe mein Wissen als Ärztin ein, um mikrobiologische Impfstoffe zuzulassen. Und ich kann die Entwicklung neuer und verbesserter Impfstoffe auch auf europäischer Ebene wissenschaftlich und strategisch mitgestalten."
"I use my knowledge as a doctor in the marketing authorisation of microbial vaccines. And I can also help to shape, scientifically and strategically, the development of new and improved vaccines at a European level."

Dr. med. Dirk Mentzer,
Referatsleiter Pharmakovigilanz I Head of the Pharmacovigilance I section

„Die Ärzte und Ärztinnen des Referats Arzneimittelsicherheit tragen dazu bei, dass Arzneimittel sicher und verträglich sind. Das ist eine verantwortungsvolle Aufgabe, die Einsatz, Ausdauer und Mut zu Entscheidungen fordert."
"The doctors of the Safety of Medicinal Products division contribute to the safety and compatibility of medicinal products. That is a responsible task that requires commitment, perseverance and the courage to make decisions."

Dr. med. Uta Buckpesch-Heberer,
Fachgebiet Mono- und polyklonale Antikörper Monoclonal and Polyclonal Antibodies section

„Die Zulassung und Bewertung von innovativen Arzneimitteln bietet eine interessante Herausforderung. Dabei kann ich meine klinische Erfahrung als Neurologin nutzen und mich wissenschaftlich fortbilden."
"The marketing authorisation and assessment of innovative medicinal products offers an interesting challenge. It allows me to use my clinical experience as a neurologist and to further develop my scientific knowledge."

Prof. Dr. med. Rainer Seitz,
Abteilungsleiter Hämatologie/Transfusionsmedizin Head of the Haematology/Transfusion Medicine division

„Durch aktive Mitarbeit im europäischen Netzwerk konnte die Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin dazu beitragen, dass Blutprodukte in Deutschland und Europa sehr sichere Arzneimittel sind."
"By means of active participation in the European network, the Haematology/Transfusion Medicine division has been able to help ensure that blood products in Germany and Europe are very safe medicinal products."

Gestalter in Europa

In internationalen Kooperationen arbeitet das PEI an Gesetzen und Leitlinien mit, um die Entwicklung und Zulassung wichtiger neuer Arzneimittel zu ermöglichen und gleichzeitig höchste Sicherheit zu gewährleisten. Auch bei Zulassung und Prüfung agiert das Institut zunehmend international: Immer mehr Arzneimittel werden zentralisiert durch die EU-Kommission für den europäischen Wirtschaftsraum zugelassen. Die Europäische Arzneimittelagentur EMA koordiniert dabei die wissenschaftliche Bewertung. Experten des PEI sind in wichtigen Arbeitsgruppen der EMA und des Europarats vertreten.

this way that very rare adverse reactions can be detected. Doctors are essential for this work: they assess the reported suspected cases with regard to clinical information, check whether measures are required and, if so, they initiate these measures.

Influential in Europe

The PEI contributes, in the context of international collaboration, to draft legislation and guidelines that enable the development and marketing authorisation of important new medicinal products, while at the same time guaranteeing the highest level of safety. In the area of marketing authorisation and testing, the Institute is also increasingly operating on an international level: more and more medicinal products are being authorised by the EU Commission in a centralised procedure for the whole European Economic Area. In this case, the European Medicines Agency EMA coordinates the scientific assessment. PEI experts are represented on important working parties of the EMA and the Council of Europe.

>> www.pei.de/stellenangebote

// FORSCHUNG AM PEI //

RESEARCH AT THE PEI

// LANG GEHÜTETES GEHEIMNIS UM MASERNVIREN GELÜFTET //

LONG-KEPT SECRET ABOUT MEASLES VIRUSES REVEALED

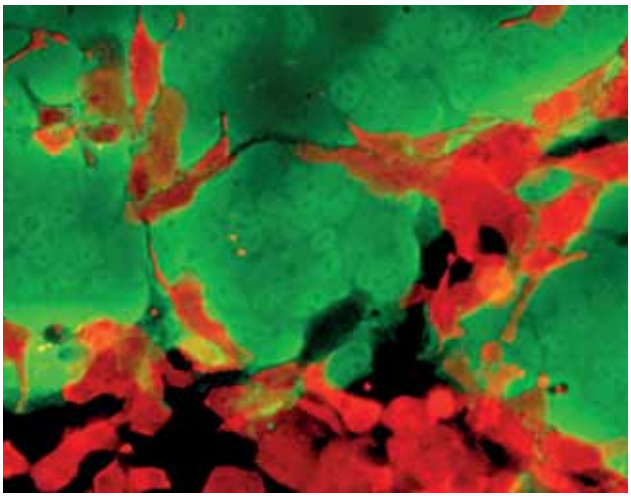
„Eingeschleust in die Atemluft – Masernviren nutzen Eiweiß" titelte im November 2011 die überregionale Tageszeitung Frankfurter Allgemeine Zeitung in ihrem Wissenschaftsteil. Forschungsergebnisse aus dem Paul-Ehrlich-Institut sorgten für ein großes Medienecho in Fach- und Laienpresse.

„Masern – Alles andere als harmlos" hieß es in der Pharmazeutischen Zeitung, „Attacke aus der Luftröhre" nannte es die Süddeutsche. Ähnliche Headlines fanden sich in zahlreichen weiteren Medien im In- und Ausland. Was war passiert? Forscher des PEI hatten im Rahmen einer internationalen Forschungskooperation aufgeklärt, wie Masernviren in Epithelien gelangen, von wo aus sie über die Atemwege ausgeschieden werden und erneut Menschen infizieren können. Eine wichtige Erkenntnis, die nach Veröffentlichung der Studienergebnisse in der Wissenschaftszeitschrift „Nature" sofort Eingang in die aktuellen Meldungen der Deutschen Presse-Agentur dpa und der Medien fand.

Dass die Forschungsergebnisse für so große Aufmerksamkeit sorgten, hat Gründe: Noch immer sterben weltweit um die 120.000 Menschen jährlich an den Folgen der Masern. Das auslösende Masernvirus ist ein hoch ansteckender Erreger. Ungeimpfte erkranken mit einer Wahrscheinlichkeit von mehr als 90 Prozent, wenn sie mit einem Erkrankten Kontakt haben. In Deutschland kommt es immer wieder zu lokalen Masern-

"Smuggled in with the air we breath – measles viruses make use of protein" was the headline in the science section of the German national newspaper the Frankfurter Allgemeine Zeitung in November 2011. Research results from the Paul-Ehrlich-Institut were given extensive media coverage in both the specialist and lay press.

"Measles – anything but harmless" was how the Pharmazeutische Zeitung described it; "Attack from the windpipe" said the Süddeutsche Zeitung. Similar headlines were to be found in numerous other media sources in Germany and abroad. What had happened? As part of an international research collaboration, scientists at the PEI had explained how measles viruses enter epithelial cells, from where they are excreted via the airways and can infect other people. This was an important finding which, after the study results had been published in the scientific journal "Nature", immediately found its way into the latest reports from the dpa *German Press Agency* and the media. It is no surprise that the research results attracted so much attention: around 120,000 people worldwide



Onkolytische Masernviren greifen Tumorzellen an

Oncolytic measles viruses attack tumour cells

ausbrüchen – und das, obwohl die Masern in großen Teilen der Welt dank intensiver Impfkampagnen als ausgerottet gelten. Allein im Jahr 2010 wurden dem Robert Koch-Institut 780 Fälle gemeldet. Masern sind und bleiben damit eine ernstzunehmende Gefahr. Umso verblüffender, dass der Weg des Masernvirus vom Eindringen in den menschlichen Körper bis zum Verlassen des Wirts so lange nicht im Detail bekannt war. Wie das Virus in den Körper und in die lymphatischen Organe gelangt, wo es sich intensiv vermehrt, war bereits vor einigen Jahren entdeckt worden. Wie aber die Erreger schließlich in die Atemwege zurückgelangen, um den Weg nach außen zu nehmen, haben Forscher des PEI um Dr. Michael Mühlebach in der Forschungsgruppe des Präsidenten Onkolytische Masernviren und Impfvektoren in einer multinationalen Kooperation mit Forschungsgruppen aus den USA, Kanada, Singapur und Frankreich aufgeklärt. In umfangreichen Untersuchungen an verschiedenen Zelllinien von Lungen- und Blasentumoren sowie humanen Atemwegsepithelzellen gelang es den Forschern, das Transmembranprotein Nectin-4 als ein Schlüsselprotein für den Weg des Virus aus dem Körper hinaus auszumachen. Nectin-4 wurde als bisher unbekannter Rezeptor des Masernvirus aus humanen Zellen entdeckt.

Diese Erkenntnis könnte auch für die Krebsbehandlung Bedeutung erlangen: Masernviren werden schon heute als onkolytische Viren eingesetzt: Durch die Vermehrung in Tumorzellen induzieren sie deren Zelltod. Bisher ist es jedoch schwierig, die Wirksamkeit für die einzelnen Tumoren oder Patienten vorherzusagen. Ist die Wirksamkeit der Behandlung möglicherweise davon abhängig, wie stark Nectin-4 in Tumorzellen exprimiert wird? Ließe sich hierüber bereits vor Behandlungsbeginn die Wirksamkeit einer Therapie mit onkolytischen Masernviren vorhersagen? Auf die Antworten darf man gespannt sein.

still die from measles every year. The measles virus which causes the disease is a highly contagious pathogen. Non-vaccinated people have a higher than 90 percent probability of contracting the disease if they come into contact with someone with measles. Local outbreaks of measles continue to occur in Germany – even though measles is considered to have been eradicated in large parts of the world thanks to intensive vaccination campaigns. 780 cases were reported to the Robert Koch-Institut in 2010 alone. Measles continues to pose a serious threat. This makes it all the more surprising that the detailed course of the measles virus from entering the human body until leaving the host was unknown for so long.

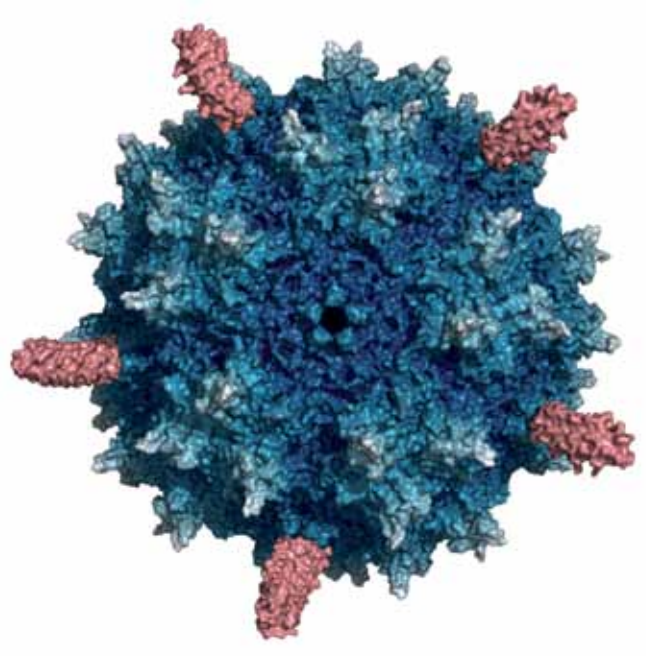
A few years ago, scientists had already discovered how the virus gets into the body and the lymphoid organs, where it replicates intensively. Researchers at the PEI in the President's Research Group Oncolytic Measles Viruses and Vaccine Vectors led by Dr Michael Mühlebach have now, in a multinational collaboration with research groups from the USA, Canada, Singapore and France, found an explanation for how the pathogen ultimately returns to the airways before exiting the body. In extensive studies on different cell lines from lung and bladder tumours and human airway epithelial cells, the researchers were able to identify the transmembrane protein nectin-4 as a key protein in the virus's route out of the body. Nectin-4 was discovered to be a receptor of the measles virus in human cells, which had previously been unknown.

This finding may also be significant for the treatment of cancer. Measles viruses are already being used as oncolytic viruses: they induce tumour cell death by replicating in those cells. Thus far, however, it has been difficult to predict their efficacy for individual tumours or patients. Might the efficacy of treatment correlate with the level of nectin-4 expression in tumour cells? Would this make it possible to predict the efficacy of treatment with oncolytic measles viruses before the start of the treatment? The answers to these questions will be eagerly awaited.

Literatur Literature

Mühlebach MD, Mateo M, Sinn PL, Prüfer S, Uhlig KM, Leonard VHJ, Navaratnarajah CK, Frenzke M, Wong XX, Sawatsky B, Ramachandran S, McCray Jr PB, Cichutek K, von Messling V, Lopez M, Cattaneo R (2011): *Adherens junction protein nectin-4 (PVRL4) is the epithelial receptor for measles virus.* Nature 480:530-533.

>> www.pei.de/pm2011
>> www.pei.de/press-releases



Von Organ- zur Zellspezifität –
die roten Andockstationen auf der Oberfläche
von AAV-Vektoren sorgen für den präzisen Angriff
From organ specificity to cell specificity –
the red docking stations on the surface of
AAV vectors ensure a precisely targeted attack

// EIN NEUES WERKZEUG FÜR DIE GENTHERAPIE // A NEW TOOL FOR GENE THERAPY

Mit der Gentherapie sollen defekte Gene zielgenau und ohne zu schaden ersetzt werden. Eine Möglichkeit ist es, den Gentransfer beispielsweise auf die therapeutisch relevanten Zielzellen zu beschränken.

Intensiv werden Viren als „Vektoren" für die Gentherapie erforscht – wie ein Taxi sollen sie ein intaktes Gen in Zellen transportieren, in denen sein Genprodukt für eine bestimmte Funktion benötigt wird. Im November 2012 wurde mit Glybera das erste Gentherapeutikum durch die Europäische Kommission zugelassen. Es wird zur Behandlung einer seltenen angeborenen Fettstoffwechselkrankheit eingesetzt. Als Gentaxi dienen hier adenoassoziierte virale Vektoren AAV. Diese Vektoren lassen sich in sehr hohen Partikelkonzentrationen erzeugen und sind durch ihre geringe Größe ideal für Anwendungen beim Patienten, da sie sich weiträumig im Gewebe verteilen. Nachteil dieser Vektoren ist jedoch, dass die verschiedenen Serotypen zwar eine Organspezifität, nicht jedoch eine Zellspezifität aufweisen. Bisher war es nicht gelungen, sie so zu verändern, dass ein selektiver Gentransfer in eine gewünschte Zellspezies möglich war. Der Grund dafür liegt in der sehr hohen Integrität der äußeren Struktur dieser unbehüllten Viren, die als Kapsid bezeichnet wird.
Mitarbeiter der Forschungsgruppe Molekulare Biotechnologie und Gentherapie um Prof. Christian Buchholz haben diese Hürde überwunden, indem es ihnen gelang, kleine Andockstrukturen *DARPins designed ankyrin repeat proteins* in das Kapsid eines AAV-Vektors einzubauen, der normalerweise eine hohe Spezifität für Lebergewebe aufweist. Mit diesen Liganden ließen sich jetzt gezielt Krebszellen ansteuern, die den sogenannten HER2/neu-Rezeptor überexprimieren. Dies ist

The goal of gene therapy is to replace defective genes in a targeted fashion – without causing harm. One possibility is to restrict gene delivery to the therapeutically relevant cell type.
Intensive research is being conducted into viruses as "vectors" for gene therapy – like a taxi, their job is to transport an intact gene into cells in which its gene product is required for a particular function. In November 2012 Glybera became the first gene therapy medicinal product to be granted marketing authorisation by the European Commission. It is used for the treatment of a rare hereditary metabolic disease. In this case, adeno-associated virus vectors AAV act as the gene taxis. These vectors can be produced at very high particle concentrations and, thanks to their small size, are ideal for applications in patients because they disperse widely in the tissue. The drawback with these vectors, however, is that the various serotypes display organ specificity, but not cell specificity. Up to this point it had not been possible to modify them in such a way as to enable selective gene transfer to a desired cell type. The reason for this is the high integrity of the outer structure of these non-enveloped viruses, which is called the capsid.
Members of the Molecular Biotechnology and Gene Therapy Research Group led by Prof. Christian Buchholz have overcome this hurdle by successfully inserting small docking stations *DARPins – Designed Ankyrin Repeat Proteins* into

„Der modifizierte AAV-Vektor kann hoch spezifisch und zielgenau relevante Zielzellen ansteuern – und ist vielfältig einsetzbar. So könnten die Viren gezielt Krebszellen angreifen."

"The modified AAV vector can specifically target relevant cells with pinpoint accuracy – and is highly versatile. Viruses could attack cancer cells in a targeted manner."

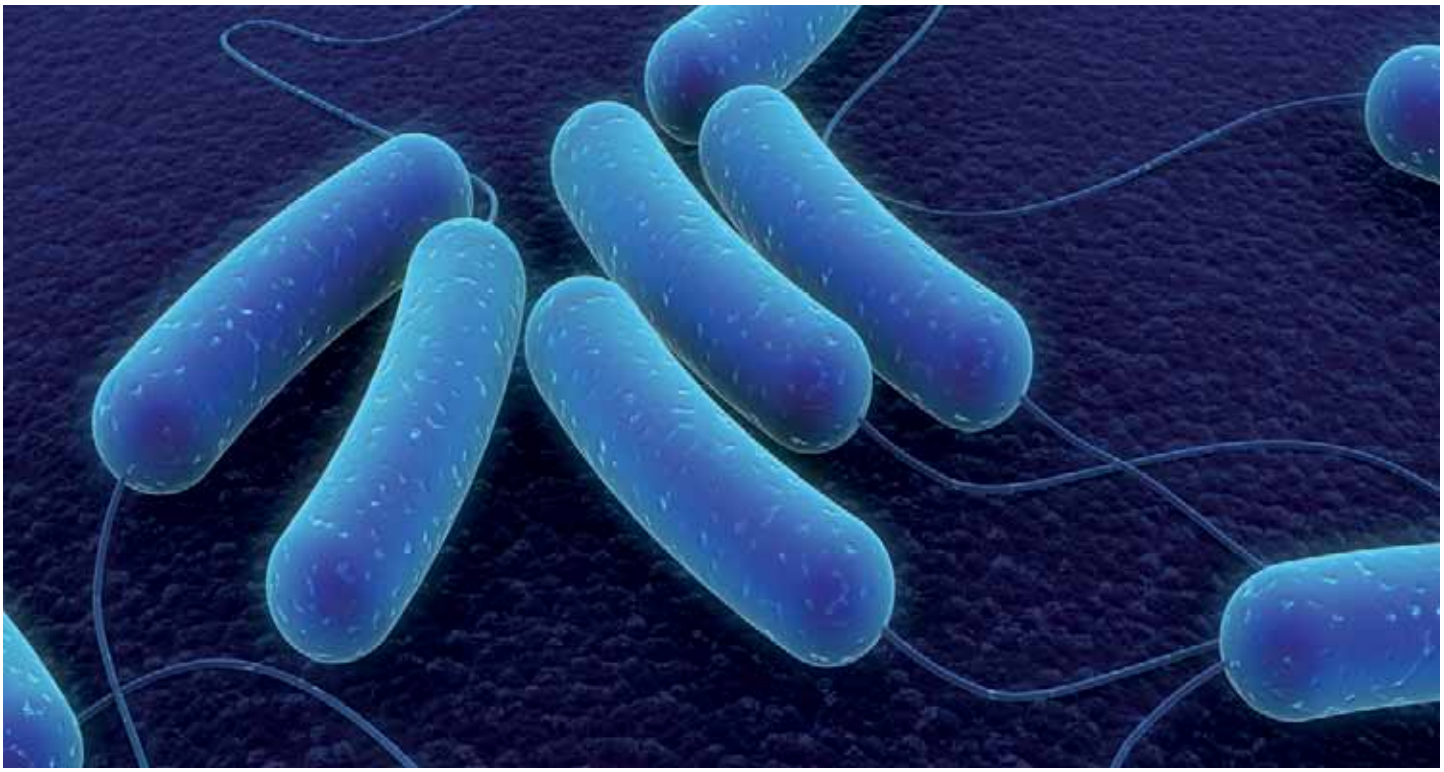
Prof. Dr. Christian J. Buchholz, Leiter der Forschungsgruppe Molekulare Biotechnologie und Gentherapie
Head of the Molecular Biotechnology and Gene Therapy Research Group

für einen Teil der an Brustkrebs erkrankten Frauen der Fall. Die veränderten Vektoren erreichten in Mäusen präzise ihr Ziel und sie übertrugen ein therapeutisches Gen selektiv in die gewünschten Zellen. Das Genprodukt für sich genommen war zunächst nicht toxisch. Durch Gabe des entsprechenden Vorläuferwirkstoffs machten die Forscher daraus jedoch eine tödliche Waffe gegen den Krebs, die die betroffenen Tumorzellen in dem Tiermodell abtötete. Dagegen starben die Mäuse, die mit dem herkömmlichen Vektor ohne Liganden behandelt wurden, aufgrund der hohen Lebertoxizität.
Mit dem modifizierten AAV-Vektor ist es damit Forschern erstmalig gelungen, eine hohe Spezifität und Zielgenauigkeit für nicht behüllte Viren zu konstruieren. Das neue Werkzeug lässt sich zudem vielseitig einsetzen, denn die Liganden sind austauschbar – wie verschiedene Schlüssel zu unterschiedlichen Schlössern passen, können so auch präzise andere Zellen mit ihren spezifischen Rezeptoren angesteuert werden.

the capsid of an AAV vector that normally has a high specificity for liver tissue. These ligands now make it possible to selectively target cancer cells that overexpress the HER2/neu receptor – as is the case in a proportion of women suffering from breast cancer. In mice, the modified vectors achieved their goal in a precise fashion and transferred a therapeutic gene selectively to the desired cells. The gene product, in isolation, was initially non-toxic. By adding the appropriate precursor substance, however, the researchers transformed it into a deadly weapon against cancer that killed off the affected tumour cells in the animal model. On the other hand, the mice that had been treated with the conventional vector without ligands died, on account of the high liver toxicity. With these modified AAV vectors, researchers have thus succeeded for the first time in achieving a high level of specificity and pinpoint accuracy for non-enveloped viruses. This new tool can also be used in many different ways, because the ligands are interchangeable – in the same way that different keys fit different locks, other cells can also be controlled precisely with their specific receptors.

Literatur Literature

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



// BAKTERIENGEISSELN ZUR THERAPIE VON LEBENSMITTELALLERGIEN? //

BACTERIAL FLAGELLA FOR THE TREATMENT OF FOOD ALLERGIES?

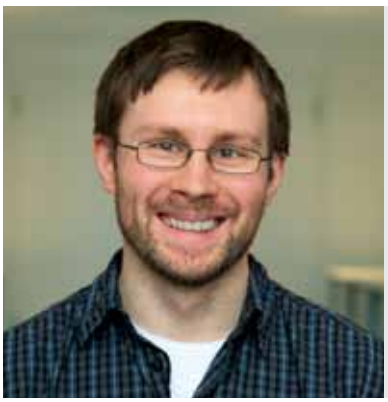
Mit einem Fusionsprotein ist es gelungen, bei Mäusen die Entstehung einer Lebensmittelallergie zu verhindern.

Sie dienen der Fortbewegung frei schwimmender Bakterien – spiralförmige Eiweißfäden auf der Oberfläche der Bakterien, die als Flagellen oder auch Geißeln bezeichnet werden. Ihr Hauptbestandteil ist das Protein Flagellin, das als Fremdprotein immunologische Reaktionen hervorruft. Dr. Stefan Schülke und Kollegen aus der Abteilung Allergologie gingen der Frage nach, ob sich der Einfluss des Flagellins auf das Immunsystem für Therapie und/oder Prophylaxe von Lebensmittelallergien nutzen lässt. Bis heute gibt es keine etablierte Therapie gegen Lebensmittelallergien. Als Modell wählten die Forscher die Allergie gegen Hühnereiweiß *Ovalbumin*.
Die Immunreaktion durch Flagellin A *flaA* wird ausgelöst, indem ein Rezeptor, der unter anderem auf Zellen des angeborenen Immunsystems vorkommt, Toll-like-Rezeptor 5, das Protein erkennt und das Immunsystem aktiviert. Die Hypothese war, dass sich Flagellin nutzen lässt, um Allergien zu behandeln, wenn es sich in unmittelbarer räumlicher Nähe zu dem Allergen befindet. Die Forscher untersuchten daher die Wirkung eines Fusionsproteins aus Flagellin A und Ovalbumin in Zellkulturen dendritischer Zellen von Mäusen. Dendritische Zellen steuern, in welche Richtung sich T-Lymphozyten des Immunsystems entwickeln: ob aus T-Lymphozyten

PEI researchers have succeeded in preventing the development of a food allergy in mice using a fusion protein.
Flagella are helical protein filaments on the surface of the bacteria that enable the locomotion of free-floating bacteria. Their main component is the protein flagellin, which as a foreign protein causes immunological reactions. Dr Stefan Schülke and his colleagues from the Allergology division examined the question of whether the effect of flagellin on the immune system could be used for the treatment and/or prevention of food allergies. To date, there is no established treatment for food allergies. As a model, the researchers chose the allergy to the hen's egg protein ovalbumin.
The immune response caused by flagellin A *flaA* is triggered when a receptor *Toll-like receptor 5*, which is found on cells of the innate immune system, recognises the protein and activates the immune system. The hypothesis was that flagellin could be used to treat allergies if it was in direct spatial proximity to the allergen. The researchers therefore investigated the effect of a fusion protein of flagellin A and ovalbumin in cell cultures of dendritic cells of mice. Dendritic cells control in which direction the T-lymphocytes of the immune system develop, i.e. whether they develop into cells causing aller-

Flagellin aus Geißeln des Bakteriums Listeria monocytogenes zur Erforschung von Lebensmittelallergien

Flagellin from flagella of the Listeria monocytogenes bacterium for research into food allergies



„Am Paul-Ehrlich-Institut bekomme ich die Chance, mich als Nachwuchswissenschaftler in der internationalen Forschung erfolgreich zu etablieren."

"At the Paul-Ehrlich-Institut, as a young scientist, I get the chance to successfully establish myself in international research."

Dr. Stefan Schülke, Fachgebiet Rekombinante Allergentherapeutika

Recombinant Allergen Therapeutics Section

also Zellen werden, die allergische Reaktionen verursachen, oder Zellen, die für die normale schützende Immunantwort verantwortlich sind. Die Wissenschaftler konnten zeigen, dass das Fusionsprotein u. a. die Freisetzung des Botenstoffs Interleukin-10 IL10 induziert. IL10 ist ein körpereigenes Zytokin, das die Aufgabe hat, überschießende Immunantworten zu bremsen. Genau dieses Ausbremsen einer überschießenden Immunantwort ist das Ziel der Behandlung von Allergien.
Im Rahmen einer Kooperation mit Forscher-Nachwuchsgruppen innerhalb des PEI überprüften Schülke und Kollegen die schützende Wirkung ihres Fusionsproteins: Sowohl in der Zellkultur mit T-Zellen aus Mäusen mit Allergien als auch in gentechnisch veränderten T-Zellen, die spezifisch das Hühnereiweiß-Allergen erkennen, verhinderte das Fusionsprotein die Ausschüttung allergiefördernder Botenstoffe. Um eine vorbeugende Wirkung zu testen, injizierten die Wissenschaftler Mäusen das Fusionsprotein – quasi als Impfung. Anschließend wurden die Mäuse gegen Hühnereiweiß sensibilisiert. Die nicht geimpften Tiere entwickelten erwartungsgemäß eine Allergie mit Gewichtsverlust und Durchfall. Die vorbehandelten Tiere dagegen zeigten keine Symptome – sie waren durch die „Impfung" geschützt.

gic reactions or cells which are responsible for the normal protective immune response. The scientists were able to demonstrate that the fusion protein induces the release of the cytokine interleukin-10. IL10 is an endogenous cytokine, the function of which is to inhibit excessive immune responses. It is precisely this inhibition of an excessive immune response that is the goal in the treatment of allergies.
As part of a collaboration with temporary research groups within the PEI, Schülke and his colleagues tested the protective effect of their fusion protein: the fusion protein inhibited the production and release of allergy-promoting cytokines, both in the cell culture with T cells from allergic mice and in genetically modified T cells which specifically recognise the hen's egg protein allergen. To test the preventive effect, the scientists injected mice with the fusion protein – almost like a vaccination. The mice were then sensitised to hen's egg protein. As expected, the unvaccinated animals developed an allergy with weight loss and diarrhoea. The pre-treated animals, on the other hand, showed no symptoms – they were protected by the "vaccination".

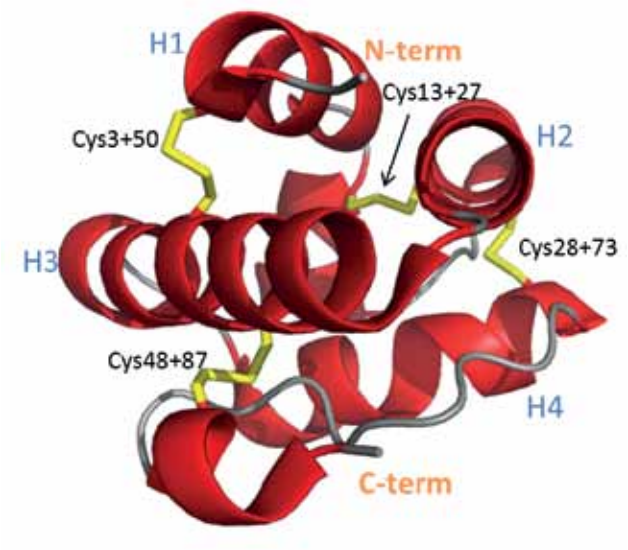
Literatur Literature

Schülke S, Burggraf M, Waibler Z, Wangorsch A, Wolfheimer S, Kalinke U, Vieths S, Toda M, Scheurer S (2011):
A fusion protein of flagellin and ovalbumin suppresses the TH2 response and prevents murine intestinal allergy.
J Allergy Clin Immunol 128: 1340-1348.

>> www.pei.de/pm2011
>> www.pei.de/press-releases

// HOFFNUNG FÜR LEBENSMITTELALLERGIKER //

HOPE FOR FOOD ALLERGY SUFFERERS



Das Allergen im Visier: „Pru p 3" – Hauptallergen des Pfirsichs

The allergen in the researchers' sights: "Pru p 3" – the major peach allergen

Eine spezifische Immuntherapie gegen Lebensmittelallergien – das ist bisher eher Zukunftsmusik. Könnte sich das bald ändern?

Noch immer gibt es keine etablierten Therapien gegen IgE-vermittelte Lebensmittelallergien; das Risiko schwerer Reaktionen bis hin zum anaphylaktischen Schock ist zu hoch. Die Vermeidung der allergenhaltigen Lebensmittel gilt daher als „Therapie" der Wahl. Eine Strategie, das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen bei der Therapie zu minimieren und gleichzeitig möglichst hohe Allergendosen zu verabreichen, ist die Entwicklung hypoallergener Varianten. Diese Varianten sollen weiterhin eine ausgeprägte zelluläre Immunogenität besitzen, um therapeutisch wirksam zu sein, gleichzeitig aber keine schweren allergischen Reaktionen verursachen. Zusammen mit Kollegen aus Salzburg, Wien und Tarragona haben Forscher des Paul-Ehrlich-Instituts einen wichtigen Erfolg erzielt: Mitarbeitern um die Nachwuchsgruppenleiterin Dr. Masako Toda und Prof. Stefan Vieths, Vizepräsident und Abteilungsleiter Allergologie, ist es gelungen, eine hypoallergene Variante des Hauptallergens aus Pfirsich zu erzeugen. Sie wird von IgE-Antikörpern nicht erkannt und besitzt gleichzeitig die Eigenschaft, T-Lymphozyten zu aktivieren. Daher könnte sie ein Kandidat für die Entwicklung einer spezifischen Immuntherapie gegen Pfirsichallergie sein.

Up till now a specific immunotherapy for food allergies has always been considered a distant aim. Is that about to change?

There are still no established therapies for IgE-mediated food allergies, as the risk of severe reactions up to and including anaphylactic shock is too high. Avoiding foods containing the allergen is therefore deemed to be the "therapy" of choice. One strategy for minimising the risk of adverse reactions in therapy, while at the same time administering the highest possible doses of allergen, is the development of hypoallergenic variants. These variants should continue to possess a pronounced cellular immunogenicity, in order to be therapeutically effective, but at the same time should not cause any severe allergic reactions. Together with colleagues from Salzburg, Vienna and Tarragona, researchers at the Paul-Ehrlich-Institut have achieved an important breakthrough: staff members coordinated by the head of the temporary research group, Dr Masako Toda, and Prof. Stefan Vieths, Vice President of the PEI and head of the Allergology division, have succeeded in generating a hypoallergenic variant of the major peach allergen. It is not recognised by IgE antibodies and simultaneously has the property of activating T-lymphocytes. It could therefore be a candidate for the development of a specific immunotherapy against peach allergy.

Literatur Literature

Toda M, Reese G, Gadermaier G, Schulten V, Lauer I, Egger M, Briza P, Randow S, Wolfheimer S, Kigongo V, Del Mar San Miguel Moncin M, Fötisch K, Bohle B, Vieths S, Scheurer S (2011): *Protein unfolding strongly modulates the allergenicity and immunogenicity of Pru p 3, the major peach allergen.* J Allergy Clin Immunol 128: 1022-1030.e7.

>> www.pei.de/pm2011
>> www.pei.de/press-releases

// INTERFERON-HEMMSTOFF ENTDECKT //

INTERFERON INHIBITOR DISCOVERED

Typ-I-Interferone wie Interferon-alpha gehören zum angeborenen Immunsystem des Menschen – ohne sie sind Menschen nicht lebensfähig. Aber es gibt auch eine Schattenseite dieser wichtigen Botenstoffe.

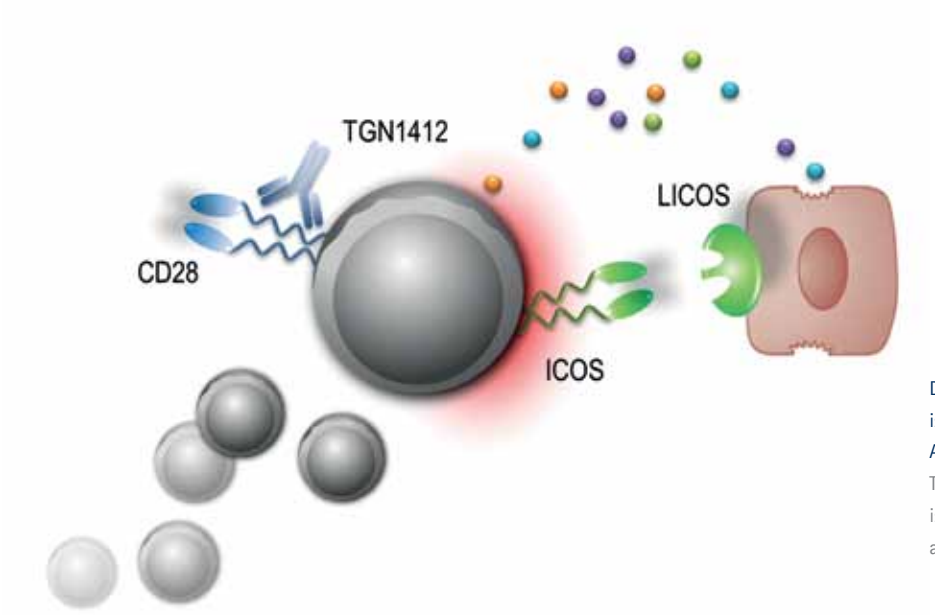
Ständig erhöhte Spiegel von Interferon-alpha verursachen beispielsweise chronische Entzündungsreaktionen, die zu Autoimmunerkrankungen führen können. Bislang steht kein Wirkstoff zur Verfügung, mit dem es gelingt, diese Interferonwirkung gezielt zu hemmen. Hier konnten Immunologen des Paul-Ehrlich-Instituts PEI um PD Dr. Zoe Waibler, Leiterin der Nachwuchsgruppe Neue Vakzinierungsstrategien und frühe Immunantworten, erste Erfolge verbuchen. In Kooperation mit Forschern der ETH Zürich ist es ihnen gelungen, durch Kombination computerbasierter molekularer Designverfahren mit optimierten In-vitro-Assays einen Hemmstoff der Interferon-alpha-Ausschüttung zu identifizieren. Die ETH-Forscher musterten zunächst virtuell mehr als 500.000 Substanzen auf ihre potenzielle Bindungsfähigkeit an einen Bereich des Interferons, der für die Wechselwirkung mit dem Interferonrezeptor wichtig ist. Die sechs vielversprechendsten Kandidaten wurden ausgewählt und von Waibler und ihren Mitarbeitern in Zellkulturassays eingesetzt: Zu dendritischen Zellen aus dem Knochenmark – Hauptproduzenten von Interferon-alpha – gaben sie modifizierte Vacciniaviren und prüften, ob es zu einer Interferon-alpha-Antwort kommt. Die PEI-Forscher hatten bereits im Vorfeld nachgewiesen, dass die Zugabe des Virus – sofern kein wirksamer Hemmstoff vorhanden ist – zu einer ausgeprägten Interferon-alpha-Antwort führt. Unter den sechs Kandidaten war direkt ein Volltreffer: „Eine dieser niedermolekularen chemischen Verbindungen hemmte die Interferonbildung sehr wirkungsvoll. Wir waren selbst überrascht von der unglaublich guten Ausbeute aus der Verbindung unserer beider Methoden“, berichtet Waibler. In weiteren Experimenten wiesen die PEI-Forscher nach, dass durch die neue Substanz die Interferon-alpha-Ausschüttung als Antwort auch auf weitere Gefahrensignale hin gehemmt wurde, wie beispielsweise andere Viren oder Doppelstrang-DNA. Der innovative Forschungsansatz kann nun auf der Suche nach einem Interferon-alpha-Hemmstoff zur Behandlung chronischer Entzündungskrankheiten helfen. Darüber hinaus könnte er für die schnelle Identifikation von Hemmstoffen wichtiger Protein-Protein-Interaktionen Bedeutung erlangen.

Type I interferons such as interferon alpha form part of the innate human immune system – human beings cannot survive without them. But there is also a downside to these important messenger substances.
Persistently elevated levels of interferon alpha may cause chronic inflammation which can lead to autoimmune disorders. To date, no active substance is available that can inhibit this interferon effect in a targeted manner. Immunologists in the PEI Novel Vaccination Strategies and Early Immune Responses Temporary Research Group led by Dr Zoe Waibler have been able to claim the first successes in this area. In collaboration with researchers at ETH Zurich, they have succeeded in identifying an inhibitor of the release of interferon alpha, by means of a combination of computer-based molecular design methods and optimised in vitro assays. Initially, the ETH researchers virtually screened more than 500,000 substances for their potential ability to bind to an area of the interferon that is important for interaction with the interferon receptor. The six most promising candidates were selected and used by Dr Waibler and her colleagues in cell culture assays: they added modified vaccinia viruses to plasmacytoid dendritic cells derived from bone marrow – the main producers of interferon alpha – and examined whether there was an interferon alpha response. The PEI researchers had already demonstrated that addition of the virus leads – if no effective inhibitor is present – to a pronounced interferon alpha response. Among the six candidates, one was a direct hit: “One of these low molecular chemical compounds inhibited the release of interferon alpha in a very effective manner. We ourselves were surprised by the incredibly good results obtained from the combination of our two methods,” says Waibler. In other experiments, the PEI researchers proved that the new substance inhibited interferon alpha release in response to other danger signals, such as other viruses or double-stranded DNA. This innovative research approach can now help in the search for an interferon alpha inhibitor for the treatment of chronic inflammatory diseases. Moreover, it could be significant for the rapid identification of inhibitors of important protein-protein interactions.

Literatur Literature

Geppert T, Bauer S, Hiss JA, Conrad E, Reutlinger M, Schneider P, Weisel M, Pfeiffer B, Altmann KH, Waibler Z, Schneider G: *Immune-suppressing small molecule discovered by structure-based virtual screening for protein-protein interaction inhibitors.* Angew Chem Int Ed Engl. 2012 Jan 2;51(1):258-261

>> www.pei.de/pm2011 >> www.pei.de/press-releases



Die Interaktion zwischen ICOS und LICOS ist an der TGN1412-vermittelten T-Zell-Aktivierung beteiligt

The interaction between ICOS and LICOS is involved in TGN1412-mediated T cell activation

// DER SUPERAGONIST TGN1412 – WICHTIGER KOSTIMULATOR IDENTIFIZIERT //

THE SUPERAGONIST TGN1412 – IMPORTANT CO-STIMULATOR IDENTIFIED

Im März 2006 wurde sechs gesunden Probanden in einer First-in-Man-Studie im Vereinigten Königreich der humanisierte monoklonale Antikörper TGN1412 verabreicht. Der CD28-Superagonist befand sich in der klinischen Entwicklung unter anderem zur Behandlung der rheumatoiden Arthritis.

Bei allen Probanden kam es bereits kurz nach der Gabe von TGN1412 zu einer massiven Freisetzung von immunologischen Botenstoffen *Zytokinsturm*. Diese schwere Entgleisung des Immunsystems machte eine intensivmedizinische Betreuung der Studienteilnehmer erforderlich und führte zu Gesundheitsschäden.

Die normale Aktivierung der T-Zelle erfolgt über die spezifische Antigenbindung an ihren Rezeptor plus weiterer kostimulatorischer Signale. Sind superagonistische Antikörper im Spiel, geschieht die T-Zell-Aktivierung unabhängig von T-Zell-Rezeptor oder Antigen. Die schnelle Immunreaktion der Studienteilnehmer nach TGN1412-Gabe ließ Immunologen um die Nachwuchsgruppenleiterin PD Dr. Zoe Waibler vom Paul-Ehrlich-Institut PEI vermuten, dass entweder Blut- oder Endothelzellen an den beobachteten Effekten beteiligt sind. Mit ihnen kommt der Antikörper bei intravenöser Gabe zuerst in Kontakt. Die Forscher konnten mit Experimenten an humanen Nabelschnurendothelzellen zeigen, dass sich periphere T-Zellen durch TGN1412 allein nicht stimulieren lassen, wohl aber in Anwesenheit der Endothelzellen. Aber welcher Bestandteil der Endothelzellen war für den beobachteten Effekt verantwortlich? Die PEI-Forscher untersuchten eine ganze Reihe kostimulatorischer Moleküle und machten schließlich die

In March 2006, the humanised monoclonal antibody TGN1412 was administered to six healthy volunteers in a first-in-man study in the United Kingdom. The CD28-specific superagonist was in clinical development for the treatment of, among other things, rheumatoid arthritis.

Shortly after the administration of TGN1412, a massive release of immunological mediators *cytokine storm* occurred in all the volunteers treated with the antibody. This serious over-stimulation of the immune system required the volunteers to be hospitalised for intensive medical care and resulted in damage to their health.

Normal activation of the T cell takes place by means of specific antigen binding to its receptor, plus additional co-stimulatory signals. If superagonistic antibodies are involved, T cell activation is independent of the T cell receptor or antigen. The rapid immune response of the volunteers after the administration of TGN1412 caused immunologists in the PEI Temporary Research Group led by Dr Zoe Waibler to suspect that either blood or endothelial cells were involved in the observed effects. The antibody first comes into contact with these cell types when administered intravenously. By means of experiments on human umbilical vein endothelial cells, the researchers were able to show that peripheral T cells are

„Unsere Forschung mit TGN1412 wird zukünftig dazu beitragen, dass eventuelle Risiken im Vorfeld klinischer Studien noch besser abschätzbar sind."

"Our research with TGN1412 will help ensure that in future any risks can be estimated even more accurately in advance of criminal trials."

PD Dr. Zoe Waibler, Nachwuchsgruppenleiterin Neue Vakzinierungsstrategien und frühe Immunantworten
Head of Junior Research Group Novel Vaccination Strategies and Early Immune Responses

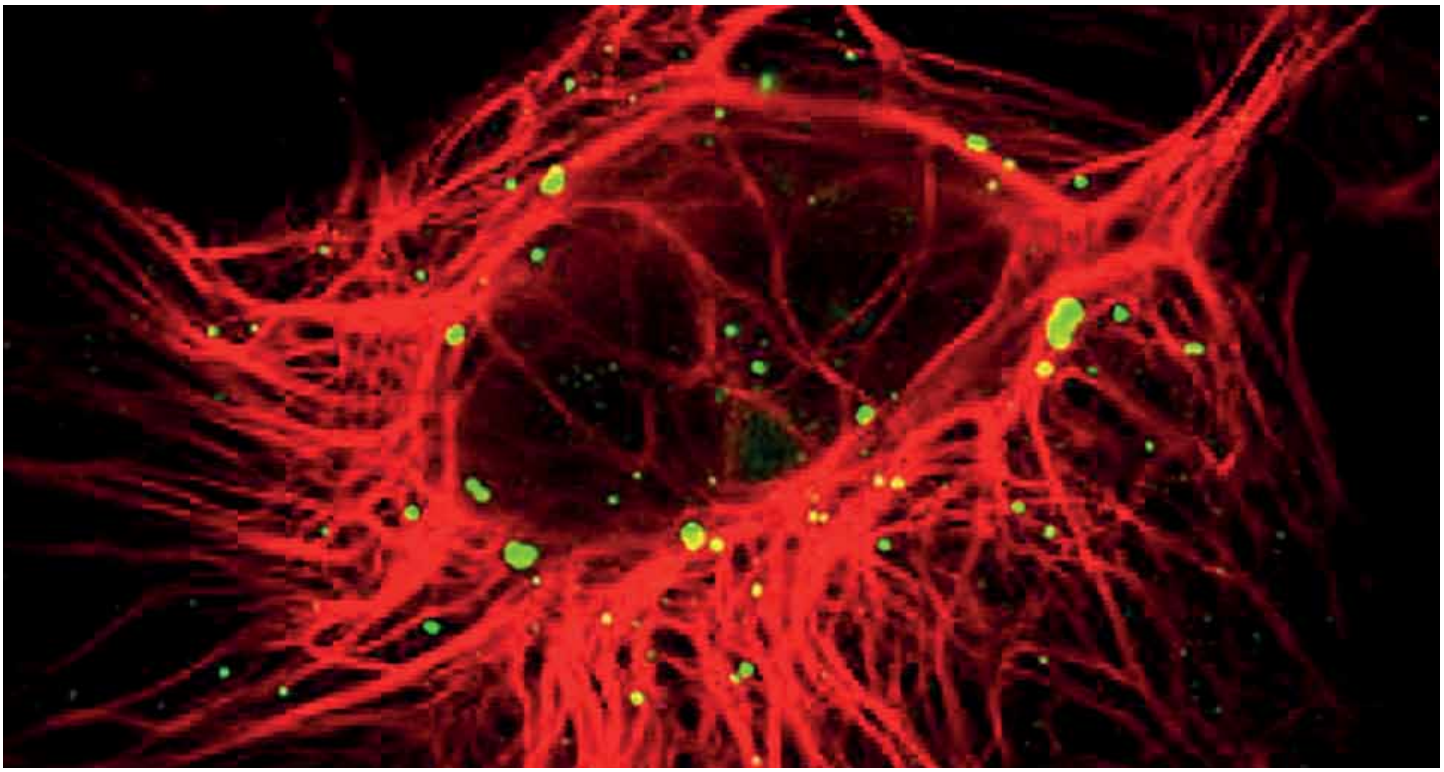
Interaktion zwischen dem induzierbaren Kostimulator ICOS auf der T-Zelle und seinem Liganden LICOS auf der Endothelzelle als Signal aus – erst so kam es zur T-Zell-Aktivierung. Die antigenunabhängige Antwort bedeutet, dass – anders als bei der physiologischen Antwort – durch diesen Superagonisten nicht ein T-Zell-Klon mit einem jeweils spezifischem T-Zell-Rezeptor aktiviert wird, sondern viele verschiedene. „Eine polyklonale antigenunabhängige T-Zell-Aktivierung zeigt zum einen das enorme Potenzial, zum anderen aber auch die Risiken solcher Antikörper", erläutert Waibler.
Die Befunde tragen zu einem besseren Verständnis der immunologischen Prozesse bei – eine wichtige Voraussetzung, um noch besser als bisher im Vorfeld klinischer Prüfungen die immunologische Reaktion solcher Superagonisten abschätzen zu können.

not stimulated by TGN1412 alone, but that this stimulation requires the presence of endothelial cells.
But what component of the endothelial cells was responsible for the observed effect? The PEI researchers examined a whole range of co-stimulatory molecules, and ultimately identified the interaction between the inducible co-stimulator ICOS on the T cell and its ligand LICOS on the endothelial cell as the signal without which T cell activation could not take place. This antigen-independent response means that – in contrast to the physiological response – this superagonist does not activate just one T cell clone with a specific T cell receptor, but many different ones. "A polyclonal antigen-independent T cell activation illustrates both the enormous potential and the risks of these antibodies," explains Waibler.
These findings have contributed to a better understanding of the immunological processes – a key requirement for being able to estimate even more accurately than before, in advance of clinical trials, the immunological reactions that might be caused by such superagonists.

Literatur Literature

Weißmüller S, Semmler LY, Kalinke U, Christans S, Müller-Berghaus J, Waibler Z (2012):
ICOS-LICOS interaction is critically involved in TGN1412-mediated T cell activation.
Blood. 119(26):6268-6277.

>> www.pei.de/pm2012
>> www.pei.de/press-releases



// SPRINGENDE GENETISCHE ELEMENTE RÜHREN IM GENOM //

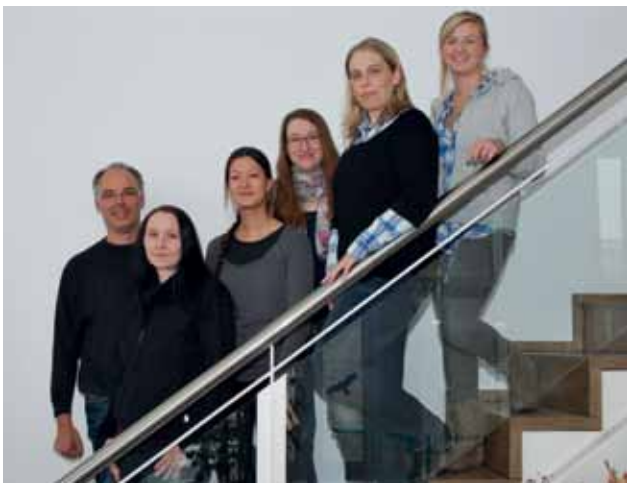
ENDOGENOUS JUMPING GENETIC ELEMENTS ARE MOBILISED IN THE HUMAN GENOME

Copy & paste – die meisten denken dabei sofort an Computeranwendungen. Doch auch in der Natur findet diese Methode bereits seit Millionen von Jahren Anwendung.

Eine Gruppe von Elementen, sogenannte „Retrotransposons“, duplizieren und verteilen sich über einen Copy & paste-Mechanismus auf ganz unterschiedliche Stellen im menschlichen Genom. Diese „Parasiten des Genoms“ haben nur das Ziel, sich selbst zu vermehren. Ein Prinzip, das evolutionär betrachtet durchaus sinnvoll ist: Über springende Gene wird die genetische Vielfalt von Lebewesen vorangetrieben, bei der immer wieder zufällig auch evolutionär vorteilhafte Varianten entstehen. Diese Elemente und die DNA-Sprünge sind keine seltenen Ereignisse: 42 Prozent unseres Genoms bestehen aus solchen Elementen, die LINE-1, Alu und SVA Retrotransposons einschließen. Für das Individuum können sie allerdings auch sehr schädlich sein, weil diese Prozesse zu genetischen oder auch Krebserkrankungen führen können. Bis Ende 2012 konnten bereits 220 Erkrankungsfälle eindeutig auf die Mobilisierung humaner Retrotransposons zurückgeführt werden.
Forscher um Prof. Gerald Schumann, Abteilung Medizinische Biotechnologie, haben den Copy & paste-Mechanismus der sogenannten SVA-Elemente *SINE-VNTR-Alus* aufgeklärt,

Copy & paste – a term that most people would immediately associate with computer applications, but in fact this method has been used in nature for millions of years.
A group of elements called “retrotransposons” use a copy & paste mechanism to duplicate themselves and spread to completely different locations in the human genome. The sole goal of these “parasites of the genome” is to reproduce themselves. A principle that, from an evolutionary point of view, makes perfect sense: jumping genes promote the genetic diversity of organisms, thus giving rise by chance to evolutionarily advantageous variants. These transposable elements and their jumps are hardly rare occurrences: 42 percent of our genome consists of such elements comprising LINE-1, Alu and SVA retrotransposons. For the individual, however, they can be very harmful, because these processes can lead to genetic disorders or cancers. By the end of 2012, it had been possible to attribute 220 cases of disease unambiguously to the mobilisation of human retrotransposons
Researchers led by Prof. Gerald Schumann of the Medical Biotechnology Division have shed more light on the copy &

LINE-1-Proteine (grün) interagieren mit dem Zytoskelett (rot) einer humanen Tumorzelle.
LINE-1 protein (green) interact with the cytoskeleton (red) of a human tumour cell.



Arbeitsgruppe Humane Transposons: **Prof. Dr. Gerald Schumann** und sein Team
Human Transposons Study Group: **Prof. Dr Gerald Schumann** and his Team

der für deren Ausbreitung im menschlichen Genom verantwortlich ist. Ähnlich wie sich Viren für ihre Vermehrung der Proteinmaschinerie der Wirtszelle bedienen, so brauchen auch SVA-Elemente fremde Hilfe: Sie nutzen die Proteinmaschinerie einer anderen Gruppe von Retrotransposons, nämlich die der LINE-1-Elemente. Dies zeigten die Forscher, indem sie SVA-Elemente aus einer menschlichen Zelle entnahmen und in diese einen zusätzlichen Genabschnitt einbauten, der eine Resistenz gegenüber dem Antibiotikum Neomycin vermittelt. Dieser Genabschnitt war jedoch so modifiziert, dass er zunächst durch ein bestimmtes Enzym der LINE-1-Proteinmaschinerie in eine Form überführt werden musste, die von der Wirtszelle abgelesen werden konnte. Der Nachweis der Antibiotikaresistenz war gleichzeitig der Beweis dieser „Leiharbeit“.
Diese wichtige Erkenntnis lässt es möglich erscheinen, mit einer Klappe gleich zwei Fliegen zu schlagen: „Wir wissen seit Kurzem, dass diese mutagenen mobilen Elemente auch in menschlichen Stammzellen aktiv sind. Gelingt es, die LINE-1-Proteinmaschinerie gezielt zu blockieren, könnten vielleicht mit einem Schlag alle Gruppen springender Gene ruhiggestellt und so ihr mutagenes Potenzial beseitigt werden“, beschreibt Schumann die Bedeutung dieser Forschungsergebnisse. Dies könnte für die Risikoabschätzung einiger Stammzelltherapien Bedeutung haben.

paste mechanism of the SVA *SINE-VNTR-Alu* elements that enables them to spread in the human genome. In a similar manner to the way in which viruses use the protein machinery of the host cell to reproduce, SVA elements also need outside help: they use the protein machinery of another group of retrotransposons, namely that of the LINE-1 elements. The researchers demonstrated this by removing SVA elements from a human cell and inserting an additional gene segment into it that confers resistance to the antibiotic neomycin. This gene segment had, however, been modified in such a way that it required a specific enzyme of the LINE-1 protein machinery to be converted into a form that could be read by the host cell. The detection of antibiotic resistance therefore provided evidence of this “subcontracted work” performed by LINE-1 proteins.
This important finding suggests that it might be possible to kill two birds with one stone: “We have recently learned that these mutagenic mobile elements are also active in human pluripotent stem cells. If the LINE-1 protein machinery could be blocked in a targeted fashion, it might be possible to immobilise all groups of jumping genes at a single stroke and thus eliminate their mutagenic potential,” says Schumann, describing the significance of these research findings. This could be of importance for the risk assessment of certain stem cell therapies.

Literatur Literature

Raiz J, Damert A, Chira S, Held U, Klawitter S, Hamdorf M, Löwer J, Strätling WH, Löwer R, Schumann GG (2012):
The non-autonomous retrotransposon SVA is trans-mobilized by the human LINE-1 protein machinery.
Nucleic Acids Res. 40: 1666-1683.

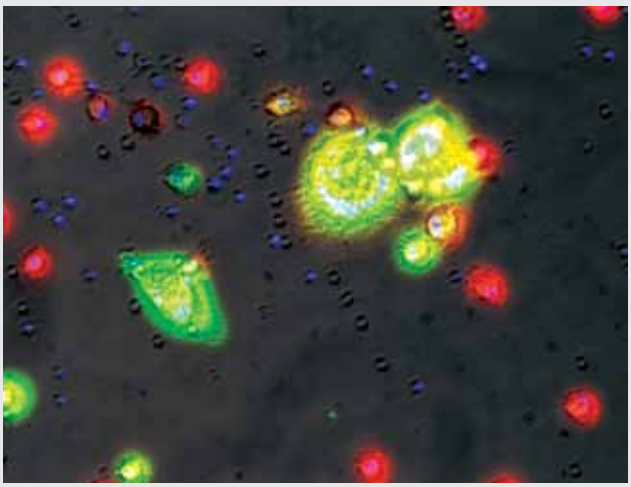
>> www.pei.de/pm2011

// WIE HIV AUF DEM FRÜHRADAR AUFTAUCHT //

HOW HIV SHOWS UP ON THE EARLY WARNING SYSTEM

PEI-Forschern ist es gelungen, einen Tarnmechanismus des HI-Virus zu identifizieren. Dies könnte auch für die Entwicklung wirksamer Impfstoffe wichtig werden.

Während sich in einem Teil der Immunzellen des Menschen das gefürchtete HI-Virus rasant vermehren kann, bleiben andere Zellen des Immunsystems unbehelligt. So werden aktivierte T-Lymphozyten hoch effizient infiziert. Bestimmte andere Blutzellen wie dendritische Zellen, Monozyten und zum Teil Makrophagen, die ebenfalls der Immunabwehr dienen, besitzen dagegen einen natürlichen Schutz gegen HIV-1. Wie dieser Schutz bei Monozyten funktioniert, konnten Forscher um Dr. Egbert Flory, Leiter des Fachgebiets Tissue Engineering und Somatische Zelltherapeutika in der Abteilung Medizinische Biotechnologie, und Forschungsgruppenleiterin Dr. Renate König nachweisen. Sie identifizierten eine Schutzfunktion für Monozyten durch das zelluläre Protein SAMHD1 SAM domain and HD domain containing protein 1. Diese „Schutzfunktion" von SAMHD1 lässt sich in den nicht infizierbaren Zellen jedoch ausschalten: Wird das Virale Protein X Vpx eingebracht, führt dies zum Abbau von SAMDH1. Dadurch werden bis dahin HIV-1-resistente Zellen infizierbar. Darüber hinaus konnten die Forscher zeigen, dass SAMDH1-defiziente Monozyten eine enorme Replikation und Vermehrung von HIV-1 erlauben, wodurch es zu einer ersten frühen Antwort der Immunzellen auf das Virus kommt. Die Aufklärung der frühen Tarnung des Virus bietet möglicherweise Ansätze für eine bessere Impfantwort – eine Reihe potenzieller Impfstoffkandidaten waren an der mangelhaften Impfreaktion gescheitert.



Mit HIV-1 infizierte (gelb-grün) und nicht infizierte Monozyten (rot)
Monocytes infected with HIV-1 (yellow-green) and non-infected monocytes (red)

PEI researchers have succeeded in identifying one of the camouflage mechanisms of HIV. This could also be significant for the development of effective vaccines. While the dreaded human immunodeficiency virus can replicate extremely rapidly in some human immune cells, other cells of the immune system remain unaffected. For instance, activated T-lymphocytes are infected in a highly efficient manner. Certain other blood cells, however, such as dendritic cells, monocytes and some macrophages, which are also part of the immune defence system, have a natural protection against HIV-1. Researchers under the supervision of Dr Egbert Flory, head of the Tissue Engineering and Somatic Cell Therapeutics section in the Medical Biotechnology division, and research group leader, Dr Renate König, were able to demonstrate how this protection works in monocytes. They identified a protective function for monocytes performed by the cellular protein SAMHD1 *SAM domain and HD domain containing protein 1*. This "protective function" of SAMHD1 can, however, be turned off in the non-infectable cells: if the viral protein X Vpx is inserted, this leads to the disintegration of SAMDH1. As a result, the previously HIV-1 resistant cells become infectable. Moreover, the researchers were able to show that SAMDH1-deficient monocytes permit massive replication and proliferation of HIV-1, resulting in a first early response of the immune cells to the virus. Understanding the early camouflage mechanism of the virus may help identify approaches for ensuring a better vaccination response – a number of potential vaccine candidates have previously failed on account of the lack of reaction to vaccination.

Literatur Literature

Berger A, Sommer AFR, Zwarg J, Hamdorf M, Welzel K, Esly N, Panitz S, Reuter A, Ramos I, Jatiani A, Mulder LCF, Fernandez-Sesma A, Rutsch F, Simon V, König R, Flory E (2011): *SAMHD1-deficient CD14+ cells from individuals with Aicardi-Goutières syndrome are highly susceptible to HIV-1 infection.* PLoS Pathog. 7:e1002425.

>> www.pei.de/pm2011
>> www.pei.de/press-releases

// MÜTTERLICHE ANTIKÖRPER BEHINDERN IMPFSCHUTZ BEI JUNGEN KATZEN //

MATERNAL ANTIBODIES INTERFERE WITH VACCINATION IN YOUNG CATS

Studie des Paul-Ehrlich-Instituts zur Wirksamkeit der Katzenseuche-Impfung und mögliche Konsequenzen für die Impfstrategie.

Katzenseuche *Feline Panleukopenie* ist eine virusbedingte Katzenkrankheit, die tödlich verlaufen kann. Deshalb sollen Kätzchen routinemäßig dagegen geimpft werden. Dr. Klaus Cußler, Referatsleiter Sicherheit veterinärmedizinische Mittel, Tierschutz, regte nach wiederholten Berichten über Impfdurchbrüche eine Feldstudie an, um die Wirksamkeit der Impfung gemäß den aktuellen Impfempfehlungen zu prüfen. Leiterin der Studie war Verena Jakel, Abteilung Veterinärmedizin des PEI.

Für die Studie wurden 64 Kätzchen aus 16 Würfen jeweils im Alter von acht, zwölf und 16 Wochen mit drei marktüblichen Impfstoffen gegen Katzenseuche geimpft. Vor jeder Impfung und abschließend nach 20 Wochen wurde Blut entnommen und auf Antikörper gegen das Feline Panleukopenievirus untersucht. Tatsächlich entwickelte gut ein Drittel der Tiere keinen belegbaren Immunschutz. Bei den meisten Kätzchen wurden jedoch Antikörper der Mutter nachgewiesen, eine Erklärung für den mangelnden Immunschutz nach der Impfung: Die mütterlichen Antikörper MAK neutralisieren das Impfantigen und verhindern damit eine aktive Immunisierung.

Besitzer von jungen Katzen sollten daher mit ihrem Tierarzt frühzeitig die passende Impfstrategie besprechen. Entscheidend für den besten Impfzeitpunkt ist neben den Lebensumständen auch die Impfhistorie des Muttertieres. Deren Antikörpertiter gibt einen guten Hinweis auf den frühesten Impfzeitpunkt der Kätzchen. Je höher dieser Titer, desto später sollte der Nachwuchs erstmalig geimpft werden, idealerweise erst, wenn keine MAK mehr nachweisbar oder zu erwarten sind. Allerdings sollten Kätzchen, bei denen die Haltungsbedingungen eine Infektion begünstigen, früher und häufiger geimpft werden als Tiere mit geringem Infektionsrisiko. Bei Kätzchen, bei denen nicht bekannt ist, ob sie MAK besitzen oder nicht, sollte eine erste Impfung unmittelbar erfolgen. Anhand einer doppelten Serumprobe kann der Erfolg dieser Impfung und somit die Notwendigkeit und der Zeitpunkt von Wiederholungsimpfungen festgestellt werden.

Study by the PEI on the efficacy of feline panleukopaenia vaccination has possible consequences for the vaccination strategy.

Feline panleukopaenia is a viral disease of cats which can be fatal, which is why kittens should be routinely vaccinated against it. After repeated reports of vaccine failures, Dr Klaus Cussler, Head of the Pharmacovigilance of Veterinary Immunological Products and Animal Welfare unit, suggested a field study to test the efficacy of vaccination in accordance with the current vaccination recommendations. The study was directed by Verena Jakel, of the PEI's Veterinary Medicine division.

For the study, 64 kittens from 16 litters were vaccinated at the age of 8, 12 and 16 weeks with three commercially available vaccines against feline panleukopaenia. Before each vaccination and finally after 20 weeks, blood samples were taken and tested for antibodies to the feline panleukopaenia virus. In fact, one third of the animals developed no demonstrable immune protection. In most of the kittens, however, the mother's antibodies were detected, which might explain the lack of immune protection after vaccination: the maternal antibodies MAB neutralise the vaccine antigen, thus preventing an active immunisation.

Owners of young cats should discuss the appropriate vaccination strategy with their vet at an early stage. Crucial factors in determining the appropriate time for vaccination are the mother's vaccination history and the conditions in which the kittens are raised. The mother's antibody titre gives a good indication of the earliest time of vaccination for the kittens. The higher the titre, the later the point at which the kittens should be vaccinated for the first time, ideally only when no more MAB can be detected or are to be expected. Kittens, however, that are kept in conditions that increase the probability of infection should be vaccinated earlier and more frequently than animals with a low risk of infection. If it is unknown whether or not the kittens have MAB, an initial vaccination should be carried out immediately. By means of a double serum sample, it is possible to determine the success of this vaccination and thus the need for and timing of booster vaccinations.

Literatur Literature

Jakel V, Cußler K, Hanschmann KM, Truyen U, König M, Kamphuis E, Duchow K (2012): *Vaccination against Feline Panleukopenia: Implication from a field study in kittens.* BMC Veterinary Research 8: 62.

>> www.pei.de/press-releases >> www.pei.de/pm2012

// BLUTSICHERHEIT WELTWEIT: PUBLIKATIONS-PREIS FÜR REGULATORISCHE FORSCHUNG //

BLOOD SAFETY WORLDWIDE: PUBLICATION PRIZE FOR REGULATORY RESEARCH

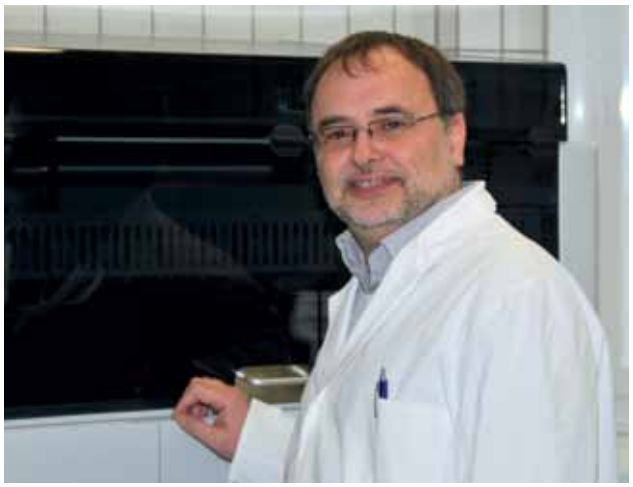
Eine Publikation zur diagnostischen Wirksamkeit von Hepatitis-B-Tests für Entwicklungsländer wurde mit dem Vox Sanguinis Best Paper Prize 2010 ausgezeichnet.

Ziel des Forschungsprojektes war es, geeignete hochqualitative Tests für den Nachweis des Oberflächenantigens HBsAg der Hepatitis-B-Viren zu identifizieren, um weltweit eine Verunreinigung von Blutprodukten mit dem Virus möglichst sicher zu verhindern. Hepatitis B gehört mit 350 Millionen chronisch Erkrankter weltweit zu den häufigsten Infektionskrankheiten, das heißt, fünf bis sieben Prozent der Weltbevölkerung sind betroffen. Die Untersuchungen wurden mit weltweit gesammelten Blutproben und geographisch unterschiedlich verteilten HBsAg-Subtypen durchgeführt, um die diagnostische Wirksamkeit der Tests vor allem für Entwicklungsländer zu untersuchen. Die Publikation von Dr. Heinrich Scheiblauer und Dr. Sigrid Nick aus dem Paul-Ehrlich-Institut und ihren Mitautoren ist das Ergebnis einer engen Kooperation mit dem ICBS *International Consortium for Blood Safety*. Außerdem waren Wissenschaftler des *New York Blood Center* und von der Gesellschaft zur Förderung der Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien *Instand e.V.* beteiligt.
Die Untersuchungen ergaben, dass die diagnostische Wirksamkeit verschiedener HBsAg-Tests in der Welt beträchtliche Unterschiede aufweist. Daher ist eine sorgfältige Auswahl erforderlich, um jeweils geeignete HBsAg-Tests für die Testung von Blutspenden zu erhalten. HBsAg-Subtypen, die vor allem in Entwicklungsländern vorkommen, können die diagnostische Wirksamkeit beeinflussen.
Der *Vox Sanguinis Best Paper Prize* wird von der international führenden Fachgesellschaft für Hämatologie, der *International Society for Blood Transfusion* ISBT, verliehen. Dieser Preis zeigt, dass die Expertise, die das PEI sowohl aus seiner regulatorischen Arbeit als auch im Bereich der Forschung einbringen kann, zu wichtigen Erkenntnissen für die Sicherheit und Wirksamkeit von Arzneimitteln aus Blut beitragen.

Literatur Literature

Scheiblauer H, El-Nageh M, Diaz S, Nick S, Zeichhardt H, Grunert H-P, Prince A (2012): *Performance evaluation of 70 hepatitis B virus (HBV) surface antigen (HBsAg) assays from around the world by a geographically diverse panel with an array of HBV genotypes and HBsAg subtypes.* Vox Sang. 98: 403-414.

>> www.pei.de/pm2011 >> www.pei.de/press-releases



Dr. Heinrich Scheiblauer, in-vitro-Diagnostika – PEI IVD

A publication on the diagnostic efficacy of hepatitis B tests for developing countries was awarded the 2010 Vox Sanguinis Best Paper Prize.
The aim of the research project was to identify suitable high-quality tests for detecting the HBsAg surface antigen of the hepatitis B virus, in order to prevent worldwide contamination of blood products with this virus in the safest possible manner. With 350 million chronic carriers, hepatitis B is one of the world's most common infectious diseases; in other words, five to seven percent of the world's population is affected by it. The studies were carried out using blood samples collected worldwide and HBsAg subtypes with a different geographical distribution, in order to investigate the efficacy of the diagnostic tests especially for developing countries. The publication by Dr Heinrich Scheiblauer and Dr Sigrid Nick from the Paul-Ehrlich-Institut and their co-authors was the result of close cooperation with the *International Consortium for Blood Safety* ICBS. Scientists from the *New York Blood Center and Instand e.V.* were also involved. The studies showed that there are considerable differences in the diagnostic efficacy of various HBsAg tests throughout the world. Careful selection is therefore necessary in order to obtain suitable HBsAg tests in each case for the testing of blood donations. HBsAg subtypes which are found predominantly in developing countries may influence diagnostic efficacy. The *Vox Sanguinis Best Paper Prize* is awarded by the leading international professional association for haematology, the International Society for Blood Transfusion IBT. This award shows that the expertise that the PEI can supply, both from its regulatory work and in the field of research, can contribute to important findings for the safety and efficacy of medicinal products derived from blood.

// 10. LANGENER WISSENSCHAFTSPREIS FÜR FORSCHUNG IM ERBE PAUL EHRLICHS //

10TH LANGEN SCIENCE PRIZE FOR RESEARCH IN THE TRADITION OF PAUL EHRLICH

2011 feierte der Langener Wissenschaftspreis sein zehntes Jubiläum. Da passte es gut, dass der Preisträger mit Zellen arbeitet, die bereits Ende des 19. Jahrhunderts das Interesse von Paul Ehrlich geweckt hatten.

Dr. Erhard Schmidt, Prof. David Vöhringer, Prof. Klaus Cichutek, Manfred Pusdrowski, Frieder Gebhardt;
von links nach rechts from left to right

Prof. David Vöhringer vom Universitätsklinikum Erlangen beschäftigt sich mit einer Gruppe weißer Blutkörperchen – den Granulozyten –, die wichtige Akteure im Immunsystem sind. Schon Paul Ehrlich konnte mit Hilfe seiner Färbetechniken zwei verschiedene Typen von Granulozyten ausmachen, die er als „eosinophile“ und „basophile“ Granulozyten bezeichnete. Wie wir heute wissen, sind diese Zellen für sogenannte Typ-2-Immunantworten verantwortlich, die eine wichtige Rolle bei der Parasitenabwehr und bei der Allergieentstehung spielen. Vöhringer hat mit verschiedenen Infektionsmodellen die grundlegenden Mechanismen dieser Immunantworten erforscht.
„David Vöhringers Experimente sind ein wichtiger Schritt auf dem Weg zu einem besseren Verständnis der Vorgänge, die zu Allergien führen, und damit auch in Richtung neuer Therapieansätze zu deren Behandlung. Das Kuratorium war sich einig, dass diese Forschungsergebnisse preiswürdig sind“, so Prof. Klaus Cichutek, Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts und Mitglied des sechsköpfigen Kuratoriums. Vöhringer gehörte zu einer Gruppe von vier Kandidaten der engeren Wahl, die in einer öffentlichen Vortragsreihe am PEI ihre Forschungsarbeiten vorgestellt hatten. Den mit 10.000 Euro dotierten Preis überreichte Dr. Erhard Schmidt, Abteilungsleiter im Bundesministerium für Gesundheit.

>> www.pei.de/langener-wissenschaftspreis

In 2011 the Langen Science Prize celebrated its tenth anniversary. It was fitting, therefore, that the prize should be awarded to a scientist for his work on cells that had aroused Paul Ehrlich’s interest at the end of the 19th century.
Prof. David Vöhringer, of the Erlangen University Hospital, is conducting research into a group of white blood cells – the granulocytes – which are important players in the immune system. In the 19th century, Paul Ehrlich had used his staining techniques to identify two different types of granulocytes, which he termed “eosinophilic” and “basophilic” granulocytes. As we now know, these cells are responsible for so-called type 2 immune responses, which play an important role in the defence against parasites and the development of allergies. Vöhringer has used various infection models to study the basic mechanisms of these immune responses.
“David Vöhringer’s experiments are an important step on the way to a better understanding of the processes that lead to allergies, and thus also towards new therapeutic approaches for treating them. The committee was unanimous that this research should be awarded the prize,” says Prof. Klaus Cichutek, President of the Paul-Ehrlich-Institut and a member of the six-member prize committee. Vöhringer was one of four shortlisted scientists who presented their research at a series of public lectures at the PEI. The prize, worth 10,000 euros, was presented by Dr Erhard Schmidt, a Head of Department at the Federal Ministry of Health.

// REGULATION AM PEI //

REGULATION AT THE PEI

// BENCHMARKING DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTELBEHÖRDEN //

BENCHMARKING OF EUROPEAN MEDICINAL PRODUCT AGENCIES

PEI stellt sich als erste Behörde BEMA-III-Begutachtung.

Ein effektives europäisches Arzneimittelregulierungssystem braucht wirksame Managementstrukturen. Das *Benchmarking of European Medicines Agencies* BEMA vergleicht die Systeme und Prozesse europäischer Zulassungsagenturen, um diese zu bewerten, kontinuierlich anzupassen und zu verbessern. 2012 stellte sich das Paul-Ehrlich-Institut als erste Behörde der dritten Runde der BEMA-Begutachtungen – denn Benchmarking ist eine wichtige Chance, Stärken und Schwächen zu identifizieren, und, darauf aufbauend, Verbesserungsmöglichkeiten zu erkennen. Unterschiedlichste Aspekte standen dabei auf dem Prüfstand: von Management und Kommunikation über Arzneimittelzulassung, Pharmakovigilanz bis hin zur IT-Infrastruktur.

Für Dr. Ruth Lechla, Leiterin des Referats Qualitätsmanagement, und ihr Team ging die Arbeit schon viel früher los. Die von BEMA II übernommenen 71 Bewertungsmaßstäbe, die *Key Performance Indicators* KPI, wurden für die dritte Runde neu strukturiert, reduziert und Methodik und Dokumentation grundlegend überarbeitet.

In diesen Prozess waren Lechla, Dr. Lotte Dahl und Kolleginnen und Kollegen der irischen, britischen, französischen und

PEI is the first agency to undergo BEMA III assessment

An effective European system for the regulation of medicinal products requires effective management structures. *The Benchmarking of European Medicines Agencies* BEMA compares the systems and processes of European marketing authorisation agencies in order to assess and continuously adapt and improve them. In 2012, the Paul-Ehrlich-Institut was the first agency to undergo the third round of BEMA assessment – because benchmarking is a useful way of identifying strengths and weaknesses, and, based on those, of detecting potential improvements. The most varied aspects were put to the test: from management and communication, by way of the marketing authorisation of medicinal products and pharmacovigilance, through to IT infrastructure.

For Dr Ruth Lechla, head of the Quality Management unit, and her team, the work started much earlier. The 71 *key performance indicators* KPIs included in BEMA II were restructured and reduced in number for the third round, and the methodology and documentation were fundamentally revised.

Dr Lechla, Dr Lotte Dahl and their colleagues from the Irish, British, French and Danish agencies were closely involved in

Prof. Dr. Stefan Vieths, Ina Plumbaum, Dr. Lotte Dahl, Dr. Ruth Lechla, Dr. Uwe Müller;
von links nach rechts from left to right

dänischen Behörde als Mitglieder der *Heads of Medicines Agencies BEMA Steering Group* intensiv eingebunden. PEI-Präsident Prof. Klaus Cichutek ist Ko-Vorsitzender dieser Gruppe.

Indikatoren müssen universell sein – und doch den Anforderungen diverser Behörden gerecht werden.

Im ersten Schritt galt es, anhand von 42 neuen KPI eine umfangreiche Selbstbewertung vorzunehmen, die das PEI-Team unter Leitung von Vizepräsident Prof. Stefan Vieths koordinierte. Ein externes Gutachterteam erhielt die Unterlagen zur Vorbereitung. Die endgültige Bewertung erfolgte bei einem dreitägigen Vor-Ort-Termin im Oktober 2012: Experten des PEI aus verschiedenen Bereichen nahmen Stellung zu den Fragen der drei Assessoren aus Großbritannien, Spanien und den Niederlanden.

Gute Noten für das PEI

In 24 von 39 Bereichen erreichte das PEI zwischen 3,5 und 4,5 von fünf möglichen Punkten. Positiv fiel die Bewertung der koordinierenden Bereiche des Managements, der EU-Kooperation und der Klinischen Prüfungen aus. Anerkennend äußerten sich die Assessoren über klar formulierte Ziele, eine etablierte Kommunikation im Haus sowie vielfältige Kommunikationsangebote nach außen. Insgesamt merkten sie an, dass oftmals eine systematische Evaluation fehle und Stakeholder wie Ärzte und Patienten stärker eingebunden werden sollten.

Formale Systeme ersetzen nicht Know-how

Jede Behörde hat ihre besondere Organisation und individuelle Stärken. Dies kann ein Benchmarking-Prozess, der wie BEMA III nicht die Arbeitsergebnisse, sondern etablierte Systeme bewertet, nicht ausreichend berücksichtigen. Deshalb konnte das PEI in einigen Bereichen die Anforderungen nur bedingt erfüllen. „Wir stehen zu unserem Arbeitsstil und sehen nicht die Notwendigkeit, in jedem Bereich formale Systeme zu etablieren“, erklärt Vieths. So liegen die Zuständigkeiten für die verschiedenen Produkte des PEI in den Abteilungen – dezentrale Verantwortung, koordiniert von einer starken Leitung. Die Indikatoren des Benchmarkings fordern dagegen eine stärkere Zentralisierung.

this process as members of the Heads of Medicines Agencies BEMA Steering Group. PEI President Prof. Klaus Cichutek is co-chair of this group.

Indicators must be universal, but at the same time reflect the needs of a wide variety of agencies.

The first step was to conduct a comprehensive self-assessment based on 42 new KPIs; this was coordinated by the PEI team led by Vice-President Prof. Stefan Vieths. An external team of assessors received the preparatory documentation. The final assessment was carried out during a three-day site visit in October 2012: PEI experts from various fields responded to the questions raised by the three assessors from the UK, Spain and the Netherlands.

High marks for the PEI

In 24 of the 39 areas, the PEI received a mark of between 3.5 and 4.5 out of 5. There was a positive assessment of the co-ordinating areas of management, EU cooperation and clinical trials. The assessors praised the clearly defined goals, established in-house communication and the variety of external communication. Overall, however, they noted that there was often a lack of systematic evaluation and that stakeholders such as doctors and patients could be more closely involved.

Formal systems cannot replace expertise

Every agency has its unique organisational and individual strengths. This cannot be fully reflected by a benchmarking process like BEMA III which does not assess the results of the work, but merely the systems that have been put in place. For this reason, in some areas the PEI was able to meet the requirements only to a limited extent. “We remain committed to our style of working and do not see the need to put formal systems in place in every area,” explains Prof. Vieths. For example, the divisions have responsibility for the PEI’s various products – i.e. decentralised responsibilities coordinated by strong management. The benchmarking KPIs, however, call for greater centralisation.

// PROTEOMICS-PLATTFORM FÜR DAS PEI //

PROTEOMICS PLATFORM FOR THE PEI

Die Proteomics-Plattform ermöglicht eine zuverlässige Identifizierung und Quantifizierung von Proteinen und kommt bei Regulation und Forschung zum Einsatz.

2012 war die Proteomics-Plattform fertig. Sie ist mehr als reine Messtechnik: Die Plattform ist eine ganze Einrichtung mit eigener Infrastruktur, einer Datenverwaltung und füllt einen großen klimatisierten Raum. Seit 2006 war klar, dass das PEI eine solche Plattform brauchen würde, um bei Forschung, Prüfung und Zulassung zukünftigen Standards gerecht zu werden. Deshalb verzichteten 2007 alle Abteilungen auf einen Teil ihres Budgets zur Anschaffung von Großgeräten, um den Kauf des Massenspektrometers zu ermöglichen. Das zweite Gerät sowie die weitere Ausstattung der 1,3 Millionen teuren Plattform wurde zum großen Teil aus dem Konjunkturpaket II der Bundesregierung finanziert. „2008 begann ich mit dem Aufbau“, erzählt Dr. Andreas Reuter von der Abteilung Allergologie. „Ziel war, Proteine schnell und genau – auch in komplexen Mischungen, wie sie in biologischen Arzneimitteln vorliegen – zu identifizieren, charakterisieren und quantifizieren.“
Die Plattform sollte so dimensioniert sein, dass die semi-automatisierte Bearbeitung größerer Probenzahlen möglich ist. Reuter führte verschiedene Geräte und Technologien zusammen. Die 2D-Gelelektrophorese macht es möglich, hoch auflösend Einzelproteine zu trennen sowie das Mengenverhältnis der Proteine zueinander zu bestimmen. Die Proteine

The proteomics platform enables the reliable identification and quantification of proteins and is used for both regulatory and research activities.
The proteomics platform was completed in 2012. It is more than just a piece of measuring equipment: the platform is a whole facility in itself, with its own infrastructure and data management system and filling a large air-conditioned room. It had been clear since 2006 that the PEI would need such a platform in order to meet future standards in research, testing and marketing authorisation. Therefore, in 2007, all the divisions waived part of their budget for the acquisition of large-scale equipment in order to finance the purchase of a mass spectrometer. The second device, and the further equipping of the 1.3 million euros platform, was largely funded by the German Federal Government’s Economic Stimulus Package II. “I started on the construction of the platform in 2008,” says Dr Andreas Reuter of the Allergology division. “The goal was to identify, characterise and quantify proteins quickly and accurately – even in complex mixtures such as those present in biological medicinal products.”
The platform had to be designed to allow for the semi-automated processing of large numbers of samples. Reuter brought together various equipment and technologies.

bilden im Gel ein Muster von Punkten verschiedener Größen. Anhand dieses Musters kann man eine Aussage darüber treffen, ob sich zwei Proben, zum Beispiel Chargen eines Arzneimittels, unterscheiden. Um die Proteine eingehender zu untersuchen, wird ein „Proteinpunkt“ aus dem Gel ausgeschnitten und im Massenspektrometer – dem Herzstück der Plattform – analysiert.

Das Massenspektrometer reagierte sogar mit einem Signal auf das Deodorant eines Mitarbeiters.

Mit der hochauflösenden Massenspektrometrie können unbekannte Proteine zuverlässig identifiziert und charakterisiert werden, was vor allem für die Forschung von Bedeutung ist. Mit einer anderen, niedriger auflösenden massenspektrometrischen Technik ist es möglich, bekannte Proteine hoch sensitiv zu quantifizieren. Diese Technik ist wichtig für die Chargenprüfung, um die Menge medizinisch wirksamer Proteine zu bestimmen. Für einen höheren Durchsatz sorgen ein Pipettier-Roboter und ein Roboter zum Ausschneiden der Gele.

Erster regulatorischer Einsatz in der Allergologie

Im ersten Schritt geht es darum, zu prüfen, ob man mit der Plattform die Chargenprüfung von Allergenprodukten im Vergleich zu etablierten Methoden verbessern kann. „Was Allergenprodukte betrifft, sind wir als regulatorische Behörde europaweit führend mit dieser Technologie“, so Reuter. „Es ist ein Paradigmenwechsel in der Prüfung.“
Die Plattform ist ein gutes Beispiel, dass das PEI das hohe Niveau bei Zulassung und Chargenprüfung über Forschungsprojekte weiter verbessern kann. „Und exakt an dieser Schnittstelle sind wir: Wir entwickeln neuartige Methoden und erarbeiten uns damit die Expertise, die wir brauchen, um Daten von Unternehmen beurteilen zu können“, erklärt Reuter. Damit definiert das PEI Anforderungen, die in Guidelines Eingang finden und die auch die Industrie aufnimmt.

Abteilungsübergreifendes Teamwork

Reuter bekommt inzwischen erste Daten zu Allergenprodukten, die er bewertet. Gemeinsam mit einer technischen Assistentin betreut er die Plattform. 50 Prozent seiner Zeit steht er für Serviceleistungen zur Verfügung. Der Allergologe arbeitete bereits mit Forschern aus fast allen Abteilungen zusammen: 40 Projekte haben Daten mit der Proteomics-Plattform generiert, zehn davon aus der Allergologie. Daten aus der Massenspektrometrie flossen außerdem in 19 Doktor-, Master- und Bachelorarbeiten und wurden in neun wissenschaftlichen Artikeln veröffentlicht.
Damit die Technologieplattform möglich wurde, brauchte es umfangreiche Unterstützung aus dem gesamten PEI. Die Verwaltungsreferate Arbeitsschutz, Bau, Informationstechnologie, Personal und vor allem Haushalt haben intensiv zusammengearbeitet, um das gemeinsame Ziel zu erreichen.

2D gel electrophoresis enables the high-resolution separation of single proteins and makes it possible to determine the quantitative ratio of the proteins to each other. The proteins form a pattern of spots of different sizes in the gel. Based on this pattern, it is possible to assess whether two samples, e.g. batches of a medicinal product, are different from one another. To examine the proteins in greater depth, a “protein spot” is isolated from the gel and analysed in the mass spectrometer – the heart of the platform.
High-resolution mass spectrometry allows unknown proteins to be reliably identified and characterised, which is primarily of importance for research. Another, lower resolution mass spectrometric technique makes it possible to quantify known proteins with a high degree of sensitivity. This technique is important in batch testing for determining the quantity of medically active proteins. A pipetting robot and a robot for isolating protein spots from gels ensure increased throughput.

First regulatory application in Allergology

The first step was to verify whether the platform could improve the batch testing of allergen products compared with established methods. “As far as allergen products are concerned, we are the leading European regulatory agency with this technology,” says Reuter. “It represents a paradigm shift in testing.”

The mass spectrometer even reacted with a signal to the deodorant worn by a member of staff.

The platform is a good example of how the PEI can improve its high level of marketing authorisation and batch testing even further by means of research projects. “And we are precisely at this interface: we develop novel methods and thus acquire the expertise we need to be able to evaluate data from companies,” says Reuter. In this way, the PEI is defining requirements that make their way into guidelines and which are also adopted by the industry.

Cross-divisional teamwork

Reuter has now received the first data on allergen products which he is evaluating. Together with a technical assistant, he is responsible for looking after the platform. 50 percent of his time is devoted to providing services. The allergology expert has already worked with researchers from nearly all the PEI’s divisions: 40 projects have generated data with the proteomics platform, including 10 from the Allergology division. Mass spectrometry data has also been used in 19 doctoral, master’s and bachelor’s theses and has been published in nine scientific articles. Making the technology platform possible required extensive support from the whole PEI. The Occupational Safety & Health, Technical Services, Information Technology, Personnel and above all Finance and Procurement administration units all worked together very hard to achieve this common goal.

// REGULATION ÜBER DIE GRENZEN HINAUS //

REGULATION ACROSS BORDERS

Experten des PEI überprüfen Impfstoffe für die WHO und bewerten Impfstoffe europaweit auch nach der Zulassung.

Entwicklungsländer benötigen Impfstoffe, die genauso hochwertig, wirksam und unbedenklich sind wie die in Europa eingesetzten Impfstoffe. Doch oftmals fehlen Strukturen für eine angemessene wissenschaftliche Bewertung der Zulassungsdaten. Artikel-58-Verfahren der Europäischen Arzneimittelagentur EMA mit Beteiligung der Weltgesundheitsorganisation WHO machen es möglich, diesen Ländern wissenschaftlich geprüfte Impfstoffe zur Verfügung zu stellen. Dabei wenden europäische Zulassungsbehörden dieselben Kriterien an, die auch sonst für die Bewertung der Qualität, Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Impfstoffen gelten. Im Juni 2012 bekam ein von PEI-Experten wissenschaftlich bewerteter Sechsfachimpfstoff das positive Votum der EMA und der WHO. Dr. Karen Götz, stellvertretende Leiterin des Fachgebiets Mikrobielle Impfstoffe, leitete das Verfahren, unterstützt vom Fachgebiet Virale Impfstoffe: „Wir achten darauf, dass klinische Studien in den Regionen gemacht werden, wo der Impfstoff angewendet wird.“ Wie bei einem europäischen Verfahren spricht der Ausschuss für Humanarzneimittel CHMP eine Empfehlung zur Zulassung aus. Doch statt der EU-Kommission erkennt hier die WHO die Empfehlung an. Das positive Votum können die Zielländer für eine nationale Zulassung nutzen. Bei Bedarf testen europäische

PEI experts examine vaccines for the WHO and assess vaccines Europe-wide – even after marketing authorisation. Developing countries should have access to vaccines that are of the same high quality and are just as safe and effective as those used in Europe. In many of these countries, however, there are insufficient structures in place for a proper scientific assessment of the marketing authorisation data. Article 58 procedures of the European Medicines Agency EMA, with the involvement of the World Health Organization WHO, make it possible to provide scientific assessments of new vaccines to these countries. These scientific assessments are based on the same criteria and standards that apply for a European marketing authorisation.
In June 2012, a hexavalent vaccine that had been scientifically assessed by PEI experts received a positive vote from the EMA and the WHO. Dr Karen Götz, Deputy Head of the Microbial Vaccines section, led the procedure, assisted by the Viral Vaccines section: “We make sure that clinical studies are conducted in the regions in which the vaccine will be used.” As with a European procedure, the Committee for Medicinal Products for Human Use CHMP issues a recommendation for marketing authorisation. It is not, however, the European Commission that approves the recommendation, but the WHO.

Prüflabore OMCL wie das PEI die Chargen, die dann direkt vor Ort angewendet werden können. Und in diesem speziellen Fall schließt sich der Kreis, denn der Sechsfachimpfstoff soll im nächsten Schritt auch für Europa zugelassen werden.

Ziel der WHO ist es, auf der ganzen Welt Impfstoffe mit vergleichbarem Standard anzubieten.

Die Präqualifizierung durch die WHO ist eine weitere Möglichkeit, Impfstoffe für Entwicklungsländer zu prüfen. Voraussetzung ist: Die Impfstoffe müssen bereits in einem Land zugelassen sein, das ein funktionierendes staatliches Bewertungssystem hat. Damit der Impfstoff auch internationalen Standards genügt, bewerten unabhängige Experten den Impfstoff bei der WHO – auch die Herstellungsstätten werden inspiziert. 2011/12 waren zwei Experten des PEI an drei Präqualifizierungsverfahren beteiligt.

MMRV-Lebendimpfstoffe – neu bewertet

Der Lebenszyklus eines Impfstoffes endet nicht mit der Zulassung. Gibt es Probleme mit der Qualität – von mangelnder Wirksamkeit bis zu einer potenziellen Gesundheitsgefährdung – oder machen neue Daten aufgrund der breiten Anwendung eine Neubewertung notwendig, dann greift das Werkzeug des Referrals. 2011/12 bearbeitete Dr. Heidi Meyer, stellvertretende Leiterin des Fachgebiet Virale Impfstoffe, ein solches Verfahren zur Neubewertung von MMRV-Lebendimpfstoffen gegen Mumps, Masern, Röteln und Windpocken. Auslöser waren Impfkampagnen in Lateinamerika, die neue Daten zu möglichen Folgen einer Rötelnimpfung für das ungeborene Kind lieferten. Über 3.000 schwangere Frauen, die versehentlich kurz vor oder nach der Empfängnis geimpft worden waren, wurden dabei untersucht.
Das Referral war ein willkommener Anlass, alle aktuellen Informationen zu den in Europa zugelassenen MMRV-Impfstoffen neu zu bewerten – von klinischen Studienergebnissen, publizierten Daten nach einer Anwendung bis hin zu Daten aus der Arzneimittelsicherheit. Ein umfangreiches Unterfangen, denn es gibt elf monovalente und kombinierte MMRV-Impfstoffe, die zum Teil zentralisiert, also EU-weit, oder aber national, meist in mehreren Ländern gleichzeitig, zugelassen sind.

The target countries can use the positive vote to grant a national marketing authorisation. If necessary, European official medicines control laboratories OMCL such as the PEI test batches intended to be distributed to developing countries. And in this particular case we come full circle, because the next step for the hexavalent vaccine is marketing authorisation for Europe.

The WHO's goal is to provide vaccines of a comparable standard throughout the world.

Prequalification by the WHO is another possibility for assessing vaccines for developing countries. The requirement is that the vaccines must already have been authorised in a country with a functioning regulatory system. To ensure the vaccine also meets international standards, independent experts reassess the scientific data of the vaccine for the WHO, and the manufacturing facilities are inspected. In 2011/12, two experts from the PEI were involved in three prequalification procedures.

Live MMRV vaccines – reassessed

The lifecycle of a vaccine does not end with marketing authorisation. If there are problems with quality – from a lack of efficacy to a potential health hazard – or if new data derived from its wide use necessitate a reassessment, the referral procedure comes into effect. In 2011/12 Dr Heidi Meyer, Deputy Head of the Viral Vaccines section, conducted such a procedure for the reassessment of live MMRV vaccines against measles, mumps, rubella and varicella. This was triggered by vaccination campaigns in Latin America, which provided new data on the possible effects of rubella vaccina-

Der Lebenszyklus eines Impfstoffes geht auch nach der Zulassung weiter.

Insgesamt vier europäische Länder bewerteten die MMRV-Impfstoffe als Rapporteure, bei allen zentralisiert zugelassenen Impfstoffen war das PEI beteiligt; ein gemeinsamer Abschlussbericht wurde erstellt.
Die Frage, ob Schwangerschaft weiterhin eine Kontraindikation für eine Impfung bleiben sollte, diskutierten die Experten kontrovers. Das Bewertungsteam vom PEI sprach sich gegen eine Aufhebung der Kontraindikation und einer damit möglichen Impfung von Schwangeren aus, sie bewerteten die Datenlage als nicht ausreichend – der CHMP folgte dieser Einschätzung. Eine versehentliche Impfung mit einem monovalenten oder kombinierten MMRV-Impfstoff ist dagegen keine Indikation für einen Schwangerschaftsabbruch. Und Frauen mit Kinderwunsch müssen nach der Impfung mit einer Schwangerschaft keine drei Monate, sondern nur noch einen Monat warten.

tion on the unborn child. Over 3,000 pregnant women who had been inadvertently vaccinated shortly before or after conception were studied.
The referral was a welcome opportunity to reassess all the latest information on the MMRV vaccines authorised in Europe – from clinical study results, published data through to data obtained through post-marketing surveillance. This referral procedure was a major challenge, because there are eleven authorised monovalent or combination MMRV vaccines in Europe, which had either been authorised via the centralised procedure, i.e. EU-wide, or nationally, generally in several countries simultaneously. A total of four European agencies assessed the MMRV vaccines as rapporteurs, with the PEI being involved for all the centrally authorised vaccines; a joint final report was drawn up.

The life cycle of a vaccine continues after authorisation.

There were intensive discussions among the experts about whether pregnancy should remain a contraindication for vaccination. The evaluation team from the PEI argued against a lifting of the contraindication and thus the potential vaccination of pregnant women; they considered the available data to be insufficient, and the CHMP shared this view. Inadvertent vaccination with a monovalent or combination MMRV vaccine is, however, not an indication for termination of pregnancy. And women who wish to become pregnant do not need to wait for three months after vaccination, but only one month.

// FREIWILLIGES HARMONISIERUNGSVERFAHREN KLINISCHER PRÜFUNGEN IN DER EU //

VOLUNTARY HARMONISATION PROCEDURE FOR CLINICAL TRIALS IN THE EU

Unter Federführung des Paul-Ehrlich-Instituts ging 2009 das freiwillige Harmonisierungsverfahren für die Genehmigung klinischer Prüfungen VHP *Voluntary Harmonisation Procedure* an den Start – Ende 2012 ist es eine Erfolgsstory geworden.

Seit vielen Jahren bestand bei multinationalen klinischen Prüfungen das Problem, dass die Verfahren nicht harmonisiert ablaufen konnten, da die Antragsteller sie nicht überall gleichzeitig einreichten. So waren die Fristen oder Verfahren unterschiedlich und wichtige Teile der klinischen Prüfung waren teilweise in den Mitgliedstaaten nicht mehr einheitlich. Dies erschwerte den wissenschaftlichen Austausch zwischen den Behörden und machte die Verfahren für alle Beteiligten länger und komplizierter.

Ein wichtiger Aspekt ist die Freiwilligkeit

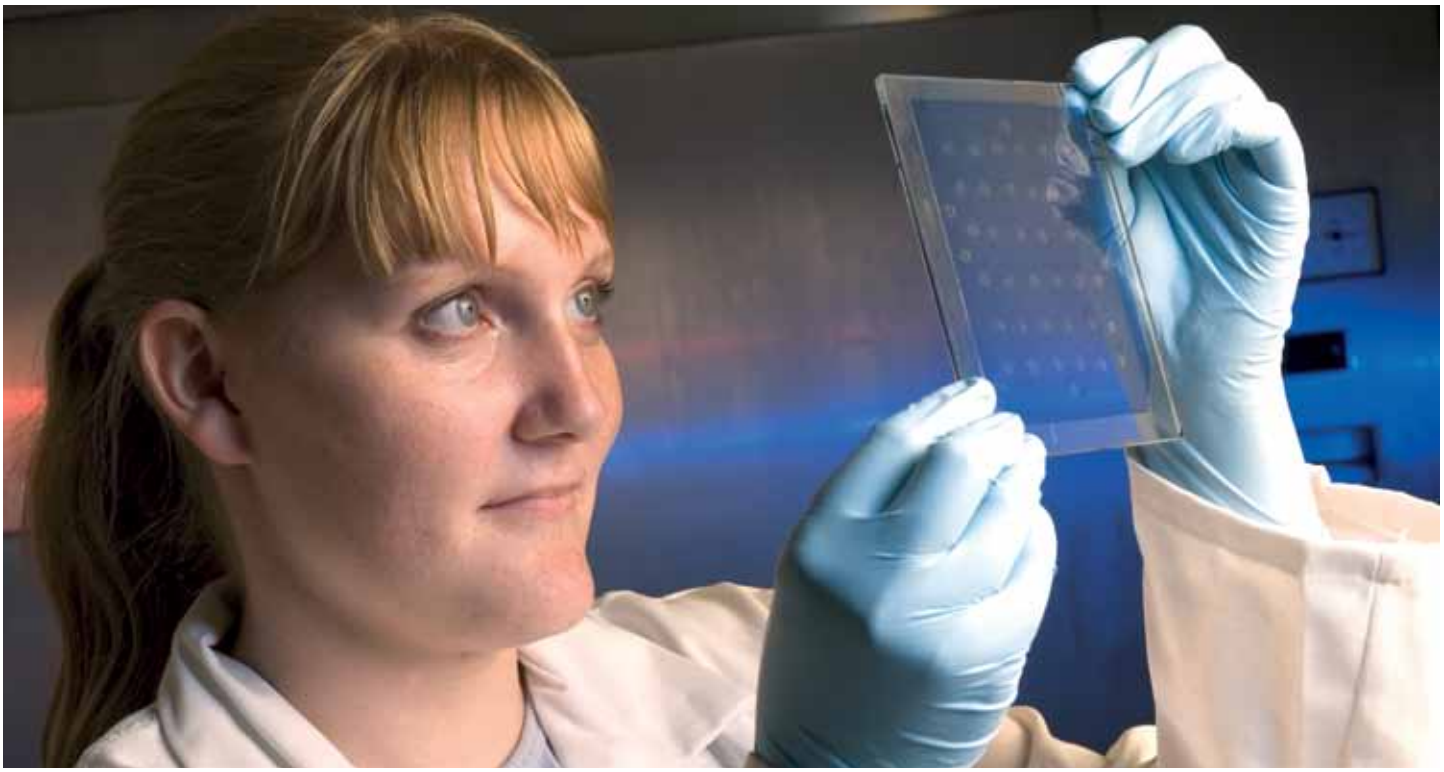
Vor dem Start des Genehmigungsverfahrens sieht das VHP eine Frist von 60 Tagen vor, in der sich die beteiligten Behörden austauschen können. Das ermöglicht in der Folge kurze und effiziente nationale Verfahren und trägt zur Sicherheit von klinischen Prüfungen bei. Die Behörden können mögliche Bedenken frühzeitig und vor allem gleichzeitig diskutieren. Auch für die Sponsoren ist das Verfahren vorteilhaft, denn sie erhalten beispielsweise nur eine – konsolidierte – Mängelliste, nicht viele verschiedene von den einzelnen Behörden.
„Ein wichtiger Aspekt bei diesem Verfahren ist die Freiwilligkeit“, erklärt Dr. Hartmut Krafft, Leiter des Referates klinische Prüfungen am PEI und federführend an der Erarbeitung des neuen Verfahrens in der *Clinical Trials Facilitation Group* CTFG beteiligt. „Alle müssen bereit sein, in kurzer Zeit eine Bewertung zu erstellen, gemeinsam zu diskutieren, mit dem Sponsor abzustimmen und die Antwort zu beurteilen“, so Krafft weiter.
Die Zahlen belegen, dass das harmonisierte Verfahren auch international gern angenommen wird. So gab es zwischen 2009 und September 2012 neben 103 Anträgen aus Europa sowie 29 aus der Schweiz auch 86 Anträge von US-amerikanischen Antragstellern.

In 2009, under the auspices of the Paul-Ehrlich-Institut, the Voluntary Harmonisation Procedure VHP was launched for the approval of clinical trials – by the end of 2012, it had become a definite success story.
For many years, multinational clinical trials suffered from the drawback that the procedures could not take place in a harmonised fashion, because the applications were not submitted simultaneously in the various countries. This meant that the deadlines and procedures were different and that significant parts of the clinical trials were no longer uniform in some of the member states. This rendered scientific exchange between the agencies more difficult and made the procedure longer and more complicated for all involved.

The voluntary aspect is important

The VHP specifies a period of 60 days before the start of the approval procedure in which the participating agencies can exchange information. This allows subsequent national procedures to be short and efficient, and contributes to the safety of clinical trials. The agencies can discuss any potential concerns at an early stage and, above all, simultaneously. The procedure is also of benefit to sponsors, because they receive, for example, only a single – consolidated – list of grounds for non-acceptance, rather than many different lists from the individual agencies.
“An important aspect of this procedure is its voluntary nature,” says Dr Hartmut Krafft, Head of the Clinical Trials unit at the PEI, who played a leading role in the development of the new procedure as chair of the Clinical Trials Facilitation Group CTFG. “Everyone must be prepared, in a short time, to draw up an assessment, discuss it together, coordinate it with the sponsor and evaluate the response,” continues Dr Krafft.
The figures show that the harmonised procedure has also been well received internationally. For instance, between 2009 and September 2012, in addition to 103 applications from Europe there were 29 applications from Switzerland and 86 from the USA.

>> www.pei.de/ct-vhp



// JONGLIEREN MIT VIELEN BÄLLEN //

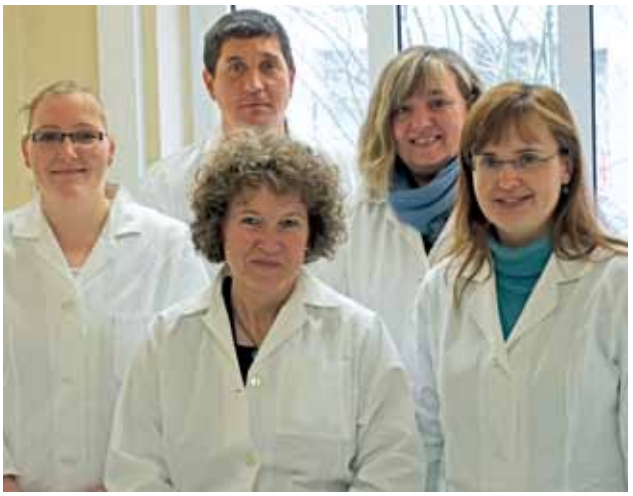
A DIFFICULT JUGGLING ACT

Die Chargenfreigabe von Grippeimpfstoffen ist eine jährliche Herausforderung. 2012 kamen unvorhersehbare Faktoren hinzu – die Freigabe wurde zum zeitlichen Balanceakt.

Februar 2012 fällt der Startschuss: Die WHO veröffentlicht, welche Influenzavirusstämme der Grippeimpfstoff der nächsten Saison enthalten soll. Für Dr. Evelyne Kretzschmar vom Fachgebiet Virale Impfstoffe beginnt ein neuer, sich jährlich wiederholende Zyklus. Während die Unternehmen Impfstoffe an die neuen Virusstämme anpassen und produzieren, stellt Kretzschmar die Testsysteme für die Impfstoffprüfung des PEI um. Drei Grippeimpfstoffe testet das PEI experimentell als offizielles Arzneimittelkontrolllabor OMCL. Die anderen in Deutschland erhältlichen Impfstoffe werden von anderen europäischen Kontrolllaboren geprüft. Doch kein Impfstoff kommt in die Apotheken, bevor das PEI nicht wenigstens die vom Hersteller eingereichten Dokumente zur Herstellung und Qualitätskontrolle einer Prüfung unterzogen hat.
Ab Mai reichen die Unternehmen erste Produkte zur Prüfung ein – aber der Freigabekreislauf startet erst ab August. Kontinuierlich testen Kretzschmar und ihre Mitarbeiter und überprüfen Dokumente. Doch im Jahr 2012 verzögert sich alles – die neuen Impfstämme wachsen langsam, die Chargenfreigabe kommt schleppend in Gang. Das PEI veröffentlicht dazu ständig aktuelle Informationen und die Zahl der freigegebenen Impfstoffdosen auf seiner Internetseite, denn Ärzte und Bürger warten auf den Impfstoff und fragen nach.

The batch release of flu vaccines is an annual challenge. In 2012, there were additional, unforeseeable factors – the release became a race against time.
In February 2012 the starting gun was fired: the WHO published which influenza virus strains next season's flu vaccine should contain. For Dr Evelyne Kretzschmar of the Viral Vaccines section this signalled the start of a new, annually recurring cycle. While companies adapted and produced vaccines for the new virus strains, Kretzschmar was busy adjusting the PEI's vaccine testing systems. The PEI tests three flu vaccines experimentally as the Official Medicines Control Laboratory OMCL. The other vaccines available in Germany are tested by other European control laboratories. No vaccine, however, can appear in German pharmacies until the PEI has at least reviewed the manufacturing and quality control documents submitted by the manufacturer.
Beginning in May, the companies submit the first products for testing – but the release cycle does not start until August. Dr Kretzschmar and her staff are continually testing products and reviewing documents. But in 2012, everything was delayed – the new vaccine strains grew too slowly and batch release was slow to get going. The PEI constantly published up to date information and the number of released vaccine

Dr. Evelyne Kretzschmar (unten links) und ihr Team.
Dr Evelyne Kretzschmar (bottom left) and her team.



Im Oktober 2012 kommt ein weiterer Ball ins Spiel: Krankenkassenverbände haben in manchen Bundesländern Rabattverträge mit einem Hersteller Novartis vereinbart – doch ausgerechnet dieser kann nicht liefern. Die Medien greifen das Thema auf, jede Charge wird sehnlichst erwartet. Kretzschmar bearbeitet die Anträge unter Hochdruck.

Oftmals haben wir den Freigabebescheid am selben Tag erstellt.

Als wäre es nicht genug, spricht das italienische Gesundheitsministerium einen Bann für Begripal-Impfstoffchargen von Novartis aus – eine Ausflockung war in einer Vorstufe beobachtet worden. Das PEI kann nicht – wie andere europäische Länder – einen vorübergehenden Verkaufsstopp verfügen. Es bleibt nur der unumkehrbare Rückruf fünf betroffener Chargen. Für die Virologen des PEI hat die Sicherheit der Bevölkerung oberste Priorität. Sie ergreifen diese Maßnahme – 750.000 Impfstoffdosen sind betroffen. Denn solche Aggregate führten bei anderen Impfstoffen in früheren Fällen zu einer erhöhten Rate von Verdachtsfallmeldungen von bestimmten allergischen anaphylaktoiden Reaktionen. Der Verdacht auf ein Sicherheitsrisiko bestätigte sich in dieser Grippesaison nicht.
Das PEI zieht alle Register, um weitere Grippeimpfstoffe für den deutschen Markt zur Verfügung zu stellen. Experten der Abteilung und der PEI-Präsident helfen den Krankenkassen, in Gesprächen mit den Herstellern Impfstoffreserven für den Markt freizustellen. Die Hersteller schöpfen alle Produktionskapazitäten aus, für das Ausland produzierte Chargen werden zurückgeführt. 17 Millionen Dosen stehen letztlich zur Verfügung. Vermutlich knapp, aber keine Unterversorgung. „Wir haben es geschafft und darauf sind wir stolz“, so Kretzschmar. „Ich hoffe, die nächste Saison wird entspannter.“

doses on its website, because doctors and members of the public were waiting for the vaccine and were asking about it. In October 2012, another ball had to be juggled: health insurance associations in some federal states had agreed discount contracts with Novartis – but this particular manufacturer was unable to deliver. The media picked up on the subject, and every batch was eagerly awaited. Dr Kretzschmar had to process the applications under extreme pressure.

In many cases, we drew up the release certificate on the same day.

As if that were not enough, the Italian Ministry of Health issued a ban on Begripal vaccine batches from Novartis – flocculation had been observed at a preliminary stage. The PEI cannot – like other European countries – issue a temporary ban on sales. The only option available was to irreversibly recall the five batches affected. For the virologists at the PEI, the safety of the population has to be their top priority, so this action was taken – 750,000 vaccine doses were affected. This was because in previous cases with other vaccines similar particles had led to an increased rate of reports of suspected cases of certain allergic, anaphylactoid reactions. This suspected safety risk was not confirmed during this flu season. The PEI pulled out all the stops to make other flu vaccines available for the German market. Experts in the division and the PEI President supported the health insurance companies in talks with the manufacturers aimed at releasing vaccine reserves to the market. The manufacturers exhausted every last bit of production capacity, while batches that had been produced for overseas were rerouted to Germany. 17 million doses were ultimately available. It was a close run thing, but there was no shortage of vaccines. “We did it, and we’re proud of that,” says Dr Kretzschmar. “I hope next season will be a bit more relaxed.”

>> www.pei.de/influenza-impfstoffe

// EHEC-EPIDEMIE FORDERT SCHNELLE ENTSCHEIDUNG // EHEC EPIDEMIC REQUIRES QUICK DECISION

Monoklonaler Antikörper zeigt Behandlungserfolge bei lebensbedrohlicher Komplikation HUS – ist aber dafür nicht zugelassen. PEI sorgt für strukturierte Anwendung in klinischer Prüfung.

Anfang Mai 2011 breitete sich die EHEC-Epidemie in Deutschland aus. 2.987 Menschen infizierten sich mit dem Coli-Bakterium, 855 Patienten entwickelten ein hämolytisch-urämisches Syndrom HUS, das 35 nicht überlebten. Was macht den Erreger so gefährlich? Er heftet sich an Darmzellen und produziert Hämolysin und Shiga-Toxin, das Darmwand und Blutgefäße schädigt – es kommt zu blutigen Durchfällen. Entwickelt sich als Komplikation ein HUS, kommt eine gefährliche Kaskade in Gang: Das Toxin gelangt in die Blutbahn, zerstört Epithelzellen der Niere und Zellen des zentralen Nervensystems, Hämolysin löst rote Blutkörperchen *Erythrozyten* auf. Blutplättchen *Thrombozyten* versuchen die Blutungen zu stillen – doch sie können verklumpen und zu gefährlichen Blutgerinnseln führen. Ihre Konzentration im Blut nimmt dagegen ab. Eine lebensbedrohliche Situation kann für den Patienten entstehen.

Neue Behandlungsmöglichkeit mit Eculizumab

Das New England Journal of Medicine berichtete am 25. Mai 2011 über die erfolgreiche Behandlung von drei an HUS erkrankten Kindern mit Eculizumab – der monoklonale Antikörper scheint die verhängnisvolle Kaskade zu stoppen. Er verhindert die Hämolyse von Erythrozyten sowie thromboembolische Komplikationen, so der Bericht. Das Problem: Eculizumab ist für die Behandlung von HUS nicht zugelassen. Ärzte wollten jedoch außerhalb der zugelassenen Indikation *off label* behandeln, denn in manchen Fällen schien das Arzneimittel die letzte Hoffnung zu sein.
Ende Mai wandte sich die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie DGfN mit der Bitte an das Bundesministerium für Gesundheit BMG, einen regulatorischen Rahmen für die Anwendung von Eculizumab zu schaffen. Das BMG verwies an den Präsidenten des PEI. Darauf folgende Gespräche zwischen PEI, DGfN und dem herstellenden Pharmaunternehmen hatten zum Ziel, HUS-Patienten im Rahmen einer klinischen Prüfung strukturiert zu behandeln. Denn nur so würden Daten zur Wirksamkeit und zur Sicherheit systematisch erfasst. Die Ärztin Dr. Anja Schmidt vom Fachgebiet Mono- und polyklonale Antikörper der Abteilung Immunologie sorgte für eine zügige Umsetzung. Am 9. Juni ging der Antrag für eine klinische Prüfung ein, den das PEI bewertete und, statt wie gesetzlich vorgesehen innerhalb von 30 Tagen, bereits am 16. Juni genehmigte. „Das zeigt, dass in solchen Situationen eine schnelle Entscheidung zum Wohl des Patienten möglich ist“, so Schmidt. Das BMG lobte das PEI für sein lösungsorientiertes Vorgehen.

Monoclonal antibody treatment proves successful in treating HUS – but is not authorised for this use. PEI oversees its structured application in clinical trials.
In early May 2011, an epidemic of EHEC spread across Germany. 2,987 people became infected with the coli bacterium, with 855 patients developing haemolytic uraemic syndrome HUS, which proved fatal in 35 of them. What makes the pathogen so dangerous? It clings to intestinal cells and produces haemolysin and the Shiga toxin, which damages the intestinal wall and blood vessels, leading to bloody diarrhoea. If HUS develops as a complication, a dangerous cascade is set in motion: the toxin enters the bloodstream, destroys epithelial cells in the kidney and cells of the central nervous system, while haemolysin breaks down red blood cells *erythrocytes*. Platelets *thrombocytes* attempt to stem the bleeding – but they may coagulate and lead to dangerous blood clots. Their concentration in the blood, on the other hand, falls. This may produce a life-threatening situation for the patient.

New treatment with eculizumab

On 25 May 2011, the New England Journal of Medicine reported on the successful treatment with eculizumab of three children suffering from HUS – the monoclonal antibody appears to halt the fatal cascade. It prevents the haemolysis of erythrocytes and also thromboembolic complications, according to the report. The problem is that eculizumab is not authorised for the treatment of HUS. Doctors, however, wanted to use the medicinal product off-label, because in many cases it seemed to be the last hope.
At the end of May, the German Society of Nephrology DGfN asked the Federal Ministry of Health BMG to create a regulatory framework for the use of eculizumab. The Ministry referred this request to the President of the PEI. Subsequent discussions between the PEI, the DGfN and the pharmaceutical manufacturers were aimed at treating HUS patients in a structured manner within the framework of a clinical trial, because it was only in this way that data on efficacy and safety could be systematically recorded. Dr Anja Schmidt, a medical doctor, from the Monoclonal and Polyclonal Antibodies section of the Immunology division, was responsible for the rapid implementation of the process. On 9 June the application for a clinical trial was submitted; it was assessed by the PEI and then approved as early as 16 June – instead of within the legally prescribed 30 days. “This shows that in these situations a quick decision is possible for the benefit of the patient,” says Dr Schmidt. The BMG complimented the PEI for its solution-oriented approach.

// 422 VERFAHREN ZU BLUTSTAMMZELL-PRÄPARATEN ABGESCHLOSSEN //

422 PROCEDURES FOR BLOOD STEM CELL PREPARATIONS COMPLETED

2011 schloss das Fachgebiet Transfusionsmedizin erfolgreich alle beantragten Verfahren zur Genehmigung von Stammzellen zur Transplantation ab.

Stammzellen zur Wiederherstellung des Knochenmarks als blutbildendendes und immunologisches Organ – kurz Stammzellen zur Transplantation – gehören zu den Arzneimitteln, die eine Genehmigung nach § 21a Arzneimittelgesetz AMG erfordern, wenn sie in Verkehr gebracht werden. Voraussetzung ist: Sie sind nicht industriell hergestellt und sind autolog oder gerichtet für eine bestimmte Person und eine bestimmte Anwendung vorgesehen.
Nach Inkrafttreten dieser Vorschrift im Jahr 2007 wurden dem PEI zunächst 219 Genehmigungsanträge vorgelegt. Bei der Bearbeitung zeigte sich schnell: Die große Vielfalt von Zubereitungsformen erforderte, die Präparate weiter zu spezifizieren. Damit wurden zusätzliche Anträge notwendig. Entsprechende Vorlagen zur Standardisierung der Genehmigungsverfahren hatte das Team um Fachgebietsleiterin Dr. Margarethe Heiden frühzeitig erarbeitet und nach Gesprächen mit Stammzellherstellern weiter verbessert.
Letztlich bearbeitete das Fachgebiet Transfusionsmedizin Anträge für 422 Präparate, von denen 327 genehmigt werden konnten. In drei Fällen musste die Genehmigung versagt werden, 89 Anträge wurden zurückgenommen. 2012 lag der Fokus dann auf Inspektionen der Antragsteller – allein 65 Inspektionen an 115 Tagen waren es 2012; 2011 dagegen 39 Tage bei 25 Herstellern.

In 2011, the Transfusion Medicine section successfully completed all the procedures submitted to it for the approval of stem cells for transplantation.
Stem cells for restoring the bone marrow as a hematopoietic and immunological organ – in short, stem cells for transplantation – are among the medicinal products that require approval pursuant to Section 21a of the Medicinal Products Act AMG before being placed on the market. The precondition is that they should not be produced industrially and must be autologous or intended for a specific person and a specific application.
When this regulation first came into effect in 2007, 219 approval applications were initially submitted to the PEI. When dealing with these, it quickly became clear that the wide variety of forms of preparation made it necessary to specify the preparations in greater detail. As a result, additional applications were required. Corresponding templates for the standardisation of the approval procedure were drawn up at an early stage by the team led by head of section Dr Margarethe Heiden and, after discussions with stem cell manufacturers, were further improved.
Ultimately, the Transfusion Medicine section dealt with applications for 422 preparations, of which 327 could be approved. In three cases, approval had to be refused, while 89 applications were withdrawn. In 2012 the focus was on applicant inspections – 65 inspections took place in 2012 alone, over 115 days; in 2011, in contrast, 39 days were spent at 25 manufacturers.

// IN-VITRO-TESTS STATT TIERVERSUCHE //

IN VITRO TESTS INSTEAD OF ANIMAL EXPERIMENTS

Ersatzmethoden für Tierversuche müssen erforscht, etabliert und validiert werden. Ein langer Weg – aber er lohnt sich.

Manche kennen es noch von früher: Der Schularzt zieht mit dem Kuli einen Kreis auf den Unterarm, tropft eine Lösung auf und ein Stempel ritzt die Haut. Entstehen Rötungen und Papeln, so ist das ein Hinweis auf eine mögliche Tuberkulose TB. Inzwischen wird der klassische Tuberkulin-Hauttest in Europa beim Menschen nur noch selten eingesetzt. In der Veterinärmedizin, vor allem bei Rindern, ist es nach wie vor die Methode der Wahl. Rinder-TB ist in Ländern wie England und Spanien ein großes Problem – und auch in Deutschland kommt es immer wieder zu Ausbrüchen.
Die Testsubstanz – das Tuberkulin – muss auf die richtige Wirksamkeit eingestellt werden: Ist sie zu stark verdünnt, können erkrankte Tiere übersehen werden, enthält sie zu viele wirksame Bestandteile, kann es zu Reaktionen kommen, ohne dass eine Infektion vorliegt. Das Europäische Arzneibuch sieht zur Chargenprüfung von Tuberkulinen vor, dass Meerschweinchen mit infektiösen TB-Bakterien sensibilisiert werden. Rötungen auf der Haut der Tiere zeigen, ob das injizierte Tuberkulin wirksam ist. Dieses besteht aus einem Filtrat von Mykobakterien und enthält TB-Antigene, die eine T-Zell-Reaktion in der Haut auslösen. Acht Tiere benötigt man für einen Testdurchlauf. Die Tierärzte Dr. Max Bastian und Dr. Elisabeth Balks von der Abteilung Veterinärmedi-

Alternative methods to animal testing need to be researched, established and validated. It's a long road – but it's worth it.
Some people will remember it from the old days: the school doctor draws a circle on your forearm with a pen, drops a solution on to it and a stamp scratches the skin. If this causes redness and blemishes, it is a possible indication of tuberculosis TB. In Europe, the traditional tuberculin skin test is now only rarely used on humans. In veterinary medicine, especially with cattle, it is still the method of choice. Bovine TB is a big problem in countries such as the UK and Spain – and there are also repeated outbreaks in Germany.
The test substance – the tuberculin – must be adjusted to the correct efficacy: if it is too diluted, infected animals can be missed, while if it contains too many active ingredients, it can cause reactions even though the animal is not infected. For the batch testing of tuberculin, the European Pharmacopoeia specifies that guinea pigs should be sensitised with infectious TB bacteria. Redness on the skin of the animals shows whether the injected tuberculin is sufficiently potent. The tuberculin consists of a filtrate of mycobacteria and contains TB antigens that trigger a T-cell response in the skin. Eight animals are needed for each test run. Vets Dr Max Bastian and Dr Elisabeth Balks of the Veterinary Medicine division

zin entwickeln schonendere Testmethoden, die mit weniger Tieren auskommen. Die Meerschweinchen werden zunächst mit abgeschwächten, nicht krankmachenden TB-Bakterien sensibilisiert.

Von der Haut in Mikrotiterplatten

Bastian verfolgt den Ansatz, die T-Zell-Immunantwort auf das Tuberkulin in einem In-vitro-Test zu untersuchen. Den Meerschweinchen wird dafür Blut abgenommen – viele Tests können so mit einem Tier geprüft werden. Anfang 2012 startete das Projekt, die Technik ist etabliert, die Versuche laufen. Nun gilt es, die Ergebnisse des Hauttests mit denen des In-vitro-Tests zu vergleichen, Korrelationen zu finden und Standards festzulegen. Das ist nicht ganz einfach: Die Immunantwort in der Haut ist von vielen verschiedenen Faktoren abhängig, ein In-vitro-Test zeigt dagegen immer nur einen Ausschnitt.

Moderne Analysemethoden sind genauer und sensitiver – und sie ersparen Tieren Leid.

Elisabeth Balks geht einen anderen Weg: Sie sucht charakteristische Proteinprofile für das Tuberkulin. Über eine SDS-Gelelektrophorese trennt sie die Tuberkuline auf – ein Muster aus Proteinen wird sichtbar. In einer sogenannten *Consistency*-Prüfung soll anhand der typischen Muster überprüft werden, ob die Zusammensetzung des Tuberkulins den Anforderungen entspricht. Die Wissenschaftler planen, die technischen Möglichkeiten der Proteomics-Plattform am PEI zu nutzen.

Brücke vom Tierversuch zu Ersatzmethoden

Kay-Martin Hanschmann vom Fachgebiet Biostatistik der Abteilung EU-Kooperation / Mikrobiologie rettet Tiere mit Mathematik. Soll eine Prüfmethode, die auf Tierversuchen basiert, durch eine neue ersetzt werden, dann gilt es, statistische Brücken zu bauen, um Qualitätskriterien weiter auf hohem Niveau prüfen zu können. Die neuen Methoden laufen längere Zeit parallel zu den etablierten Tests. Hanschmann vergleicht die gewonnenen Daten und prüft, inwieweit die Ergebnisse der neuen Testmethode denen der bisherigen Standardtests entsprechen. Dabei ist es wichtig, sowohl wirkstarke als auch sub-potente Proben zu testen. Denn nur so kann man in der Praxis überprüfen, ob die neue Methode auch ein negatives Ergebnis anzeigt – und damit tauglich für den Ernstfall ist. Hanschmann begleitete Dr. Beate Krämer statistisch vom Mäusebelastungstest, bei dem Tiere mit Tollwut infiziert werden, zum Bluttest, der Antikörper im Blut des geimpften Tieres nachweist. Auch Dr. Max Bastian und Dr. Elisabeth Balks wird er bei ihrer regulatorischen Forschung statistisch unterstützen. Ab 2013 bringt Hanschmann seine Expertise auch bei der Gruppe 1 *Biological methods and statistical analysis* beim Europäischen Direktorat EDQM ein.

are developing alternative less compromising test methods that require fewer animals. The guinea pigs are initially sensitised with attenuated, non-pathogenic TB bacteria.

From the skin to the microplate

Dr Bastian's approach aims to measure the T-cell immune response to the tuberculin in an in vitro test. To this end, blood is taken from a guinea pig, allowing a large number of tests to be conducted using a single animal. The project started early in 2012, the technology is established and the tests are underway. It is now a question of comparing the results of the skin test with those of the in vitro test, finding correlations and defining standards. It's not that easy: the immune response in the skin depends on many different factors, whereas an in vitro test only ever shows a part of the whole.

Modern analytical methods are more accurate and more sensitive – and they save animals from suffering.

Elisabeth Balks is taking a different approach: she is looking for protein profiles that are characteristic of the tuberculin. Using SDS gel electrophoresis, she separates the tuberculins – a pattern of proteins becomes visible. A consistency check against the typical patterns verifies whether the composition of the tuberculin conforms to the requirements. The scientists plan to take advantage of the technical possibilities of the proteomics platform at the PEI.

Rabies testing: ever further away from animals

Until April 2013, rabies vaccines will still be tested on mice. After that, serological tests will be sufficient – thanks to many years of research by Dr Beate Krämer of the Viral Vaccines II section. Up to 90 percent fewer animals are required and the test is significantly less onerous. It has taken ten years for the test to be included in the European pharmacopoeia and thus become a standard. Dr Max Bastian is going a step further: he and his team are developing an in vitro test to quantify the antigens in the vaccine. In this way, the final product is tested directly, without going through the animal. In the rabies vaccine, the antigens are bound to aluminium hydroxide and must first be released and then fixed to a different material. Bastian managed to do this in one step: he dissolved the vaccine in a buffer solution and applied an electric field. The negatively charged antigens migrate to the positive pole and are "captured" by a nitrocellulose membrane. A second step, a classical western blot, then measures whether the vaccine contains sufficient antigens. Over the next eighteen months, the new method will be used in parallel with the serological testing of rabies vaccines.

Dr. Elisabeth Balks, Kay Hanschmann, Dr. Beate Krämer und Dr. Max Bastian entwickeln Tierversuchsersatzmethoden
Dr Elisabeth Balks, Kay Hanschmann, Dr Beate Krämer and Dr Max Bastian are developing alternative methods to animal testing

Tollwutprüfung: Immer weiter weg vom Tier

Bis April 2013 werden Tollwutimpfstoffe noch im Mäusebelastungstest geprüft. Dann reichen serologische Tests aus – dafür hat Dr. Beate Krämer vom Fachbereich Virusimpfstoffe II mit ihrer langjährigen Forschung gesorgt. Bis zu 90 Prozent weniger Tiere sind notwendig und der Test ist deutlich weniger belastend. Zehn Jahre hat es gedauert, bis der Test im Europäischen Arzneibuch festgeschrieben war und damit Standard wurde. Dr. Max Bastian geht einen Schritt weiter: Er entwickelt mit seinem Team einen In-vitro-Test zur Quantifizierung der Antigene im Impfstoff. Dabei wird der fertige Impfstoff direkt – ohne Umweg über das Tier – geprüft. Die Antigene sind im Tollwutimpfstoff an Aluminiumhydroxid gebunden und müssen erst gelöst und dann an einem anderen Material fixiert werden. Bastian gelang dies in einem Schritt: Er löste den Impfstoff in einer Pufferlösung und legte ein elektrisches Feld an. Die negativ geladenen Antigene wandern zum Pluspol und werden von einer Nitrozellulosemembran „eingefangen“. In einem zweiten Testschritt wird anschließend im *Westernblot* gemessen, ob der Impfstoff genügend Antigene enthält. In den nächsten eineinhalb Jahren wird die neue Methode parallel zur serologischen Prüfung von Tollwutimpfstoffen eingesetzt. Bastian wird sich mit seinem Kollegen Hanschmann aus der Biostatistik zusammensetzen, um die Korrelationen herauszuarbeiten und den Test zu validieren – eine bewährte Zusammenarbeit zwischen den Fachgebieten, die bereits viele Tierversuche überflüssig machte.

Dr Bastian will join up with his colleague Kay Hanschmann from Biostatistics to work out the correlations and validate the test – an example of the successful collaboration between the sections which has already made many animal experiments superfluous.

A bridge from animal testing to alternative methods

Kay-Martin Hanschmann from the Biostatistics section of the EU Co-operation/Microbiology division is saving animals with mathematics. If a test method based on animal experiments is to be replaced by an alternative method, it is necessary to build statistical bridges to ensure that quality criteria can continue to be tested at a high level. The new methods are conducted in parallel with the established tests for quite a long time. Hanschmann compares the data obtained, and checks to what extent the results from the new test method match those from the current standard tests. It is important to test both active and sub-potent samples. This is the only way you can check in practice whether the new method will also indicate negative results – and is thus suitable for real-case scenarios. Hanschmann assisted Dr Beate Krämer statistically in the transition from murine testing, in which animals are infected with rabies, to the blood test, which detects antibodies in the blood of the vaccinated animal. He will also be providing statistical support to Dr Max Bastian and Dr Elisabeth Balks in their regulatory research. In addition, from 2013 Hanschmann will be contributing his expertise to Group 1 Biological methods and statistical analysis at the European Directorate for the Quality of Medicines EDQM.

// 100 JAHRE VETERINÄRINFEKTIOLOGIE //

100 YEARS OF VETERINARY INFECTIOLOGY

Vortrag zur experimentellen Pharmakovigilanz
Presentation on experimental pharmacovigilance

Am 4. Oktober 2011 war es so weit: Mit einem wissenschaftlichen Symposium feierte das Paul-Ehrlich-Institut den hundertsten Geburtstag seines Bereichs Veterinärinfektiologie.

Es passte, dass der Tag zudem Welttierschutztag war, denn nicht nur die rund 370 zugelassenen Impfstoffe für Tiere in der Zuständigkeit des PEI tragen ganz wesentlich zur Tiergesundheit bei: Wie Dr. Manfred Moos, bis November 2011 Leiter der Abteilung Veterinärmedizin des PEI, betonte, beschäftigt sich die Veterinärabteilung seit über zwei Jahrzehnten intensiv mit der Entwicklung von Alternativmethoden zu Tierversuchen. Dafür haben Mitarbeiter der Abteilung zahlreiche Preise erhalten, zuletzt den Deutschen Tierschutz-Forschungspreis 2010.
Die staatliche Prüfung von Impfstoffen und anderen immunologischen Arzneimitteln für Tiere in Deutschland liegt seit 1911 in der Verantwortung des PEI. Prof. Klaus Cichutek, Präsident des Instituts, wies anlässlich der Veranstaltung auf die erfolgreiche Arbeit der Abteilung Veterinärmedizin hin. „Bei der Entwicklung von DNA- und Vektorimpfstoffen ist die Veterinärmedizin – und hier insbesondere die Veterinärinfektiologie – der Humanmedizin voraus“, lobte Cichutek die Forschungsleistung in der Veterinärmedizin.
Dr. Hans-Joachim Bätza, Leiter des Referats Tiergesundheit beim Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz BMELV, hatte eine wichtige Neuerung im Gepäck: War bis dahin das Friedrich-Loeffler-Institut FLI, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, für Impfstoffe gegen exotische Tierkrankheiten zuständig, fallen seit dem 7. Oktober 2011 ausnahmslos alle Impfstoffe für Tiere in die Zuständigkeit des PEI. Dr. Thomas Mettenleiter, Präsident des FLI, referierte mit einem Augenzwinkern über die zwei ungleichen Schwestern PEI und FLI.

On 4 October 2011 the big day had arrived: the Paul-Ehrlich-Institut PEI celebrated the centenary of its Division of Veterinary Medicine with a scientific symposium.
It was highly appropriate that the day should also be World Animal Day, since the approximately 370 vaccines for veterinary use that have been authorised within the PEI's remit are not the only important contribution the institute has made to animal health: as was emphasised by Dr Manfred Moos, Head of the PEI's Veterinary Medicine Division until November 2011, the division has been working intensively for over two decades on the development of alternative methods to animal testing. Colleagues within the division have received numerous awards for their efforts, most recently the 2010 German Animal Welfare Research Prize.
Since 1911, the PEI has been responsible for the official testing of vaccines and other immunological medicinal products for animals in Germany. During the event, Prof. Klaus Cichutek, President of the Institute, drew attention to the successful work of the Division of Veterinary Medicine. “In the development of DNA and vector vaccines, veterinary medicine – and especially veterinary infectiology – is ahead of human medicine,” said Prof. Cichutek in praise of the high level of research in veterinary medicine.
Dr Hans-Joachim Bätza, Head of the Animal Health Division at the Federal Ministry of Food, Agriculture and Consumer Protection BMELV, had a major announcement to make: whereas the Friedrich-Loeffler-Institut FLI, the Federal Research Institute for Animal Health, had previously been responsible for vaccines against exotic animal diseases, with effect from 7 October 2011 all vaccines for animals would, without exception, come within the remit of the PEI. Prof. Thomas Mettenleiter, President of the FLI, spoke with a twinkle in his eye about the “two mismatched sisters” PEI and FLI.

// ARZNEIMITTELSICHERHEIT WIRD TRANSPARENTER //

SAFETY OF MEDICINAL PRODUCTS MORE TRANSPARENT

Internetformular ermöglicht Patienten und Angehörigen, Nebenwirkungen online zu melden.

Am 26. Oktober 2012 traten die 16. Novelle des Arzneimittelgesetzes und mit ihr umfangreiche Änderungen im Hinblick auf die Arzneimittelsicherheit Pharmakovigilanz in Kraft. Eine wichtige Neuerung: Patienten und Verbraucher können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen *UAW, unerwünschte Arzneimittelwirkungen* direkt melden. Für die Erfassung und Bewertung dieser Nebenwirkungsverdachtsfallmeldungen sind je nach Arzneimittel entweder das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte BfArM oder das Paul-Ehrlich-Institut PEI zuständig. Patienten müssen jedoch nicht selbst in Erfahrung bringen, welches Bundesinstitut zuständig ist: Über ein gemeinsames Internetangebot der beiden Behörden haben Patienten und Verbraucher Zugang zu einem browserbasierten Meldeformular. Die Meldung kann auch per Post oder Fax an eines der beiden Institute erfolgen, die bei Bedarf die Meldung weiterleiten.
Anfang Oktober startete die sechsmonatige Testphase des neuen Online-Angebots. Danach ist eine Auswertung der ersten Erfahrungen geplant, um gegebenenfalls Optimierungen vorzunehmen. Die Resonanz ist groß – bis Ende 2012 gab es über 9.500 Besuche des Internetangebots. Im Schnitt gehen pro Tag zwei auswertbare Meldungen durch Patienten beziehungsweise Verbraucher ein. „Die Qualität der Meldungen durch Patienten beziehungsweise Verbraucher ist ausführlich und nützlich für eine Bewertung der Verdachtsfälle“, berichtet Dr. Dirk Mentzer, Leiter des Referats Pharmakovigilanz I des PEI, und ergänzt: „Die Meldungen sind in der Regel sehr ausführlich und enthalten alle wichtigen Informationen.“ Der vereinfachte Meldeweg von Nebenwirkungsverdachtsfällen durch Patienten und Verbraucher macht eine schnelle Erfassung und Analyse der Berichte bei den Bundesoberbehörden möglich. Bisher unerwartete Nebenwirkungen sollen so früher als bisher erkannt und, soweit erforderlich, Maßnahmen zur Risikominimierung eingeleitet werden.

>> https://verbraucher-uaw.pei.de

Dr. med. Dirk Mentzer konzipierte die Datenbank.
Dr Dirk Mentzer designed the database.

Internet form enables online reporting of adverse reactions by patients and relatives.
On 26 October 2012, the 16th amendment of the Medicinal Products Act came into effect, entailing extensive changes in terms of the safety of medicinal products *pharmacovigilance*. One important innovation: patients and consumers can now report suspected adverse reactions ADRs directly. Depending on the medicinal product, either the Federal Institute for Drugs and Medical Devices BfArM or the Paul-Ehrlich-Institut will be responsible for collecting and evaluating these reports of suspected adverse reactions. Patients, however, do not need to find out which federal institute is responsible: the two agencies have set up a joint website that gives patients and consumers access to a browser-based report form. The report can also be sent by post or fax to one of the two institutes, who will forward it to the other, if required.
The six-month trial phase launched in early October. After this, an evaluation of the initial experiences is planned, to allow any necessary improvements to be made. The response has been fantastic – by the end of 2012 there had been over 9,500 visits to the website. On average, two evaluable reports are received per day from patients or consumers. “The quality of the reporting by patients and consumers is very high and is useful for an assessment of suspected cases,” says Dr Dirk Mentzer, Head of the Pharmacovigilance I unit at the PEI.
This simplified channel for the reporting of suspected adverse reactions by patients and consumers enables the higher federal authorities to rapidly collect and analyse the reports. As a result, it should be possible earlier than before to detect hitherto unexpected adverse reactions and, if necessary, to introduce measures to minimise the risk.

// DAS INFORMATIONSFREIHEITSGESETZ IFG UND TRANSPARENCY //

THE FREEDOM OF INFORMATION ACT AND TRANSPARENCY

Das Informationsfreiheitsgesetz IFG setzt hohe Maßstäbe in Deutschland – und auch im internationalen Diskurs ist Transparenz eine wichtiges Thema.

Die Arbeit der Behörden soll transparenter werden: Mussten Bürgerinnen und Bürger früher begründen, warum sie Einsicht in amtliche Unterlagen verlangten, so haben sie seit 2006 auf Grundlage des IFG ein Anrecht auf alle Informationen, die nicht geschützt sind. Die Behörde muss begründen, warum sie bestimmte Informationen nicht veröffentlicht.

Das IFG schützt folgende Informationen:

- öffentliche Belange wie laufende Gerichtsverfahren
- behördliche Entscheidungsprozesse
- personenbezogene Daten Dritter
- geistiges Eigentum
- Betriebs- oder Geschäftsgeheimnisse

Eine gute Sache, doch die Umsetzung erfordert Personal, Zeit und Geduld: Strukturen müssen angepasst, neue Arbeitsabläufe integriert werden. Eine Verfahrensanweisung standardisiert seit 2012 die Bearbeitung der IFG-Anfragen im PEI. Die Pressestelle des PEI koordiniert die Anfragen und bearbeitet sie mit Unterstützung der Fachgebiete und des Rechtsreferats. Erfordern Anträge eine außergewöhnlich lange Bearbeitungszeit, handelt es sich meist um Anfragen nach Zulassungsunterlagen eines Arzneimittels, deren Beantwortung eine rechtliche, zeitliche und logistische Herausforderung darstellen. Zulassungsdossiers können bis zu 120 Aktenordner umfassen, die geprüft werden müssen.

Transparency – Transparenz in Europa

Eine europäische Arbeitsgruppe, die EMA-HMA *Working Group on Transparency*, erarbeitet Leitlinien, um die Transparenz in dem *European Medicines Regulatory Network* zu steigern. Ziel der Gruppe ist es, für einen gemeinsamen Standard in den Zulassungsbehörden zu sorgen. Beispiele hierfür sind die Veröffentlichung von Tagesordnungen und Sitzungsprotokollen und der Umgang mit Anfragen nach Einsicht in Zulassungsunterlagen. Das PEI konnte als Mitglied dieser Gruppe seine nationalen Erfahrungen einbringen.

The Freedom of Information Act IFG sets high standards in Germany – transparency is a significant topic of international debate: a challenge not just for national medicinal product agencies, but for the whole of Europe.
The work of government agencies should be more transparent: whereas in the past members of the public had to justify why they wished to access official documents, since 2006 they have had the right, in accordance with the IFG, to view all information that is not protected. The government agency must now explain why it is not publishing specific information.

The IFG protects the following information:

- public interests, such as ongoing legal proceedings
- governmental decision-making processes
- personal data of third parties
- intellectual property
- industrial or commercial secrets

This is a good thing, but its implementation requires personnel, time and patience: structures need to be adapted, workflows have to be integrated. Since 2012, the processing of IFG requests at the PEI has been standardised in a procedural instruction. The Press and Information Office coordinates the requests and processes them with the support of the sections and the Legal Affairs unit. Requests that require an extremely long processing time generally concern requests for the marketing authorisation documents of a medicinal product, responding to which represents a legal, timetabling and logistical challenge. Marketing authorisation dossiers can include up to 120 ring binders that need to be checked.

Transparency in Europe

A European working party, the EMA-HMA *Working Group on Transparency*, is drawing up guidelines to increase transparency in the *European Medicines Regulatory Network*. The aim of the group is to provide a common standard for the marketing authorisation agencies. Examples of this include the publication of agendas and minutes of meetings, and dealing with requests for access to marketing authorisation documents. As a member of this group, the PEI was able to contribute its experience at national level.

>> www.pei.de/presse
>> www.hma.eu

// ORGANISATION AM PEI //

ORGANISATION AT THE PEI

// NEUER HÖRSAAL: ZEITLOS UND FUNKTIONAL //

NEW LECTURE HALL: TIMELESS AND FUNCTIONAL

Kassettendecke, Teppichboden und Kreidetafel – nach 20 Jahren war die Renovierung des Hörsaals dringend notwendig. Funktional und mit modernster Technik versehen, ist er nach dem Umbau für die Zukunft gerüstet.

Der Hörsaal ist der meistfrequentierte Raum des Paul-Ehrlich-Instituts. Konferenzen und Symposien finden hier statt, wissenschaftliche Kolloquien, interne Seminare und Ringvorlesungen bieten Mitarbeitern Forum und Fortbildungsmöglichkeit. Die Komplettsanierung machten Mittel aus dem Konjunkturpaket II der Bundesregierung möglich. Bauherr war das Hessische Baumanagement hbm, den Zuschlag bekam das Architekturbüro Fritsch aus Darmstadt. Das Konzept der Architekten passte gut zu den Vorstellungen des PEI: Klares Design, zeitloses Mobiliar in Schwarz-Weiß, warmes rotbraunes Parkett. „Dabei ging die Funktionalität immer vor“, betont Dr. Michael Frieser, Abteilungsleiter der Verwaltung im PEI. So sorgt ein spezieller Putz für gute Akustik, Stühle und Tische sind leicht, bequem und stabil. Der Raum kann mit wenigen Handgriffen den Bedürfnissen der jeweiligen Veranstaltung angepasst werden. Eine Modul-Bauweise macht es möglich, den Raum und die Technik nach Bedarf zu renovieren und zu aktualisieren.
Die Technik ist nicht nur auf neuestem Stand, sondern auch barrierefrei: Beamer projizieren Präsentationen auf zwei Videowände, Veranstaltungen können als Streaming im ganzen Haus auf dem Bildschirm verfolgt werden. Ein höhen-

Coffered ceiling, carpeted floors and chalkboard – after 20 years, the lecture hall was in urgent need of renovation. It has emerged from its remodelling in a more functional form, well equipped for the future with state of the art technology.
The lecture hall is the busiest room at the Paul-Ehrlich-Institut. Conferences and symposia are held here, while scientific colloquia, internal seminars and lecture series offer staff members a forum and opportunities for continuing education. The full renovation was made possible by funding from the German Federal Government’s Economic Stimulus Package II. The contracting authority was Hessisches Baumanagement hbm, the winning bid was from the architectural firm Fritsch in Darmstadt. The architects’ concept was in tune with the PEI’s ideas: clean design, timeless furniture in black and white, a warm reddish-brown parquet floor. “Functionality was the most important consideration at all times,” stresses Dr Michael Frieser, Head of the Administration division at the PEI. In this regard, a special type of plaster enhances the acoustics of the room, while tables and chairs are lightweight, comfortable and stable. In a few simple steps, the room can be quickly adapted to the needs of each event. A

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

verstellbares Pult, eine induktive Tonanlage, selbstöffnende Türen und ein Touchscreen ermöglichen es Menschen mit Behinderungen, den Hörsaal problemlos zu nutzen. Vor dem Hörsaal wurden bisher nicht genutzte Nischen mit Sitzgruppen möbliert, die nach Veranstaltungen gerne für ein Gespräch genutzt werden.

Der Hörsaal ist der meistfrequentierte Raum des Paul-Ehrlich-Instituts.

„Nach einem Jahr Betrieb kann ich sagen, dass die Erwartungen erfüllt wurden“, resümiert Frieser. „Ich danke allen Kolleginnen und Kollegen, die den Umbau ermöglicht haben – auch für die Geduld während der Bauphase.“ So manches Mal musste er einen Presslufthammer zum Schweigen bringen, damit eine Besprechung stattfinden konnte.

modular design will make it possible to renovate and update the room and the technical equipment as required. The technical equipment is not only state of the art, but is also accessible: video projectors beam presentations on to two video walls, and events can be streamed throughout the institute and followed on screen. A height-adjustable lectern, an audio induction loop system, self-opening doors and a touch screen allow people with disabilities to use the lecture hall without any problems. In front of the lecture hall, previously unused alcoves have been furnished with seating areas, which are often used for conversations after events.

The lecture hall is the busiest room at the Paul-Ehrlich-Institut.

“After one year of operation, I can say that our expectations have been met,” concludes Dr Frieser. “I would like to thank all my colleagues who have made this remodelling possible – and also for their patience during the construction phase.” On many occasions he had to silence a pneumatic drill so that a meeting could take place!

// KITA AM WALD //

THE "AM WALD" DAY NURSERY

Der Nachwuchs spielt in der Kindertagesstätte nebenan, während die Eltern im Paul-Ehrlich-Institut arbeiten. Anfang 2011 ist diese Vision Wirklichkeit geworden.

Zehn Jahre hat es gedauert, bis die finanziellen Voraussetzungen geschaffen waren, doch dann ging es schnell: Oktober 2010 wurde auf einer Elternversammlung das pädagogische Konzept vorgestellt, drei Monate später stand die aus Stahl-Modulen gebaute KITA und die Kinder konnten nach und nach in die hellen Räume mit dem freizügigen Außengelände einziehen. Das engagierte Erzieherinnenteam unter der Leitung von Beate Schertel hatte alles schon vorbereitet.

PEI-Gelände machte KITA möglich

Der Plan, gemeinsam mit der Stadt Langen Betreuungsplätze für PEI-Kinder zu schaffen, stand schon lange. Und auch die Deutsche Flugsicherung DFS, direkter Nachbar des PEI, plante einen Betriebskindergarten für die Kinder seiner Mitarbeiter. Was fehlte, war ein Bauplatz. Die drei Parteien taten sich zusammen und ein Brachgelände des PEI am Waldrand brachte die Lösung. Rund 2,5 Millionen Euro hat die KITA gekostet. Durch die Bereitstellung des Geländes konnte das PEI seinen Teil an der Investition vollständig tilgen. „Die Zusammenarbeit ist konstruktiv und unbürokratisch", lobt Katharina Frank, Personalentwicklerin vom Verwaltungsreferat Organisation, Informationstechnik des PEI, die das Projekt begleitete.

The kids playing next door at the day nursery, while the parents are hard at work at the Paul-Ehrlich-Institut. At the start of 2011 this vision became a reality.

It took ten years until the financial conditions were in place, but then it all started to move very quickly: in October 2010 the educational concept was presented to a meeting of parents, and then three months later the day care centre with its steel module construction was ready and the children could gradually move into its bright rooms and spacious outdoor play area. The dedicated team of nursery nurses and preschool teachers, led by Beate Schertel, had already made all the necessary preparations.

Day nursery made possible by PEI site

For a long time, there had been a plan, together with the town of Langen, to create day care places for PEI children. Deutsche Flugsicherung DFS – German Air Traffic Control, the PEI's immediate neighbour, was also planning a company nursery for its employees' children. The one element that was missing was a construction site. The three parties got together, and it was decided that a plot of unused land on the PEI campus at the edge of the woods represented the best solution. The day nursery has cost around 2.5 million euros.

15 Plätze belegt das PEI in der KITA, davon zehn für Kinder unter drei Jahren – denn gerade für die Kleinen brauchen berufstätige Eltern dringend eine Betreuung. „Die Nachfrage hat sich in etwa auf diesem Niveau eingependelt“, so Frank, die auch die Vergabe der Plätze organisiert. „Die Eltern, die einen Platz wollten, haben ihn am Ende auch bekommen - meist auch zum Wunschtermin.“ Ein halbes Jahr vorher bekommen sie eine feste Zusage. Der Platz ist an den Arbeitsvertrag gebunden, denn das PEI finanziert die 15 Plätze mit 120.000 Euro im Jahr. Die Stadt Langen ist Träger der KITA und für die laufenden Kosten verantwortlich.
Insgesamt ist Platz für 85 Kinder, 40 Plätze beansprucht die DFS, 30 die Stadt Langen. Doch nicht alle kamen gleich zu Beginn, erst 2013 sind die insgesamt 55 Plätze für unter Dreijährige vollständig besetzt. Es ist Teil des pädagogischen Konzeptes, die KITA nach und nach zu besetzen, um die Gruppen nachhaltig aufzubauen. Die ebenerdigen Gebäude sind aufgeteilt in einen Bereich für die älteren Kinder und einen für die Kleinen, verbunden durch einen gemeinsamen Flur. „So haben alle ihren Rückzugsort, aber auch gemeinsames Spielen ist möglich“, sagt Frank. „Und es gibt auch eine altersgemischte Gruppe.“

Flexible Öffnungszeiten und geteilte Plätze

Die langen Öffnungszeiten ermöglichen den Eltern, Beruf und Familie zu vereinbaren. Die KITA ist von sieben bis 18 Uhr geöffnet, für die Nutzung der ersten halben und der letzten Stunde ist ein kleiner Zuschlag fällig. Auch Platz-Sharing ist möglich. Bewährt hat sich das Modell, dass drei Familien sich zwei Plätze teilen. Das Feedback der Eltern ist positiv: Die

By providing the site, the PEI was able to cover its part in the investment in full. “The collaboration was constructive and free of red tape,” says Katharina Frank, the HR development manager of the PEI‘s Organisation and Information Technology unit, who managed the project.
15 places in the day nursery have been allocated to the PEI, including ten for children under the age of three – because it is precisely for these little ones that working parents have an urgent need for day care facilities. “The demand has stabilised at around that level,” says Mrs Frank, who also organises the allocation of places. “All the parents who wanted a place have ultimately received one – generally at their desired date.” They are given a firm commitment six months in advance. The day care place is linked to the contract of employment, because the PEI is financing the 15 places to the amount of 120,000 euros a year. The town of Langen is legally responsible for the day nursery and takes care of its running costs.
In total, there are day care places for 85 children, of which 40 are allocated to DFS and 30 to the town of Langen. Not all the children, however, started straightaway; the 55 places for under-threes will not be fully occupied until 2013. Part of the educational concept is to occupy the day nursery on

„Ich habe wieder angefangen zu arbeiten, als meine Tochter Lara 14 Monate alt war. Das wäre ohne eine Betreuung vor Ort nicht möglich gewesen. Und ich weiß, dass sie in der KITA Am Wald gut aufgehoben ist.“

“I went back to work when my daughter Lara was 14 months old. That would not have been possible without day care facilities on site. And I know that she is in good hands at the ‘Am Wald’ day nursery.”

Julia Vogt, Teamassistentin im Leitungsbüro Team assistant in the management office

Ausstattung sei überdurchschnittlich und die Erzieherinnen seien engagiert und kompetent. Die Menge des Spielzeugs ist bewusst reduziert, denn auch Alltagsgegenstände oder ausrangierte Arbeitsgeräte wie Computer oder Overheadprojektoren eignen sich zum Spielen. Farbige Folien auf den Projektor gelegt, laden zu spannenden Lichtspielen ein. Hauswirtschaftlerinnen kochen fast jeden Tag frisch und lassen sich gerne von kleinen Köchinnen und Köchen helfen.
„Eine KITA ist ein wichtiger Meilenstein, um das PEI für qualifiziertes Personal attraktiv zu machen“, so Frank. „Wir haben einen Frauenanteil von 70 Prozent und Einarbeitungszeiten in vielen Bereichen von etwa einem Jahr. Es lohnt sich, in die Vereinbarkeit von Familie und Beruf zu investieren.“

a gradual basis, in order to create long-term and coherent groups. The single-storey building is divided into an area for the older children and one for the little ones, connected by a common corridor. “In this way, they all have their place of refuge, but it is also possible for them to play together,” says Mrs Frank. “And there is also a mixed-age group.”

Flexible opening times and shared spaces

The long opening times allow parents to balance work and family life. The day nursery is open from 7.00 am to 6.00 pm, with a small surcharge being payable for making use of the first half-hour and the final hour. Space-sharing is also possible. A model in which three families share two places has proved to be successful. The feedback from the parents is very positive: they say the equipment and furnishings are above average and that the nursery nurses and preschool teachers are dedicated and highly skilled. The amount of toys has deliberately been reduced, because everyday objects and old office equipment such as computers and overhead projectors are also ideal for playing. Coloured transparencies placed on the projector, for example, lead to exciting light displays and games. Housekeepers cook fresh meals almost every day and are happy to be assisted by little chefs.
“A day nursery is an important milestone in making the PEI attractive to skilled personnel,” says Mrs Frank. “70 percent of our employees are women and in many areas we have induction periods of around one year. It pays to invest in the ability of employees to balance their work and family life.”

// NEUE STRUKTUR FÜR MEHR TRANSPARENZ //

NEW STRUCTURE FOR GREATER TRANSPARENCY

Das Internet ist wichtiges Werkzeug für die Kommunikation mit der Öffentlichkeit und eine Informationsquelle, die jederzeit erreichbar ist. Dörte Ruhaltinger und ihr Team vom Referat Presse, Informationen optimieren kontinuierlich den Internetauftritt des PEI, der seit 1995 im Netz ist.

Zum Dezember 2012 hat das PEI seinen Internetauftritt technisch überarbeitet. Die Seiten werden jetzt mit einer neueren Softwareversion erstellt, wesentlich ist dabei eine moderne Suchmaschine. Ein Kalender auf der Startseite gibt schnellen Überblick über die aktuellen Termine. Der Zugang zu Newslettern und RSS-Feeds ist immer sichtbar, große Tabellen kann der Nutzer nach Bedarf sortieren. Die verbesserte Suche über den gesamten Internetauftritt erleichtert Recherchen. Spezialsuchen in wissenschaftlichen Publikationen, Sicherheitsinformationen, dem Bulletin zur Arzneimittelsicherheit und Pressemitteilungen sind möglich.

Vigilanz-Informationen auf erster Ebene

Informationen zum Thema Arzneimittelsicherheit sind bei Bürgern, Ärzten und Experten gefragt. Daher bietet das PEI seit Juni 2012 direkt in der Hauptnavigation das Schlagwort „Vigilanz“ an, sodass die Informationen leicht zu finden und von allen Seiten direkt erreichbar sind. Der neue Bereich der Vigilanz bietet eine Startseite, auf der aktuelle Sicherheitsinformationen gelistet sind, grafische Elemente führen zu den verschiedenen Online-Meldewegen. Folgende Themen finden sich in der nachgeordneten Navigation:

- Pharmakovigilanz – human: Arzneimittelsicherheit
- Hämovigilanz: Blutsicherheit
- Gewebevigilanz: Gewebesicherheit
- IVD-Vigilanz: Sicherheit von In-vitro-Diagnostika
- Pharmakovigilanz – veterinär: Arzneimittelsicherheit

Die Seiten bieten Informationen, über welche Wege Ärzte und Bürger den Verdachtsfall einer Nebenwirkung melden können, die Ansprechpartner sind aufgeführt und es besteht Zugang zur UAW-Datenbank und zum Bulletin für Arzneimittelsicherheit.

The Internet is an important tool for communicating with the public and is a source of information that can be accessed at any time. Dörte Ruhaltinger and her team from the Press and Information Office are continuously optimising the PEI website, which has been online since 1995.

In December 2012, the PEI revamped its website technically. The pages are now created with the latest software version, and the crucial point is that they include a modern search engine. A calendar on the home page gives a quick overview of the current meetings and events. Access to newsletters and RSS feeds is visible at all times, and users can sort large tables as required. The improved search function across the entire website makes researching easier. It is possible to carry out special searches in scientific publications, safety information, the Bulletin on the Safety of Medicinal Products and press releases.

Vigilance information at the top level

Information on the safety of medicinal products is requested by members of the public, doctors and experts. For this reason, since June 2012 the PEI has included the keyword “Vigilance” directly in the main navigation bar, so that the information is easy to find and can be accessed directly from every page. The new vigilance section provides a start page listing the latest safety information, with graphical elements leading to the various online reporting channels. The following topics are included in the lower level navigation:

- Pharmacovigilance, human: safety of medicinal products
- Haemovigilance: blood safety
- Tissue vigilance: safety of tissue products
- IVD vigilance: safety of in vitro diagnostics
- Pharmacovigilance, veterinary: safety of medicinal products

The pages provide information on the channels that doctors and members of the public can use to report suspected adverse reactions, contact details are listed and there is access to the ADR database and to the Bulletin on the Safety of Medicinal Products.

>> www.pei.de

// IT-GESTÜTZTE VORGANGSBEARBEITUNG: EIN PROJEKT, VIELE EFFEKTE //

IT-SUPPORTED WORKFLOW MANAGEMENT: ONE PROJECT, MANY EFFECTS

Dokumente zentral managen, Vorgänge in einem System bearbeiten – das ist wichtige Voraussetzung für die effektive Bearbeitung von Prozessen.

Dr. Ulrich Krach leitet das Projekt PEI.Dok, dessen Ziel es ist, das Dokumentmanagement- und Vorgangsbearbeitungssystem DMS/VBS am Paul-Ehrlich-Institut zu implementieren. Die anwenderfreundliche Software ermöglicht eine zuverlässige, nachvollziehbare und zeitnahe Bearbeitung von Prozessen bei Zulassung und Verwaltung. Krach und sein Team schaffen damit eine wichtige Voraussetzung dafür, dass das PEI seinen zeitgerechten Service im internationalen Wettbewerb weiter ausbauen kann.

Zukunft gestalten – Werkzeuge entwickeln

Prozesse lassen sich in zwei typische Kategorien einteilen: Entweder folgen sie festgelegten Zeitplänen und Vorgaben, wie die europäischen Zulassungsverfahren für Arzneimittel, oder sie sind Ad-hoc-Prozesse, die schnell entschieden und umgesetzt werden müssen. Gerade diese sind von großer strategischer Bedeutung für das Management und den Betrieb und fordern eine flexible IT-Unterstützung. Für Krach ist es wichtig, dass das DMS/VBS beides optimal unterstützt und das Werkzeug immer passt.

The central management of documents and the handling of processes in a single system – these are the essential features of effective workflow management.
Dr Ulrich Krach is directing the PEI.Dok project, the goal of which is to implement the document and workflow management system DMS/WMS at the Paul-Ehrlich-Institut. This user-friendly software facilitates the reliable, traceable and prompt handling of the processes involved in marketing authorisation and administration. Dr Krach and his team are thus creating the necessary conditions for the PEI to expand its timely services in the face of international competition.

Shaping the future – developing tools

Processes can be divided into two typical categories: either they adhere to defined timetables and requirements, such as the European marketing authorisation procedure for medicinal products, or they are ad hoc processes that need to be decided on and implemented quickly. It is this latter group that are of great strategic importance for management and operations and which require flexible IT support. Dr Krach believes it is

Krach versteht die Projektleitung auch als Change-Management, dessen wesentlicher Motor die Kommunikation ist – denn IT-Projekte sind alles andere als reine Technik. Der promovierte Biologe und stellvertretende Leiter des Referats Organisation, Informationstechnik führt die hohe Akzeptanz der neuen Software im PEI auf den hohen Einsatz seines Teams zurück. Unzählige, vielfach vom Projektteam selbst durchgeführte, an die Zielgruppen angepasste Schulungen, Präsentationen und umfassende Diskussionen, ein Projekt-Helpdesk, ein Informationssystem mit Fragen und Antworten zum Projekt und eine stets aktuelle Intranetseite bieten den Nutzern optimale Unterstützung. Dies alles ist möglich durch das effektive Zusammenspiel von technischer und fachlicher Kompetenz, die die Teammitglieder aus dem Referat PEI Portal, Dokumentenmanagement in das Projekt einbringen. Dabei freut es Krach sehr, dass die Leitung des PEI mit gutem Beispiel vorangeht: Sie setzte das neue Werkzeug von Anfang an konsequent ein und gestaltete den Prozess aktiv mit.
Die Einführung des DMS/VBS startete 2010. Zunächst wurde der Ad-hoc-Prozess als variabler, durch die Nutzer konfigurierbarer Prozess konzipiert und ging im August 2011 in den Pilotbetrieb. Schon im Februar 2012 startete der Wirkbetrieb. Im Dezember 2012 sind über 800 Vorgänge im System, mehr als 100 Anwender nutzen das System regelmäßig und profitieren von dessen Möglichkeiten: Die durch Metadaten erschlossenen elektronischen Dokumente sind leicht zu recherchieren und immer für jedermann verfügbar. Seit dem Start des Projektes liegen die Kosten in der geplanten Höhe und der Zeitrahmen konnte weitgehend gehalten werden.

Fortschritt trotz Versionswechsel

Die Erfolgsgeschichte könnte bereits für weitere Prozesse geschrieben sein, gäbe es nicht das IT-typische Element des Versionswechsels. Das Team verlor auch im laufenden Betrieb nicht aus dem Blick, die inzwischen aktualisierte Version der Software an die Bedürfnisse des PEI anzupassen. Das ist jedoch ohne eine zeitliche Verzögerung nicht möglich.
2013 wird das DMS/VBS in seiner ersten Ausbaustufe fertig sein. Ziel ist es, langfristig alle geeigneten Prozesse des PEI in das DMS/VBS zu integrieren. Geplant ist auch eine Anbindung an PharmNet.Bund, die Arzneimitteldatenbank für alle in Deutschland zugelassenen Arzneimittel. Schon jetzt ist das DMS/VBS nicht nur für Ulrich Krach ein wesentlicher Baustein für eine moderne, zukunftsorientierte IT-Unterstützung in der Arzneimittelzulassung.

Leuchtturmprojekt – Zwei für alle

Die Einführung des DMS/VBS ist als Leuchtturmprojekt Teil der IT-Gesamtstrategie des Bundesgesundheitsministeriums BMG. PEI und BfArM Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte haben als die Arzneimittel zulassenden Bundesoberbehörden auf Basis einer gemeinsamen, europäische Ausschreibung kosteneffektiv einen sogenannten Referenzmandanten entwickelt, der allen Behörden des Geschäftsbereichs zur Verfügung steht. Seit Oktober 2012 befindet sich dieser Mandant beim Robert Koch-Institut in der Implementierung.

Flagship project – Two for All

The introduction of the DMS/WMS is part of the overall IT strategy of the Federal Ministry of Health BMG and is one of its flagship projects. Based on a joint European tender, the PEI and the Federal Institute for Drugs and Medical Devices BfArM, as the higher federal authorities responsible for the marketing authorisation of medicinal products, have developed a cost-effective "reference client" that is available to all the agencies in this field. Since October 2012, this client has been in the implementation phase at the Robert Koch-Institut.

important that the DMS/WMS should provide optimum support for both types and that the tool should always be fit for purpose. According to Dr Krach, project management also involves change management, in which communication is the key driver – because IT projects are about much more than just technology. The qualified biologist and deputy head of the Organisation and Information Technology unit attributes the high level of acceptance of the new software at the PEI to the dedication and commitment of his team. There have been countless training sessions, presentations and extensive discussions, tailored to the specific target groups and often carried out by the project team itself, while users are also provided with optimum support by means of a project helpdesk, an information system with questions and answers about the project and a constantly updated intranet site. This has all been made possible by the effective combination of technical and specialist skills which the team members from the PEI Gateway, Document Management unit have brought to the project. One thing that Dr Krach finds particularly pleasing is that the PEI management has led by example: they consistently used the new tool from the outset and played an active part in shaping the process.
The introduction of the DMS/WMS began in 2010. At first, the ad hoc process was designed as a variable process that could be configured by the users; a pilot phase was launched in August 2011, followed by regular operation in February 2012. By December 2012 there were over 800 processes in the system, with more than 100 users using it on a regular basis and benefiting from its possibilities: the electronic documents, which can be accessed via metadata, are easy to find and are available to everyone at all times. Since its inception, the project has been within budget and largely on schedule.

Progress in spite of version change

Success stories might already be being written for even more processes, were it not for the typical IT issue of the version change. Even in ongoing operation, the team did not lose sight of the need to adapt the updated version of the software to the needs of the PEI. This was not, however, possible without a certain time delay. The long-term goal is to integrate all the PEI's suitable processes within the DMS/WMS. It is also planned to establish a link to PharmNet.Bund, the database of all authorised medicinal products in Germany. The DMS/WMS is already an essential component for modern, future-oriented IT support in the marketing authorisation of medicinal products.

ORGANIGRAMM ORGANISATIONAL CHART

Institutsleitung *Management*

Prof. Dr. Klaus Cichutek
Präsident
President

Prof. Dr. Stefan Vieths
Vizepräsident
Vice President

PD Dr. Stefan Steckelbroeck
Forschungsbeauftragter
Research Co-ordinator

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

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

Renate Leonhardt-Pho Tu
Datenschutzbeauftragte
Data Protection Representative

Dr. Annette Reißinger
Gleichstellungsbeauftragte
Equal Opportunities Representative

Dörte Gerhards
Dr. Karl Knöpfle
Fachkraft Arbeitssicherheit
Occupational Safety Specialist

Dr. Michael Frieser
Verwaltung
Administration

Klaus Posselt
Personal
Personnel

Michael Mann
Haushalt
Finance and Procurement

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

Bernhard Seibel
Bau, Betrieb
Technical Services

Helmar Richter
Informationstechnik
Information Technology

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

Kristin Kühnlein
Gebühren
Fee Collection

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

Dr. Dirk Mentzer
Pharmakovigilanz I
Pharmacovigilance I

PD Dr. Markus Funk
Pharmakovigilanz II
Pharmacovigilance II

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

Claudia Ruoff
Rechtsangelegenheiten
Legal Affairs

Dr. Hartmut Krafft
Klinische Prüfungen
Clinical Trials

N.N.
EU-Kooperation/ Mikrobiologie
EU Co-operation/ Microbiology

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

Dr. Volker Öppling
Mikrobiologische Impfstoffe
Microbiological Vaccines

Dr. Ingo Spreitzer
Bakteriologische Sicherheit
Microbial Safety

Dr. Peter Volkers
Biostatistik
Biostatistics

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

Prof. Dr. Eberhardt Hildt
Virologie
Virology

Dr. Michael Pfleiderer
Virale Impfstoffe
Viral Vaccines

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

PD Dr. Dr. Johannes Blümel
Virussicherheit
Viral Safety

PD Dr. Micha Nübling
Molekulare Virologie
Molecular Virology

PD Dr. Ger van Zandbergen
Immunologie
Immunology

Dr. Siegfried Giess
Immunchemie
Immunochemistry

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

Dr. Klaus Boller
Morphologie
Morphology

Dr. Thoma Hinz
Therapeutische Impfstoffe
Therapeutic Vaccines

Klaus Dertinger
Personalrat Vorsitzender
Staff Representatives Council, Chairperson

Annetraud Grote
Schwerbehindertenvertrauensfrau
Disabled Employees Representative

Thorsten Schulz
Jugend- und Auszubildendenvertretung
Youth and Apprentice Representation

Abteilungen Divisions · Fachgebiete Sections · Referate Units · Forschung beim Präsidenten President's Research Groups
Wissenschaftliche Nachwuchsgruppen Temporary Research Groups Stand 12/2012

Ina Plumbaum
Leitungsassistenz, Sprachendienst
Management Support, Language Services

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

Dr. Susanne Stöcker
Presse, Informationen
Press and Information Office

Dr. Ruth Lechla
Qualitätsmanagement
Quality Management

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

Dr. Veronika von Messling
Veterinärmedizin
Veterinary Medicine

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

Dr. Carmen Jungbäck
Virusimpfstoffe I
Viral Vaccines I

Dr. Karin Duchow
Virusimpfstoffe II
Viral Vaccines II

Dr. Roland Plesker
Zentrale Tierhaltung
Animal Facilities

Prof. Dr. Stefan Vieths
Allergologie
Allergology

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

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

Dr. Susanne Kaul
Klinische Allergologie
Clinical Allergology

Dr. Stefan Scheurer
Rekombinante Allergentherapeutika
Recombinant Allergen Therapeutics

Dr. Zoltán Ivics
Medizinische Biotechnologie
Medical Biotechnology

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

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

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

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

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

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

Dr. Anneliese Hilger
Gerinnungsprodukte I
Coagulation Products I

PD Dr. Johannes Dodt
Gerinnungsprodukte II
Coagulation Products II

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

Dr. Margarethe Heiden
Transfusionsmedizin
Transfusion Medicine

Dr. Masako Toda
Experimentelle Allergiemodelle
Experimental Allergy Models

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

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

// EU-KOOPERATION / MIKROBIOLOGIE: DIALOG, INSPEKTIONEN UND METHODEN //

EU CO-OPERATION AND MICROBIOLOGY: DIALOGUE, INSPECTIONS AND METHODS

Neue Verordnungen und Gesetzgebungen – national und EU-weit – sowie innovative Arzneimittel stellen Behörden und Hersteller vor immer neue Herausforderungen.

Der Dialog mit Herstellern und Verbänden ist eine wichtige Basis für die konstruktive Zusammenarbeit bei Zulassung und Prüfung von Arzneimitteln. Durch neue europäische Verordnungen und Richtlinien ändern sich Anforderungen an die pharmazeutischen Unternehmen, prozedurale und wissenschaftliche Fragen müssen geklärt werden. Grundlage für die Gespräche bilden Fragenkataloge der Verbände, die das PEI vorab erhält und beantwortet. Im November 2012 fand bereits zum dritten Mal das jährliche Gespräch mit dem Bundesverband der pharmazeutischen Industrie BPI statt. Der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller vfa kam 2011/12 zu zwei Gesprächen ins PEI. Wichtige Themen waren die Umsetzung der Pharmakovigilanz-Gesetzgebung, die Therapieallergeneverordnung, der Verordnungsvorschlag der Europäischen Kommission zur Neuregulierung der Genehmigung klinischer Prüfungen *EC Clinical Trial Regulation*, die Nutzenbewertung von Arzneimitteln sowie Fragen zu Regelungen für Biosimilars und Arzneimitteln für neuartige Therapien ATMP. Der offene Dialog zwischen den Verbänden und dem PEI wurde von allen Beteiligten positiv bewertet und soll weiterhin im jährlichen Turnus erfolgen. Er dient dem PEI dazu, interne Verfahren zu verbessern und Anliegen seiner Antragsteller zu erkennen.

Europäische Leitlinien für Inspektionen

Die neue Pharmakovigilanz-Gesetzgebung stärkt die Bedeutung von Inspektionen: Bereits bei der Zulassung können Inspektoren überprüfen, ob ein effektives System zur Erfassung

New regulations and legislation are constantly posing new challenges for agencies and manufacturers.
Dialogue with manufacturers and associations is an important basis for constructive cooperation in the granting of marketing authorisations and testing of medicinal products. New European regulations and directives lead to changes in the requirements on pharmaceutical companies, and scientific and procedural questions need to be resolved. The meetings are based on lists of questions that the associations submit in advance and that the PEI answers. In November 2012, the third annual meeting with the German Pharmaceutical Industry Association BPI took place. The Association of Research-Based Pharmaceutical Companies vfa came to two meetings at the PEI in 2011/12. Key topics included the implementation of pharmacovigilance legislation, the Therapy Allergen Ordinance, the proposal by the European Commission for a new regulation on the approval of clinical trials *EC Clinical Trial Regulation*, assessing the benefits of medicinal products and questions about regulations for biosimilars and advanced therapy medicinal products ATMPs. The open dialogue between the associations and the PEI was considered to be very positive by all those involved and will continue to take place on an annual basis. It helps the PEI to improve its internal procedures and to understand applicants' concerns.

European guidelines for inspections

The new pharmacovigilance legislation reinforces the role of inspections: even at the marketing authorisation stage

und Bewertung von möglichen Nebenwirkungen vorhanden ist. Das erforderte eine Überarbeitung und teilweise Neugestaltung der Leitlinien zur Überprüfung der Arzneimittelsicherheit *Good Vigilance Practices* GVP. Das eigens dafür ins Leben gerufene Projektteam *Audits/Inspections* der Europäischen Arzneimittelagentur EMA erstellte vier Module der GVP-Leitlinie, die 2012 veröffentlicht wurden. Dr. Joachim Oswald vom Fachgebiet „Inspektionen" brachte seine Expertise in das Team ein.
Angestoßen durch die Europäische Kommission etablierten der Europarat und das Europäische Direktorat EDQM die Arbeitsgruppe *TS066-QMS group*, um gemäß Richtlinie 2005/62/EC, Artikel 2, Absatz 2, eine *Good Practice Guideline* für Europäische Standards für Qualitätsmanagementsysteme in Blutspendeeinrichtungen zu erarbeiten. Vertreterin des PEI ist Dr. Sabine Wegehaupt vom Fachgebiet Inspektionen.

Prüfung Keuchhustenimpfstoffe: Zelle statt Tier

Keuchhustenimpfstoff darf nur inaktiviertes Pertussis-Toxin enthalten. Um dies zu überprüfen, werden Mäuse einem belastenden Maus-Histamin-Sensibilisierungstest HIST unterzogen. Zulassungsbehörden und Industrie sehen dringenden Bedarf für einen alternativen Test, denn die Methode entspricht nicht mehr heutigen Standards. International gehen Wissenschaftler verschiedenen Ansätzen nach. Hierzu fand im Juni 2011 am PEI ein internationaler Workshop statt. Dr. Christina Bache vom Fachgebiet Mikrobiologische Sicherheit macht sich in ihrer Forschung zunutze, dass das Toxin den Energiestoffwechsel von menschlichen Zellen beeinflusst. In einer Stoffwechselkaskade führt das Toxin zu einer Abnahme von ATP, was durch Lumineszenz nachgewiesen werden kann. Die Methode funktioniert und ist nach Ansicht der PEI-Experten erfolgversprechend. Die niederländische Behörde, das *Netherland Vaccine Institut*, nutzt bei ihrer Forschung an Rattenzellen die andere Seite der Kaskade und misst die Zunahme von cAMP. Diese Methode ist sensitiver, jedoch nicht so nah am Menschen, da sie mit Tierzellen arbeitet. Bache steht in engem Kontakt mit den niederländischen Kollegen. Gemeinsam suchen sie die beste Lösung. Auf jeden Fall werden es langfristig keine Mäuse mehr sein, die die Unschädlichkeit des Toxins nachweisen.

inspectors can now check whether an effective system is in place for recording and evaluating possible adverse reactions. This required a revision and partial restructuring of the guidelines for monitoring the safety of medicinal products – *the Good Vigilance Practice* GVP. The specially created *Audits/Inspections* project team of the European Medicines Agency EMA drew up four GVP modules, which were published in 2012. Dr Joachim Oswald of the "Inspections" section contributed his expertise to the team.
The Council of Europe and the European Directorate for the Quality of Medicines EDQM, initiated by the European Commission, have established the *TS066-QMS* group to develop a *Good Practice Guideline* for European standards for quality management systems in blood establishments, in accordance with Directive 2005/62/EC, Article 2, subsection 2. The PEI is represented by Dr Sabine Wegehaupt of the Inspections section.

Testing of pertussis vaccines: cells instead of animals

Whooping cough vaccines are permitted to contain only inactivated pertussis toxins. To test this, mice are subjected to an onerous murine histamine sensitisation test HIST. Marketing authorisation agencies and the industry can see an urgent need for an alternative test, because this method no longer meets today's standards. On an international level, scientists are pursuing various approaches. In June 2011, an international workshop on this subject was held at the PEI. In her research, Dr Christina Bache of the Microbial Safety section exploits the fact that the energy metabolism of human cells is affected by the toxin. In a metabolic cascade, the toxin leads to a decrease in ATP, which can be detected by luminescence. This method works and, according to the PEI experts, is very promising. In its research on rat cells, the Netherlands Vaccine Institute uses the other side of the cascade and measures the increase in cAMP. This method is more sensitive, but not so close to humans, as it works with animal cells. Dr Bache is in close contact with her Dutch colleagues and together they are looking for the best solution. In any case, in the long term it will no longer be mice that prove the harmlessness of the toxin.

Besondere Aktivitäten Special Activities

- Dr. Joachim Oswald, Project Team Audits/Inspections – EMA
- Dr. Sabine Wegehaupt, Working Group TS066-QMS – EDQM

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

// VIROLOGIE: VIRUSSTANDARDS FÜR MEHR SICHERHEIT //

VIROLOGY: VIRUS STANDARDS FOR INCREASED SAFETY

Tritt ein neues Virus auf den Plan, das die Sicherheit von Blutprodukten gefährdet, braucht es neue, effektive Testsysteme, um eine Übertragung durch Blutprodukte zu verhindern.

Hepatitis-E-Infektionen in Deutschland nehmen zu: 2009 waren es rund 100 Fälle, 2012 bereits 374. Früher brachten meist Reisende aus Asien und Afrika das Virus mit, doch es sind in den letzten Jahren immer mehr Fälle von Patienten bekannt geworden, die sich in Deutschland infiziert haben. Inzwischen weiß man: Hepatitis-E-Viren HEV können auch durch den Genuss von Schweinefleisch übertragen werden. Die Viren gefährden insbesondere Schwangere: Bis zu 25 Prozent sterben an der Lebererkrankung.

WHO-Standard für Hepatitis E

Blutprodukte werden routinemäßig auf Hepatitis-B- und C-Viren getestet, um Patienten vor möglichen Infektionen zu schützen. Müssen Spenden zukünftig auch auf HEV untersucht werden? Dr. Sally Ann Baylis und Dr. Johannes Blümel aus dem Fachgebiet Virussicherheit gingen dieser Frage nach. Vier von 18.100 untersuchten Plasmaspenden enthielten das Genom des Virus. Das erscheint wenig, doch in Plasmapools fließen für die Herstellung von Blutprodukten bis zu tausend Einzelspenden zusammen. Deshalb schlugen die PEI-Experten vor, eine Testung gegen HEV verbindlich in das Europäische Arzneibuch aufzunehmen. Testsysteme gab es bereits, doch Baylis wies nach, dass die Ergebnisse stark variierten – ein Standardvirus für die Eichung fehlte. Deshalb empfahl das PEI der WHO, einen internationalen Standard zu entwickeln. Das PEI erhielt die Federführung für das Projekt, bereits 2012 war die Arbeit in Kooperation mit dem *Japanese National Institute for Infectious Diseases* abgeschlossen. Seit März

If a new virus emerges that endangers the safety of blood products, new and effective test systems are required to prevent it being transmitted via blood products.
Hepatitis E infections in Germany are on the rise: in 2009 there were around 100 cases, while by 2012 the figure had risen to 374. In the past, the virus had generally been brought back by travellers from Asia and Africa, but in recent years there have been more and more cases of patients being infected in Germany. We now know that the hepatitis E virus HEV can also be transmitted by eating pork. The virus is particularly dangerous in pregnant women: up to 25 percent die from liver disease.

WHO standard for hepatitis E

Blood products are routinely tested for hepatitis B and C viruses, to protect patients from possible infections. Should donations also be examined in future for HEV? Dr Sally Ann Baylis and Dr Johannes Blümel from the Viral Safety section looked into this question. Four out of 18,100 examined plasma donations contained the genome of the virus. That may not seem like a lot, but the plasma pools used for the manufacture of blood products may contain up to 1000 individual donations. The PEI experts therefore suggested that a compulsory test for HEV should be included in the European Pharmacopoeia. Test systems already existed, but Dr Baylis showed that their results varied widely – there was no standard virus for calibration. For this reason, the PEI recommended to the WHO that an international standard should be

2012 versendet das PEI den ersten WHO-Standard für HEV-Genotyp 3a weltweit an Transfusionszentren und Labore, die Blutprodukte testen. Das ist Voraussetzung für den zweiten Schritt: Mit dem Standardvirus werden Testsysteme entwickelt, geeicht und in Ringversuchen weltweit eingesetzt, um zu überprüfen, ob die Ergebnisse vergleichbar sind. Das PEI regte außerdem erfolgreich an, weitere Standards mit speziellen Genotypen für die Entwicklungsländer zu erstellen, denn der Genotyp 3a kommt vor allem in den Industrieländern vor.

Panel von Hepatitis-B-Genotypen

Eine Verunreinigung von Blutspenden mit Hepatitis-B-Viren HBV muss zuverlässig ausgeschlossen werden. Das setzt voraus, dass alle Genotypen des Virus bekannt und Testsysteme für das virale Oberflächenprotein HBsAg entsprechend standardisiert sind. Als Referenzmaterialien dienen bisher Serumproben von HBV-Patienten, die mit unterschiedlichen Genotypen infiziert sind – ein System, das ungenau ist. Rekombinant hergestellte Oberflächenproteine der verschiedenen HBV-Genotypen sollen als neue Standardmaterialien eingesetzt werden. Ein Konsortialprojekt soll diese modernen Standards schaffen, die Unterschiede im Lebenszyklus der verschiedenen Genotypen charakterisieren und untersuchen, warum sie zu unterschiedlichen Krankheitsverläufen führen. Abteilungsleiter Prof. Eberhard Hildt konnte 2012 das Projekt gemeinsam mit dem Leiter des Fachgebiets für Molekulare Virologie Dr. Micha Nübling, und der Leiterin der Nachwuchsgruppe Zelluläre Aspekte von Pathogen-Wirt-Interaktionen Dr. Renate König, auf den Weg bringen. Ziel ist es, die verschiedenen Genotypen in Zelllinien zu produzieren. HBV-codierende Gene werden an bestimmten Stellen in das Genom integriert – die Zelle produziert standardisierte Viren. Mit diesem Material ist es möglich, verschiedene Genotypen vergleichend zu untersuchen. Die PEI-Wissenschaftler kooperieren für das Projekt mit dem Nationalen Referenzzentrum für Hepatitis B und D und der WHO.

developed. The PEI was given overall responsibility for the project, and by 2012 the work, which was conducted in collaboration with the *Japanese National Institute of Infectious Diseases*, was completed. Since March 2012, the PEI has been sending the first WHO standard for HEV genotype 3a to transfusion centres and laboratories around the world that test blood products. This is a prerequisite for the second step: based on the standard virus, test systems are being developed, calibrated and used worldwide in interlaboratory tests to verify that the results are comparable. The PEI also successfully pressed for the creation of additional standards with specific genotypes for developing countries, since genotype 3a is found primarily in developed countries.

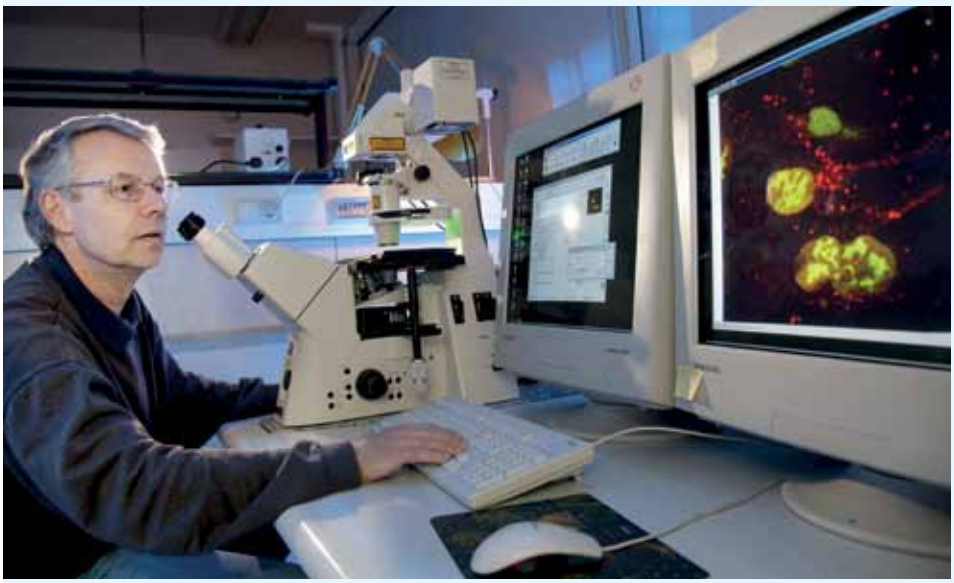
Panel of hepatitis B genotypes

There needs to be a reliable way of ruling out the possibility of blood donations being contaminated with hepatitis B virus HBV. The prerequisite for this is that all the genotypes of the virus are known and that test systems for the detection of the viral surface antigen HBsAg have been standardised accordingly. To date, serum samples from HBV patients infected with different genotypes have been used as reference specimens – a system which is inaccurate. Recombinant expression of the viral surface antigens from different HBV genotypes will be adopted as a new approach for standardising test systems. A consortium project is currently underway to create these modern standards, to characterise the differences in the life cycle of the various genotypes and to investigate why they lead to different courses of the disease. Head of division Prof. Eberhard Hildt launched the project in 2012, together with the head of the Molecular Virology section, Dr Micha Nübling, and the head of the Cellular Aspects of Pathogen-Host Interactions temporary research group, Dr Renate König. The aim is to produce the various genotypes in cell lines. HBV-encoding genes are integrated at specific positions in the genome – the cell produces standardised viruses. With this material it is possible to study and compare various genotypes. The PEI scientists are collaborating on this project with the National Reference Centre for Hepatitis B and D and the WHO.

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

// IMMUNOLOGIE: NEU AUFGESTELLT //

IMMUNOLOGY: DIVISION RESTRUCTURED



Mikroskopie, Maushaus und Medienküche: Die Serviceleistungen sind gebündelt, die Arzneimittelprüfung ist gestärkt.

Das Fachgebiet Therapeutische Impfstoffe bearbeitete 2012 die erste EU-weite Zulassung für einen therapeutischen Tumorimpfstoff. Diese Impfstoffe sollen das Immunsystem für Krebszellen sensibilisieren, damit die Immunabwehr sie erkennt und zerstört. Tumorimpfstoffe sind eine innovative Arzneimittelgruppe, die in die Anwendung drängt – zunehmende regulatorische Aufgaben zeichnen sich ab. Damit Fachgebietsleiter Dr. Thomas Hinz und seine Mitarbeiter sich auf diese Arbeit fokussieren können, wurden die angegliederten Serviceleistungen neu strukturiert.

Serviceplattform für das ganze Haus

Das Fachgebiet Morphologie bündelt die Serviceleistungen der Abteilung. Bisheriger Schwerpunkt waren licht- und elektronenmikroskopische Serviceleistungen, die Fachgebietsleiter Dr. Klaus Boller anbot. Im Mai 2012 wurden auch die Medienküche und das Maushaus unter Aufsicht von Dr. Jörg Kirberg dem Fachgebiet angegliedert. Das Maushaus stärkt kurzfristig die regulatorische Forschung des PEI, transgene Mausmodelle werden mittel- bis langfristig die Arzneimittelprüfung und Erforschung von Präventions- und Therapiestrategien des PEI unterstützen.
Im Oktober 2012 übernahm Dr. Steffen Groß offiziell die Leitung des Fachgebiets Mono- und polyklonale Antikörper und folgte damit Dr. Jan Müller-Berghaus, der als kooptiertes Mitglied des Ausschusses für Humanarzneimittel CHMP bei der Europäischen Arzneimittelagentur EMA neue Aufgaben übernahm. Noch immer sind monoklonale Antikörper eine

Microscopy, mouse facility and media kitchen services brought under one roof and medicinal product testing strengthened.
In 2012 the Therapeutic Vaccines section handled the first EU-wide marketing authorisation for a therapeutic tumour vaccine. These vaccines are designed to sensitise the immune system to cancer cells, so that the immune system recognises and destroys them. Tumour vaccines are an innovative group of medicinal products that are being increasingly applied, leading to an imminent rise in regulatory duties. To enable head of section Dr Thomas Hinz and his staff to focus on this work, the affiliated services have been restructured.

Service platform for the whole institute

The Morphology section brings together the services provided by the division. Previously, the core focus had been on optical and electron microscopy services offered by head of section Dr Klaus Boller. In May 2012, the media kitchen and the transgenic mouse facility, supervised by Dr Jörg Kirberg, were also attached to the section. In the short term the mouse facility will strengthen the PEI's regulatory research, while in the medium to long term transgenic mouse models will support the PEI's testing of medicinal products and research into preventive and therapeutic strategies.
In October 2012 Dr Steffen Groß officially took over as head of the Monoclonal and Polyclonal Antibodies section, as the successor to Dr Jan Müller-Berghaus, who took on new duties as a co-opted member of the Committee for Medicinal

Arzneimittelgruppe, die sich rasant entwickelt. Neue Formate wie Antikörperkonjugate, die beladen mit Zellgiften gezielt Krebstumore ansteuern, oder auch die Entwicklung von Biosimilars – Nachahmerprodukte von biomedizinischen Arzneimitteln – stellen neue Herausforderungen an das Team. Das hohe persönliche Engagement der Mitarbeiter ist ein wichtiger Beitrag zum Erhalt der Spitzenposition des PEI bei der Übernahme von Rapportagen, der Bewertung von Arzneimitteln bei zentralisierten Zulassungsverfahren, nationalen und europäischen Beratungen für die pharmazeutische Industrie und klinischen Forschungsgruppen, die Antikörper entwickeln und klinisch prüfen. Durch verstärkte Mitarbeit in den Gremien der EMA bringen die Mitarbeiter ihre Erfahrungen aus den Bewertungen von Zulassungsanträgen in die Entwicklung von Leitlinien ein. So tragen wegweisende Richtlinien der EMA wie die Anforderungen an nichtklinische Studien oder an die Entwicklung von Biosimilars die Handschrift des PEI.

Verzahnung von Prüfungsaufgaben und Forschung

Das Fachgebiet Immunchemie, hat in Zusammenarbeit mit der Nachwuchsgruppe Neue Vakzinierungsstrategien und frühe Immunantworten von PD Dr. Zoe Waibler seine Expertise genutzt, um die Auswirkungen von strukturellen Modifikationen von monoklonalen Antikörpern auf die biologische Aktivität in Zellkultursystemen zu testen. Diese Untersuchungen im Bereich der Grundlagenforschung sind relevant für die Beurteilung der pharmazeutischen Qualität von biologischen Arzneimitteln.

Products for Human Use CHMP of the European Medicines Agency EMA. Monoclonal antibodies are a group of medicinal products that are continuing to develop at a rapid pace. New formats such as antibody conjugates, which carry cytotoxins to target cancerous tumours, or the development of biosimilars – follow-on products from biological medicinal products – pose new challenges for the team. The staff's high degree of personal commitment makes a significant contribution to maintaining the PEI's leading position in the performance of rapporteurships, the assessment of medicinal products in centralised marketing authorisation procedures and the provision of advice, on a national and European level, to the pharmaceutical industry and to clinical research groups that are developing and clinically testing antibodies. An increased participation in EMA committees allows members of staff to take the experience they gain from the assessment of marketing authorisation applications and channel it into the development of guidelines. In this way, cutting edge guidelines from the EMA, such as the requirements placed on non-clinical studies or on the development of biosimilars, bear the hallmark of the PEI.

Close integration of testing duties and research

The Immunochemistry section, in collaboration with the New Vaccination Strategies and Early Immune Responses temporary research group led by Dr Zoe Waibler, has applied its expertise to test the effects of structural modifications of monoclonal antibodies on biological activity in cell culture systems. These studies in the area of basic research are relevant to the assessment of the pharmaceutical quality of biological medicinal products.

Fachgebiet Mono- und polyklonale Antikörper: Regulatorische Leistungen

Monoclonal and Polyclonal Antibodies Section: Regulatory Activities

	2011	2012
Scientific Advice EMA	23	17
Wissenschaftliche Beratung national Scientific Advice, national	51	42
Klinische Studien Gesamtverfahren (Erstanträge) Total number of clinical trial applications (initial applications)	918 (189)	929 (176)
Rapportagen / Co-Rapportagen Rapporteurships / Co-rapporteurships	4	3
Chargenprüfungen Batch testing	1.453	1.224
Assessoren / Unterstützendes Personal Assessors / Support staff	12/8	12/8

26

Prozent mehr Verfahren zu klinischen Studien bearbeitete das Fachgebiet 2012 verglichen mit 2009.

26 percent more clinical trials were evaluated in 2012 compared to 2009.

Besondere Aktivitäten Special Activities

- ICH guideline S6 (R1) – preclinical safety evaluation of biotechnology-derived pharmaceuticals – EMA
- Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies – non-clinical and clinical issues – EMA

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

// VETERINÄRMEDIZIN: GROSSES SPEKTRUM VON IMPFSTOFFEN //

VETERINARY MEDICINE: A WIDE SPECTRUM OF VACCINES

Tierimpfstoffe sind eine große Herausforderung: Die große Artenvielfalt, Zoonosen und Erreger, die sich kontinuierlich ändern, verlangen vielfältige Strategien.

Krankheiten kennen keine Grenzen, breiten sich aus oder werden eingeschleppt. Oftmals handelt es sich um Zoonosen – Infektionskrankheiten, die verschiedene Tierarten, aber auch Menschen betreffen können. Dies, aber auch die vielen Tierarten und ihre unterschiedliche Haltung als Haustier oder als Nutztier erfordern neue Impfstoffe. Die Veterinäre des PEI sind in jede Zulassung eingebunden: hauptverantwortlich für national zuzulassende Impfstoffe, als Rapporteure oder Co-Rapporteure, auf jeden Fall aber als Kommentierende oder auch Peer Reviewer – bei zentralisierten Zulassungen.

Neuentwicklungen bei Tierimpfstoffen

Bereits 2010 bearbeitete das Fachgebiet Virale Impfstoffe II die Rapportage für einen neuartigen Kaninchenimpfstoff gegen das Myxomatose-Virus und das Virus der Hämorrhagischen Krankheit der Kaninchen *Rabbit Haemorrhagic Disease* RHD. Das Myxomatose-Impfvirus enthält dabei ein Gen, das ein bestimmtes Antigen gegen RHD gleich mit produziert. Bisher wurden Viren für einen Impfstoff gegen diese hochinfektiöse Erkrankung in Kaninchen vermehrt. Das bleibt den Tieren nun dank Gentechnik erspart.
2011 kommentierte das Fachgebiet den ersten rekombinanten Tollwutimpfstoff für Katzen. Ein rekombinantes Kanarienpockenvirus produziert das Glykoprotein-G-Gen des Tollwutvirus, das zur Ausbildung des Impfschutzes führt. Ein gentechnisch hergestelltes Antigen ermöglichte somit den ersten Tollwutimpfstoff für Katzen ohne Wirkverstärker.

Animal vaccines represent a major challenge: the large diversity of species, together with zoonoses and pathogens that are constantly changing, necessitates a variety of strategies.
Diseases can easily be spread or imported across national borders. In many cases, they are zoonoses – infectious diseases that can affect different species of animals, but also humans. This, together with the diversity of species and the different ways in which they are kept, as pets or as livestock, means that new vaccines are required. The PEI's veterinary experts are involved in every marketing authorisation: they are primarily responsible for vaccines approved at a national level, act as rapporteurs or co-rapporteurs, but also as a commenting agency or as peer reviewers in centralised marketing authorisations.

New developments in animal vaccines

In 2010 the Viral Vaccines II section was working on the rapporteurship for a novel rabbit vaccine against the viruses of myxomatosis and *Rabbit Haemorrhagic Disease* RHD. The myxomatosis vaccine virus contains a gene that also produces a specific antigen against RHD. In the past, viruses for a vaccine against this highly infectious disease were propagated in rabbits. The animals can now be spared this thanks to genetic engineering.
In 2011 the section commented on the first recombinant rabies vaccine for cats. A recombinant canarypox virus produces the glycoprotein G gene of the rabies virus, which

Leptospirose ist eine bakterielle Erkrankung bei Hunden, die für etwa zehn Prozent tödlich endet. Die Veterinäre des Fachgebiets Bakterielle Impfstoffe und Immunsera beteiligten sich aktiv an der EU-Zulassung des ersten Leptospirose-Impfstoffes, der gegen vier Serotypen schützt. Ebenfalls neu ist der Impfstoff gegen Leishmaniose bei Hunden. Ein Parasit löst die Erkrankung von Mensch und Tier aus. Infizierte Hunde spielen bei der Übertragung auf den Menschen eine Schlüsselrolle. Besonders im Mittelmeerraum ist die Infektionsrate von Hunden hoch: In Sizilien sind bis zu 80 Prozent der Hunde infiziert. Der Erreger reist oftmals als unerwünschter Gast des vierbeinigen Begleiters nach Deutschland.
Seit 2011 ist der erste Impfstoff gegen Q-Fieber, eine weltweit verbreitete Zoonose, zentralisiert für Europa zugelassen. Der Erreger verursacht bei Rindern, Ziegen und Schafen grippeähnliche Symptome und führt zu Unfruchtbarkeit und Aborten. Immer wieder kommt es in Deutschland zu Ausbrüchen. Das Bakterium kann als Spore in Staub, Heu oder Wolle jahrelang überdauern und dabei infektiös bleiben. Durch eine mögliche Übertragung auf dem Luftweg über weite Distanzen können sich auch in der Umgebung Menschen infizieren.

PEI initiiert europaweite Kooperation

Weltweit verursacht das aviäre Coronavirus bei Nutzvögeln wie Hühnern und Puten eine hochansteckende Erkrankung der Atmungsorgane, des Verdauungs- und des Urogenitalsystems – und führt damit zu hohen Leistungseinbußen und Kosten in der Geflügelindustrie. Impfstoffe sind verfügbar, doch das Virus wandelt sich kontinuierlich und unterläuft damit effektive Impfstrategien. Das Virus gehört zur gleichen Virusfamilie der Coronaviren *Coronavirinae* wie das SARS-Virus, das 2003 bei Menschen eine Epidemie auslöste. Entsprechend groß ist das internationale Interesse, mehr über das Virus und seine Eigenschaften zu erfahren. Das Fachgebiet Virusimpfstoffe I sah den Bedarf, das Wissen und die Forschung zum aviären Coronavirus länderübergreifend zu bündeln, und konzeptionierte und beantragte ein COST-Projekt. Im November 2012 billigte die EU die gemeinsame Absichtserklärung *Memorandum of Understanding* MoU von 21 europäischen Ländern. Die Zusammenarbeit startet im April 2013 mit einer konstituierenden Sitzung. COST ist neben EUREKA und den EU-Rahmenprogrammen eine der drei Säulen der wissenschaftlichen Zusammenarbeit für Europa: Ziel ist es, europäische Forschungseinrichtungen, Hochschulen und Unternehmen in einem gemeinsamen Vorhaben zusammenzuführen. Damit können europaweit vorhandenes Wissen, technische Ausstattung und finanziellen Ressourcen effektiv genutzt und dauerhafte Netzwerke geschaffen werden.

is responsible for the protection provided by the vaccine. A genetically engineered antigen thus led to the first rabies vaccine for cats without an adjuvant.
Leptospirosis is a bacterial disease in dogs that is fatal in around ten percent of cases. The veterinary experts of the Bacterial Vaccines and Immune Sera section were actively involved in the EU marketing authorisation of the first leptospirosis vaccine that protects against four serotypes. Equally new is the vaccine against leishmaniasis in dogs. This disease of humans and animals is caused by a parasite. Infected dogs play a key role in its transmission to humans. Especially in the Mediterranean countries, the infection rate in dogs is high: in Sicily up to 80 percent of dogs are infected. The pathogen often travels to Germany as an unwanted guest of a four-legged companion.
The first vaccine against Q fever, a worldwide zoonosis, received marketing authorisation for Europe in a centralised procedure in 2011. The pathogen causes flu-like symptoms in cattle, goats and sheep and leads to infertility and miscarriages. There have been repeated outbreaks in Germany. The bacterium can survive for years as a spore in dust, hay, or wool and thus remain infectious. As a result of a possible transmission by air over long distances, humans in the surrounding area can also become infected.

PEI initiates pan-European cooperation

Throughout the world, the avian coronavirus causes a highly contagious disease of the respiratory, digestive and urogenital systems in poultry such as chickens and turkeys – and thus leads to high losses and costs in the poultry industry. Vaccines are available, but the virus is genetically instable and constantly changing, thus thwarting effective vaccination strategies. The virus that infects avian species belongs to the same subfamily of coronaviruses *Coronavirinae* as the SARS virus, which caused an epidemic among humans in 2003. Accordingly, there is great international interest in learning more about the virus and its characteristics. The Viral Vaccines I section saw the need for a cross-border pooling of knowledge and research on the avian coronavirus, and designed and submitted a proposal for a COST project. In November 2012, the EU approved the *Memorandum of Understanding* MoU between 21 European countries. The collaboration will start in April 2013 with an inaugural meeting. Alongside EUREKA and the EU framework programmes, COST is one of the three pillars of scientific cooperation within Europe: the aim is to bring together European research institutes, universities and companies in joint projects. In this way, existing knowledge, technical equipment and financial resources can be used effectively on a pan-European basis and permanent networks can be created.

Besondere Aktivitäten Special Activities

FA COST Action FA1207: Towards Control of Avian Coronaviruses: Strategies for Diagnosis, Surveillance and Vaccination

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

// ALLERGOLOGIE: REGULATION UND FORSCHUNG AUF HOHEM NIVEAU //

ALLERGOLOGY DIVISION: HIGH-LEVEL REGULATION AND RESEARCH

Internationale Präsenz über die Grenzen Europas hinaus: Die Abteilung Allergologie trägt weltweit zur Qualität, Wirksamkeit und Sicherheit von Allergenprodukten bei.

Die Abteilung ist zuständig für die Zulassung und Chargenprüfung von Allergenprodukten für die In-vivo-Diagnostik und die spezifische Immuntherapie. In den Jahren 2011/12 prüfte das Fachgebiet Chargenprüfung und Allergenanalytik 3.342 Chargen, 56 Chargen wurden zurückgewiesen, zurückgerufen oder Anträge auf Freigabe nach dem Vorliegen des Prüfergebnisses zurückgezogen. Die Abteilung bearbeitete abschließend 21 Anträge auf klinische Prüfungen von Allergenprodukten, davon zwei Verfahren im europäischen Harmonisierungsverfahren. In vier Fällen kam es dabei zu einer Ablehnung, in sechs Verfahren wurden Teilablehnungen und/oder aufschiebende Bedingungen ausgesprochen. Ein Antragsteller zog nach Erhalt eines inhaltlichen Mängelschreibens die Studie zurück. Die Abteilung führte 21 wissenschaftliche Beratungen von pharmazeutischen Unternehmen durch, war an drei Scientific-Advice-Verfahren der EMA beteiligt und erteilte 13 Zulassungen.
Die Forschung der Abteilung Allergologie ist international anerkannt: 21 Publikationen erschienen 2011/12 in begutachteten Fachzeitschriften, drei Übersichtsarbeiten zu regulatorischen Themen wurden veröffentlicht.

Internationaler Akteur

Gemeinsame Projekte sind festgelegt, gegenseitige Besuche von Spezialisten fanden 2011/12 statt: Seit 2009 kooperiert das Paul-Ehrlich-Institut in einem erweiterten Kooperationsabkommen *Memorandum of Understanding* mit dem chinesischen *National Institute of Food and Drug Control* NIFDC.

International presence beyond Europe: the Allergology division makes a worldwide contribution to the quality, efficacy and safety of allergen products.
The division is responsible for the marketing authorisation and batch testing of allergen products for in vivo diagnostics and specific immunotherapy. In 2011/12 the Batch Control and Allergen Analytics section tested 3,342 batches, of which 56 batches were rejected, recalled or applications for release were withdrawn in response to the test results. The division also processed 21 applications for clinical trials of allergen products, including two within the framework of the European harmonisation procedure. In four cases these applications were rejected, in six cases partial rejections were issued and/or prior conditions were imposed. One applicant withdrew the study after receiving a letter detailing its substantive deficiencies. The division provided scientific advice to pharmaceutical companies in 21 cases, was involved in three EMA scientific advice procedures and issued 13 marketing authorisations.
The research conducted by the Allergology division is internationally renowned: 21 publications appeared in 2011/12 in peer-reviewed journals and three review articles on regulatory issues were published.

International player

In 2011/12 joint projects were established and exchange visits by experts took place: since 2009, the Paul-Ehrlich-Institut has been collaborating with the *Chinese National Institute of Food and Drug Control* NIFDC in accordance with an extended

Schwerpunkte im Bereich Allergologie sind regulatorische Verfahren im Rahmen der Zulassung und Austausch von Prüfmethoden für die Analytik von Allergenen, sowie Testverfahren auf Pyrogengehalt. Dr. Detlef Bartel, Leiter des Fachgebiets „Chargenprüfung und Allergenanalytik“ besuchte im Oktober 2012 die chinesischen Kollegen in Peking, um unter anderem Zulassungsanforderungen und Labortests für Allergenprodukte abzustimmen.
Im September 2011 veranstalteten das PEI und die US Food and Drug Administration FDA in Washington, USA, gemeinsam das 13. *International Paul-Ehrlich-Seminar on Allergen Products for Diagnosis and Therapy: Regulation and Science*. Das Paul-Ehrlich-Seminar ist weltweit das einzige Diskussionsforum für Allergenprodukte unter Beteiligung von Zulassungsbehörden, Industrie und Wissenschaft. 245 Teilnehmer aus 16 Ländern nahmen teil, davon 164 aus der Industrie. Das Seminar unterstrich einmal mehr die führende Rolle Europas und nicht zuletzt des PEI bei der Weiterentwicklung von Allergenprodukten zu modernen biomedizinischen Arzneimitteln mit geprüfter Zusammensetzung und belegter Sicherheit und Wirksamkeit.
Die Abteilung Allergologie beteiligt sich mit einem Projekt am *Biological Standardisation Programme* BSP des Europäischen Direktorats für die Qualität von Arzneimitteln EDQM mit dem Ziel, Referenzmaterialien und ELISA-Systeme zum Nachweis der Hauptallergene aus Birkenpollen und Wiesenlieschgraspollen (Bet v 1 beziehungsweise Phl p 5a) zu etablieren. Auf dem *EDQM Symposium Standardization & Control of Allergen Preparations* im November 2011 in Strasbourg präsentierten die PEI-Allergologen ihre Ergebnisse. Das PEI war offizieller Mitorganisator der Veranstaltung. Die Teilnahme von 70 Vertretern aus 13 Ländern aus Industrie, Zulassungsbehörden und Wissenschaft zeigen das große Interesse an dem Thema. Inzwischen bestätigte die europäische Arzneibuchkommission die rekombinanten Allergene Bet v 1 und Phl p 5 offiziell als chemische Referenzsubstanzen.

Neues Gremium für Atemwegserkrankungen

Im Februar 2011 wurde Dr. Sonja Drees aus dem Fachgebiet Klinische Allergologie als Observer in die bei der EMA neu gegründete Respiratory Drafting Group aufgenommen. Die Arbeitsgruppe erstellt und überarbeitet Leitlinien für Atemwegserkrankungen. Mit Beginn der Elternzeit von Dr. Drees wurde Dr. Susanne Kaul in die Gruppe aufgenommen.

memorandum of understanding. Priorities in the area of allergology include regulatory procedures in the context of marketing authorisation and the exchange of test methods for the analysis of allergens, as well as procedures for testing pyrogen content. In October 2012 Dr Detlef Bartel, head of the “Batch Control and Allergen Analytics” section, visited our Chinese colleagues in Beijing to harmonise marketing authorisation requirements and laboratory tests for allergen products, among other things.
In September 2011, the PEI and the US Food and Drug Administration FDA jointly organised the 13th International Paul Ehrlich Seminar on Allergen Products for Diagnosis and Therapy, Regulation and Science in Washington DC, USA. The Paul Ehrlich Seminar is the world‘s only discussion forum for allergen products that involves marketing authorisation agencies and the worlds of industry and science. It was attended by 245 participants from 16 countries, including 164 from industry. The seminar once again underlined the leading role played by Europe, and not least the PEI, in the development of allergen products into modern biological medicinal products with tested compositions and proven safety and efficacy.
The Allergology division is involved in the Biological Standardisation Programme BSP of the European Directorate for the Quality of Medicines EDQM by contributing a project which aims to establish reference materials and ELISA systems for the detection of the major birch pollen and timothy grass pollen allergens Bet v 1 and Phl p 5a. In November 2011, the PEI allergology experts presented their results at the EDQM symposium on the Standardization & Control of Allergen Preparations in Strasbourg. The PEI was one of the official organisers of the event. The participation of 70 representatives from industry, science and marketing authorisation agencies in 13 countries shows the great interest that there is in this subject. The European Pharmacopoeia Commission has now officially confirmed the recombinant allergens Bet v 1 and Phl p 5 as chemical reference substances.

New body for respiratory diseases

In February 2011, Dr Sonja Drees from the Clinical Allergology section was admitted as an Observer to the newly established EMA Respiratory Drafting Group. This working party drafts and revises guidelines for respiratory diseases. At the start of Dr Drees’ parental leave, Dr Susanne Kaul was admitted to the group.

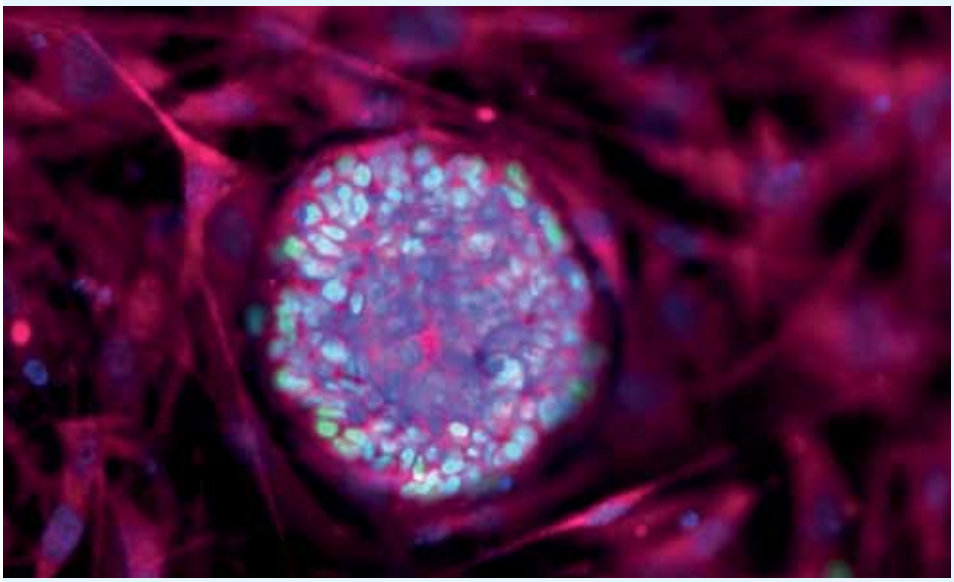
Besondere Aktivitäten Special Activities

- Dr. Sonja Drees/Dr. Susanne Kaul, Respiratory Drafting Group – EMA
- September 2011: International Paul-Ehrlich-Seminar on Allergen Products for Diagnosis and Therapy: Regulation and Science, Washington, USA
- November 2011: EDQM Symposium Standardization & Control of Allergen Preparations, Strasbourg, France

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

// MEDIZINISCHE BIOTECHNOLOGIE: VOM LABOR IN DIE ZULASSUNG //

MEDICAL BIOTECHNOLOGY: FROM LABORATORY TO MARKETING AUTHORISATION



Innovative Arzneimittel wie Gentherapeutika, Stammzellpräparaten und Zelltherapeutika für die Xenotransplantation sind eine wissenschaftliche und regulatorische Herausforderung.

Im November 2012 ließ die EU-Kommission mit Glybera das erste Gentherapiearzneimittel der westlichen Welt zu. Eine regulatorische Herausforderung, an der das PEI als Co-Rapporteur beteiligt war. Die Abteilung Medizinische Biotechnologie bewertete den Zulassungsantrag, der erst im zweiten Anlauf positiv beschieden wurde. Das Gentherapeutikum ist vorerst für fünf Jahre zugelassen und die Anwendung unterliegt strengen Richtlinien: So muss der Arzt speziell geschult sein und jeder behandelte Patient wird in einem Register dokumentiert. Die Experten des PEI befürworteten die Auflagen, denn sie sahen Bedarf, die Wirkung und auch eventuelle Nebenwirkung des neuartigen Arzneimittels bei der Anwendung engmaschig zu verfolgen.

Pluripotente Stammzellen: Alleskönner mit Risiken

Embryonale Stammzellen *ES-Zellen* und induzierte pluripotente Stammzellen *iPS-Zellen* können sich beliebig oft teilen und behalten dabei ihre Identität als Stammzellen – und sie haben die Fähigkeit, sich in verschiedene Körperzellen sowie in Keimzellen zu differenzieren. Die iPS-Zellen werden aus Körperzellen zu Stammzellen reprogrammiert und haben gegenüber ES-Zellen den Vorteil, dass sie ethisch-rechtlich nicht problematisch sind. Der Patient kann mit körpereigenen Zellen behandelt werden: Eine Hautzelle, zum Alleskönner umprogrammiert, könnte zum Beispiel helfen, die Leber zu regenerieren. Damit sind iPS-Zellen vielversprechende Kandidaten für die Entwicklung von Stammzelltherapien. Allerdings zeigen iPS-Zellen mehr genetische

Innovative medicinal products such as gene therapies, stem cell preparations and cell therapeutics for xenotransplantation are scientific and regulatory challenges.
In November 2012, the European Commission granted marketing authorisation to Glybera, making it the first gene therapy medicinal product to be authorised in the Western world. A regulatory challenge in which the PEI was involved as co-rapporteur. The Medical Biotechnology division assessed the marketing authorisation application, which was given a positive opinion within the re-examination procedure. The gene therapy medicinal product has initially been authorised for five years and its use is subject to strict guidelines: for instance, the doctor must receive special training and each patient treated is recorded in a register. The PEI experts supported these constraints, because they saw the need to closely monitor the outcome and any adverse reactions of the administration and use of this novel medicinal product.

Pluripotent stem cells: all-rounders with risks attached

Embryonic stem cells *ES cells* and induced pluripotent stem cells *iPS cells* can divide indefinitely, while retaining their identity as stem cells – and they have the ability to differentiate into various somatic cells and into germ cells. iPS cells are reprogrammed from somatic cells into stem cells and have the advantage over ES cells that they are not problematical from an ethical or legal standpoint. The patient can be treated with autologous cells: a skin cell, reprogrammed into an all-rounder, could help, for example, to regenerate the

und epigenetische Abnormitäten als nicht-reprogrammierte Zellen. Diese könnten das Genom destabilisieren und daraus hervorgehende differenzierte Zellen schädigen. Prof. Gerald Schumann und seine Arbeitsgruppe Humane Retrotransposons im Fachgebiet Tissue Engineering, Somatische Zelltherapeutika untersuchen, welche Rolle endogene Retrotransposons bei der Veränderung des Genoms von iPS-Zellen spielen. Gibt es bevorzugte Zielregionen, in denen sich diese „springenden Gene“ einbauen? Welcher Mechanismus ist dafür verantwortlich, dass sogenannte LINE-1-Elemente aktiv werden? Schumann konnte zeigen, dass die Reprogrammierung die Aktivierung von transponierbaren Elementen verursacht. Erkenntnisse, die relevant sein können für die Sicherheit und Qualität pluripotenter Stammzellen.

liver. This makes iPS cells promising candidates for the development of stem cell therapies. On the other hand, iPS cells display more genetic and epigenetic abnormalities than non-reprogrammed cells. These could destabilise the genome and damage any differentiated cells derived from it. Prof. Gerald Schumann and his Human Retrotransposons research group in the Tissue Engineering, Somatic Cell Therapeutics section are investigating the role played by endogenous retrotransposons in changing the genome of iPS cells. Are there preferred target regions in which these “jumping genes” insert themselves? What mechanism is responsible for so-called LINE-1 elements becoming active? Schumann demonstrated that the reprogramming causes the activation of transposable elements – findings that may be relevant for the safety and quality of pluripotent stem cells.

Gentherapie für seltene Erkrankung LPLD

Etwa zwei von einer Million Menschen leiden an der Fettstoffwechselerkrankung Lipoprotein-Lipase-Defizienz LPLD. Ein defektes Gen führt dazu, dass der Körper Fette aus der Nahrung nicht verarbeiten kann. Hier greift das Gentherapeutikum ein: Virale Genfähren schleusen in Zellen ein Gen für das Enzym Lipoproteinlipase ein. Damit soll die natürliche Körperfunktion wieder hergestellt werden. Glybera ist ein Arzneimittel für sehr seltene Leiden – eine sogenannte *Orphan Drug* – für die spezielle EU-Richtlinien gelten. Diese sollen Herstellern ermöglichen, Arzneimittel auch für sehr kleine Patientengruppen mit schweren Erkrankungen zu entwickeln und zur Verfügung zu stellen.

Gene therapy for rare disorder LPLD

Around two in a million people suffer from the metabolic disorder LPLD *lipoprotein lipase deficiency*. A defective gene means that the body cannot correctly process fats from the diet. This is where the gene therapy comes into effect: viral gene vectors smuggle a gene for the enzyme lipoprotein lipase into somatic cells. In this way, the natural body function should be restored. Glybera is a medicinal product for very rare disorders – a so-called orphan drug – to which special EU regulations apply. These are designed to allow manufacturers to develop and make available medicinal products even for very small groups of patients with serious diseases.

Das Schwein als Spender

Schwerkranke Menschen müssen oft lange auf Spenderorgane warten. Xenotransplantation – die Transplantation von tierischen Zellen, Geweben und Organen auf den Menschen – könnte die Situation langfristig entschärfen. Im Juli 2012 startete der DFG-Sonderforschungsbereich Transregio „Biologie der xenogenen Zell- und Organtransplantation – vom Labor in die Klinik“. Neun Universitäten, Kliniken und Forschungseinrichtungen arbeiten in 18 Projekten an dem Ziel, Gewebe oder Organe vom Schwein in Patienten zu transplantieren. Das bis 2024 angelegte und von der DFG geförderte Programm verschafft Deutschland eine weltweit führende Rolle auf dem Gebiet der Xenotransplantation. Prof. Ralf R. Tönjes, Leiter des Fachgebiets Avitale Gewebezubereitungen, xenogene Zelltherapeutika und Dr. Joachim Denner vom Robert Koch-Institut sind gemeinsam mit einem Projekt beteiligt: Sie schaffen die Voraussetzungen, dass tierische Zellen und Gewebe möglichst frei von bakteriellen, viralen und sonstigen Erregern sind, die dem Menschen schaden könnten.

The pig as a donor

Critically ill people often have to wait a long time for donor organs. Xenotransplantation – the transplantation of animal cells, tissues and organs into humans – could ease the situation in the long term. In July 2012, the German Research Foundation DFG launched the Transregio Collaborative Research Centre “Biology of xenogeneic cell and organ transplantation – from bench to bedside”. Nine universities, hospitals and research institutions are currently working on 18 projects, with the goal of transplanting tissues or organs from pigs into patients. The programme, which is funded by the DFG and scheduled to last until 2024, will give Germany a world-leading role in the field of xenotransplantation. Prof. Ralf R. Tönjes, head of the Non-vital Tissue Preparations, Xenogeneic Cell Therapeutics section, and Dr Joachim Denner from the Robert Koch-Institut are jointly involved in one of the projects: they are performing diagnostics and controls that will make animal cells and tissues as free as possible from bacterial, viral and other pathogens that could be harmful to humans.

Besondere Aktivitäten Special Activities

Prof. Dr. Ralf Tönjes, Sonderforschungsbereich Transregio: Biologie der xenogenen Zell- und Organtransplantationen – DFG

>> www.pei.de/med-biotechnologie
>> www.pei.de/med-biotechnology
>> www.klinikum.uni-muenchen.de

// HÄMATOLOGIE / TRANSFUSIONSMEDIZIN: KOOPERATION FÜR BLUTSICHERHEIT //

HAEMATOLOGY / TRANSFUSION MEDICINE: COOPERATION FOR BLOOD SAFETY

PEI-Experten spielen eine wichtige Rolle bei europäischen Projekten zur Prüfung und Erforschung von Blutprodukten.

Prof. Rainer Seitz, Leiter der Abteilung Hämatologie / Transfusionsmedizin, ist Gremiumsmitglied von CATIE *Competent Authority Training of Inspections in Europe*, gefördert von der EU. Fünf Länder bilden das Konsortium, das Anfang 2012 seine Arbeit aufnahm. CATIE entwickelt und organsiert die Weiterbildung von Inspektoren aus Behörden, die für Blutprodukte zuständig sind. Ziel ist es, die europäische Expertise zusammenzuführen, *Best Practices* zu identifizieren und das gegenseitige Vertrauen zu stärken. Dr. Margarethe Heiden, Leiterin des Fachgebiets Transfusionsmedizin, und ihre Mitarbeiterin Dr. Helga Marie Huber unterstützen das Projekt als Trainer und technische Experten.
Im Februar 2012 trat die überarbeitete Fassung des Leitfadens *Guideline on plasma-derived medicinal products* in Kraft. Dr. Johannes Dodt, Leiter des Fachgebiets Gerinnungsprodukte II, hatte als Rapporteur die Fäden in der Hand. Der Schwerpunkt der Überarbeitung lag auf gesetzlichen Änderungen unter Berücksichtigung der Blutdirektiven.
Eine zusätzliche Prüfung, die 2011 auf Empfehlung des PEI in das Europäische Arzneibuch aufgenommen wurde, sorgt dafür, dass ein Immunglobulinpräparat frei von thrombogenen Verunreinigungen ist. Grundlage für diese Entscheidung war die regulatorische Forschung von Dr. Johannes Dodt und Dr. Michael Etscheid vom Fachgebiet Gerinnungsprodukte II und Dr. Herbert König von der Forschungsgruppe Hämatologie in Zusammenarbeit mit anderen Fachgebieten. 2011/12 veröffentlichten die Wissenschaftler die Ergebnisse in zwei Publikationen.

PEI experts play an important role in European projects on medicinal product testing and research into blood products.
Prof. Rainer Seitz, head of the Haematology / Transfusion Medicine division, is a board member of CATIE Competent Authority Training of Inspections in Europe, funded by the EU. The consortium, which began its work in early 2012, consists of members from five countries. CATIE develops and organises the further training of inspectors from agencies responsible for blood products. The aim is to bring together European expertise, to identify best practices and to strengthen mutual trust. Dr Margarethe Heiden, head of the Transfusion Medicine section, and her colleague Dr Helga Marie Huber support the project as trainers and technical experts.
In February 2012, the revised version of the Guideline on plasma-derived medicinal products came into effect.
Dr Johannes Dodt, head of the Coagulation Products II section, oversaw this in his capacity as rapporteur. The focus of the revision was on legal changes, taking the EU Blood Directives into account.
An additional check, which was included in the European Pharmacopoeia in 2011 on the recommendation of the PEI, ensures that an immunoglobulin preparation is free of thrombogenic impurities. This decision was based on the regulatory research of Dr Johannes Dodt and Dr Michael Etscheid of the Coagulation Products II section and Dr Herbert König of the Haematology research group in collaboration with other sections. In 2011/12, the scientists published their results in two publications.

EU-Forschungskonsortium mit PEI-Beteiligung

Antikörper gegen Medikamente – sogenannte Anti-Drug-Antikörper – sind bei der Behandlung mit biologischen Arzneimitteln eine gefürchtete Komplikation. Bekannt ist das Auftreten solcher Antikörper beispielsweise bei der Behandlung von Patienten mit Bluterkrankheit durch einen Faktor-VIII-Mangel Hämophilie A oder auch bei der Behandlung mit monoklonalen Antikörpern. 2012 startete das Forschungskonsortium ABIRISK *Anti-Biopharmaceutical Immunization: Prediction and analysis of clinical relevance to minimize the RISK,* um die klinische Bedeutung solcher Antikörper gegen biologische Arzneimittel zu erforschen und nach Möglichkeiten der Risikominimierung zu suchen.
In einem interdisziplinären Forschungsansatz erforschen Wissenschaftler der Abteilung Hämatologie/Transfusionsmedizin unter Leitung von Prof. Rainer Seitz und der Forschungsnachwuchsgruppe Neue Vakzinierungsstrategien und frühe Immunantworten unter Leitung von PD Dr. Zoe Waibler Anti-Drug-Antikörper ADA gegen Faktor VIII. Die *Innovative Medicines Initiative* fördert das Projekt über einen Zeitraum von fünf Jahren.

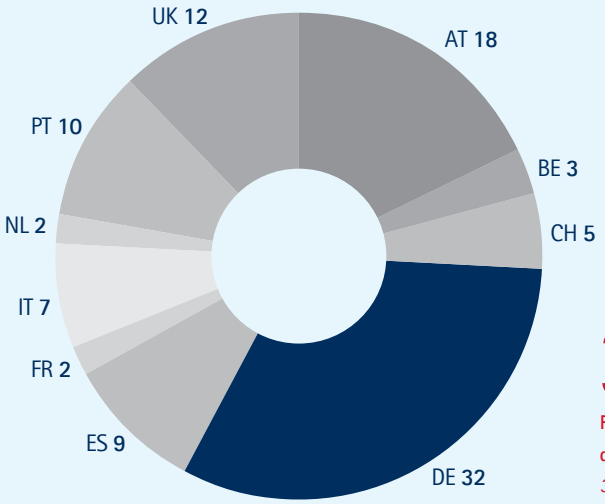
EU research consortium with PEI involvement

Antibodies that act against medicinal products – so-called anti-drug antibodies – are a dreaded complication during treatment with biological medicinal products. The occurrence of such antibodies is known, for example, in the treatment of patients with haemophilia A *factor VIII deficiency* or in treatment with monoclonal antibodies. In 2012 the Anti-Biopharmaceutical Immunization: Prediction and analysis of clinical relevance to minimize the RISK ABIRISK research consortium was launched to conduct research into the clinical significance of these anti-biopharmaceutical antibodies and to find ways of minimising risks.
In an interdisciplinary research approach, scientists from the Haematology/Transfusion Medicine division under the direction of Prof. Rainer Seitz and the New Vaccination Strategies and Early Immune Responses temporary research group under the direction of Dr Zoe Waibler are researching into anti-drug antibodies ADA against factor VIII. The Innovative Medicines Initiative is funding the project for a period of five years.

EU-Chargenfreigabe von Blutprodukten 2011 (Angaben in Prozent)

EU batch release of blood products 2011 (figures indicate percentages)

AT Österreich Austria
BE Belgien Belgium
CH Schweiz Switzerland
DE Deutschland (PEI) Germany
ES Spanien Spain
FR Frankreich France
IT Italien Italy
NL Niederlande Netherlands
PT Portugal Portugal
UK Großbritannien United Kingdom



32

Prozent der Chargen für Europa gibt das Paul-Ehrlich-Institut frei.
32 percent of batches for Europe were released by the Paul-Ehrlich-Institut.

Besondere Aktivitäten Special Activities

- Etscheid M, Breitner-Ruddock S, Gross S, Hunfeld A, Seitz R, Dodt J (2012): *Identification of kallikrein and FXIa as impurities in therapeutic immunoglobulins: Implications for the safety and control of intravenous blood products.* Vox Sang. 102: 40-46.
- Grundmann C, Kusch M, Keitel S, Hunfeld A, Breitner-Ruddock S, Seitz R, König H (2011): *Modified thrombin generation assay: Application to the analysis of immunoglobulin concentrates.* Webmedcentral Immunotherapy 1: WMC001116.
- Prof. Dr. Rainer Seitz, Dr. Margarethe Heiden, Dr. Helga Marie Huber: Competent Authority Training of Inspections in Europe CATIE
- Dr. Johannes Dodt: Guideline on plasma-derived medicinal products, Rapporteur – EMA
- Prof. Dr. Rainer Seitz, Dr. Zoe Waibler, Anti-Biopharmaceutical Immunization: Prediction and analysis of clinical relevance to minimize the RISK ABIRISK – IMI

>> www.pei.de/haematologie-transfusionsmedizin
>> www.catie-europe.eu
>> www.abirisk.eu

// SICHERHEIT VON ARZNEIMITTELN UND MEDIZINPRODUKTEN //

SAFETY OF MEDICINAL PRODUCTS AND MEDICAL DEVICES

Neue Pharmakovigilanzgesetzgebung: Eine EU-Verordnung fand Niederschlag in der 16. AMG-Novelle und hat weitreichende Konsequenzen für die Arbeit des PEI.

Die EU-Richtlinie 2001/83/EG zur neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung trat im Juli 2012 in Kraft. Sie hat zum Ziel, die Arzneimittelsicherheit europaweit zu harmonisieren und zu zentralisieren sowie Transparenz und Information von Verbrauchern und Fachkreisen zu verbessern. EU-Richtlinien müssen durch nationale Gesetzgebung umgesetzt werden. Hier war das Rechtsreferat unter Leitung von Claudia Ruoff gefragt. Die Juristin und ihr Team überprüften und kommentierten den Entwurf des Bundesministeriums für Gesundheit BMG zur Novellierung des Arzneimittelgesetzes AMG. Wichtig war die Abstimmung mit den Fachgebieten und Referaten, die das Gesetz später anwenden müssen. Die Juristen überprüften die Regelungen insbesondere auch im Hinblick auf die Besonderheiten der PEI-Arzneimittel und sorgten dafür, dass sie verständlich formuliert und in der Praxis realisierbar sind. Dies geschah im direkten Dialog mit den BMG, dem BfArM und den Landesbehörden. Ein Prozess, der wichtig war und Zeit brauchte: Erste Entwürfe entstanden im April 2010, im Juni 2012 passierte die 16. AMG-Novelle den Bundestag und trat im Oktober 2012 in Kraft.

Neuer Ausschuss für Arzneimittelsicherheit

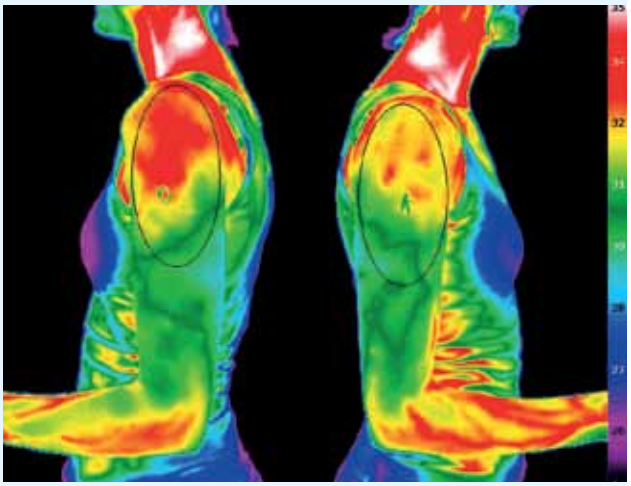
Im Juli 2012 setzte die EMA entsprechend der neuen Pharmakovigilanzgesetzgebung den neuen Ausschuss für Risikobewertung *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* PRAC ein. Die EU-Kommission benannte Dr. Brigitte Keller-Stanislawski als kooptiertes Mitglied wegen ihrer besonderen Pharmakovigilanz-Expertise. Die Leiterin der Abteilung

An EU ordinance, implemented in the form of the 16th amendment to the AMG, has far-reaching implications for the work of the PEI.

EU Directive 2001/83/EC on new pharmacovigilance legislation came into force in July 2012. Its aim is to harmonise and centralise the safety of medicinal products throughout Europe and to improve transparency and information for consumers and professionals. EU directives have to be implemented through national legislation. In this case, the services of the legal affairs unit under the direction of Claudia Ruoff were in demand. The lawyer and her team reviewed and commented on the draft amendment to the Medicinal Products Act AMG produced by the Federal Ministry of Health BMG.

It was important to coordinate this with the sections and units that would subsequently have to apply the law. The lawyers reviewed the regulations, in particular with regard to the specifics of PEI medicinal products, and made sure that they were worded in an understandable manner and could be implemented in practice. This took place in direct dialogue with the BMG, the Federal Institute for Drugs and Medical Devices BfArM and the state authorities. This was an important process that took time: the initial drafts were produced in April 2010, the 16th AMG amendment was passed by the Bundestag in June 2012 and entered into force in October 2012.

In July 2012, in accordance with the new pharmacovigilance legislation, the EMA set up the new *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* PRAC. The European Commission appointed Dr Brigitte Keller-Stanislawski as a co-opted member,



Thermografie – Probandin 24 Stunden nach saisonaler Grippeimpfung: links geimpfter, rechts ungeimpfter Arm

Thermography – Subject 24 hours after seasonal flu vaccination: left vaccinated, right non-vaccinated arm

Sicherheit von Arzneimitteln und Medizinprodukten unterstützt die Arbeit des Ausschusses als wissenschaftliche Expertin. Der PRAC nimmt eine zentrale Stellung für die Arzneimittelsicherheit in Europa ein, sowohl für zentralisiert zugelassene Arzneimittel wie auch für solche, die im Verfahren der gegenseitigen Anerkennung, im dezentralisierten Verfahren oder rein national zugelassen sind.

on account of her special expertise in pharmacovigilance. As head of the Safety of Medicinal Products and Medical Devices division, she supports the work of the committee as a scientific expert. The PRAC plays a central role in the safety of medicinal products in Europe, both for centrally authorised medicinal products and for those that have received marketing authorisation through the mutual recognition procedure, the decentralised procedure or on a national level.

Infrarot-Thermografie für den Tierschutz

Die Idee ist einfach: Reagiert der Körper auf Tumore, Impfungen oder biologische Substanzen mit einer Immunreaktion, könnte die Temperatur an der betroffenen Stelle ansteigen. Eine Wärmebildkamera wandelt die Infrarotstrahlung in elektrische Signale um und bildet Körpertemperatur abgestuft in Falschfarben ab. Wissenschaftler werten die Daten aus und ziehen Schlüsse über biologische Effekte und unerwünschte Wirkungen.

August 2011 startete ein vom Bundesministerium für Bildung und Forschung BMBF finanziertes Verbundprojekt, das die Technologie der hochauflösenden Infrarot-Thermografie nutzen will, um belastende Tierversuche zu reduzieren. Dr. Klaus Cußler, Leiter des Fachgebiets Sicherheit veterinärmedizinischer Mittel, Tierschutz gewann Kooperationspartner und initiierte das Projekt. PD Dr. Andreas Hoffmann entwickelte das wissenschaftliche Konzept, Fotodesignerin Claudia Dumke sorgt für standardisierte thermografische Aufnahmen und bereitet messtechnische Daten auf. In Zusammenarbeit mit der Abteilung Veterinärmedizin und EU-Kooperation / Mikrobiologie untersuchen sie bei verschiedenen Tierversuchen, ob bildgebende Verfahren eine weniger belastende Alternative sein können.

Die Kamera findet auch Einsatz beim Menschen: Hoffmann initiierte mit dem Betriebsärztlichen Dienst der Universitätsklinik Frankfurt eine Beobachtungsstudie: Mitarbeiter des Klinikums sowie des PEI ließen sich nach einer Grippeimpfung mit der Thermokamera abbilden. So können mögliche lokale Reaktionen nach einer Grippeimpfung dokumentiert und standardisiert ausgewertet werden.

Infrared thermography for animal welfare

The idea is simple: if the body reacts to tumours, vaccines or biological substances with an immune response, the temperature at the affected site could rise. A thermal imaging camera converts the infrared radiation into electrical signals and depicts the body temperature in graduations in false colours. Scientists evaluate the data and draw conclusions about biological effects and adverse reactions.

In August 2011, an interdisciplinary collaborative research project funded by the Federal Ministry of Education and Research BMBF was launched with the aim of refining animal testing using high-resolution infrared thermography technology. Dr Klaus Cussler, head of the Pharmacovigilance of Veterinary Immunological Products and Animal Welfare section, initiated the project. Dr Andreas Hoffmann developed the scientific concept, while photo designer Claudia Dumke is responsible for providing standardised thermographic images and preparing the measurement data. In collaboration with the Veterinary Medicine and EU Co-operation / Microbiology divisions, they are studying whether imaging processes could represent a less distressing alternative for various animal tests.

The camera can also be used on humans: together with the Occupational Health Service of the University Hospital of Frankfurt, Dr Hoffmann launched an observational study: images were taken of hospital and PEI employees with the thermal camera after they had received a flu vaccination. In this way, possible local effects after flu vaccination are documented and evaluated in a standardised manner.

Besondere Aktivitäten Special Activities

- Dr. Brigitte Keller-Stanislawski, Pharmacovigilance Risk Assessment Committee PRAC - EMA
- Dr. vet. Klaus Cussler, PD Dr. Andreas Hoffmann: Verbundprojekt 3R-Methoden zum Ersatz und zur Verbesserung gesetzlich geforderter Tierversuche bei der Prüfung von immunologischen Arzneimitteln – FLI, Tierärztliche Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität

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

// VERWALTUNG: QUALIFIZIERTE MITARBEITER SIND DAS GRÖSSTE POTENZIAL //

ADMINISTRATION: QUALIFIED EMPLOYEES REPRESENT THE GREATEST POTENTIAL

ProBAs: Berufliche Weiterqualifizierung für 14 schwerbehinderte Bachelor-Absolventen.

Umsichtiges Personalmanagement, die Inklusion von Menschen mit Behinderungen sowie kontinuierliche Weiterbildung sorgen für engagierte und qualifizierte Mitarbeiter.

ProBAs: Potenziale fördern

Eine externe Evaluation ergab: Das Konzept von ProBAs ist aufgegangen. Die Projektteilnehmer konnten sich durch *training on the job* qualifizieren, mehrere Bachelor-Absolventen haben eine unbefristete Stelle bei einem anderen Arbeitgeber angenommen. Erreicht ist auch das erklärte Ziel, Arbeitgeber und Vertreter aus Öffentlichkeit und Politik für die Beschäftigung schwerbehinderter Bachelor-Absolventen/-innen BAs zu sensibilisieren und über die Fachöffentlichkeit hinaus zu informieren. 52 Veranstaltungen fanden im Rahmen des Projektes statt, fünf Pressemitteilungen informierten über den Verlauf, die Ergebnisse wurden 2012 in einer ansprechenden Broschüre präsentiert.
ProBAs-Absolventen erhalten die Möglichkeit, sich sowohl im wissenschaftlichen als auch im administrativen Bereich über drei Jahre zu qualifizieren, damit ihnen mehr Chancen offen stehen als nur allein mit dem Bachelorabschluss.
„Das Problem ist, dass einige Sozialhilfeträger die Finanzierung des behinderungsbedingten Mehrbedarfs wie Assistenzleistungen während des zweiten Teils der Ausbildung, dem Masterstudium, verweigern“, erklärt Projektleiterin Annetraud Grote. „Denn der Bachelor gilt für sie bereits als ausreichender berufsqualifizierender Abschluss. Dies wird von vielen Arbeitgebern anders gesehen.“

ProBAs: further professional qualification for 14 bachelor graduates with disabilities. Considerate management of staff, the inclusion of people with disabilities and continuous professional development result in highly dedicated, qualified employees.

ProBAs: encouraging potential

An external evaluation has shown that the ProBAs concept is working. The project participants were able to obtain further qualifications by training on the job, and several bachelor graduates have accepted a permanent position with another employer. Another stated goal has also been achieved: making employers and representatives from the public sector and politics aware of the benefits of employing bachelor graduates with disabilities BAs and providing information on this issue to the scientific community and beyond. 52 events were held in the context of the project, five press releases provided information on its progress, and in 2012 the results were presented in an attractive brochure.
ProBAs graduates are able to obtain further qualifications, in both the scientific and the administrative fields, over a period of three years, to give them more job opportunities than they would have with just a bachelor‘s degree. “The problem is that some social welfare agencies refuse to finance disability-related needs, such as the provision of assistance, during the second part of further education, the master‘s degree,” explains project manager Annetraud Grote.
“This is because they consider a bachelor’s degree to be a

Qualifizierte Menschen mit Behinderung können einen gleichwertigen Beitrag leisten, wenn sie passende Rahmenbedingungen vorfinden. Das hat das Projekt erneut gezeigt. Sieben BAs arbeiteten 2011/12 in verschiedenen Bereichen des PEI, so im Innovationsbüro, der Pressestelle, im Haushalts- und Gebührenreferat, beim Forschungsbeauftragten und in verschiedenen Fachgebieten, die regulatorisch oder wissenschaftlich aktiv sind. Projektpartner richteten sieben weitere Positionen in ihren Unternehmen oder Institutionen ein. Weitere Partner aus Wirtschaft sowie Institutionen haben das Projekt nachhaltig unterstützt, zum Beispiel durch die Möglichkeit zur Hospitation.
Die Bundesregierung hat ProBAs in den „Nationalen Aktionsplan zur Umsetzung des Übereinkommens der Vereinten Nationen über die Rechte von Menschen mit Behinderungen“ aufgenommen. Es habe aktuelle gesellschaftliche Prozesse aufgegriffen und die besondere Situation einer wenig beachteten Gruppe in die Öffentlichkeit gebracht und damit arbeitsmarkt- und hochschulpolitische Signale gesetzt.

sufficient professional qualification. Many employers see it differently.”
Qualified people with disabilities can make an equal contribution, if suitable conditions are put in place for them. This has been demonstrated once again by this project.
In 2011/12, seven bachelor graduates with disabilities were working in various areas of the PEI, such as the Innovation Office, the Press Office, the Finance and Procurement and Fee Collection units, with research managers and in various sections that perform regulatory or scientific activities. Project partners set up another seven positions in their own companies or institutions. Other partners from industry and institutions have given long-term support to the project, e.g. by providing opportunities for work shadowing.
The German Federal Government has included ProBAs in the “National Action Plan to Implement the UN Convention on the Rights of Persons with Disabilities”. It believes that the project has engaged with current social processes and raised public awareness of the special situation of a neglected group, thus sending out clear signals for policies relating to the job market and higher education.

Qualifizierte Mitarbeiter haben hohen Stellenwert

Damit Mitarbeiter sich kontinuierlich weiter entwickeln können, bot das PEI 2011/12 eine Vielzahl an Fort- und Weiterbildungsmöglichkeiten, unter anderem:

- Schulungen für Führungskräfte und Stellvertreter
- Workshop „Leitlinien zur Führung und Zusammenarbeit“
- Englischkurse: E-Mails and letter writing, Meetings and Presentations
- Internes Seminar für wissenschaftliche Mitarbeiter
- PEP-Biomed-Ringvorlesung (Graduiertenprogramm)
- Ringvorlesung Regulation
- Gebärdensprachkurs

High value placed on qualified employees

To enable employees to undergo continuous professional development, in 2011/12 the PEI offered a variety of further education and training opportunities, including:

- Training for managers and their deputies
- Workshop on “Guidelines for leadership and cooperation”
- English courses: E-mails and letter writing, Meetings and Presentations
- Internal seminar for scientific staff
- PEP Biomed lecture series (graduate programme)
- Lecture series on Regulation
- Sign language course

Teilnahme an internen und externen Schulungen 2011/12

Participation of internal and external training events 2011/12

	2011	2012	Total
Interne Seminare Internal Seminars	95	93	188
Teilnehmer Participants	2.858	3.017	5.875
Externe Seminare + BAköV* External Seminars + BAköV*	174	162	336
Teilnehmer Participants	295	220	515
Tagungen und Kongress Conferences and Conventions	92	88	180
Teilnehmer Participants	201	187	388
Teilnehmer gesamt Total Participants	3.354	3.424	6.778

7.000

Mal nahmen Mitarbeiter 2011/12 an 704 Schulungen teil – im Durchschnitt zehn Maßnahmen pro Person.

In 2011/12, employees took part 7,000 times in 704 training events – an average of ten training measures per person.

* Bundesakademie für öffentliche Verwaltung * Federal Academy of Public Administration

>> www.projekt-probas.de
>> www.pei.de/verwaltung
>> www.pei.de/administration

// DRITTMITTELPROJEKTE EXTERNALLY FUNDED PROJECTS //

BMG – Bundesministerium für Gesundheit
Federal Ministry of Health 502.852 Euro

Dr. Brigitte Keller-Stanislawski	Epidemiologische Studie zur Assoziation zwischen der Impfung gegen H1N1 und dem Auftreten von Narkolepsie	01.04.12 – 01.10.12
Prof. Dr. Eberhard Hildt	Untersuchung des Einflusses von Impfstoffadjuvanzien auf die Entstehung von Narkolepsie	01.10.11 – 31.12.14

DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft
German Research Foundation 1.721.878 Euro

Prof. Dr. Christian Buchholz	Spezifische Eliminierung von Tumorstammzellen mit Hilfe von onkolytischen Viren	01.10.12 – 30.09.15
Dr. Zoltán Ivics	Sleeping Beauty transposon-mediated transgenesis in the pig genome	01.10.11 – 14.11.14
Dr. Stefan Scheurer Dr. Masako Toda	Toll-like receptor 5 ligand based vaccines for prophylactic and therapeutic intervention of IgE-mediated allergies	01.07.11 – 30.06.14
Prof. Dr. Gerald Schumann	LINE-1-mediated retrotransposition in human pluripotent stem cells: Consequences for genomic stability of hES and hiPS cells and its derivatives	01.08.11 – 31.07.14
Prof. Dr. Ralf Tönjes	Biologie der xenogenen Zell- und Organtransplantation – vom Labor in die Klinik	01.07.12 – 30.06.16
Prof. Dr. Ralf Tönjes	Porcine endogenous retroviruses *PERVs* and xenotransplantation: Safety evaluation, diagnostics and inhibition by siRNA	01.05.11 – 31.08.13
PD Dr. Ger van Zandbergen	Innate immunity in leishmaniasis	01.05.11 – 31.07.12
PD Dr. Ger van Zandbergen	Leishmania major promastigote entry of the autophagic compartment and amastigote escape from the parasitophorous vacuole	01.10.11 – 30.09.14

EU – Europäische Union
European Union 1.006.033 Euro

PD Dr. Zoe Waibler, Prof. Dr. Rainer Seitz	Anti-Biopharmaceutical Immunization: Prediction and analysis clinical relevance to minimize the risk *ABIRISK*	01.03.12 – 28.02.17
Dr. Zoltán Ivics	Transposon-based, targeted ex vivo gene therapy to treat age-related macular degeneration *AMD*	01.11.12 – 31.10.16

BMBF – Bundesministerium für Bildung und Forschung
Federal Ministry of Education and Research 1.442.257 Euro

Dr. Michael Mühlebach	C13: Tumorimpfstoffe basierend auf onkolytischen Masernviren	01.10.12 – 30.09.15
Prof. Dr. Christian Buchholz	C13: Herstellung und präklinische Prüfung eines auf chimären viruslike particles *VLPs* basierenden Impfstoffes zur Tumorvakzinierung	01.10.12 – 30.09.15
Prof. Dr. Christian Buchholz	C13: Molekular optimierte antigenspezifische T-Zellen für die individualisierte Immuntherapie von Krebs	01.10.12 – 30.09.15
Dr. Montag-Lessing	Ersatz des Tierbedarfs beim Nachweis von Endotoxinen	01.06.10 – 31.05.13
Dr. Andras Hoffmann Dr. Max Bastian Dr. Klaus Cußler	3R-Methoden zum Ersatz und zur Verbesserung gesetzlich geforderter Tierversuche bei der Prüfung von immunologischen Arzneimitteln: Tuberkulinprüfung und Infrarotthermografie	01.08.11 – 31.07.14

Prof. Dr. Eberhard Hildt	Clinical trial of an intranodal therapeutic TLR8 ligand adjuvanted HBsAg/Capsid vaccine for hepatitis B	01.10.11 – 31.12.12
Dr. Zoltán Ivics	Genetische Modifikation des Cystischen-Fibrose-Transmembran-Regulator *CFTR* Gens zur Langzeit-Korrektur bei Cystischer Fibrose *GALENUS*: TP3: Sleeping Beauty Transpositions-basierte Ansätze für die In-vivo-Gentherapie von Cystischer Fibrose	01.04.12 – 31.03.15
Prof. Dr. Christian Buchholz	Entwicklung, Herstellung und präklinische Sicherheit von optimierten onkolytischen Masernvirusvektoren, TP2: Tumorrestriktion mittels Protease-Aktivierung, Hochskalierung der Virotherapeutika-Produktion und Pharm-Tox-Analytik	01.05.09 – 31.01.13

LOEWE-Zentrum für Zell-und Gentherapien, Land Hessen
LOEWE Center for Cell and Gene Therapy Frankfurt, Federal State of Hesse — 652.970 Euro

Prof. Dr. Christian Buchholz Dr. Katja Sliva Dr. Sabine Kneissl Dr. Sabine Klawitter Dr. Esther Grueso Dr. Csaba Miskey Dr. Michael Mühlebach Dr. Irene Schneider	Insgesamt 15 erfolgreiche Anträge zur Förderung von Kleinprojekten durch das Zentrum	01.07.11 – 31.12.13

Stiftungen und Sonstiges
Foundations and other — 698.212 Euro

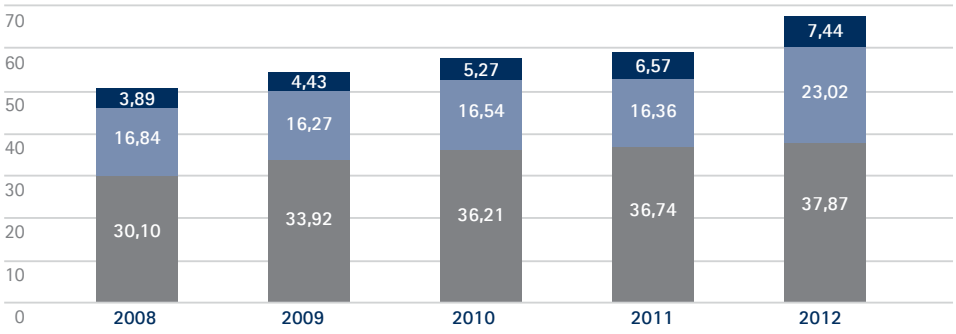
SET-Stiftung zur Förderung der Erforschung von Ersatz- und Ergänzungsmethoden zur Einschränkung von Tierversuchen		
Dr. Beate Krämer Dr. Karin Weißer	Entwicklung einer In-Vitro-Methode zur Bestimmung von Tetanus-Toxizität in Tetanus-Impfstoffen	01.02.11 – 30.06.12
Wilhelm Sander-Stiftung		
Prof. Dr. Eberhard Hildt	Relevanz der HBV-abhängigen Aktivierung des Transkriptionsfaktors Nrf2 für die HBV-assoziierte Pathogenese	01.05.11 – 31.10.13
Deutsche Krebshilfe e.V.		
Dr. Michael Mühlebach	Retargeting von onkolytischen Masernviren mit Hilfe von DARPin-Domänen zur Tumorzellerkennung	01.09.11 – 31.08.14
Prof. Dr. Eberhard Hildt	Zellpermeable VLPs als Träger für HCV-spezifische Antigene zur Induktion einer robusten humoralen und zellulären Immunantwort	01.04.12 – 31.03.14
BGAG-Stiftung Walter Hesselbach		
Dr. Katja Sliva	Humane Endogene Retrovirus – HERV-K-Expression	ab 2011
National Institutes of Health		
Dr. Zoltán Ivics	The Regulatory effects of LINE components on SINE mobilzation	01.08.12 – 31.07.13
CNPq – Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico Ministry of Science and Technology of Brazil		
PD Dr. Ger van Zandbergen	Promotionsstipendium an Stephan Alberto Machado de Oliveira für das Projekt „Exploring the mechanisms of HIV-1 – Leishmania co-infection in human primary macrophages“	15.04.12 – 14.04.15

Die Summen entsprechen der Höhe der eingeworbenen Drittmittel. The totals are equivalent to the amount of funds applied for.

// HAUSHALT / FINANZEN PROCUREMENT / FINANCES //

Ist-Ausgaben 2008 bis 2012 (Angaben in Millionen Euro)

Actual expenditure 2008 to 2012 (in millions of euros)



128

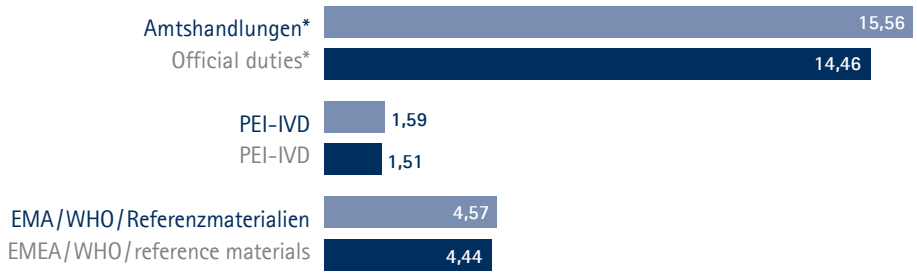
Millionen Euro Ausgaben hatte das PEI 2011/12. Höhere Personal- und Mietkosten führten zu steigenden Ausgaben.

The PEI spent 128 million euros in 2011/12. Higher labour and leasing costs led to a rise in expenditure.

Investitionen Investments | Sachausgaben Material costs | Personalausgaben Labour costs

Einnahmen 2011/12 (Angaben in Millionen Euro)

Revenues 2011/12 (in millions of euros)



42,13

Millionen Euro Gesamteinnahmen hatte das PEI 2011/12.

42.13 million euros is how much the PEI received in total revenues in 2011/12.

2011 | 2012 * beispielsweise Zulassungen und Chargenprüfungen * e.g. marketing authorisations and batch testing

Beschaffung 2011/12

Procurement 2011/12

	2011	2012	Total
Aufträge Contracts	6.609	7.789	14.398
Volumen in Millionen Euro Volume in millions of euros	10,34	10,08	20,42
Ausschreibungen Tenders	30	17	47
davon EU-Ausschreibungen EU Tenders	6	1	7
Rechnungen Invoices	9.351	9.935	19.286

47

Ausschreibungen bearbeitete das Sachgebiet Beschaffung, sieben davon europäisch.

The Procurement section handled 47 tender procedures, including seven European tenders.

Abgeschlossene Verfahren *Completed procedures*	2011	2012
Zulassungsverfahren von Humanarzneimitteln und Mitteln zur Anwendung bei Tieren *Marketing authorisation procedures for medicinal products for human or veterinary use*		
Gesamt *Total*	391	168
Zulassungsentscheidung im zentralisierten europäischen Verfahren *Marketing authorisation decisions in the centralised European procedure*		
Gesamt *Total*	18	17
a) PEI Berichterstatter oder Mitberichterstatter *Rapporteur or Co-Rapporteur*	6	9
b) PEI kommentierende Behörde *Concerned Member State CMS*	12	8
Zulassungsentscheidung auf Basis von Zulassungen in EG- oder EWR-Mitgliedstaaten - Verfahren der gegenseitigen Anerkennung und dezentralisierte Verfahren *Marketing authorisation decisions based on marketing authorisations in EC or EEA member states - Mutual Recognition MR and Decentralised procedures DC*		
Gesamt *Total*	15	12
a) PEI Berichterstatter *Reference Member State RMS*	5	7
b) PEI anerkennende Behörde *Concerned Member State CMS*	10	5
Zulassungsentscheidung im nationalen Verfahren *Marketing authorisation decision in the national procedure*		
Gesamt *Total*	54	48
a) Nationales Zulassungsverfahren für Originalhersteller *National marketing authorisation procedure for original manufacturers*	23	40
b) Nationales Zulassungsverfahren für Parallelimporte *National marketing authorisation procedure for parallel imports*	31	8
Genehmigungen von Gewebezubereitungen *Approval of tissue preparations*	304	91
Folgeverfahren: Entscheidungen über Verfahren nach der Zulassung *Subsequent procedures: decisions on procedures after the marketing authorisation*		
Gesamt *Total*	1.019	804
Bericht- oder Mitberichterstatter für im zentralisierten europäischen Verfahren zugelassene Arzneimittel *Rapporteur or Co-Rapporteur for medicinal products authorised in the centralised European procedure*		
Gesamt *Total*	316	147
a) Erweiterung der Zulassung *Extension*	3	1
b) Verlängerung der Zulassung *Renewal*	12	8
c) Typ-II-Änderungsanzeigen *Type II variations*	112	138
d) Auflagenerfüllung *Follow-Up Measures FUMs*	189	–*
Berichterstatter oder anerkennende Behörde für im MR- oder DC-Verfahren zugelassene Arzneimittel *Rapporteur or recognising agency for medicinal products authorised in the MR or DC procedure*		
Gesamt *Total*	152	133
a) Verlängerung der Zulassung *Renewal*	26	14
b) Typ-II-Änderungsanzeigen *Type II variations*	126	119
Im nationalen Verfahren zugelassene Arzneimittel *Medicinal products authorised in the national procedure*		
Gesamt *Total*	551	524
a) Verlängerung der Zulassung *Renewal*	64	55
b) Zustimmungspflichtige Änderungsanzeigen *Notifications of variations which require approval*	487	469

* Zahl wird nicht mehr erhoben. The amount is no longer imposed.

Abgeschlossene Verfahren *Completed procedures*	2011	2012

Inspektionen
Inspections

Gesamt *Total*	202	228

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

Gesamt *Total*	30	41
a) GCP-Inspektionen *Good Clinical Practice Inspections*	10	3
b) GMP-Inspektionen *Good Manufacturing Practice Inspections*	4	8
c) PMF-Inspektionen *Plasma Master File Inspections*	16	28
d) PhV-Pharmakovigilanz-Inspektionen *Pharmacovigilance Inspections*	0	2

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

Gesamt *Total*	145	162
a) Herstellungserlaubnis und Erlaubnis für die Gewinnung von Gewebe, Be- oder Verarbeitung von Gewebe- oder Gewebezubereitungen *Manufacturing authorisation and authorisation for the procurement of tissues, for the processing of tissue or tissue preparations*	46	42
b) Ausstellung von Zertifikaten und Einfuhrerlaubnissen für Arzneimittel und Wirkstoffe und für Gewebe und bestimmte Gewebezubereitungen *Import authorisations and certificates for medicinal products and active substances, for tissues and specific tissue preparations*	27	31
c) Routineinspektionen *Routine inspections*	72	89

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

Gesamt *Total*	27	25
a) Genehmigung klinischer Prüfungen *Approval of clinical trials*	2	4
b) Zulassungsbezogene Inspektionen *Marketing authorisation-related Inspections*	0	0
c) Pharmakovigilanz-Inspektionen *Pharmacovigilance Inspections*	25	21

Wissenschaftliche Beratung
Scientific Advice

Gesamt *Total*	230	258
a) Nationale wissenschaftliche Beratungsgespräche *National scientific advices*	162	161
b) Europäischer Scientific Advice der EMA: PEI als Koordinator und federführend bei Beantwortung *European scientific advice/protocol assistance by the EMA: PEI as co-ordinator and responsible for answering questions*	47	47
c) Wissenschaftliche Beratung koordiniert vom Innovationsbüro *Scientific Advice coordinated by the Innovation Office*	21	50

Staatliche Chargenprüfung
Official batch testing

Gesamt *Total*	6.758	5.831
a) Chargenfreigabe auf Basis von experimentellen Untersuchungen *Batch release based on experimental studies*	5.250	4.294
b) Chargenfreigabe durch Anerkennung der Prüfungen anderer EU-Mitglieds-/EWR-Vertragsstaaten *Batch release based on tests performed by other EU/EEA member states*	1.508	1.537

Abgeschlossene Verfahren *Completed procedures*	2011	2012
Pharmakovigilanz *Pharmacovigilance*		
Gesamt *Total*	9.834	18.665
Bewertung regelmäßig aktualisierter Berichte pharmazeutischer Unternehmer zur Unbedenklichkeit *Assessment of regularly updated safety reports - Periodic Safety Update Report PSUR*		
Gesamt *Total*	315	555
a) PSURs für im zentralisierten Verfahren zugelassene Arzneimittel *PSURs for medicinal products authorised in the centralised procedure*	132	176
b) PSURs für im Verfahren der gegenseitigen Annerkennung zugelassene Arzneimittel *PSURs for medicinal products authorised in the mutual recognition procedure*	91	127
c) PSURs für national zugelassene Arzneimittel *PSURs for nationally authorised medicinal products*	92	252
Bewertung jährlicher Berichte zur Unbedenklichkeit von Humanarzneimitteln während der klinischen Prüfung *Assessment of annual reports on the safety of medicinal products undergoing clinical trials - Annual Safety Reports ASRs*		
Gesamt *Total*	325	104
Erfassung und Risikobewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen UAW *Recording and risk assessment of Adverse Drug Reactions ADRs*		
Gesamt *Total*	9.194	18.006
a) Humanarzneimittel *Medicinal products for human use*	8.505	17.122
b) Mittel zur Anwendung bei Tieren *Products for veterinary use*	689	884
Klinische Prüfungen von Humanarzneimitteln und Feldversuche für Mittel zur Anwendung bei Tieren *Clinical trials of medicinal products for human use and field trials of products for veterinary use*		
Gesamt *Total*	517	546
a) Bewertung und Entscheidung über Anträge auf Genehmigung klinischer Prüfungen mit Humanarzneimitteln *Assessment and decision on applications for the approval of clinical trials of medicinal products for human use*	280	261
b) Mitwirkung bei der Genehmigung wissenschaftlicher Versuche / Feldversuche für Mittel zur Anwendung bei Tieren *Participation in the approval of laboratory trials / field trials of products for veterinary use*	237	285
Weitere Aufgaben bei der Zulassung von Humanarzneimitteln *Other duties in connection with the marketing authorisation of medicinal products for human use*		
Bewertung von Pädiatrischen Prüfplänen PIP *Assessment of Paediatric Investigation Plans PIPs*		
Gesamt *Total*	91	144
a) PEI Berichterstatter *Rapporteur*	20	20
b) PEI *CMS*	45	97
c) PEI *Peer Reviewer*	26	27
Bewertung und jährliche Wiederbewertung bei (Re)Zertifizierung von Plasma Master Files PMFs *Assessment and annual reassessment in connection with the (re-)certification of Plasma Master Files PMFs*		
Gesamt *Total*	11	29
a) PEI Berichterstatter *Co-ordinator*	3	8
b) PEI *Peer Reviewer*	8	21

// PUBLIKATIONEN 2011 PUBLICATIONS 2011 //

Abel T, Kreppel F, Ogris M, Büning H (2011): *Wie Genvektoren mit dem richtigen Schlüssel ausgestattet werden.*
Pharm Unserer Zeit 3: 225–238.

Ageichick A, **Buchholz CJ**, Collins MK (2011): *Lentiviral vectors targeted to MHC II are effective in immunization.*
Hum Gene Ther 22: 1249–1254.

Bastian M, Holsteg M, **Hanke-Robinson H**, **Duchow K**, **Cussler K** (2011): *Bovine Neonatal Pancytopenia: is this alloimmune syndrome caused by vaccine-induced alloreactive antibodies?*
Vaccine 29: 5267–5275.

Bauermeister K, **Wangorsch A**, Garoffo LP, Reuter A, Conti A, Taylor SL, Lidholm J, Dewitt AM, Enrique E, **Vieths S**, **Holzhauser T**, Ballmer-Weber B, Reese G (2011): *Generation of a comprehensive panel of crustacean allergens from the North Sea Shrimp Crangon crangon.*
Mol Immunol 48: 1983–1992.

Bayer W, Lietz R, Ontikatze T, Johrden L, Tenbusch M, Nabi G, Schimmer S, Groitl P, Wolf H, Berry CM, Uberla K, Dittmer U, **Wildner O** (2011): *Improved vaccine protection against retrovirus infection after co-administration of adenoviral vectors encoding viral antigens and type I interferon subtypes.*
Retrovirology: 75.

Baylis SA, Finsterbusch T, Bannert N, **Blümel J**, Mankertz A (2011): *Analysis of porcine circovirus type 1 detected in Rotarix vaccine.*
Vaccine 29: 690–697.

Baylis SA, **Hanschmann KM**, **Blümel J**, **Nübling CM**, **HEV Collaborative Study Group** (2011): *Standardization of hepatitis E virus (HEV) nucleic acid amplification technique-based assays: an initial study to evaluate a panel of HEV strains and investigate laboratory performance.*
J Clin Microbiol 49: 1234–1239.

Baylis SA, Heath AB, Collaborative Study Group (2011): *World Health Organization collaborative study to calibrate the 3rd International Standard for Hepatitis C virus RNA nucleic acid amplification technology (NAT)-based assays.*
Vox Sang 100: 409–417.

Berger K, Klein HG, **Seitz R**, Schramm W, Spieser JM (2011): *The Wildbad Kreuth initiative: European current practices and recommendations for optimal use of blood components.*
Biologicals 39: 189–193.

Berger A, **Schüle S**, **Flory E** (2011): D*ie Zertifizierung neuartiger Therapien: Ein Gütesiegel für die Produktentwicklung in kleinen und mittelständischen Unternehmen.*
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 54: 816–821.

Berger A, **Sommer AFR**, **Zwarg J**, **Hamdorf M**, **Welzel K**, **Esly N**, **Panitz S**, **Reuter A**, Ramos I, Jatiani A, Mulder LCF, Fernandez-Sesma A, Rutsch F, Simon V, **König R**, **Flory E** (2011): *SAMHD1-deficient CD14+ cells from individuals with Aicardi-Goutières syndrome are highly susceptible to HIV-1 infection.*
PLoS Pathog 7: e1002425.

Biswas A, Ivaskevicius V, **Seitz R**, Thomas A, Oldenburg J (2011): *An update of the mutation profile of Factor 13 A and B genes.*
Blood Rev 25: 193–204.

Bönig H, **Heiden M**, Schüttrumpf J, Müller MM, Seifried E (2011): *Potenzial hämatopoetischer Stammzellen als Ausgangsmaterial für Arzneimittel für neuartige Therapien.*
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 54: 791–796.

Büttel IC, Chamberlain P, Chowers Y, Ehmann F, Greinacher A, Jefferis R, Kramer D, Kropshofer H, Lloyd P, Lubiniecki A, Krause R, Mire-Sluis A, Platts-Mills T, Ragheb JA, Reipert BM, Schellekens H, **Seitz R**, Stas P, Subramanyam M, Thorpe R, Trouvin JH, Weise M, Windisch J, **Schneider CK** (2011): *Taking immunogenicity assessment of therapeutic proteins to the next level.*
Biologicals 39: 100–109.

Burggraf M, Nakajima-Adachi H, Hachimura S, **Ilchmann A**, Pemberton AD, Kiyono H, **Vieths S**, **Toda M** (2011): *Oral tolerance induction does not resolve gastrointestinal inflammation in a mouse model of food allergy.*
Mol Nutr Food Res 55: 1475–1483.

Carbon-Mangels M, Hutter MC (2011): *Selecting Relevant Descriptors for Classification by Bayesian Estimates: A Comparison with Decision Trees and Support Vector Machines Approaches for Disparate Data Sets.*
Mol Inform 30: 885–895.

Cichutek K, **Scherer J**, Heininger U, Spiess H: *Historie und Zukunft von Schutzimpfungen.*
In: Spiess H, Heininger U, Jilg W (Hrsg.), Impfkompendium. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl., Stuttgart: Thieme, 2011. S. 1–7

Crull K, Rohde M, Westphal K, **Loessner H**, Wolf K, Felipe-Lopez A, Hensel M, Weiss S (2011): *Biofilm formation by Salmonella enterica serovar Typhimurium colonizing solid tumours.*
Cell Microbiol 13: 1223–1233.

Cußler K (2011): *Aktuelles zur Bovinen Neonatalen Panzytopenie.*
DTBl: 749–750.

Cußler K (2011): *Fälle von Boviner Neonataler Panzytopenie weiterhin melden.*
DTBl: 1662–1663.

Cußler K (2011): *Besonderheiten bei der Pharmakovigilanz von Lebendimpfstoffen.*
DTBl: 328–329.

Denner J, **Tönjes RR** (2011): *Berlin Symposium on Xenotransplantation, German DFG-Transregio Research Group Xenotransplantation together with the 13th Minisymposium Xenotransplantation of the German Working Group Xenotransplantation (DAX), June 3-4, 2010, Robert Koch Institute, Berlin.*
Xenotransplantation 18: 56–72.

Dörrschuck E, **Fischer N**, Bravo IB, **Hanschmann KM**, Kuiper H, Spötter A, **Möller R**, Cichutek K, Münk C, **Tönjes RR** (2011): *Restriction of Porcine Endogenous Retrovirus by Porcine APOBEC3 Cytidine Deaminases.*
J Virol 85: 3842–3857.

Eichler HG, Abadie E, Breckenridge A, Flamion B, Gustafsson LL, Leufkens H, Rowland M, **Schneider CK**, Bloechl-Daum B (2011): *Bridging the efficacy-effectiveness gap: a regulator's perspective on addressing variability of drug response.*
Nat Rev Drug Discov 10: 495–506.

Ferrer PE, Potthoff S, Kirschnek S, Gasteiger G, Kastenmüller W, **Ludwig H**, Paschen SA, Villunger A, **Sutter G**, Drexler I, Häcker G (2011): *Induction of Noxa-mediated apoptosis by modified vaccinia virus Ankara depends on viral recognition by cytosolic helicases, leading to IRF-3/IFN-β-dependent induction of pro-apoptotic Noxa.*
PLoS Pathog 7: e1002083.

Flechsig C, **Suezer Y**, Kapp M, Tan SM, Löffler J, **Sutter G**, Einsele H, Grigoleit GU (2011): *Uptake of antigens from modified vaccinia Ankara virus-infected leukocytes enhances the immunostimulatory capacity of dendritic cells.*
Cytotherapy 13: 739–752.

Foetisch K, **Dahl L**, Jansen B, Becker WM, Lidholm J, van Ree R, Broll H, **Kaul S**, **Vieths S**, **Holzhauser T** (2011): *Development and in-house validation of allergen-specific ELISA tests for the quantification of Dau c 1.01, Dau c 1.02 and Dau c 4 in carrot extracts (Daucus carota).*
Anal Bioanal Chem 399: 935–943.

Fuchs NV, Kraft M, **Tondera C**, **Hanschmann KM**, **Löwer J**, **Löwer R** (2011): *Expression of the human endogenous retrovirus (HERV) group HML-2/HERV-K does not depend on canonical promoter elements but is regulated by transcription factors Sp1 and Sp3.*
J Virol 85: 3436–3448.

Funk MB, **Lohmann A**, **Guenay S**, **Henseler O**, **Heiden M**, **Hanschmann KM**, **Keller-Stanislawski B** (2011): *Transfusion-Transmitted Bacterial Infections – Haemovigilance Data of German Blood Establishments (1997–2010).*
Transfus Med Hemother 38: 266–271.

Gama-Norton L, Botezatu L, Herrmann S, **Schweizer M**, Alves PM, Hauser H, Wirth D (2011): *Lentivirus production is influenced by SV40 large T-antigen and chromosomal integration of the vector in HEK293 cells.*
Hum Gene Ther 10: 1269–1279.

Gebert L, **Müller-Berghaus J**, **Völler K**, **Schneider CK** (2011): *Aktuelle Trends und Aspekte bei der Entwicklung und Zulassung von Biosimilars.*
Pharm Ind 73: 269–275.

Geroldinger-Simic M, Zelniker T, Aberer W, Ebner C, Egger C, Greiderer A, Prem N, Lidholm J, Ballmer-Weber BK, **Vieths S**, Bohle B (2011): *Birch pollen-related food allergy: Clinical aspects and the role of allergen-specific IgE and IgG(4) antibodies.*
J Allergy Clin Immunol 127: 616–622.

Goldring C, Duffy PA, Benvenisty N, Andrews PW, Ben-David U, Eakins R, French N, Hanley NA, Kelly L, Kitteringham NR, Kurth J, Ladenheim D, Laverty H, McBlane J, Narayanan R, Patel S, **Reinhardt J**, Rossi A, Sharpe M, Park BK (2011): *Assessing the safety of stem cell therapeutics.*
Cell Stem Cell 6: 618–628.

Grabarczyk P, Kalinska A, Kara M, Wieczorek R, Ejduk A, Sulkowska E, Gołebiowska-Staroszczyk S, Matysiak M, **Baylis SA**, Brojer E (2011): *Identification and characterization of acute infection with parvovirus B19 genotype 2 in immunocompromised patients in Poland.*
J Med Virol 83: 142–149.

Grabski E, **Waibler Z**, **Schüle S**, **Kloke BP**, **Sender LY**, **Panitz S**, **Cichutek K**, **Schweizer M**, **Kalinke U** (2011): *Comparative analysis of transduced primary human dendritic cells generated by the use of three different lentiviral vector systems.*
Mol Biotechnol 47: 262–269.

Gratz MS, **Suezer Y**, Kremer M, Volz A, Majzoub M, **Hanschmann KM**, **Kalinke U**, **Schwantes A**, **Sutter G** (2011): *N1L is an ectromelia virus virulence factor and essential for in vivo spread upon respiratory infection.*
J Virol 85: 3557–3569.

Gürtler L, Bauerfeind U, **Blümel J**, Burger R, Drosten C, Gröner A, **Heiden M**, Hildebrandt M, Jansen B, **Montag-Lessing T**, Offergeld R, Pauli G, **Seitz R**, Schlenkrich U, Schottstedt V, Strobel J, Willkommen H (2011): *Dengue Fieber Virus (DENV) : Stellungnahmen des Arbeitskreises Blut des Bundesministeriums-für Gesundheit.*
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 54: 892–904.

Gürtler L, Bauerfeind U, **Blümel J**, Burger R, Drosten C, Gröner A, **Heiden M**, Hildebrandt M, Jansen B, **Montag-Lessing T**, Offergeld R, Pauli G, **Seitz R**, Schlenkrich U, Schottstedt V, Strobel J, Willkommen H (2011): *Dengue Fever Virus (DENV).*
Transfus Med Hemother 38: 318–330.

Hamdorf M, **Berger A**, **Schüle S**, **Reinhardt J**, **Flory E** (2011): *PKCδ-induced PU.1 Phosphorylation Promotes Hematopoietic Stem Cell Differentiation to Dendritic Cells.*
Stem Cells 29: 297–306.

Henseler O, **Heiden M**, **Haschberger B**, **Hesse J**, **Seitz R** (2011): *Report on Notifications Pursuant to §21 German Transfusion Act for 2008 and 2009.*
Transfus Med Hemother 38: 199–216.

Hilger C, Swiontek K, Kler S, Diederich C, Lehners C, **Vogel L**, **Vieths S**, Hentges F (2011): *Evaluation of two new recombinant guinea-pig lipocalins, Cav p 2 and Cav p 3, in the diagnosis of guinea-pig allergy.*
Clin Exp Allergy 41: 899–908.

Hlavaty J, Jandl G, Liszt M, Petznek H, König-Schuster M, Sedlak J, Egerbacher M, Weissenberger J, Salmons B, Günzburg WH, **Renner M** (2011): *Comparative evaluation of preclinical in vivo models for the assessment of replicating retroviral vectors for the treatment of glioblastoma.*
J Neurooncol 102: 59–69.

Hoffmann A, **Schwedinger E**, **Mergel A**, **Cußler K** (2011): *Pharmakovigilanzreport Tierimpfstoffe: Analyse der im Jahr 2010 im Paul-Ehrlich-Institut eingegangenen Meldungen.*
DTBl: 1348–1352.

Johnson PE, Baumgartner S, Aldick T, Bessant C, Giosafatto V, Heick J, Mamone G, O'Connor G, Poms R, Popping B, **Reuter A**, Ulberth F, Watson A, Monaci L, Mills EN (2011): *Current perspectives and recommendations for the development of mass spectrometry methods for the determination of allergens in foods.*
J AOAC Int 94: 1026–1033.

Jungbäck C, Hafez HM: *Tierseuchenrecht.*
In: Siegmann O, Neumann U (Hrsg.), Kompendium der Geflügelkrankheiten. 7. Aufl. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft, 2011. S. 374–375

Jungbäck C, Kaleta EF, Siegmann O: *Spezielle Krankheits- und Seuchenvorbeuge.*
In: Siegmann O, Neumann U (Hrsg.), Kompendium der Geflügelkrankheiten. 7. Aufl. Hannover: Schlütersche Verlagsgesellschaft, 2011. S. 79–87

Kaburaki Y, Fujimura T, Kurata K, Masuda K, **Toda M**, Yasueda H, Chida K, Kawarai S, Sakaguchi M (2011): *Induction of Th1 immune responses to Japanese cedar pollen allergen (Cry j 1) in mice immunized with Cry j 1 conjugated with CpG oligodeoxynucleotide.*
Comp Immunol Microbiol Infect Dis 34: 157–161.

Kamp C (2011): *Mixing patterns among epidemic groups.*
Advances in Complex Systems (ACS) 14: 537–547.

Kanse SM, **Etscheid M** (2011): *Factor VII activating protease. Single nucleotide polymorphisms light the way.*
Hämostaseologie 31: 174–176.

Kaul S, **May S**, **Lüttkopf D**, **Vieths S** (2011): *Regulatory environment for allergen-specific immunotherapy.*
Allergy 66: 753–764.

Kaulitz D, Mihica D, **Dorna J**, **Costa MR**, Petersen B, Niemann H, Tönjes RR, Denner J (2011): *Development of sensitive methods for detection of porcine endogenous retrovirus-C (PERV-C) in the genome of pigs.*
J Virol Methods 175: 60–65.

Kaulitz D, Mihica D, **Plesker R**, **Geissler A**, **Tönjes RR**, Denner J (2011): *Absence of infection in pigs inoculated with high-titre recombinant PERV-A/C.*
Arch Virol 156: 707–710.

Keller-Stanislawski B: *Impfkomplikationen und Impfschäden.*
In: Spiess H, Heininger U, Jilg W (Hrsg.), Impfkompendium. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl., Stuttgart: Thieme, 2011. S. 37–41

Heininger U, **Keller-Stanislawski B**: *Impfungen unter besonderen Umständen - Schwangerschaft.*
In: Spiess H, Heininger U, Jilg W (Hrsg.), Impfkompendium. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl., Stuttgart: Thieme, 2011. S. 301–306

Kobe B, **Gyra H**, **Lemke I** (2011): *Die Zukunft der Rinderimpfstoffe.*
Tiergesundheit aktuell: Ausgabe Rind: 6–8.

Kohler HP, Ichinose A, **Seitz R**, Ariens RAS, Muszbek L, on behalf of the Factor XIII and Fibrinogen SSC Subcommittee of the ISTH (2011): *Diagnosis and classification of factor XIII deficiencies.*
J Thromb Haemost 9: 1404–1406.

Kraus B, **Boller K**, **Reuter A**, **Schnierle BS** (2011): *Characterization of the human endogenous retrovirus K Gag protein: identification of protease cleavage sites.*
Retrovirology 8: 21.

Küttel-Pritzer EE, **Tönjes RR** (2011): *Tierorgane und Gewebezüchtung als Alternativen?*
Aus Politik und Zeitgeschichte (Organspende und Selbstbestimmung; 20–21): 35–40.

Langer B, **Cichutek K** (2011): *Arzneimittel für neuartige Therapien: Therapeutische und regulatorische Aspekte.*
Internistische Praxis 4: 845–854.

Langer B, **Cichutek K** (2011): *Klinische Anwendung der Gentherapie.*
Pharm Unserer Zeit 3: 254–262.

Matheis W, Schade R (2011): *Development of an IgY-based rocket-immunoelectrophoresis for identity monitoring of Pertussis vaccines.*
J Immunol Methods 369: 125–132.

Miller GW, Myers GL, Gantzer LM, Kahn SE, Schönbrunner ER, Thienpont LM, Bunk DM, Christenson RH, Eckfeldt JH, Lo SF, **Nübling CM**, Sturgeon CM (2011): *Roadmap for harmonization of clinical laboratory measurement procedures.*
Clin Chem 57: 1108–1117.

Mühlebach MD, Mateo M, Sinn PL, **Prüfer S**, **Uhlig KM**, Leonard VHJ, Navaratnarajah CK, Frenzke M, Wong XX, Sawatsky B, Ramachandran S, McCray Jr PB, **Cichutek K**, von Messling V, Lopez M, Cattaneo R (2011): *Adherens junction protein nectin-4 (PVRL4) is the epithelial receptor for measles virus.*
Nature 480: 530–533.

Münch RC, **Mühlebach MD**, **Schaser T**, **Kneissl S**, Jost C, Plückthun A, **Cichutek K**, Buchholz CJ (2011): *DARPins: an efficient targeting domain for lentiviral vectors.*
Mol Ther 19: 686–693.

Münk C, **Sommer S**, **König R** (2011): *System-biology approaches to discover anti-viral effectors of the human innate immune response.*
Viruses 3: 1112–1130.

Ocwieja KE, Brady TL, Ronen K, Huegel A, Roth SL, Schaller T, James LC, Tower GJ, Young JA, Chanda SK, **König R**, Malani N, Berry CC, Bushman FD (2011): *HIV integration targeting: a pathway involving Transportin-3 and the nuclear pore protein RanBP2.*
PLoS Pathog 7: e1001313.

Pache L, **König R**, Chanda SK (2011): *Identifying HIV-1 host cell factors by genome-scale RNAi screening.*
Methods 53: 3–12.

Paul-Ehrlich-Institut (Hrsg.): *Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2009.*

Perdomo-Morales R, Pardo-Ruiz Z, **Spreitzer I**, Lagarto A, **Montag T** (2011): *Monocyte activation test (MAT) reliably detects pyrogens in parenteral formulations of human serum albumin.*
ALTEX 28: 227–235.

Peters S, Imani J, Mahler V, **Foetisch K**, **Kaul S**, Paulus KE, **Scheurer S**, **Vieths S**, **Kogel KH** (2011): *Dau c 1.01 and Dau c 1.02-silenced transgenic carrot plants show reduced allergenicity to patients with carrot allergy.*
Transgenic Res 20: 547–556.

Petersen A, **Scheurer S** (2011): *Stabile pflanzliche Nahrungsmittelallergene: Lipid-Transfer-Proteine.*
Allergo J 20: 384–386.

Pfleiderer M, **Cichutek K**: *Herstellung und Prüfung von Impfstoffen.*
In: Spiess H, Heininger U, Jilg W (Hrsg.), Impfkompendium. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl., Stuttgart: Thieme, 2011. S. 16–28

Pfleiderer M, Spiess H: *Impfungen - Pocken.*
In: Spiess H, Heininger U, Jilg W (Hrsg.), Impfkompendium. 7., vollst. überarb. und erw. Aufl., Stuttgart: Thieme, 2011. S. 220–223

Probst C, Gethmann JM, Höreth-Böntgen D, **Cußler K**, Conraths FJ (2011): *Lack of evidence for claims of farmers in south-eastern Germany regarding adverse reactions ascribed to BTV-8 vaccines.*
Berl Münch Tierärztl Wschr 124: 282–287.

Reinhardt J, **Stühler A**, **Blümel J** (2011): *Safety of bovine sera for production of mesenchymal stem cells for therapeutic use.*
Hum Gene Ther 22: 775.

Reiss M, **Büttel IC**, **Schneider CK** (2011): *Erfahrungsbericht aus dem Ausschuss für neuartige Therapien (CAT).*
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 54: 822–830.

Rimmelzwaan GF, Kreijtz JHCM, **Suezer Y**, **Schwantes A**, Osterhaus ADME, **Sutter G** (2011): *Preclinical evaluation of influenza vaccines based on replication-deficient poxvirus vector MVA.*
Procedia in Vaccinology 4: 78–83.

Röder M, **Vieths S**, **Holzhauser T** (2011): *Sensitive and specific detection of potentially allergenic almond (Prunus dulcis) in complex food matrices by Taqman(®) real-time polymerase chain reaction in comparison to commercially available protein-based enzyme-linked immunosorbent assay.*
Anal Chim Acta 685: 74–83.

Sakaguchi M, Hirahara K, Fujimura T, **Toda M** (2011): *Approaches to immuno-therapies for Japanese cedar pollinosis.*
Auris Nasus Larynx 38: 431–438.

Sancho AI, **Wangorsch A**, Jensen BM, Watson A, Alexeev Y, Johnson PE, Mackie AR, Neubauer A, Reese G, Ballmer-Weber B , Hoffmann-Sommergruber K, Skov PS, **Vieths S**, Mills EN (2011): *Responsiveness of the major birch allergen Bet v 1 scaffold to the gastric environment: Impact on structure and allergenic activity.*
Mol Nutr Food Res 55: 1690–1699.

Schaser T, **Wrede C**, **Duerner L**, **Sliva K**, **Cichutek K**, **Schnierle B**, **Buchholz CJ** (2011): *RNAi-mediated gene silencing in tumour tissue using replication-competent retroviral vectors.*
Gene Ther 18: 953–960.

Schilling-Leiß D, **Bracone F**, **Selbert M**, **Reinmann L**, **Tönjes RR** (2011): *Bericht zur Meldung nach § 8d Transplantationsgesetz (TPG) für das Jahr 2008.*
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 54: 1116–1125.

Schirrmeier H, **Cußler K** (2011): *Neue RHD-Virusvariante in Frankreich festgestellt - Impfstoffe möglicherweise eingeschränkt wirksam.*
Der Lab Loeffler: 22.

Schneider IC, **Eckhardt M**, **Brynza J**, Collins MK, Cichutek K, Buchholz CJ (2011): *Escape from R-peptide deletion in a γ-retrovirus.*
Virology 2: 85–92.

Schülke S, **Burggraf M**, **Waibler Z**, **Wangorsch A**, **Wolfheimer S**, Kalinke U, **Vieths S**, **Toda M**, **Scheurer S** (2011): *A fusion protein of flagellin and ovalbumin suppresses the TH2 response and prevents murine intestinal allergy.*
J Allergy Clin Immunol 128: 1340–1348.

Schulten V, **Lauer I**, **Scheurer S**, Thalhammer T, Bohle B (2011): *A food matrix reduces digestion and absorption of food allergens in vivo.*
Mol Nutr Food Res 55: 1484–1491.

Schulten V, Nagl B, Scala E, Bernardi ML, Mari A, Ciardiello MA, **Lauer I**, **Scheurer S**, Briza P, Jürets A, Ferreira F, Jahn-Schmid B, Fischer GF, Bohle B (2011): *Pru p 3, the nonspecific lipid transfer protein from peach, dominates the immune response to its homolog in hazelnut.*
Allergy 66: 1005–1013.

Seitz R, **Schneider CK**, Hengel H (2011): *Arzneimittel für neuartige Therapien: Wissenschaftliche, medizinische, ökonomische und ethische Aspekte.*
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 54: 789–790.

Toda M, Reese G, Gadermaier G, Schulten V, **Lauer I**, Egger M, Briza P, **Randow S**, **Wolfheimer S**, **Kigongo V**, Del Mar San Miguel Moncin M, **Fötisch K**, Bohle B, **Vieths S**, Scheurer S (2011): *Protein unfolding strongly modulates the allergenicity and immunogenicity of Pru p 3, the major peach allergen.*
J Allergy Clin Immunol 128: 1022–1030.e7.

Tschulena U, **Sanzenbacher R**, **Mühlebach MD**, **Berger A**, Münch J, Schindler M, Kirchhoff F, **Plesker R**, **Coulibaly C**, **Panitz S**, **Prüfer S**, **Muckenfuss H**, **Hamdorf M**, **Schweitzer M**, **Cichutek K**, **Flory E** (2011): *Mutation of a diacidic motif in SIV-PBj Nef impairs T-cell activation and enteropathic disease.*
Retrovirology 8: 14.

Turchinovich G, Vu TT, Frommer F, Kranich J, Schmid S, **Alles M**, Loubert JB, Goulet JP, Zimber-Strobl U, Schneider P, Bachl J, Pearson R, Crossley M, Agenés F, **Kirberg J** (2011): *Programming of marginal zone B-cell fate by basic Kruppel-like factor (BKLF/KLF3).*
Blood 117: 3780–3792.

Vieths S, **Lorenz AR**: *Kapitel 9.2. Nahrungsmittelallergene.*
In: Saloga, Joachim (Hrsg.), Allergologie-Handbuch – Grundlagen und klinische Praxis. 2. Aufl. – Stuttgart: Schattauer, 2011. 153–177

Vlahovic-Palcevski V, **Mentzer D**: *Postmarketing Surveillance.*
In: Seyberth HW, Rane A, Schwab M (Hrsg.), Pediatric Clinical Pharmacology. Berlin: Springer, 2011. S. 339–351
(Handbook of Experimental Pharmacology ; 205)

Völker I, **Plesker R** (2011): *Acute Pancreatic Necrosis in a Diabetic Long-Tailed Macaque (Macaca fascicularis).*
Laboratory Primate Newsletter 50: 1–3.

Vogel L, **Vieths S**: *Allergenidentifikation und Extraktherstellung.*
In: Heppt W, Bachert C (Hrsg.), Praktische Allergologie. 2. Auflage, Stuttgart: Thieme, 2011. S. 181–185.

von Spiczak S, Helbig I, **Drechsel-Baeuerle U**, Muhle H, van Baalen A, van Kempen MJ, Lindhout D, Scheffer IE, Berkovic SF, Stephani U, **Keller-Stanislawski B** (2011): *A retrospective population-based study on seizures related to childhood vaccination.*
Epilepsia 8: 1506–1512.

Vu TT, Gatto D, Turner V, Funnell AP, Mak KS, Norton LJ, Kaplan W, Cowley MJ, Agenès F, **Kirberg J**, Brink R, Pearson RC, Crossley M (2011): *Impaired B cell development in the absence of Krüppel-like factor 3.*
J Immunol 187: 5032–5042.

Walther-Wenke G, Däubener W, **Heiden M**, Hoch J, Hornei B, **Volkers P**, Wirsing von König CH (2011): *Effect of Safety Measures on Bacterial Contamination Rates of Blood Components in Germany.*
Transfus Med Hemother 38: 231–235.

Walther-Wenke G, Wirsing von König CH, Däubener W, **Heiden M**, Hoch J, Hornei B, **Volkers P** (2011): *Monitoring bacterial contamination of blood components in Germany: effect of contamination reduction measures.*
Vox Sang 100: 359–366.

Zhou Q, **Schneider IC**, **Gallet M**, **Kneissl S**, **Buchholz CJ** (2011): *Resting lymphocyte transduction with measles virus glycoprotein pseudotyped lentiviral vectors relies on CD46 and SLAM.*
Virology 2: 149–152.

Ziegele B, **Dahl L**, **Müller AT** (2011): *Das Innovationsbüro am Paul-Ehrlich-Institut : Ein Angebot zur regulatorischen Begleitung der Entwicklung neuartiger Therapien.*
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 54: 857–866.

// PUBLIKATIONEN 2012 PUBLICATIONS 2012 //

Alessandri S, Sancho A, **Vieths S**, Mills CE, Wal JM, Shewry PR, Rigby N, Hoffmann-Sommergruber K (2012): *High-throughput NMR assessment of the tertiary structure of food allergens.*
PLoS One 7: e39785.

Ammar I, Gogol-Döring A, **Miskey C**, Chen W, Cathomen T, Izsvák Z, **Ivics Z** (2012): *Retargeting transposon insertions by the adeno-associated virus Rep protein.*
Nucleic Acids Res 40: 6693–6712.

Aye CC, **Toda M**, Morohoshi, Ono SJ (2012): *Identification of genes and proteins specifically regulated by costimulation of mast cell Fcε Receptor I and chemokine receptor 1.*
Exp Mol Pathol 92: 267–274.

Bache C, **Spreitzer I**, **Becker B**, **Loeschner B**, **Rosskopf U**, **Hanschmann KM**, **Schwanig M**, **Schneider CK**, Lieb B, **Montag T** (2012): *Bordetella Pertussis Toxin does not induce the release of pro-inflammatory cytokines in human whole blood.*
Med Microbiol Immunol 201: 327–335.

Baldauf HM, Pan X, Erikson E, Schmidt S, Daddacha W, **Burggraf M**, Schenkova K, Ambiel I, Wabnitz G, Gramberg T, **Panitz S**, **Flory E**, Landau NR, Sertel S, Rutsch F, Lasitschka F, Kim B, **König R**, Fackler OT, Keppler OT (2012): *SAMHD1 restricts HIV-1 infection in resting CD4(+) T cells.*
Nat Med 18: 1682–1687.

Balks E, **Wolf C**, **Loessner H**, **Werner E**: *Towards in Vitro Potency Testing of Inactivated Erysipelas Vaccines.*
In: Jungbäck C (Hrsg.), Potency Testing of Veterinary Vaccines for Animals: The Way From in Vivo to in Vitro. Basel: Karger, 2012. S. 37–44 (Dev Biol; 134)

Ballmer-Weber BK, Skampstrup Hansen K, Sastre J, Andersson K, Bätscher I, Ostling J, **Dahl L**, **Hanschmann KM**, **Holzhauser T**, Poulsen LK, Lidholm J, **Vieths S** (2012): *Component-resolved in vitro diagnosis of carrot allergy in three different regions of Europe.*
Allergy 67: 758–766.

Bartel D, **Führer F**, **Vieths S** (2012): *Staatliche Chargenprüfung von Allergenpräparaten.*
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 55: 358–362.

Baylis SA, Gärtner T, Nick S, Ovemyr J, **Blümel J** (2012): *Occurrence of hepatitis E virus RNA in plasma donations from Sweden, Germany and the United States.*
Vox Sang 103: 89–90.

Baylis SA, **Koc Ö**, **Nick S**, **Blümel J** (2012): *Widespread distribution of hepatitis E virus in plasma fractionation pools.*
Vox Sang 102: 182–183.

Baylis SA, Ma L, Padley DJ, Heath AB, Yu MW, Collaborative Study Group (2012): *Collaborative study to establish a World Health Organization International genotype panel for parvovirus B19 DNA nucleic acid amplification technology (NAT)-based assays.*
Vox Sang 102: 204–211.

Behrensdorf-Nicol H, **Bonifas U**, **Böhl L**, **Krämer B**, **Weißer K** (2012): *Methods for the functional in vitro characterization of tetanus neurotoxin and toxoids.*
ALTEX Proceedings: 121–125.

Behrensdorf-Nicol H, **Bonifas U**, **Böhl L**, **Krämer B**, **Weißer K** (2012): *A combined in vitro assay taking into account binding and enzymatic activity allows sensitive detection of active tetanus neurotoxin in vaccines.*
ATLA 40: A4–A5.

Bittmann I, Mihica D, **Plesker R**, Denner J (2012): *Expression of porcine endogenous retroviruses (PERV) in different organs of a pig.*
Virology 433: 329–336.

Blümel J, Rinckel LA, Lee DC, Roth NJ, **Baylis SA** (2012): *Inactivation and neutralization of parvovirus B19 Genotype 3.*
Transfusion 52: 1490–1497.

Buchholz CJ, **Sanzenbacher R**, **Schüle S** (2012): *The European hospital exemption clause-new option for gene therapy?*
Hum Gene Ther 23: 7–12.

Canonica GW, Baena-Cagnani CE, Compalati E, Bohle B, Bonini S, Bousquet J, Cox L, Fink-Wagner AH, González Díaz S, Jacobsen L, Passalacqua G, Pawankar R, **Vieths S**, Yusuf O, Zuberbier T (2012): 100 Years of Immunotherapy: *The Monaco Charter. Under the High Patronage of His Serene Highness Prince Albert II of Monaco.*
Int Arch Allergy Immunol 160: 346–349.

Chudy M, **Hanschmann KM**, **Kress J**, **Nick S**, Campos R, Wend U, Gerlich W, Nübling CM (2012): *First WHO International Reference Panel containing hepatitis B virus genotypes A-G for assays of the viral DNA.*
J Clin Virol 55: 303–309.

Chudy M, Weber-Schehl M, Pichl L, Jork C, **Kress J**, **Heiden M**, **Funk MB**, **Nübling CM** (2012): *Blood screening nucleic acid amplification tests for human immunodeficiency virus Type 1 may require two different amplification targets.*
Transfusion 52: 431–439.

Cußler K, **Schwedinger E** (2012): *Nebenwirkungen nach Impfung von Deutschen Pinschern.*
DTBl: 1715–1716.

Cußler K, **Schwedinger E**, **Hoffmann A**: *Die Abteilung Veterinärmedizin am Paul-Ehrlich-Institut: Ein Jahrhundert regulatorische Forschung.*
In: Schäffer J (Hrsg.), Die Entwicklung des öffentlichen Veterinärwesens. Gießen: DVG, 2012. S. 218–220

Cußler K, **Schwedinger E**, Kirsch K, Wilke A (2012): *Missgeschick mit schmerzhaften Folgen - Nadelstichverletzungen und Fehlinjektionen beim Menschen.*
DTBl: 804–807.

Denner J, **Tönjes RR** (2012): *Infection barriers to successful xenotransplantation focusing on porcine endogenous retroviruses.*
Clin Microbiol Rev 25: 318–343.

Denner J, **Tönjes RR** (2012): *Berlin Symposium on Xenotransplantation, German DFG-Transregio Research Group Xenotransplantation (FOR 535) together with the 14th Minisymposium Xenotransplantation of the German Working Group Xenotransplantation (DAX)*, June 9-10, 2011, Robert Koch Institute, Berlin.
Xenotransplantation 19: 2–22.

Dudareva-Vizule S, Koch J, An der Heiden M, **Oberle D**, **Keller-Stanislawski B**, Wichmann O (2012): *Impact of rotavirus vaccination in regions with low and moderate vaccine uptake in Germany.*
Hum Vaccin Immunother 8: [Epub ahead of print].

Englert L, **May S**, **Kaul S**, **Vieths S** (2012): *Die Therapieallergene-Verordnung - Hintergrund und Auswirkungen.*
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 55: 351–357.

Etscheid M, **Breitner-Ruddock S**, **Gross S**, **Hunfeld A**, **Seitz R**, **Dodt J** (2012): *Identification of kallikrein and FXIa as impurities in therapeutic immunoglobulins: implications for the safety and control of intravenous blood products.*
Vox Sang 102: 40–46.

Etscheid M, **Dodt J**: *Hyaluronan-binding protease/Factor VII activating protease.*
In: Barrett AJ, Rawlings ND, Woessner JF (Hrsg.), Handbook of Proteolytic Enzymes. 3. Aufl., London: Academic Press, 2012. S. 693

Etscheid M, Muhl L, Pons D, Jukema JW, **König H**, Kanse SM (2012): *The Marburg I polymorphism of factor VII activating protease is associated with low proteolytic and low pro-coagulant activity.*
Thromb Res 130: 935–941.

Funk MB, **Guenay S**, **Lohmann A**, **Henseler O**, **Heiden M**, **Hanschmann KM**, **Keller-Stanislawski** (2012): *Benefit of transfusion-related acute lung injury risk-minimization measures - German haemovigilance data (2006-2010).*
Vox Sang 102: 317–323.

Garrels W, **Ivics Z,** Kues WA (2012): *Precision genetic engineering in large mammals.*
Trends Biotechnol 30: 386–393.

Geppert T, **Bauer S**, Hiss JA, **Conrad E**, Reutlinger M, Schneider P, Weisel M, Pfeiffer B, Altmann KH, **Waibler Z**, Schneider G (2012): *Immunosuppressive small molecule discovered by structure-based virtual screening for inhibitors of protein-protein interactions.*
Angew Chem Int Ed Engl 51: 258–261.

Gruhle S, Sauter M, **Szalay G**, Ettischer N, Kandolf R, Klingel K (2012): *The prostacyclin agonist iloprost aggravates fibrosis and enhances viral replication in enteroviral myocarditis by modulation of ERK signaling and increase of iNOS expression.*
Basic Res Cardiol 107: 287.

Gürtler L, Bauerfeind U, **Blümel J**, Burger R, Drosten C, Gröner A, **Heiden M**, Hildebrandt M, Jansen B, **Montag-Lessing T**, Offergeld R, Pauli G, **Seitz R**, Schlenkrich U, Schottstedt V, Strobel J, Willkommen H (2012): *Arbonematoden – durch Arthropoden übertragbare Nematoden-Infektionen.*
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 55: 1044–1056.

Gürtler L, Bauerfeind U, **Blümel J**, Burger R, Drosten C, Gröner A, **Heiden M**, Hildebrandt M, Jansen B, **Montag-Lessing T**, Offergeld R, Pauli G, **Seitz R**, Schlenkrich U, Schottstedt V, Strobel J, Willkommen H (2012): *XMRV ist nicht human-pathogen und hat keine Bedeutung für die Sicherheit von Blut und Blutprodukten.*
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 55: 1057–1060.

Hahn N, **Heiden M**, **Seitz R**, **Salge-Bartels U** (2012): *Inducible expression of tissue factor in small-cell lung cancer: impact on morphology and matrix metalloproteinase secretion.*
J Cancer Res Clin Oncol 138: 695–703.

Hartmann J, Tran TV, Kaudeer J, Oberle K, Herrmann J, Quagliano I, **Abel T**, Cohnen A, Gatterdam V, Jacobs A, Wollscheid B, Tampé R, Watzl C, Diefenbach A, Koch J (2012): *The stalk domain and the glycosylation status of the activating natural killer cell receptor NKp30 are important for ligand binding.*
J Biol Chem 287: 31527–31539.

Hartung HP, **Keller-Stanislawski B**, Hughes RA, Lehmann HC (2012): *Guillain-Barré-Syndrom nach Exposition mit Influenza.*
Nervenarzt 83: 714–730.

Hergert P, **Tönjes RR**: *Rechtliche Grundlagen. Kap. 1.5. Genehmigung von Gewebezubereitungen nach § 21a AMG / Kap. 1.6. Pflichten nach Erhalt einer Genehmigung nach § 21a AMG.*
In: Jerosch J, Katthagen BD, Pruß A (Hrsg.), Knochentransplantation – Knochenbank und klinische Anwendung von Bankknochen. Köln: Deutscher Ärzte-Verlag, 2012. S. 9–12

Hlavaty J, Petznek H, Holzmüller H, Url A, Jandl G, **Berger A**, Salmons B, Günzburg WH, **Renner M** (2012): *Evaluation of a gene-directed enzyme-product therapy (GDEPT) in human pancreatic tumor cells and their use as in vivo models for pancreatic cancer.*
PLoS One 7: e40611.

Hoffmann A, **Schwedinger E**, **Werner G**, **Cußler K** (2012): *Pharmakovigilanzreport Tierimpfstoffe: Analyse der im Jahr 2011 im Paul-Ehrlich-Institut eingegangenen Meldungen.*
DTBl: 1554–1559.

Hofmann C, **Scheurer S**, Rost K, Graulich E, **Jamin A**, **Foetisch K**, Saloga J, **Vieths S**, Steinbrink K, Adler HS (2012): *Cor a 1-reactive T cells and IgE are predominantly cross-reactive to Bet v 1 in patients with birch pollen-associated food allergy to hazelnut.*
J Allergy Clin Immunol Dec 11 [Epub ahead of print].

Holloway C, **Mueller-Berghaus J**, Lima BS, Lee SL, Wyatt JS, Nicholas JM, Crommelin DJ (2012): *Scientific considerations for complex drugs in light of established and emerging regulatory guidance.*
Ann N Y Acad Sci 1276: 26-36.

Ilchmann A, **Krause M**, **Heilmann M**, Burgdorf S, **Vieths S**, **Toda M** (2012): *Impact of culture medium on maturation of bone marrow-derived murine dendritic cells via the aryl hydrocarbon receptor.*
Mol Immunol 51: 42-50.

Izsvak Z, **Ivics Z**: *Sleeping Beauty transposon based gene therapy.*
In: Cohen-Hagenauer O (Hrsg.), Clinical Gene Transfer - State Of The Art (The CliniBook). Paris: EDK, 2012. S. 284-289

Jakel V, **Cußler K**, **Hanschmann KM**, Truyen U, König M, Kamphuis E, Duchow K (2012): *Vaccination against Feline Panleukopenia: Implication from a field study in kittens.*
BMC Veterinary Research 8: 62.

Javaloyes G, Goikoetxea MJ, García Nuñez I, Aranda A, Sanz ML, Blanca M, Diaz Perales A, da Souza J, Esparza I, Del Pozo V, Blazquez AB, **Scheurer S**, **Vieths S**, Ferrer M (2012): *Pru p 3 acts as a strong sensitizer for peanut allergy in Spain.*
J Allergy Clin Immunol 130: 1432-1434.e3.

Javaloyes G, Goikoetxea MJ, García Nuñez I, Sanz ML, Blanca M, **Scheurer S**, **Vieths S**, Ferrer M (2012): *Performance of different in vitro techniques in the molecular diagnosis of peanut allergy.*
J Investig Allergol Clin Immunol 22: 508-513.

Jungbäck C (Hrsg.): *Potency Testing of Veterinary Vaccines for Animals: The Way From in Vivo to in Vitro : International Scientific Workshop, Langen, December 2010: Proceedings.*
Basel; Freiburg [u.a.]: Karger, 2012. IX, 164 S. : Ill., graph. Darst. (Dev Biol; 134)

Kamphuis E, **Hanschmann KM**, **Meyer H**, **Göpfert C**, **Krämer B**, **Cussler K** (2012): *Potency estimation of vaccine batches remains unaffected by anesthesia for intracerebral injection.*
Biologicals 6: 451-455.

Kamphuis E, **Meyer H**, **Göpfert C**, **Schildger H**, **Hanschmann KM**, **Krämer B**, **Duchow K** (2012): *Rabies Vaccines for Human Use: Potency Testing Without Mouse Challenge.*
ALTEX Proceedings: 215-219.

Kanse SM, Declerck PJ, Ruf W, Broze G, **Etscheid M** (2012): *Factor VII-activating protease promotes the proteolysis and inhibition of tissue factor pathway inhibitor.*
Arterioscler Thromb Vasc Biol 32: 427-433.

Kanse SM, Gallenmueller A, Zeerleder S, Stephan F, Rannou O, **Etscheid M**, Lochnit G, Krueger M, Huber-Lang M (2012): *Factor VII-activating protease is activated in multiple trauma patients and generates anaphylatoxin C5a.*
J Immunol 188: 2858-2865.

Kasonta R, Sauter-Louis C, Holsteg M, **Duchow K**, **Cussler K**, **Bastian M** (2012): *Effect of the vaccination scheme on PregSure®BVD induced alloreactivity and the incidence of Bovine Neonatal Pancytopenia.*
Vaccine 30: 6649-6655.

Katter K, Geurts AM, Hoffmann O, Mátés L, Landa V, Hiripi L, Moreno C, Lazar J, Bashir S, Zidek V, Popova E, Jerchow B, Becker K, Devaraj A, Walter I, Grzybowski M, Corbett M, Filho AR, Hodges MR, Bader M, **Ivics Z**, Jacob HJ, Pravenec M, Bosze Z, Rülicke T, Izsvák Z (2012): *Transposon-mediated transgenesis, transgenic rescue, and tissue-specific gene expression in rodents and rabbits.*
FASEB J Nov 29 [Epub ahead of print].

Kirsch K, **Schwedinger E**, **Cußler K** (2012): *Das feline Injektionsstellen-assoziierte Sarkom.*
DTBl: 1252-1257.

Kloft N, Neukirch C, von Hoven G, Bobkiewicz W, Weis S, **Boller K**, Husmann M (2012): *A subunit of Eukaryotic Translation Initiation Factor 2 alpha-Phosphatase (CreP/PPP1R15B), regulates membrane traffic.*
J Biol Chem 287: 35299-35317.

Klug B, Celis P, Carr M, **Reinhardt J** (2012): *Regulatory structures for gene therapy medicinal products in the European Union.*
Methods Enzymol 507: 337-354.

Klug B, **Reinhardt J**, Robertson J: *Current Status of Regulations for DNA Vaccines.*
In: Thalhamer J, Weiss R, Scheiblhofer S (Hrsg.), Gene Vaccines. Wien: Springer, 2012. S. 285-295

Kneissl S, **Abel T**, **Rasbach A**, **Brynza J**, Schneider-Schaulis J, Buchholz CJ (2012): *Measles virus glycoprotein-based lentiviral targeting vectors that avoid neutralizing antibodies.*
PLoS One 7: e46667.

Kopietz F, Jaguva Vasudevan AA, Krämer M, **Muckenfuss H**, **Sanzenbacher R**, **Cichutek K**, **Flory E**, Münk C (2012): *Interaction of human immunodeficiency virus type 1 Vif with APOBEC3G is not dependent on serine/threonine phosphorylation status.*
J Gen Virol 93: 2425-2430.

Kosinska AD, Johrden L, Zhang E, Fiedler M, Mayer A, **Wildner O**, Lu M, Roggendorf M (2012): *DNA prime-adenovirus boost immunization induces a vigorous and multifunctional T-cell response against hepadnaviral proteins in the mouse and woodchuck model.*
J Virol 86: 9297-9310.

Krafft H, Bélorgey C, **Szalay G** (2012): *Experience and further development with the Voluntary Harmonization Procedure for multinational clinical trials in the European Union.*
Nat Rev Drug Discov 11: 419.

Kraus B, **Mönk B**, **Sliva K**, **Schnierle BS** (2012): *Expression of Human Endogenous Retrovirus-K Coincides with that of Micro-RNA-663 and -638 in Germ-cell Tumor Cells.*
Anticancer Res 32: 4797-4804.

Kremer M, **Suezer Y**, Volz A, Frenz T, Majzoub M, **Hanschmann KM**, Lehmann MH, Kalinke U, Sutter G (2012): *Critical role of perforin-dependent CD8+ T cell immunity for rapid protective vaccination in a murine model for human smallpox.*
PLoS Pathog 8: e1002557.

Langner JS, **Fuchs NV**, Hoffmann J, Wittmann A, Brutschy B, **Löwer R**, Suess B (2012): *Biochemical analysis of the complex between the tetrameric export adapter protein Rec of HERV-K/HML-2 and the responsive RNA element RcRE pck30.*
J Virol 86: 9079-9087.

Le TM, Bublin M, Breiteneder H, Fernández-Rivas M, Asero R, Ballmer-Weber B, Barreales L, Bures P, Belohlavkova S, de Blay F, Clausen M, Dubakiene R, Gislason D, van Hoffen E, Jedrzejczak-Czechowicz M, Kowalski ML, Kralimarkova T, Lidholm J, DeWitt AM, Mills CE, Papadopoulos NG, Popov T, Purohit A, van Ree R, Seneviratne S, Sinaniotis A, Summers C, Vázques-Cortés S, **Vieths S**, **Vogel L**, Hoffmann-Sommergruber K, Knulst AC (2012): *Kiwifruit allergy across Europe: Clinical manifestation and IgE recognition patterns to kiwifruit allergens.*
J Allergy Clin Immunol.

Leschner S, Deyneko IV, Lienenklaus S, Wolf K, Bloecker H, Bumann D, **Loessner H**, Weiss S (2012): *Identification of tumor-specific Salmonella Typhimurium promoters and their regulatory logic.*
Nucleic Acids Res 40: 2984-2994.

Lietz R, Bayer W, Ontikatze T, Johrden L, Tenbusch M, Bonsmann MS, Uberla K, Dittmer U, **Wildner O** (2012): *Codelivery of the chemokine CCL3 by an adenovirus-based vaccine improves protection from retrovirus infection.*
J Virol 3: 1706-1716.

Loessner H, **Schwantes A**, **Hamdorf M**, Komor U, Leschner S, Weiss S: *Employing live microbes for vaccine delivery.*
In: von Gabain A, Klade C (Hrsg.), Development of Novel Vaccines. Wien: Springer, 2012. S. 87-124

Mariyanna L, Priyadarshini P, Hofmann-Sieber H, Krepstakies M, Walz N, Grundhoff A, Buchholz F, **Hildt E**, Hauber J (2012): *Excision of HIV-1 proviral DNA by recombinant cell permeable tre-recombinase.*
PLoS One 7: e31576.

Mentzer D, **Prestel J**, Adams O, Gold R, Hartung HP, Hengel H, Kieseier BC, Ludwig WD, **Keller-Stanislawski B** (2012): *Case definition for progressive multifocal leukoencephalopathy following treatment with monoclonal antibodies.*
J Neurol Neurosurg Psychiatry 83: 927-933.

Möker J, **Salge-Bartels U**, Thiem J (2012): *Formation of Glyco-Functionalized Platinum Complexes by Cross-Metathesis and Evaluation of Their Efficacy in Inhibition of Lung Tumor Cell Lines.*
J Carbohydrate Chem 31: 702-710.

Motitschke A, **Jungbäck C**: *The Quantitative ELISA for Inactivated Newcastle Antigen: Experience Report From an OMCL.*
In: Jungbäck C (Hrsg.), Potency Testing of Veterinary Vaccines for Animals: The Way From in Vivo to in Vitro. Basel: Karger, 2012. S. 55-66 (Dev Biol ; 134)

Münch RC, **Mühlebach MD**, **Schaser T**, **Kneissl S**, Jost C, Plückthun A, **Cichutek K**, Buchholz CJ: *DARPins: an efficient targeting domain for lentiviral vectors.*
Mol Ther 19: 686-693.

Münk C, Jensen BE, Zielonka J, Häussinger D, **Kamp C** (2012): *Running loose or getting lost: how HIV-1 counters and capitalizes on APOBEC3-induced mutagenesis through its Vif protein.*
Viruses 4: 3132-3161.

Muenthaisong S, Ujhelly O, Polgar Z, Varga E, **Ivics Z**, Pirity MK, Dinnyes A (2012): *Generation of mouse induced pluripotent stem cells from different genetic backgrounds using Sleeping beauty transposon mediated gene transfer.*
Exp Cell Res 318: 2482-2489.

Oppermann M, Fritzsche J, Weber-Schoendorfer C, **Keller-Stanislawski B**, Allignol A, Meister R, Schaefer C (2012): *A(H1N1)v2009: a controlled observational prospective cohort study on vaccine safety in pregnancy.*
Vaccine 30: 4445-4452.

Paul-Ehrlich-Institut (Hrsg.): *Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2010.*

Pauli G, Bauerfeind U, **Blümel J**, Burger R, Drosten C, Gröner A, Gürtler L, **Heiden M**, Hildebrandt M, Jansen B, **Montag-Lessing T**, Offergeld R, **Seitz R**, Schlenkrich U, Schottstedt V, Strobel J, Willkommen H (2012): *West-Nil-Virus.*
Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 55: 1024-1043.

Petrakis S, Raskó T, Mátés L, **Ivics Z**, Izsvák Z, Kouzi-Koliakou K, Koliakos G (2012): *Gateway-compatible transposon vector to genetically modify human embryonic kidney and adipose-derived stromal cells.*
Biotechnol J 7: 891-897.

Pfleiderer M: *The bumpy road to vaccine registration: How to overcome regulatory hurdles.*
In: von Gabain A, Klade C (Hrsg.), Development of Novel Vaccines – skills, knowledge and translational technologies.
Wien: Springer, 2012. S. 287–300

Pfleiderer M: *Die Zulassung von Impfstoffen.*
In: Dittmann S (Hrsg.), Handbuch der Impfpraxis. Marburg: DGK – Beratung und Vertrieb GmbH, 2012. S. 575–588

Plesker R, Schulze H, Schuhmacher A (2012): *Gallstones in Slender Lorises (Loris tardigradus).*
Journal of Zoo and Wildlife Medicine 43: 473–478.

Quattrocchi S, Ruprecht N, Bönsch C, Bieli S, Zürcher C, **Boller K**, Kempf C, Ros C (2012): *Characterization of the early steps of human parvovirus B19 infection.*
J Virol 86: 9274–9284.

Raiz J, Damert A, Chira S, **Held U**, **Klawitter S**, **Hamdorf M**, **Löwer J**, **Strätling WH**, **Löwer R**, **Schumann GG** (2012): *The non-autonomous retrotransposon SVA is trans-mobilized by the human LINE-1 protein machinery.*
Nucleic Acids Res 40: 1666–1683.

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

Romberg J, Lang S, **Balks E**, **Kamphuis E**, **Duchow K**, **Loos D**, **Rau H**, **Motitschke A**, **Jungbäck C** (2012): *Potency testing of veterinary vaccines: The way from in vivo to in vitro.*
Biologicals 40: 100–106.

Schmieder A, Schledzewski K, Michel J, Schönhaar K, Morias Y, Bosschaerts T, Van den Bossche J, Dorny P, Sauer A, Sticht C, Géraud C, **Waibler Z**, Beschin A, Goerdt S (2012): *The CD20 homolog Ms4a8a integrates pro- and anti-inflammatory signals in novel M2-like macrophages and is expressed in parasite infection.*
Eur J Immunol 42: 2971–2982.

Schülke S (2012): *Flagellin Fusionsproteine als neuartige Impfstoffe für die Behandlung schwerer Typ I Allergien.*
Lebendige Wissenschaft – Spitzenforschung in der Allergologie: 62–73.

Schweizer M, **Cichutek K**: *Introduction.*
In: Cohen-Hagenauer O (Hrsg.), Clinical Gene Transfer – State Of The Art (The CliniBook). Paris: EDK, 2012. S. 127–128

Schweizer M, **Cichutek K**: *Development of SIVsmmPBj vectors for gene transfer into myeloid cells.*
In: Cohen-Hagenauer O (Hrsg.), Clinical Gene Transfer – State Of The Art (The CliniBook). Paris: EDK, 2012. S. 134–138

Seitz R, **Hilger A**, **Heiden M** (2012): *Bone Marrow, Peripheral Blood, or Umbilical Cord Blood: Does the Source of Allogeneic Hematopoietic Progenitor Cells Matter?*
J Blood Disord Transfus S1: 007.

Sliva K, **Resch T**, **Kraus B**, Goffinet C, Keppler OT, Schnierle BS (2012): *The cellular antiviral restriction factor tetherin does not inhibit poxviral replication.*
J Virol 86: 1893–1896.

Störmer M, Arroyo A, **Brachert J**, Carrero H, Devine D, Epstein JS, Gabriel C, Gelber C, Goodrich R, **Hanschmann KM**, Heath DG, Jacobs MR, Keil S, de Korte D, Lambrecht B, Lee CK, Marcelis J, Marschner S, McDonald C, McGuane S, McKee M, Müller TH, Muthivhi T, Pettersson A, Radziwon P, Ramirez-Arcos S, Reesink HW, Rojo J, Rood I, Schmidt M, **Schneider CK**, Seifried E, **Sicker U**, Wendel S, Wood EM, Yomtovian RA, **Montag T** (2011): *Establishment of the first international repository for transfusion-relevant bacteria reference strains: ISBT working party transfusion-transmitted infectious diseases (WP-TTID), subgroup on bacteria.*
Vox Sang 102: 22–31.

Sun Y, Gruber M, Matsumoto M (2012): *Overview of global regulatory toxicology requirements for vaccines and adjuvants.*
J Pharmacol Toxicol Methods 65: 49–57.

Swierczek M, Izsvák Z, **Ivics Z** (2012): *The Sleeping Beauty transposon system for clinical applications.*
Expert Opin Biol Ther 12: 139–153.

Trcka J, Schäd GG, **Scheurer S**, Conti A, **Vieths S**, Gross G, Trautmann A (2012): *Rice-Induced Anaphylaxis: IgE-Mediated Allergy against a 56-kDa Glycoprotein.*
Int Arch Allergy Immunol 158: 9–17.

Vieths S, Barber D, Chapman M, Costanzo A, Daas A, Fiebig H, **Hanschmann KM**, Hrabina M, **Kaul S**, Ledesma A, Moingeon P, Reese G, **Schörner C**, van Ree R, Weber B, Buchheit KH (2012): *Establishment of Recombinant Major Allergens Bet v 1 and Phl p 5a as European Pharmacopoeia Reference Standards and Validation of ELISA Methods for their Measurement.*
Pharmeuropa Bio and Scientific Notes: 118–134.

Vieths S (2012): *Allergien.*
Bundesgesundheitsbl – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz 55: 301–302.

Vieths S, **Kaul S**, **Hanschmann KM**, **Schörner C**, Barber D, Ledesma A, Chapman M, Hrabina M, Moingeon P, Fiebig H, Reese G, Weber B, van Ree R, Buchheit KH, Constanzo A (2012): *Establishment of recombinant major allergens Bet v 1 and Phl p 5a as Ph. Eur. Reference standards and validation of ELISA methods for their measurement.*
Pharmeur Bio Sci Notes: 118–134.

Voigt K, Gogol-Döring A, **Miskey C**, Chen W, Cathomen T, Izsvák Z, *Ivics Z* (2012): *Retargeting sleeping beauty transposon insertions by engineered zinc finger DNA-binding domains.*
Mol Ther 20: 1852–1862.

von Hoven G, Kloft N, Neukirch C, Ebinger S, Bobkiewicz W, Weis S, **Boller K**, Janda KD, Husmann M (2012): *Modulation of translation and induction of autophagy by bacterial exoproducts.*
Med Microbiol Immunol 201: 409–418.

Wagner R, **Göpfert C**, **Hammann J**, **Neumann B**, Wood J, Newman R, Wallis C, Alex N, Pfleiderer M (2012): *Enhancing the reproducibility of serological methods used to evaluate immunogenicity of pandemic H1N1 influenza vaccines-an effective EU regulatory approach.*
Vaccine 30: 4113–4122.

Wagner R, **Pfleiderer M** (2012): *Reproducibility of assays for influenza vaccine immunogenicity determination: progress towards consistency.*
Expert Rev Vaccines 11: 881–883.

Wagner W, **Reuter A**, **Hüller P**, **Löwer J**, Wessler S (2012): *Peroxiredoxin 6 promotes upregulation of the prion protein (PrP) in neuronal cells of prion-infected mice.*
Cell Commun Signal 10: 38.

Wangorsch A, **Weigand D**, Peters S, Mahler V, **Fötisch K**, **Reuter A**, Imani J, DeWitt AM, Kogel KH, Lidholm J, **Vieths S**, **Scheurer S** (2012): *Identification of a Dau c PRPlike protein (Dau c 1.03) as a new allergenic isoform in carrots (cultivar Rodelika).*
Clin Exp Allergy 42: 156–166.

Weigmann B, Schughart N, Wiebe C, Sudowe S, Lehr HA, Jonuleit H, **Vogel L**, Becker C, Neurath MF, Grabbe S, Saloga J, Bellinghausen I (2012): *Allergen-induced IgE-dependent gut inflammation in a human PBMC-engrafted murine model of allergy.*
J Allergy Clin Immunol 129: 1126–1135.

Weise M, Bielsky MC, De Smet K, Ehmann F, Ekman N, Giezen TJ, Gravanis I, Heim HK, Heinonen E, Ho K, Moreau A, Narayanan G, Kruse NA, **Reichmann G**, Thorpe R, van Aerts L, Vleminckx C, Wadhwa M, Schneider CK (2012): *Biosimilars: what clinicians should know.*
Blood 120: 5111–5117.

Weiss K, Salzig D, **Mühlebach MD**, **Cichutek K**, Pförtner R, Czermak P (2012): *Key Parameters of Measles Virus Production for Oncolytic Virotherapy.*
Am J Biochem Biotechnol 8: 81–98.

Weißmüller S, Semmler LY, Kalinke U, **Christians S**, **Müller-Berghaus J**, **Waibler Z** (2012): *ICOS-LICOS interaction is critically involved in TGN1412-mediated T cell activation.*
Blood 119: 6268–6277.

Wenzel UA, **Bank E**, Florian C, **Förster S**, Zimara N, Steinacker J, Klinger M, Reiling N, Ritter U, **van Zandbergen G** (2012): *Leishmania major parasite stage-dependent host cell invasion and immune evasion.*
FASEB J 26: 29–39.

Yu P, Lübben W, Slomka H, Gebler J, Konert M, Cai C, Neubrandt L, Prazeres da Costa O, Paul S, Dehnert S, Döhne K, Thanisch M, Storsberg S, Wiegand L, Kaufmann A, Nain M, Quintanilla-Martinez L, Bettio S, **Schnierle BS**, Kolesnikova L, Becker S, Schnare M, Bauer S (2012): *Nucleic Acid-Sensing Toll-like Receptors Are Essential for the Control of Endogenous Retrovirus Viremia and ERV-Induced Tumors.*
Immunity 37: 867–879.

Zabolotneva AA, Bantysh O, Suntsova MV, Efimova N, Malakhova GV, **Schumann GG**, Gayfullin NM, Buzdin AA (2012): *Transcriptional regulation of human-specific SVA(F1) retrotransposons by cis-regulatory MAST2 sequences.*
Gene 505: 128–136.

Zhou Q, **Schneider IC**, Edes I, Honegger A, **Bach P**, Schönfeld K, Schambach A, Wels WS, **Kneissl S**, Uckert W, **Buchholz CJ** (2012): *T-cell receptor gene transfer exclusively to human CD8+ cells enhances tumor cell killing.*
Blood 120: 4334–4342.

// IMPRESSUM PUBLISHING INFORMATION //

Herausgeber Publisher
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Straße 51-59
63225 Langen / Germany
Professor Dr. Klaus Cichutek, Präsident (V.i.S.d.P.)
President (responsible for the content in accordance with the German Press Act)

Konzept und Redaktion Concept and editing
Brigitte Morgenroth
Referat Presse, Informationen *Press and Information Office*

Text Text
Brigitte Morgenroth, Dr. Corinna Volz-Zang,
Dr. Susanne Stöcker, Dörte Ruhaltinger
Referat Presse, Informationen *Press and Information Office*

Lektorat Proofreading
Deutsch: Kirsten Külker, Berlin
Englisch: Neil Cross, Derbyshire
Ina Plumbaum
Leitungsassistenz, Sprachendienst *Management support, Languages services*

Übersetzung Translation
Neil Cross, Derbyshire

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

Fotos Photos
Marco Reiss
Andreas Buck
Brigitte Morgenroth
Dr. Robert Crauwels (S. 12), Robert Kajdi (S. 16), Tobias Abel (S. 29), Robert Münch (S. 30),
HACCPEuropa (S. 32), Dr. Kay Fötisch (S. 34), PD Dr. Zoe Waibler (S. 36),
Prof. Dr. Gerald Schumann (S. 38), Prof. Dr. Viviana Simon, Mount Sinai School of Medicine (S. 40),
Dr. Elisabeth Kamphuis (S. 82), Dr. Sabine Klawitter (S. 86), Claudia Dumke (S. 91, 92)

Druck Printing
Elbe Druckerei Wittenberg GmbH, Lutherstadt

Stand Mai 2013 Information correct as of May 2013

Die Verwendung von männlichen Personenbezeichnungen umfasst grundsätzlich weibliche wie männliche Beschäftigte.

Das Paul-Ehrlich-Institut ist ein Bundesinstitut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit.
The Paul-Ehrlich-Institut is an agency of the German Federal Ministry of Health.

Jahresbericht (Print) ISSN 1430-7618
Jahresbericht (Internet) ISSN 2192-9122

Paul-Ehrlich-Institut

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

>> www.pei.de