

## Berichtsblatt

1. ISBN oder ISSN	2. Berichtsart (Schlussbericht oder Veröffentlichung) Schlussbericht
3. Titel  TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections"	
4. Autor(en) [Name(n), Vorname(n)] Prof. Dr. Lohse, Ansgar W. Prof. Dr. Addo, Marylyn	5. Abschlussdatum des Vorhabens 31.12.2015
	6. Veröffentlichungsdatum 22.12.2016
	7. Form der Publikation Schlussbericht
8. Durchführende Institution(en) (Name, Adresse) Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf I. Medizinische Klinik und Poliklinik Sektion Infektiologie, Schwerpunkt Emerging Infections Martinistr. 52 20246 Hamburg	9. Ber. Nr. Durchführende Institution TTU 01.702.
	10. Förderkennzeichen 8000 202-3
	11. Seitenzahl 25 Seiten
12. Fördernde Institution (Name, Adresse)  Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. Literaturangaben 11
	14. Tabellen n.a.
	15. Abbildungen n.a.
16. Zusätzliche Angaben	
17. Vorgelegt bei (Titel, Ort, Datum) Schlussbericht erstmalig vorgelegt bei DZIF Braunschweig 01.06.2016, akzeptiert 10.06.2016	

18. Kurzfassung

Durch die Entstehung neuer Infektionserreger, durch Mutationen bekannter Infektionserreger und durch neue Verbreitungswege von Infektionserregern einschließlich des Übergangs von Tier auf Mensch (Zoonosen) werden neue und sich verändernde Infektionserkrankungen (Emerging Infections) in Zukunft immer wieder neue medizinische und wissenschaftliche Herausforderungen darstellen. Durch Zunahme der Bevölkerung und Zunahme der Migration und internationalen Reisetätigkeit werden diese Gefahren mit hoher Wahrscheinlichkeit häufiger und größer werden. Ziel der Etablierung der Arbeitsgruppe „Clinical Management and Epidemiology of Emerging Infections“ am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf war eine Einheit zu schaffen, die sich klinisch und wissenschaftlich diesen Herausforderungen widmet. Eine solche Einrichtung hatte es bisher in Deutschland nicht gegeben und auch weltweit kaum mit einer solchen Fokussierung. Die ausgeschriebene W2-Professur für Emerging Infections mit Dr. Marylyn Addo hervorragend besetzt werden. Die Arbeitsgruppe hat die Konfrontation mit zwei wesentlichen internationalen Emerging Infections, nämlich dem MERS-Virus (Middle Eastern Respiratory Syndrome-Virus) und dann insbesondere mit dem Ebola-Ausbruch in Westafrika, in exemplarischer Weise bewältigt und konnte wesentliche wissenschaftliche Beiträge in kurzer Zeit liefern. Die konkreten Arbeiten zur Austestung der Ebola-Vakzine wie zur Entwicklung und baldigen Austestung der MERS-Vakzine sind in enger Kooperation mit allen bekannten Arbeitsgruppen weltweit durchgeführt worden und insbesondere in enger Koordination mit der WHO. Hier hat sich eine wissenschaftliche Weltgemeinschaft im Umgang mit infektiösen Gefahren sehr konstruktiv entwickelt und das DZIF und die TTU Emerging Infections eine wichtige Rolle in dieser Weltgemeinschaft eingenommen.

19. Schlagwörter

Emerging Infections

20. Verlag

n.a.

21. Preis

n.a.

## Document Control Sheet

1. ISBN or ISSN	2. type of document (e.g. report, publication) Final Report
3. title  TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections"	
4. author(s) (family name, first name(s)) Prof. Dr. Lohse, Ansgar W. Prof. Dr. Addo, Marylyn	5. end of project 31.12.2015
	6. publication date 22.12.2016
	7. form of publication Final Report
8. performing organization(s) (name, address) University Medical Center 1 <sup>st</sup> Department of Medicine Emerging Infection, Tropical Medicine Martinistr. 52 20246 Hamburg Germany	9. originator's report no. TTU 01.702
	10. reference no. 8000 202 - 3
	11. no. of pages 25
12. sponsoring agency (name, address)  Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) 53170 Bonn	13. no. of references 11
	14. no. of tables n.a.
	15. no. of figures n.a.
16. supplementary notes	
17. presented at (title, place, date) First submission: DZIF Braunschweig June 1, 2016; accepted June 10, 2016	

18. abstract

The Working group, now named "Clinical management, epidemiology and immunology of emerging infections" at the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf (UKE) focuses on translational research on emergency vaccines and clinical management and preparedness of emerging diseases outbreaks. Throughout the funding period the Working group collaborated effectively in translational research projects with national and international partners as well as other DZIF sites. During this funding period, the Hamburg site built on the newly established a W2 professorship for the clinical, immunological and epidemiological study of emerging infections. After the international recruitment of Professor Addo in the fall of 2013, the newly formed research group focused on translational research pertaining to several major relevant emerging infections questions: During the Ebola 2013/14/15 Ebola outbreak, the University Medical Center treated an EVD patient at its isolation unit. The working group provided the first scientific work-up and detailed description of an EVD case from this outbreak managed outside of the endemic areas in the fall of 2014, which provided critical insights into EVD pathogenesis and associated complications. In addition, the working group participated in urgent Ebola vaccine development through the successful conduct of an investigator initiated Phase I clinical trial to test the safety and immunogenicity of rVSV-ZEBOV-GP. The scientific program associated with the trial included systems vaccinology approaches and the detailed analysis of vector immunity and innate and adaptive immune responses to the vector that had previously not been systematically tested in humans. The preparations and GMP production for clinical testing of another emergency vaccine construct MVA-MERS-S are currently underway and will be continued in the next funding period. Overall, all milestones have been reached and the groups scientific agenda is well on its way with ongoing efforts to bringing the vaccine construct against MERS-CoV into a phase-1 first in human trial as a collaborative TTU EI initiative and possibly as part of the WHO Blueprint initiative.

19. keywords

Emerging Infections

20. publisher

n.a.

21. price

n.a.

**Verbundprojekt: TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)**

Teilprojekte:

TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

## Executive Summary/Abstract

The Working group, now named "Clinical management, epidemiology and immunology of emerging infections" at the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf (UKE) focuses on translational research on emergency vaccines and clinical management and preparedness of emerging diseases outbreaks.

Throughout the funding period the Working group collaborated effectively in translational research projects with national and international partners as well as other DZIF sites. During this funding period, the Hamburg site built on the newly established a W2 professorship for the clinical, immunological and epidemiological study of emerging infections. Following the international recruitment of Professor Addo in the fall of 2013, the group was complemented by the recruitment of a PostDoc (Dr. Christine Dahlke) and a DZIF MD programme doctoral student (Hans Stubbe). In 2015 the group was further complemented by an DZIF MD/PhD awardee (Dr. Anne Rehtin) and another DZIF MD candidate (Joseph Pötsch).

The newly formed research group focused on translational research pertaining to several major relevant emerging infections questions:

During the Ebola 2013/14/15 Ebola outbreak, the University Medical Center treated an EVD patient at its isolation unit. The working group provided the first scientific work-up and detailed description of an EVD case from this outbreak managed outside of the endemic areas in the fall of 2014, which provided critical insights into EVD pathogenesis and associated complications. IN addition the working group participated in urgent Ebola vaccine development through the successful conduct of an investigator initiated Phase I clinical trial to test the safety and immunogenicity of rVSV-ZEBOV-GP. The scientific program associated with the trial included systems vaccinology approaches and the detailed analysis of vector immunity and innate and adaptive immune responses to the vector, that had previously not been systematically tested in humans. The preparations and GMP production for clinical testing of another emergency vaccine construct MVA-MERS-S are currently underway and will be continued in the next funding period.

Overall, all milestones have been reached and the groups scientific agenda is well on its way with ongoing efforts to bringing the vaccine construct against MERS-CoV into a phase-1 first in human trial as a collaborative TTU EI initiative and possibly as part of the WHO Blueprint initiative.

***TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)***

The Working group, now named "Clinical management, epidemiology and immunology of emerging infections" at the University Medical Centre Hamburg-Eppendorf (UKE) focuses on translational research on emergency vaccines and clinical management and preparedness of emerging diseases outbreaks.

Throughout the funding period the Working group collaborated effectively in translational research projects with national and international partners as well as other DZIF sites. During this funding period, the Hamburg site built on the newly established a W2 professorship for the clinical, immunological and epidemiological study of emerging infections. Following the international recruitment of Professor Addo in the fall of 2013, the group was complemented by the recruitment of a PostDoc (Dr. Christine Dahlke) and a DZIF MD programme doctoral student (Hans Stubbe). In 2015 the group was further complemented by an DZIF MD/PhD awardee (Dr. Anne Rehtin) and another DZIF MD candidate (Joseph Pötsch).

The newly formed research group focused on translational research pertaining to several major relevant emerging infections questions:

During the Ebola 2013/14/15 Ebola outbreak, the University Medical Center treated an EVD patient at its isolation unit. The working group provided the first scientific work-up and detailed description of an EVD case from this outbreak managed outside of the endemic areas in the fall of 2014, which provided critical insights into EVD pathogenesis and associated complications. IN addition the working group participated in urgent Ebola vaccine development through the successful conduct of an investigator initiated Phase I clinical trial to test the safety and immunogenicity of rVSV-ZEBOV-GP. The scientific programm associated with the trial included systemsvaccinology approaches and the detailed analysis of vector imunity and innate and adaptive immune responses to the vector, that had previously not been systematically tested in humans. The preparations and GMP production for clinical testing of another emergency vaccine construct MVA-MERS-S are currently underway and will be continued in the next funding period.

Overall, all milestones have been reached and the groups scientific agenda is well on its way with ongoing efforts to bringing the vaccine construct against MERS-CoV into a phase-1 first in human trial as a collaborative TTU EI initiative and possibly as part of the WHO Blueprint initiative.

## Kapitel 1: Darstellung der Aufgabenstellung

### a) Aufgabenstellung / Zielstellung

Durch die Entstehung neuer Infektionserreger, durch Mutationen bekannter Infektionserreger und durch neue Verbreitungswege von Infektionserregern einschließlich des Übergangs von Tier auf Mensch (Zoonosen) werden neue und sich verändernde Infektionserkrankungen (Emerging Infections) in Zukunft immer wieder neue medizinische und wissenschaftliche Herausforderungen darstellen. Durch Zunahme der Bevölkerung und Zunahme der Migration und internationalen Reisetätigkeit werden diese Gefahren mit hoher Wahrscheinlichkeit häufiger und größer werden. Ziel der Etablierung der Arbeitsgruppe „Clinical Management and Epidemiology of Emerging Infections“ am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf war eine Einheit zu schaffen, die sich klinisch und wissenschaftlich diesen Herausforderungen widmet. Eine solche Einrichtung hatte es bisher in Deutschland nicht gegeben und auch weltweit kaum mit einer solchen Fokussierung.

### ***TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)***

Durch die Entstehung neuer Infektionserreger, durch Mutationen bekannter Infektionserreger und durch neue Verbreitungswege von Infektionserregern einschließlich des Übergangs von Tier auf Mensch (Zoonosen) werden neue und sich verändernde Infektionserkrankungen (Emerging Infections) in Zukunft immer wieder neue medizinische und wissenschaftliche Herausforderungen darstellen. Durch Zunahme der Bevölkerung und Zunahme der Migration und internationalen Reisetätigkeit werden diese Gefahren mit hoher Wahrscheinlichkeit häufiger und größer werden. Ziel der Etablierung der Arbeitsgruppe „Clinical Management and Epidemiology of Emerging Infections“ am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf war eine Einheit zu schaffen, die sich klinisch und wissenschaftlich diesen Herausforderungen widmet. Eine solche Einrichtung hatte es bisher in Deutschland nicht gegeben und auch weltweit kaum mit einer solchen Fokussierung.

### b) Voraussetzungen, unter denen das Vorhaben durchgeführt wurde



Das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf hatte mit seiner Sektion Tropenmedizin (Bernhard-Nocht-Klinik), dem Behandlungszentrum für hochkontagiöse Infektionen (BZHI) und seiner engen Zusammenarbeit mit dem Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin bereits eine führende klinische Rolle in der Versorgung von Patienten mit Infektionserkrankungen. Diese Einheit war aber bisher eine rein klinische Sektion ohne eigene Finanzierung und Personalstruktur für Lehre und Forschung. Durch seine führende Rolle im Rahmen des EHEC-Ausbruchs 2011 war das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf außerdem in der klinischen und wissenschaftlichen Aufarbeitung eines durch einen veränderten Erreger bedingten Ausbruchs erfahren.

***TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)***

Das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf hatte mit seiner Sektion Tropenmedizin (Bernhard-Nocht-Klinik), dem Behandlungszentrum für hochkontagiöse Infektionen (BZHI) und seiner engen Zusammenarbeit mit dem Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin bereits eine führende klinische Rolle in der Versorgung von Patienten mit Infektionserkrankungen. Diese Einheit war aber bisher eine rein klinische Sektion ohne eigene Finanzierung und Personalstruktur für Lehre und Forschung. Durch seine führende Rolle im Rahmen des EHEC-Ausbruchs 2011 war das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf außerdem in der klinischen und wissenschaftlichen Aufarbeitung eines durch einen veränderten Erreger bedingten Ausbruchs erfahren.

c) Planung / Ablauf des Vorhabens

Es sollte eine W2-Professur für Emerging Infections besetzt und mit einer gewissen Grundausstattung ausgestattet werden, um sich klinisch-wissenschaftlich auf zukünftige Ausbrüche mit neuen und veränderten Erregern (Emerging Infections) vorzubereiten und die wissenschaftliche Aufarbeitung zu begünstigen (Non-Outbreak-Mode). Im Falle von Ausbrüchen (Outbreak-Mode) sollte die Einheit versuchen, neue klinisch-wissenschaftliche Erkenntnisse zu erwerben.

***TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)***

Es sollte eine W2-Professur für Emerging Infections besetzt und mit einer gewissen Grundausstattung ausgestattet werden, um sich klinisch-wissenschaftlich auf zukünftige Ausbrüche mit neuen und veränderten Erregern (Emerging Infections) vorzubereiten und die wissenschaftliche Aufarbeitung zu begünstigen

(Non-Outbreak-Mode). Im Falle von Ausbrüchen (Outbreak-Mode) sollte die Einheit versuchen, neue klinisch-wissenschaftliche Erkenntnisse zu erwerben.

#### d) Wissenschaftlicher und technischer Stand, an den angeknüpft wurde

Der Umgang mit dem EHEC-Ausbruch 2011 hatte gezeigt, dass Deutschland nicht auf eine schnelle wissenschaftliche Antwort auf einen Infektionsausbruch vorbereitet war. Fragen der Datensammlung, der Datensicherheit, der Asservierung von Bio-Proben, der Koordinierung klinisch-wissenschaftlicher Studien und der Finanzierung waren nicht schnell genug zu klären, so dass der Erkenntnisgewinn unter den Wünschen und Ansprüchen der wissenschaftlichen Gemeinschaft gelegen hat. Klinisch-wissenschaftlicher Umgang mit neuen viralen Erregern hatte zuvor in Deutschland nicht in nennenswerter Weise bestanden.

#### ***TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)***

Der Umgang mit dem EHEC-Ausbruch 2011 hatte gezeigt, dass Deutschland nicht auf eine schnelle wissenschaftliche Antwort auf einen Infektionsausbruch vorbereitet war. Fragen der Datensammlung, der Datensicherheit, der Asservierung von Bio-Proben, der Koordinierung klinisch-wissenschaftlicher Studien und der Finanzierung waren nicht schnell genug zu klären, so dass der Erkenntnisgewinn unter den Wünschen und Ansprüchen der wissenschaftlichen Gemeinschaft gelegen hat. Klinisch-wissenschaftlicher Umgang mit neuen viralen Erregern hatte zuvor in Deutschland nicht in nennenswerter Weise bestanden.

## Kapitel 2: Eingehende Darstellung

- a) Verwendung der Zuwendung und des erzielten Ergebnisses im Einzelnen, mit Gegenüberstellung der vorgegebenen Ziele. Bitte gehen Sie auf die einzelnen Meilensteine und Liefergegenstände des ursprünglichen Antrags ein (wie in den Tabellen in Kap. 4 aufgeführt). Bitte beachten Sie, dass sich alle Angaben auf die gesamte Vorhabenlaufzeit beziehen müssen.

### ***TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)***

Im Herbst 2013 konnte die ausgeschriebene W2-Professur für Emerging Infections mit Dr. Marylyn Addo hervorragend besetzt werden. Dr. Marylyn Addo war zuvor Assistant Professor in der Abteilung für Infectious Diseases an der Harvard Medical School und zeichnet sich insbesondere durch international anerkannte Expertise in der Analyse anti-viraler Immunantworten aus. Des Weiteren wurde Frau Dr. Dahlke als wissenschaftliche Mitarbeiterin für die Arbeitsgruppe eingestellt. Neben den Mitteln des DZIF wurden auch erhebliche Mittel aus dem Etat des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf für die Arbeitsgruppe zur Verfügung gestellt (jährlich zwischen 70.000 und 100.000 €).

Durch den Charakter und die Themenstellung der Arbeitsgruppe haben sich die Meilensteine während des Förderzeitraums entsprechend den in der Zwischenzeit auftretenden Emerging Infections geändert. Während ursprünglich geplant war, vornehmlich vorbereitende strategische und planerische Aufgaben für den Umgang mit Emerging Infections zu erarbeiten, ergab die Konfrontation mit zwei wesentlichen internationalen Emerging Infections, nämlich dem MERS-Virus (Middle Eastern Respiratory Syndrome-Virus) und dann insbesondere mit dem Ebola-Ausbruch in Westafrika, die Notwendigkeit, sehr kurzfristig neue Ziele und Meilensteine zu definieren. Dies hat die Arbeitsgruppe in exemplarischer Weise bewältigt und auf diese Weise wesentliche wissenschaftliche Beiträge in kurzer Zeit liefern können.

Agnandji ST, Huttner A, Zinser ME, Njuguna P, Dahlke C, Fernandes JF, Yerly S, Dayer JA, Kraehling V, Kasonta R, Adegnikaa AA, Altfeld M, Auderset F, Bache EB, Biedenkopf N, Borregaard S, Brosnahan JS, Burrow R, Combescure C, Desmeules J, Eickmann M, Fehling SK, Finckh A, Goncalves AR, Grobusch MP, Hooper J, Jambrečina A, Kabwende AL, Kaya G, Kimani D, Lell B, Lemaître B, Lohse AW, Massinga-Loembe M, Matthey A, Mordmüller B, Nolting A, Ogwang C, Ramharter M, Schmidt-Chanasit J, Schmiedel S, Silvera P, Stahl FR, Staines HM, Strecker T, Stubbe HC, Tsofa B, Zaki S, Fast P, Moorthy V, Kaiser L, Krishna S, Becker S, Kiény MP, Bejon P, Kremsner PG, Addo MM<sup>o</sup>, Siegrist CA<sup>o</sup>. (°shared last and corresponding)

Phase 1 Trials of rVSV Ebola Vaccine in Africa and Europe - Preliminary Report.

N Engl J Med. 2015

1. Im Herbst 2014 wurde im BZHI am UKE der erste Ebola-infizierte Patient in Deutschland therapiert. Die sehr sorgfältige klinisch-wissenschaftliche Aufarbeitung des Falls brachte wesentliche Erkenntnisse, die zur kurzfristigen Publikation im New England Journal of Medicine führten, eine Arbeit, die innerhalb eines Jahres mehr als 60 mal zitiert wurde.

Kreuels B, Wichmann D, Emmerich P, Schmidt-Chanasit J, de Heer G, Kluge S, Sow A, Renné T, Günther S, Lohse AW, Addo MM, Schmiedel S.

A case of severe Ebola virus infection complicated by gram-negative septicemia.  
N Engl J Med. 2014; 371(25):2394-401.

Eine weitere Publikation wurde in 2016 zu diesem Thema veröffentlicht:

Uyeki TM, Mehta AK, Davey RT Jr, Liddell AM, Wolf T, Vetter P, Schmiedel S, Grünewald T, Jacobs M, Arribas JR, Evans L, Hewlett AL, Brantsaeter AB, Ippolito G, Rapp C, Hoepelman AI, Gutman J; Working Group of the U.S.–European Clinical Network on Clinical Management of Ebola Virus Disease Patients in the U.S. and Europe. Clinical Management of Ebola Virus Disease in the United States and Europe. N Engl J Med. 2016 Feb 18;374(7):636-46. doi: 10.1056/NEJMoa1504874.

Assoziierte Kollaborationsprojekte und Übersichtsartikel konnten ebenfalls in 2015 publiziert werden:

Lehmann M, Bruenahl CA, Löwe B, Addo MM, Schmiedel S, et al. Ebola and psychological stress of health care professionals. Emerging infectious diseases. 2015; 21(5):913-4. PMID: 25897490, PMCID: PMC4412243

Lehmann M, Bruenahl CA, Addo MM, Becker S, Schmiedel S, Lohse AW, Schramm C, Löwe B. Acute Ebola virus disease patient treatment and health-related quality of life in health care professionals: A controlled study. J Psychosom Res. 2015 Sep 24.

2. Die Arbeitsgruppe Emerging Infections wurde Mitglied des VEBCON (VSV-Ebola)-Consortiums der WHO, welches das Ziel hat, innerhalb kürzester Zeit die Verträglichkeit und Wirksamkeit einer Ebola-Virus-Vakzine (rVSVΔGZEBOV-GP) zu testen. Dies erfolgte in enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Virologie in Marburg (Prof. Stefan Becker, Sprecher der TTU Emerging Infections). Die anderen Standorte dieser koordinierten investigator initiated internationalen Phase I-Studien waren Genf, Lambaréné und Kenia. Innerhalb kürzester Zeit gelang es, für diese erstmalige Studie eines gentechnologisch veränderten viralen Lebendimpfstoffs im Menschen die Genehmigung der Ethik-Kommission, des Paul-Ehrlich-Instituts, der WHO und der verschiedenen lokalen nationalen Behörden zu erlangen. Dies war nur in engster Zusammenarbeit mit der DZIF- PDU ( Dres. Hesterkamp und Conrad) und durch die aktive Unterstützung von Prof. Cichutek möglich, eine Zusammenarbeit, die in diesem Bericht speziell gewürdigt werden sollte. Das Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf übernahm die Rolle die Sponsors dieser Studie. Innerhalb kürzester Zeit konnte die Studie erfolgreich durchgeführt werden und die Ergebnisse im New England Journal of Medicine der wissenschaftlichen Gemeinschaft zugänglich gemacht werden. Schon zuvor wurden die Ergebnisse mit der WHO und MERCK ausführlich diskutiert und damit die Grundlage der folgenden Phase II-Studie in Westafrika gelegt. Durch den Rückgang des Ebola-Ausbruchs wird eine endgültige Prüfung der

Wirksamkeit des Impfstoffs in einer großen Phase III-Studie zwar nicht möglich sein, aber die Phase II-Studie hat eine beeindruckende Wirksamkeit (0 vs. 16 Erkrankte) bei hervorragender Verträglichkeit gezeigt. Die 6-Monats-Daten der Phase I-Studie haben außerdem gezeigt, dass die durch die Vakzinierung induzierten B-Zell-Antworten anhaltend sind mit relevanten Antikörpertitern in allen Probanden nach einem halben Jahr.

Die weitere Analyse der durch die Vakzinierung induzierten Immunantwort (T-Zell-Antwort, Chemokin-Muster etc.) sind zum Zeitpunkt des Berichts noch in vollem Gange und werden voraussichtlich noch 2016 publiziert werden (Dahlke et al. Und Rehtin et al. , Manuskripte in Vorbereitung).

3. Zu dem Zeitpunkt, zu dem wegen des Ebola-Ausbruchs alle Kräfte auf die Ebola-Impfstudie konzentriert wurden, war eigentlich eine Impfstudie zu dem ähnlich konstruierten Impfstoff gegen MERS-Virus in Vorbereitung. Diese Studie wurde nur vorübergehend zurückgestellt und ist jetzt, nach Abschluß der Ebola-Impfstudie, zentraler Fokus der Arbeiten der Professur für Emerging Infections für 2016. Wesentliche Vorarbeiten, Studiensynopse und Protokollerarbeitung sind schon initiiert worden.

#### b) Notwendigkeit und Angemessenheit der geleisteten Arbeit

##### ***TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)***

Die Ausbrüche der letzten Jahre haben gezeigt, wie dringend eine solche Arbeitsgruppe gebraucht wurde, um zügig auf die Herausforderungen neuer Infektionen reagieren zu können. Die Arbeitsgruppe hat in vorbildlicher Weise auf die neuen Herausforderungen zweier neuer Infektionserreger und Ausbrüche reagiert. Die Arbeiten haben aber auch gezeigt, dass die finanzielle und personelle Ausstattung der Arbeitsgruppe zu klein ist, um die notwendigen Arbeiten alleine durchzuführen. Nur durch erhebliche zusätzliche Fördermittel sowohl aus der Grundausstattung des Universitätsklinikums Hamburg-Eppendorf als auch durch eine große Zahl zusätzlicher eingeworbener Mittel, sowohl aus dem DZIF als auch aus anderen Finanzquellen (Welcome Trust, BMG) war es möglich, diese Arbeiten durchzuführen.

c) Voraussichtlicher Nutzen, insb. der Verwertbarkeit der Ergebnisse im Sinne des fortgeschriebenen Verwertungsplans

***TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)***

Die Phase I-Studie des neuen Ebola-Impfstoffs war die Voraussetzung für die Phase II-Studie. Dieser neue Impfstoff hat sich so bewährt, dass die GAVI den Impfstoff der Firma Merck abgekauft hat, um so für die Weltgemeinschaft ausreichende Chargen für den Umgang mit einem eventuellen neuen Ebola-Ausbruch bereit zu halten. Hiermit wurden auch die Grundlagen einer vorbildlichen Public-Privat-Partnership für den Umgang mit Neuinfektionen gelegt.

d) Während der Durchführung des Vorhabens dem Zuwendungsempfänger bekannt gewordener Fortschritt auf dem Gebiet des Vorhabens bei anderen Stellen

***TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)***

Die konkreten Arbeiten zur Austestung der Ebola-Vakzine wie zur Entwicklung und baldigen Austestung der MERS-Vakzine sind in enger Kooperation mit allen bekannten Arbeitsgruppen weltweit durchgeführt worden und insbesondere in enger Koordination mit der WHO. Hier hat sich eine wissenschaftliche Weltgemeinschaft im Umgang mit infektiösen Gefahren sehr konstruktiv entwickelt und das DZIF und die TTU Emerging Infections eine wichtige Rolle in dieser Weltgemeinschaft eingenommen.

Die lokalen genauso wie die internationalen Folgen insbesondere des Ebola-Ausbruchs haben zu Strategieüberlegungen weltweit geführt und zu Empfehlungen, dass die Weltgemeinschaft sehr viel mehr Gelder für die Vorbereitung im Umgang mit Emerging Infections und deren Erforschung zur Verfügung stellen sollte sowie mehr Personal klinisch und wissenschaftliche ausbilden sollte. Diese Forderung, die kürzlich im New England Journal of Medicine publiziert worden sind, müssen die Grundlage für zukünftige Planungen des Schwerpunkts Emerging Infections auch in Deutschland sein.

## Kapitel 3:

### Kapitel 3.1: Eingehende Darstellung der Erfolgs-/Verwertungsaussichten

#### a) Technologietransferbüro

Teilprojekt: TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Keine Angaben möglich

Name	Kontaktperson	Kommentar
NA		

#### b) Erfindungen/Schutzanmeldungen

Teilprojekt: TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Keine Angaben möglich

Titel	Erfinder	Kommentar (Erfindungsmeldung vorhanden ja/nein)
-------	----------	---

#### c) Erteilte Schutzrechte

Teilprojekt: TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Keine Angaben möglich

Titel	Erfinder	Kommentar
-------	----------	-----------



#### d) Lizenzen

Teilprojekt: TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Keine Angaben möglich

Titel	Lizenznehmer	Kommentar
-------	--------------	-----------

#### e) Kooperationsverträge (inkl. Letter of intent)

Teilprojekt: TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Keine Angaben möglich

Thema	Partner	Kommentar
VEBCON CONSORTIUM AGREEMENT	WHO, GENF, Tübingen, Kenia, Iambarene/Gabun	Im Rahmen der Ebola Impfstoff Studie

#### f) Verträge mit der Industrie

Teilprojekt: TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Keine Angaben möglich

Thema	Partner	Kommentar
pending		

### g) Patente

Teilprojekt: TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Keine Angaben möglich

Patentinhaber	Patentnummer	Kommentar
---------------	--------------	-----------

### h) Klinische Studien

Project: TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Keine Angaben möglich

DZIF - Studienleiter	Titel	Hypothese	Mono- /multizentrisch	Phase [I - IV]	Eingebundene Standorte	Studiensign [z.B. doppelblind]	Geplante Patientenzahl	Bisher erreichte Patientenzahl	Registrierungsnummer	Originaldaten zugänglich [ja/nein]

### i) Konfirmatorische präklinische Studien

Project: TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Keine Angaben möglich

DZIF - Studienleiter	Titel	Hypothese	Einsatz von Zellkultur- oder Tiermodellen, wenn ja, welche?	Eingebundene Standorte	Studienart [z.B. ADME Tox, etc.]	Originaldaten zugänglich [ja/nein]

j) Kohorten

Project: TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Keine Angaben möglich

Titel	Mono- /multizentrisch	Eingebundene Standorte	Geplante Patientenzahl	Bisher erreichte Patientenzahl
-------	--------------------------	---------------------------	---------------------------	-----------------------------------

k) Daten- und Biobanken

Project: TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Keine Angaben möglich

Titel	Umfang/Anzahl an Daten, (Bio)Material	Verlauf der Daten-/Materialsammlung	Nachverfolgung			
			Anzahl der Zugriffe/Anfragen	Anzahl der Nutzer	Titel der DZIF Projekte die Daten/Material verwendet haben	Externe Projekte, die Daten/Material verwendet haben

## l) Erfolgte Publikationen

**TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)**

DZIF-Autor am Standort: Addo M, Lohse A

Keine Angaben möglich

Autoren	Titel	Zeitschrift	Vol, Ausgabe; Seiten	Jahr	doi	Impact-Faktor
Kreuels B, Wichmann D, Emmerich P, Schmidt-	A case of severe Ebola virus	NEJM	371(25):2394-401	2014	371(25):2394-401	

Chanasit J, de Heer G, Kluge S, Sow A, Renné T, Günther S, Lohse AW, Addo MM, Schmiedel S	infection complicated by gram-negative septicemia.					
Lehmann M, Bruenahl CA, Addo MM, Becker S, Schmiedel S, Lohse AW, Schramm C, Löwe B.	Acute Ebola virus disease patient treatment and health-related quality of life in health care professionals: A controlled study.	J Psychosom Res.	21(5):913-4.	2015		
Lehmann M, Bruenahl CA, Löwe B, Addo MM, Schmiedel S, Lohse AW et al.	Ebola and psychological stress of health care professionals.	Emerging infectious diseases.	21(5):913-4.	2015	PMID: 25897490	
Huttner A, Dayer JA, Yerly S, Combescure C, Auderset F, Desmeules J, Eickmann M, Finckh A, Goncalves AR, Hooper JW, Kaya G, Krähling V, Kwilas S, Lemaître B, Matthey A, Silvera P, Becker S, Fast PE,	The effect of dose on the safety and immunogenicity of the VSV Ebola candidate vaccine: a randomised double-blind, placebo-controlled phase 1/2 trial.	Lancet Infect Dis.	15(10):1156-66.	2015	doi: 10.1016/S1473-	
Moorthy V, Kieny MP, Kaiser L, Siegrist CA; VSV-Ebola Consortium <sup>o</sup> (°Addo).				2015		

Gray CM, Addo M, Schmidt RE; Clinical Immunology Committee of the IUIS.	A dead-end host: is there a way out? A position piece on the ebola virus outbreak by the international union of immunology societies.	Front Immunol	5:5622014	2014	.; doi: 10.3389/fimmu.2014.00562.	
Angin M., Siddhartha Sharma, Melanie King, Thomas T. Murooka, Musie Ghebremichael1, Thorsten R. Mempel, Bruce D. Walker, Manoj K Bhasin, Marylyn M. Addo	HIV-1 infection impairs regulatory T cell activity on a per-cell basis	J Infect Dis		2014		
Addo MM, Altfeld M	Sex-based differences in HIV-1 pathogenesis	J Infect Dis	15;209 Suppl 3:S86-92	2014	10.1093/infdis/jiu175	
Sharei A, Trifonova R, Jhunjhunwala S, Hartoularos GC, Eyerman AT, et al	Ex vivo cytosolic delivery of functional macromolecules to immune cells	PLoS one	10(4):e0118803	2015	PMCID: PMC4395260	
Hartl J, Kreuels B, Polywka S, Addo MM, Luethgehetmann M, et al	Comparison of autochthonous and imported cases of hepatitis A or hepatitis E	Zeitschrift fur Gastroenterologie	53(7):639-43	2015	PMID: 26167693	

Sada-Ovalle I, Ocaña-Guzman R, Pérez-Patrigéon S, Chávez-Galán L, Sierra-Madero J, Torre-Bouscoulet L, Addo MM	Tim-3 blocking rescue macrophage and T cell function against Mycobacterium tuberculosis infection in HIV+ patients	J Int AIDS Soc	19;18:20078	2015	10.7448/IAS.18.1.20078; PMID: 26486200	
--	--	----------------	-------------	------	--	--



## Kapitel 3.2: Darstellung der Zusammenarbeit mit anderen Stellen

### a) Kooperationen innerhalb des DZIF

Teilprojekt: TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Keine Angaben möglich

Wer	Wo	Kommentar/Umfang
DZIF PDU	Braunschweig	Intensive Vorbereitung zweier Phase I Studien
Bernhard-Nocht-Institut	Hamburg	Zusammenarbeit Ebola-Impfstoffstudie
Heinrich-Pette-Institut	Hamburg	Zusammenarbeit Ebola-Impfstoffstudie
Universität Marburg	Marburg	Zusammenarbeit Ebola-Impfstoffstudie

### b) Externe deutsche Partner

Teilprojekt: TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Keine Angaben möglich

Wer	Wo	Kommentar/Umfang
Uni Bonn	Bonn	HIV-Studien

### c) Deutsche wirtschaftliche Partner

Teilprojekt: TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Keine Angaben möglich

Wer	Wo	Kommentar/Umfang
IDT	Dessau	Impfstoffherstellung (Mers, Ebola)

### d) Ausländische wissenschaftliche Partner

Teilprojekt: TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Keine Angaben möglich

Wer	Wo	Kommentar/Umfang
-----	----	------------------

Ragon Institute	Cambridge, USA	HIV-Immunologie
Rodolphe Thieboult	Bordeaux, France	Systems vaccinology
Univesität Genf	Genf, Schweiz	Ebola Impfstoffstudie
KEMRI	Kenia	Impfstoffstudie
Albert Schweitzer Hospital	Lambarene, Gabon	Ebola Impfstoffstudie
Jill Gilmore/IAVI, University of London	London, GB	Ebola Impfstoffstudie

#### e) Ausländische wirtschaftliche Partner

Teilprojekt: TTU 01.702 - Working group "Clinical management and epidemiology of emerging infections" (Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf)

Keine Angaben möglich

<b>Wer</b>	<b>Wo</b>	<b>Kommentar/Umfang</b>
Merck	USA	Lizensierung Ebola-Impfstoff
Newlink Genetics	USA	Lizensierung Ebola-Impfstoff

## Kapitel 4: Vergleich: Stand des Vorhabens mit ursprünglichen Angaben

### a) Meilensteine

Nr.	Titel	Arbeitspaket	Einrichtung	Datum lt. Antrag	Korrigiertes Datum	Status	Kommentar
1	Kickoff meeting PEI, Scientific advice für "first in human" Impfstoffstudie	-	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	31.05.2014		Erfüllt	
1	Erstellung von SOPs		Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	31.12.2015		Erfüllt	
2	Study Protocol für Phase I Impfstoffstudie, Einreichung Ethikkommission	-	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	31.12.2014		Erfüllt	
2	Planung klinischer Vakkzinstudie für MERS-CoV		Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	31.12.2015		Erfüllt	
3	Zusammenarbeit mit ethikkommission im Bezug auf ethikanträge in einer Ausbruchssituation		Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	31.12.2015		Erfüllt	
3	Beginn Phase I Klinische Impfstoffstudie MVA-MERS-S	-	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	31.12.2015	01.02.2017	Verzögert	19.5.2016: Datum angepasst. GMP production des Impfstoffs wird im sonder 2016 abgeschlossen. Geplanter Studienbeginn nach regulatorischem

							Vorlauf Januar 2017. Erneuter Scientific advice PEI 22. Juni 2016
4	Sample acquisition for immunological studies (incl. Influenza, HIV)	-	Universitätskliniku m Hamburg- Eppendorf	31.12.2015		Erfüllt	
5	Start Ebola Impfstoffstudie		Universitätskliniku m Hamburg- Eppendorf	31.12.2014	10.11.2014	Erfüllt	

b) Liefergegenstände

Nr.	Titel	Arbeitspaket	Einrichtung	Datum lt. Antrag	Korrigiertes Datum	Status	Kommentar
1	Berufung W2 Professur		Universitätskliniku m Hamburg- Eppendorf	15.09.2013		Erfüllt	
1	Besetzung einer Post-Doc-Stelle	-	Universitätskliniku m Hamburg- Eppendorf	01.01.2014		Erfüllt	Dr. Christine Dahlke
2	Besetzung postdoc Stelle		Universitätskliniku m Hamburg- Eppendorf	30.06.2013	01.07.2013	Erfüllt	Frau Dr. Matthews 1.7.2013-30.6.2014 und ab 2015 Dr. Rahel Kasonta
2	Vorbereitung einer Phase I Impfstoffstudie	-	Universitätskliniku m Hamburg- Eppendorf	31.12.2015		Erfüllt	
3	Analytical Methods	-	Universitätskliniku m Hamburg- Eppendorf	31.12.2014		Erfüllt	

4	Outbreak preparedness	Erstellung von SOPs für Probenasservation und Biobanking, Erarbeitung von Ethikanträgen, die eine schnelle wissenschaftliche Antwort auf Ausbrüche ermöglichen	Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf	30.06.2015	31.12.2015	Erfüllt	
---	-----------------------	--	--	------------	------------	---------	--

