



**Deutsche Akademie  
der Naturforscher  
Leopoldina**

**EMPFEHLUNGEN  
ZUR BEKÄMPFUNG  
VON INFEKTIONS-  
KRANKHEITEN**

**Mai 2005  
Halle (Saale)**

EMPFEHLUNGEN  
ZUR BEKÄMPFUNG  
VON INFEKTIONSKRANKHEITEN

RECOMMENDATIONS  
ON COMBATING  
INFECTIOUS DISEASES

**Postadresse/Postal address:**

Redaktion Nova Acta Leopoldina  
Deutsche Akademie der  
Naturforscher Leopoldina  
Postfach 11 05 43  
D - 06019 Halle (Saale)

**Hausadresse/Home address:**

Redaktion Nova Acta Leopoldina  
Deutsche Akademie der  
Naturforscher Leopoldina  
Emil-Abderhalden-Straße 37  
D - 06108 Halle (Saale)

Tel.: + 49 (0) 345 472 39 34

Fax: + 49 (0) 345 472 39 39

E-Mail: [kaasch@leopoldina-halle.de](mailto:kaasch@leopoldina-halle.de)

**Herausgeber:**

Präsidium der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina

**Übersetzung/Translation:**

Mike Gardner

**Gestaltung:**

Lutz Grumbach, Halle (Saale)

**Satz und Druck:**

Druckwerk, Halle (Saale)

Printed in Germany

**Titel:**

Invasion von Bakterien (grün) in Wirtszellen (blau).

Aufnahme: Hilde Merkert, Universität Würzburg,

Institut für Molekulare Infektionsbiologie.

Herausgegeben  
vom Präsidium der  
Deutschen Akademie  
der Naturforscher Leopoldina

EMPFEHLUNGEN  
ZUR BEKÄMPFUNG VON  
INFEKTIONSKRANKHEITEN

---

RECOMMENDATIONS  
ON COMBATING  
INFECTIOUS DISEASES



Edited by  
the Presidium of the  
German Academy of  
Natural Scientists Leopoldina

**INHALT**

- 7 Zusammenfassung**
- 8 Die wichtigsten Empfehlungen**
- 8 1. Vorbemerkungen**
- 9 2. Ausgangssituation**
- 9 2.1 Bedrohung durch neue Erreger – Resistenzentwicklung**
- 9 2.2 Gesetzgeberische Maßnahmen**  
*(Infektionsschutzgesetz, Nationaler Influenzapandemieplan)*
- 10 2.3 Stand der Infektionsforschung – wissenschaftliche Grundlagen**
- 11 2.4 Neue Impfstoffe – neue Perspektiven**
- 12 3. Empfehlungen**
- 12 3.1 Überwachung von Infektionen**
- 12 3.2 Infrastruktur**
- 13 3.3 Forschung**
- 15 3.4 Lehre und Weiterbildung**
- 17 Anhang 1**  
Mitglieder der EASAC-Kommission  
und Autoren der EASAC-Empfehlungen  
„Infectious Diseases - importance of co-ordinated activity in Europe“
- 17 Anhang 2**  
Mitglieder der *Ad-hoc*-Kommission und  
Autoren der Leopoldina-Empfehlungen

---

## CONTENTS

### 19 Summary

### 20 The most important recommendations

#### 20 1. Introductory remarks

#### 21 2. Context

21 2.1 *Threat by new pathogens – resistance development*

21 2.2 *Legislative measures*

*(law on protection against infections,  
National Influenza Pandemics Plan)*

22 2.3 *State of the art in infectiology – scientific basis*

23 2.4 *New vaccines – new perspectives*

#### 24 3. Recommendations

24 3.1 *Monitoring infections*

24 3.2 *Infrastructure*

25 3.3 *Research*

27 3.4 *Teaching and further education*

### 29 Appendix 1

Members of the EASAC Commission  
and authors of the EASAC report

„Infectious Diseases - importance of co-ordinated activity in Europe”

### 29 Appendix 2

Members of the *Ad hoc* Commission

and authors of the Leopoldina recommendations



## **Empfehlungen zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten**

**Herausgegeben vom Präsidium der  
Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina**

### **Zusammenfassung**

Die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina hat sich in der Vergangenheit immer wieder mit dem Thema Infektionskrankheiten beschäftigt, um Politik und Öffentlichkeit auf die besondere, gesundheitsrelevante Rolle von Krankheitserregern aufmerksam zu machen. Dabei geht es vor allem um Vorschläge, wie die Forschung auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten vorangetrieben werden kann und welche gesundheitspolitischen Maßnahmen zum Schutz der Bevölkerung zu treffen sind. Nach wie vor werden neue Krankheitserreger, wie z. B. SARS-Coronavirus oder Vogelgrippevirus, entdeckt, und durch den Bioterrorismus ist es zu einer zusätzlichen Bedrohung gekommen. Etwa 30 % aller Todesfälle weltweit sind Folge von Infektionserkrankungen, wobei ein großer Teil auf das Konto von AIDS, Hepatitis, Tuberkulose, Malaria und anderen, seit langem bekannten Infektionen geht. Hinzu kommen neue Probleme, zu denen insbesondere eine beständig ansteigende Zahl therapieresistenter Bakterien oder neue pandemische Inflenzaviren gehören.

Die Bedrohung, die von diesen Erkrankungen ausgeht, wird häufig nur unzureichend wahrgenommen. Die Leopoldina hält deswegen verstärkte Anstrengungen zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten für dringend geboten und wendet sich im Folgenden mit Empfehlungen zur gezielten Förderung von (1) gesundheitspolitischer Überwachung, (2) Infrastruktur, (3) Forschung sowie (4) Lehre und Weiterbildung auf diesem Gebiet an Politik und Öffentlichkeit.



## Die wichtigsten Empfehlungen

- (1) Ausbau von Nationalen Referenzzentren und der entsprechenden Strukturen auf dem Gebiet der Tierseuchen zur Erfassung des gesamten Spektrums von Infektionserregern bei Mensch und Tier; Vernetzung der Überwachungssysteme im medizinischen und veterinärmedizinischen Bereich auf nationaler und internationaler Ebene.
- (2) Zügige Realisierung des Alarmplans für importierte gefährliche Infektionen; Ausbau klinischer Zentren für die intensivmedizinische Behandlung; Errichtung weiterer BSL3-Laboratorien, Bau von Hochsicherheitslaboratorien der Risikogruppe BSL4.
- (3) Ausbau der Forschung vor allem an human- und tierpathogenen Mikroorganismen, Viren und Prionen, die besondere Gesundheitsprobleme hervorrufen; Neu- und Weiterentwicklung von Methoden zur Untersuchung von Mikroorganismen; Entwicklung neuer Tiermodelle; Weiterentwicklung bioinformatischer Techniken und Methoden.
- (4) Konsequente Umsetzung der novellierten Approbationsordnung für Ärzte in der Infektiologie; Ausbau und Internationalisierung von Graduierten- und Postgraduiertenprogrammen für Naturwissenschaftler und Mediziner.

## 1. Vorbemerkungen

Die Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina hat in den vergangenen Jahren mehrere internationale Symposien zum Thema Infektionskrankheiten durchgeführt. So fand im Juli 2004 in Würzburg das Symposium zum Thema „Threat of Infection – Microbes of High Pathogenic Potential – Strategies for Detection, Control and Eradication“ statt, das zusammen mit der Académie des Sciences, Paris, und dem Zentrum für Infektionsforschung, Würzburg, veranstaltet wurde. Im Oktober 2004 folgte die Leopoldina-Konferenz „Microbes in Malignancy“ am Deutschen Krebsforschungszentrum in Heidelberg.

Unter dem Einfluss der wissenschaftlichen Erkenntnisse dieser Tagungen und ihrer Tragweite auf nationaler wie auch europäischer Ebene setzte das Präsidium der Leopoldina in Abstimmung mit dem *European Academies Science Advisory Council* (EASAC) eine internationale Kommission ein. Diese sollte Empfehlungen zur Infektionsforschung erarbeiten, die sich an die Europäische Union richten werden. Diese Empfehlungen werden im Sommer 2005 nach Verabschiedung im EASAC Council unter dem Titel „Infectious diseases – importance of co-ordinated activity in Europe“ ([www.easac.org](http://www.easac.org)) veröffentlicht. Sie werden jedoch nicht gezielt auf nationale Besonderheiten einzelner EU-Länder eingehen, sondern eher globaler Natur sein.

Daher war es dem Präsidium der Leopoldina wichtig, auch eine nationale *Ad-hoc*-Kommission einzusetzen, die sich dieser Thematik aus den Notwendigkeiten der Bundesrepublik Deutschland widmen sollte. Die Empfehlungen dieser *Ad-hoc*-Kommission werden nach Verabschiedung durch das Präsidium der Leopoldina hiermit veröffentlicht. Gleichwohl muss die Empfehlung der Leopoldina-Kommission im Zusammenhang mit den Empfehlungen von EASAC gesehen werden.

## **2. Ausgangssituation**

### ***2.1 Bedrohung durch neue Erreger – Resistenzentwicklung***

Dass die Bedrohung, die Infektionserreger für die Gesundheit von Mensch und Tier darstellen, ungebrochen ist, haben SARS und die Vogelgrippe in den vergangenen Monaten wieder deutlich vor Augen geführt. Dabei handelt es sich nur um die Spitze eines Eisberges. Denn jedes Jahr sind weltweit etwa 30 % aller Todesfälle auf übertragbare Krankheiten zurückzuführen; in den Entwicklungsländern verursachen diese Krankheiten fast die Hälfte aller Todesfälle, wobei der allergrößte Teil auf das Konto von akuten Darm- und Atemwegsinfektionen bei Kindern sowie AIDS, Tuberkulose, Malaria und Masern geht. Aber auch in den Industrieländern stellen Infektionskrankheiten ein zunehmend größeres Problem dar. Von besonderer Bedeutung ist dabei die Resistenzentwicklung gegen Antibiotika und antivirale Wirkstoffe, die z. B. dazu geführt hat, dass eine zunehmende Zahl bakterieller Infektionen sich einer Behandlung entziehen. Immer wieder tauchen neue Infektionserreger auf, vor denen kein Land sicher ist. Selbst wenn es sich dabei um begrenzte Ausbrüche handelt, sind die Folgen insbesondere auf wirtschaftlichem Gebiet dramatisch und weltweit spürbar. BSE sowie die jüngeren Beispiele SARS und Vogelgrippe belegen dies sehr eindrucksvoll. Nicht zu unterschätzen ist schließlich die Gefahr des Bioterrorismus, die angesichts weltpolitischer Entwicklungen neue Aktualität bekommen hat.

### ***2.2 Gesetzgeberische Maßnahmen***

*(Infektionsschutzgesetz, Nationaler Influenzapandemieplan)*

Obwohl die Wissenschaft in Stellungnahmen des Gesundheitsforschungsrats des Bundesministeriums für Bildung und Forschung, der Deutschen Forschungsgemeinschaft sowie von Fachgesellschaften und Berufsverbänden immer wieder auf die Problematik der Infektionskrankheiten hingewiesen hat, rückt diese nach Jahrzehnten der Nichtbeachtung und Vernachlässigung erst jetzt wieder allmählich in das Bewusstsein der Politik. Als Erfolge können die Verabschiedung des Infektionsschutzgesetzes und die Fertigstellung des Nationalen Influenzapandemieplans angesehen werden. Besonders zu begrüßen ist auch die zügige Erstellung eines Pocken-

alarmplans und die Bereitstellung von Pockenvakzine, mit der im Bedarfsfall die Gesamtbevölkerung geimpft werden kann. Schließlich hat die schnelle Identifizierung des SARS-Erregers, bei der deutsche Laboratorien eine führende Rolle spielten und die sicher von entscheidender Bedeutung für die erfolgreiche Eindämmung der Epidemie war, gezeigt, dass die in den vergangenen Jahren in Deutschland geschaffenen Instrumente zur Bekämpfung derartiger Ausbrüche greifen. Allerdings sind viele dringend erforderliche Maßnahmen noch nicht in Angriff genommen worden, andere sind erst in Ansätzen verwirklicht. Zu bedenken ist auch, dass das Interesse der Öffentlichkeit an der Thematik bei dramatischen Ausbrüchen stark ist und in Zeiten scheinbarer Ruhe erlahmt. Der permanenten Bedrohung können jedoch nur nachhaltige und langfristig angelegte Maßnahmen gerecht werden.

### ***2.3 Stand der Infektionsforschung – wissenschaftliche Grundlagen***

Das Verständnis der *Pathogenität* eines Erregers setzt eine genaue Kenntnis seiner Wechselwirkungen mit dem Wirt auf Zell- und Organebene voraus. Derartige Untersuchungen haben zu einer weitgehenden Aufklärung der Mechanismen geführt, über die bakterielle Toxine (Tetanus-, Botulinus-, Milzbrand-, Shigatoxin) in die Zelle eindringen und vitale zelluläre Funktionen außer Kraft setzen. Faktoren, die für den intrazellulären Parasitismus von Bakterien und Hefen verantwortlich sind, sind ebenfalls wichtige Pathogenitätsdeterminanten. Wichtig für die krankmachenden Eigenschaften von Pockenviren sind wiederum Gene, die den Export von Viruspartikeln aus der infizierten Zelle und ihre Einschleusung in Nachbarzellen vermitteln.

Die pathogenen Eigenschaften vieler Mikroorganismen werden durch ihre genetische Flexibilität bestimmt. Die meisten bakteriellen Krankheitserreger zeichnen sich durch so genannte Pathogenitätsinseln aus. Dabei handelt es sich um leicht austauschbare Gene wichtiger Virulenzfaktoren. Integrons, die Antibiotikaresistenz vermitteln, sind ein weiterer Bestandteil dieses flexiblen Genpools. Hohe genetische Variabilität ist besonders gefährlich, wenn die Erreger aus einem so genannten Tierreservoir stammen, in dem sie in großer Mannigfaltigkeit vorkommen. Ein Beispiel sind die Grippeepidemien, die dann entstehen, wenn Influenzaviren oder einzelne Gene dieser Viren von Wasservögeln, ihrem natürlichen Wirt, auf den Menschen übertragen werden.

Krankheitserreger können nur überleben, wenn sie sich im infizierten Wirt massiv vermehren und deswegen leicht auf neue Wirte übertragen werden. Angesichts der vielfältigen Abwehrmechanismen des Wirts ist diese Aufgabe nicht leicht. Vor allem dem *angeborenen Immunsystem* fällt dabei eine wichtige Funktion im frühen Infektionsstadium zu. Es wird zunehmend deutlich, dass Krankheitserreger Strategien entwickelt haben, mit denen sie diese Abwehrfunktionen unterlaufen können.

Dies konnte bei vielen Viren, wie z. B. Papillomviren, Herpesviren, Pockenviren, Filoviren, Influenzaviren und Paramyxoviren, aber auch bei Bakterien, wie z. B. Shigellen und Francisellen, gezeigt werden.

Der molekularbiologischen Forschung sind eine ganze Reihe *neuer Techniken* zu verdanken, die von revolutionärer Bedeutung für die Bekämpfung von Infektionskrankheiten sind. Mit Hilfe der Polymerasekettenreaktion lassen sich bekannte und – wie das Beispiel SARS gezeigt hat – auch neue Erreger mit vorher nicht gekannter Schnelligkeit identifizieren. Die RNA-Interferenz (RNAi) ist ein vielversprechender Ansatz für die Aufklärung von Genfunktionen bei Erreger und Wirt und unter Umständen auch für neue therapeutische Interventionen. Die sogenannte Microarray-Technik versetzt uns in die Lage, die An- und Abschaltung von Wirts- und Erregergenen während der Infektion in ihrer ganzen Komplexität zu erkennen. Sie wird detaillierte Einblicke in Pathogenitätsmechanismen und neue diagnostische Möglichkeiten eröffnen.

#### ***2.4 Neue Impfstoffe – neue Perspektiven***

Auch bei der Entwicklung von *Impfstoffen* zeichnen sich neue Perspektiven ab. Eine Impfung gegen die humanen Papillomvirus-Typen 16 und 18, die vorrangig den Gebärmutterhalskrebs auslösen, dürfte im Jahre 2006 allgemein verfügbar werden. Vielversprechende Ansätze beruhen auf der Verwendung gentechnisch veränderter Bakterien und Viren sowie so genannter nackter DNA. Der spezifischen Stimulierung des angeborenen Immunsystems wird ebenfalls eine große Bedeutung beigemessen. Im Prinzip ist es heute möglich, Impfstoffe gegen die meisten Infektionskrankheiten herzustellen. Wenn dies tatsächlich nur in einer geringen Zahl von Fällen geschieht, liegt es vor allem daran, dass die Herstellung und Entwicklung von Impfstoffen für die Industrie wirtschaftlich wenig reizvoll sind. Dies ist umso bedauerlicher als die Impfung mit der Ausrottung der Pocken und vermutlich bald der Poliomyelitis ihre Schlagkraft eindrucksvoll unter Beweis gestellt hat. Bei der Eradikation eines Erregers stellen sich mit der Frage nach der Weiterführung von Impf- und Überwachungsmaßnahmen neue Probleme. Eine nicht mehr geimpfte Bevölkerung wäre durch den beabsichtigten oder unbeabsichtigten erneuten Ausbruch eines als ausgerottet angesehenen Erregers besonders bedroht. Bei einem Wiederauftauchen der Pocken würden vermutlich 75% der Bevölkerung von der Krankheit betroffen. Vorhaltung von Pockenimpfstoff und Notfallpläne sind deswegen unbedingt erforderlich.

### 3. Empfehlungen

Im Folgenden werden eine Reihe von Maßnahmen zur Stärkung der gesundheitspolitischen Überwachung, der Infrastruktur, der Forschung sowie der Lehre und Weiterbildung auf dem Gebiet der Infektionskrankheiten empfohlen. Diese Empfehlungen beruhen auf Erkenntnissen, die auf den beiden eingangs erwähnten wissenschaftlichen Veranstaltungen der Leopoldina vorgetragen und diskutiert wurden. An beiden Veranstaltungen nahmen internationale Experten aus fast allen Gebieten der Infektionsforschung teil. Die folgenden Empfehlungen wurden von einer *Ad-hoc*-Kommission der Leopoldina zusammengestellt und bilden darüber hinaus, wie erwähnt, die Basis für die Stellungnahme des *European Academies Science Advisory Council* (EASAC) zur Bedeutung der Infektionskrankheiten in der EU.

#### 3.1 Überwachung von Infektionen

Zur Verbesserung der *Überwachung von Infektionen* sind unter anderem erforderlich:

- der Ausbau von Nationalen Referenzzentren und Konsiliarlaboratorien sowie der entsprechenden Strukturen auf dem Gebiet der Tierseuchen zur Erfassung und Kontrolle des gesamten Spektrums von Infektionserregern bei Mensch und Tier;
- die Erweiterung des zu erfassenden Spektrums um Erreger, die bislang nur peripher mit Krankheiten assoziiert werden;
- die Vorhaltung von Maßnahmen zu Diagnostik, Prophylaxe und Therapie von Erregern über den Zeitpunkt ihrer Ausrottung hinaus;
- die Vernetzung der Überwachungssysteme im medizinischen und im veterinärmedizinischen Bereich;
- die Vernetzung der Überwachungssysteme auf nationaler und internationaler Ebene;
- der Ausbau und die Einführung neuer Techniken (PCR, Microarrays) im Bereich der Infektionsdiagnostik.

#### 3.2 Infrastruktur

Die *Infrastruktur* auf infektiologischem Gebiet muss gestärkt werden insbesondere durch:

- die zügige Realisierung des Alarmplans für importierte gefährliche Infektionen und bioterroristische Anschläge, einschließlich des Ausbaus von klinischen Zentren für die intensivmedizinische Behandlung unter den Bedingungen des „barrier nursing“ sowie von Hochsicherheitslaboratorien für die Erregerdiagnostik;

- die Einrichtung weiterer BSL3-Laboratorien und insbesondere den zügigen Bau der in Berlin, Hamburg, Marburg und auf der Insel Riems geplanten Hochsicherheitslaboratorien der Risikogruppe BSL4, die wegen der Nichtzulassung der derzeit in der Bundesrepublik vorhandenen BSL4-Laboratorien für gentechnische Arbeiten und der mit Sicherheit bevorstehenden Erweiterung des Erregerspektrums in der Risikogruppe 4 dringend erforderlich sind;
- die Umkehr der immer stärker werdenden Tendenz der Industrie, sich aus der Entwicklung und Herstellung von Impfstoffen und Antiinfektiva zurückzuziehen;
- die Erweiterungen der Produktionskapazitäten bei Impfstoffen und Antiinfektiva für die Pandemiebekämpfung, insbesondere im Falle der Influenza;
- die Schwerpunktbildung bei der Infektionsforschung auf lokaler und überregionaler Ebene unter Einbeziehung der Gebiete Mikrobiologie, Parasitologie, Virologie, Mykologie, Hygiene, Immunologie, Krebsforschung, Zellbiologie, Epidemiologie und klinische Infektiologie.

### 3.3 Forschung

Die *Forschung an human- und tierpathogenen Mikroorganismen* (Bakterien, Parasiten, Pilze), die auf Grund ihres hohen pathogenen Potenzials oder der hohen Resistenzproblematik gegen herkömmliche antimikrobielle Agenzien besondere Gesundheitsprobleme darstellen, ist auszubauen.

Dies betrifft u. a. folgende Krankheiten:

- Nosokomiale Infektionen, verursacht durch Bakterien, insbesondere Staphylokokken, Enterokokken, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* und Pilze (hierbei insbesondere *Candida* und *Aspergillus*);
- Pneumonien und andere Atemwegserkrankungen, ausgelöst vor allem durch *Mycobacterium tuberculosis*, Pneumokokken, *Legionella pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*;
- Meningitiden, verursacht insbesondere durch Meningokokken, Pneumokokken, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* und *Listeria monocytogenes*;
- Darminfektionen und Lebensmittelkontaminationen durch Salmonellen, *Campylobacter*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* und *Yersinia enterocolitica*, Entamoeben;
- sekundäre Pathologien, wie z. B. Krebs und Autoimmunerkrankungen, die im infizierten Wirt durch Mikroorganismen wie *Helicobacter pylori* und Chlamydien ausgelöst werden können;
- Tropenerkrankungen (Malaria, Schlafkrankheit, Leishmaniose), hervorgerufen durch einzellige Parasiten.

In der Forschung an human- und tierpathogenen Viren und Prionen, die besondere Gesundheitsprobleme darstellen, sollten die Schwerpunkte z. B. auf folgenden Gebieten liegen:

- Hepatitis, verursacht durch Hepatitis A-, B-, C-, D- und E-Viren;
- AIDS, verursacht durch HIV im Verbund mit den für die Pathogenese wichtigen opportunistischen Bakterien, Pilzen und Viren;
- transfusions- und transplantationsbedingte Infektionen, verursacht durch Hepatitis B- und C-Viren, HIV und das menschliche Zytomegalievirus;
- Pneumonien und andere Atemwegserkrankungen, ausgelöst durch Influenzaviren und das Respiratorisch-syncytiale Virus;
- Tumorerkrankungen, bedingt durch Papillom-, Herpes-, Hepatitis- und Retroviren sowie durch Bakterien und Parasiten;
- neue oder periodisch vom Tier auf den Menschen übertragene Erkrankungen, verursacht durch Influenzaviren, SARS-Coronavirus, Erreger der hämorrhagischen Fieber;
- Enzephalopathien, verursacht durch Prionen.

Bei der Untersuchung der Biologie dieser pathogenen Mikroorganismen und der Reaktion des Wirtsorganismus auf Krankheitserreger sind besonders folgende Themen zu bearbeiten:

- die Ökologie und Zusammensetzung von Populationen pathogener Mikroorganismen,
- der Metabolismus pathogener Mikroorganismen und ihrer Wirtszellen unter Infektionsbedingungen,
- die Evolution mikrobieller Virulenz und Antibiotika-Resistenz,
- die Biofilmbildung,
- die Genomplastizität und die Erfassung des Virulenzgenpools,
- die Antigendiversität von Krankheitserregern,
- die genetische Suszeptibilität von Wirtsorganismen gegenüber Krankheitserregern.

Die Forschung sollte sich verstärkt den Interaktionen zwischen Erreger und Wirten widmen. Schwerpunkte sollten u. a. sein:

- *In-vivo*-Pathogenese der Infektionen unter Einbeziehung geeigneter Tiermodelle, *In-vivo*-Imaging-Verfahren und RNAi-Techniken;
- Aufklärung der Mechanismen, die dem Durchbrechen von epithelialen und endothelialen Barrieren zu Grunde liegen (Blut-Hirnschranke, Darmepithel, Pulmonalepithel, Plazenta). Hierbei sollen vor allem Rezeptoren und andere Zelloberflächenstrukturen der Wirtszelle und die korrespondierenden Strukturen auf der Oberfläche der mikrobiellen Partner sowie die dadurch ausgelöste Zell-Zell-Kommunikation zwischen den beiden Partnern analysiert werden;

- Metabolische Vorgänge, die zur Adaptation der Mikroorganismen an das von den jeweiligen Mikroorganismen bevorzugte „Kompartiment“ des Wirtes führen;
- Aufklärung der Mechanismen, die Wirtsbereich, Wirtsadaptation und Überwindung von Speziesbarrieren determinieren;
- Mechanismen der Evasion der Wirtsimmunabwehr durch die Krankheitserreger;
- Studium des Zusammenhangs zwischen Kommensalismus und Nosokomialinfektionen;
- Sekundäre Pathologien wie Krebs oder Autoimmunerkrankungen, die im infizierten Wirt ausgelöst werden.

Für die genannten Untersuchungen sind Neu- bzw. Weiterentwicklungen von Methoden erforderlich. Dazu gehören insbesondere:

- die Entwicklung neuer Bioassays zur Identifizierung von Targets für die Therapie und die Vakzinierung gegen Krankheitserreger (insbesondere *M. tuberculosis*, Pneumokokken, Meningokokken);
- die Erforschung neuer diagnostischer Strategien;
- die Etablierung reproduzierbarer Metagenome von mikrobiellen Gemeinschaften wie z. B. der Darmflora;
- die Entwicklung neuer *In-vivo*-Screening-Techniken zur Erfassung infektionsrelevanter Gene und metabolischer Targets;
- die Weiterentwicklung von Biolumineszenz und anderer Imaging-Verfahren zur Verfolgung von Infektionen unter *In-vivo*-Bedingungen;
- die Weiterentwicklung der für das Verständnis von Infektionsabläufen wichtigen Hochdurchsatzverfahren, wie z. B. Transcriptomics, Proteomics, Metabolomics und Interactomics;
- die Entwicklung neuer Tiermodelle durch transgene Techniken;
- die Etablierung umfassender Stamm- und Gewebesammlungen;
- die Weiterentwicklung bioinformatischer Techniken und Methoden.

### 3.4 Lehre und Weiterbildung

Den Herausforderungen durch Infektionskrankheiten kann nur dann erfolgreich begegnet werden, wenn Spezialisten für dieses Gebiet ausgebildet werden. Diese Ausbildung sollte bereits während des Studiums erfolgen, aber auch für Postgraduierte und Postdoktoranden müssen Programme entwickelt oder ausgebaut werden, um dem Bedarf an Ärzten und Naturwissenschaftlern auf den Gebieten der Erforschung von Infektionskrankheiten und ihrer Diagnostik, Therapie und Prävention nachzukommen.



Dieses Ziel wäre zu erreichen durch:

- die konsequente Umsetzung der novellierten Approbationsordnung für Ärzte mit einem praxisorientierten und patientennahen Unterricht in der Infektiologie einschließlich der Tropenmedizin,
- die Implementierung von studienbegleitenden Programmen zur wissenschaftlichen Ausbildung von Medizinstudenten auf dem Gebiet der Infektionsforschung,
- den Ausbau und die Internationalisierung von Graduiertenprogrammen und Promotionskollegs für Naturwissenschaftler,
- die Entwicklung und den Ausbau von Ausbildungsprogrammen für Infektions-epidemiologen,
- den Ausbau der klinischen Infektiologie und Förderung des ärztlichen Nachwuchses durch Ausbildungs- und Trainingsprogramme.

## Anhang 1

### **Mitglieder der EASAC-Kommission und Autoren der EASAC-Empfehlungen „Infectious Diseases – importance of co-ordinated activity in Europe“ (www.easac.org)**

Volker ter Meulen, Institut für Virologie und Immunbiologie, Würzburg (Vorsitz)  
Reinhard Burger, Robert-Koch-Institut, Berlin  
Hans Eggers, Institut für Virologie, Köln  
Bernhard Fleischer, Bernhard-Nocht-Institut, Hamburg  
Matthias Frosch, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Würzburg  
Werner Goebel, Biozentrum der Universität, Würzburg  
Jörg Hacker, Institut für Molekulare Infektionsbiologie, Würzburg  
Jürgen Heesemann, Max-von-Pettenkofer-Institut, München  
Franz Heinz, Institut für Virologie, Wien  
Stefan Kaufmann, Max-Planck-Institut für Infektionsbiologie, Berlin  
Hans-Dieter Klenk, Institut für Virologie, Marburg  
Reinhard Kurth, Robert-Koch-Institut, Berlin  
Thomas Mettenleiter, Friedrich-Loeffler-Institut, Insel Riems  
Bela Nagy, Veterinary Medical Research Institute, Budapest (Ungarn)  
Rino Rappuoli, Chiron Vaccines, Siena (Italien)  
Philippe Sansonetti, Institut Pasteur, Paris (Frankreich)  
Geoffrey Smith, Department of Virology, Imperial College London  
(Großbritannien)  
Robin Fears, European Academies Science Advisory Council, London  
(Großbritannien)

## Anhang 2

### **Mitglieder der *Ad-hoc*-Kommission und Autoren der Leopoldina-Empfehlungen**

Matthias Frosch, Institut für Hygiene und Mikrobiologie, Würzburg  
Werner Goebel, Biozentrum der Universität, Würzburg  
Jörg Hacker, Institut für Molekulare Infektionsbiologie, Würzburg  
Hans-Dieter Klenk, Institut für Virologie, Marburg (federführend)



## Recommendations on Combating Infectious Diseases

**Edited by the Presidium  
of the German Academy of Natural Scientists Leopoldina**

### Summary

In the past, the German Academy of Natural Scientists Leopoldina has repeatedly addressed the issue of infectious diseases in order to draw public and political attention to the special role of pathogens with respect to health. Here, we present recommendations on how research in the area of infectious diseases can make progress and health policy measures that are required to protect the population. Scientists continue to discover new pathogens such as the SARS corona virus or new strains of the bird influenza virus, and bio-terrorism now poses an additional threat. Around 30 % of all fatalities world-wide are a result of infectious diseases, with a major proportion being accounted for by AIDS, hepatitis, tuberculosis, malaria and other infections that have long been known. New problems have arisen, too, including, in particular, a steadily increasing number of therapy-resistant bacteria and new pandemic influenza viruses.

Frequently, people are only insufficiently aware of the threat arising from these diseases. This is why the Leopoldina regards increased efforts to combat infectious diseases as an urgent requirement, and in the following, it addresses both, politicians and the public at large with recommendations to provide special support for (1) health policy monitoring, (2) infrastructure, (3) research and (4) teaching and further education in this area.

**The most important recommendations:**

- (1) Extension of National Reference Centres and the corresponding structures in the area of animal diseases to cover the entire range of infectious agents among humans and animals; networking of monitoring systems in the medical and veterinary medicine sectors at national and international level.
- (2) Swift implementation of the alarm plan for imported dangerous infections; extension of clinical centres for intensive medical care; setting up of further BSL3 laboratories, construction of high-security laboratories of the hazard group BSL4.
- (3) Stepping up research above all on micro-organisms, viruses and prions causing particular health problems in man and animals; further development of new methods to examine micro-organisms; development of new animal models; further development of bio-informatics technologies and methods.
- (4) Consistent implementation of the revised regulations on medical registration for medical doctors in infectiology; extension and internationalisation of graduate and postgraduate programmes for natural and medical scientists.

**1. Introductory remarks**

Over the past years, the German Academy of Natural Scientists Leopoldina has conducted several international symposia on the topic of infectious diseases. For example, in July 2004, a symposium addressing the issue of “Threat of Infection – Microbes of High Pathogenic Potential – Strategies for Detection, Control and Eradication” was held in Würzburg in collaboration with the Académie des Sciences, Paris, and the Research Centre for Infectious Diseases, Würzburg. In October 2004, this was followed by the Leopoldina Conference “Microbes in Malignancy” at the German Cancer Research Centre in Heidelberg.

Inspired by the scientific insights of these congresses and their impact at national as well as international level, the Presidium of the Leopoldina appointed an international commission in co-ordination with the *European Academies Science Advisory Council* (EASAC). The remit of this commission was to work out recommendations on infectiology that will address the European Union as a whole. In the summer of 2005, following their adoption by the EASAC Council, these recommendations will be published under the title “Infectious diseases – importance of co-ordinated activity in Europe” ([www.easac.org](http://www.easac.org)). However, they are not going to address national issues of individual EU countries in detail but will rather be of a global nature.

This is why the Presidium of the Leopoldina attaches importance to appointing a national *ad hoc* commission as well that addresses this topic from the perspective

of the German Federal Republic's requirements. Having been adopted by the Presidium of the Leopoldina, the recommendations of this *ad hoc* commission are herewith published and should be viewed in connection with the EASAC recommendations.

## 2. Context

### *2.1 Threat by new pathogens – resistance development*

In the last few months, the threat that infectious pathogens pose to human and animal health has once again been clearly demonstrated with SARS and bird influenza. And yet this is only the tip of the iceberg. Each year, world-wide, around 30 % of all fatalities can be traced back to contagious diseases; in the developing countries, these illnesses cause almost half of all fatalities, with by far the greatest share being accounted for by acute intestinal and respiratory tract infections among children. AIDS, tuberculosis, malaria and measles are also major killers. But infectious diseases are causing increasing problems in the industrialised countries, too. Here, the development of resistance to antibiotics and antiviral agents is of special significance. For example, it has resulted in an increasing number of bacterial infections becoming untreatable. Again and again, new infectious pathogens occur that no country is safe from. Even limited outbreaks have dramatic consequences, particularly with regard to the economy, and their impact is noticeable world-wide. This is very impressively borne out both by BSE and the more recent examples of SARS and bird influenza. Finally, the threat of bioterrorism, which has again become topical in the context of world politics, should not be underrated.

### *2.2 Legislative measures*

*(law on protection against infections, National Influenza Pandemics Plan)*

Scientists have repeatedly pointed to the problem of infectious diseases in statements issued by the Gesundheitsforschungsrat, the Deutsche Forschungsgemeinschaft and specialist societies and professional associations. But the topic has been ignored and neglected for years and only now are politicians gradually becoming aware of it again. The passing of the law on protection against infections and the completion of the National Influenza Pandemics Plan can be regarded as a success in this respect. Also, the swift drawing up of a smallpox alarm plan and the provision of smallpox vaccine with which the entire population can be inoculated should the need arise ought to be particularly welcomed. Finally, the rapid identification of the SARS pathogen, in which German laboratories played a leading role and which was crucial to the successful containment of the epidemic, has

shown that the expertise created in Germany over the last few years to tackle such outbreaks are having an impact. Nevertheless, many urgently required measures have not been taken yet, while others are still only in their initial stages. What also has to be considered is that while public interest in the topic is strong when there are dramatic outbreaks, it tends to flag in times of apparent calm. However, the permanent threat can only be countered with sustainable and long-term measures.

### ***2.3 State of the art in infectiology – scientific basis***

Understanding the *pathogenicity* of a pathogen requires a detailed knowledge of its interaction with the host at cell and organ level. Investigations of this kind have resulted in explanations for the mechanisms involved being largely explained by which the bacterial toxins (tetanus, botulinus, anthrax, shigatoxin) penetrate the cell and incapacitate vital cellular functions. Factors responsible for the intracellular parasitism of bacteria and yeasts are further important determinants of pathogenicity. The pathogenic characteristics of smallpox viruses are based on genes facilitating the export of virus particles from the infected cell and their being channelled into neighbouring cells. The pathogenic characteristics of many microorganisms are determined by their genetic flexibility. Most of the bacterial pathogens can be distinguished by what are known as “pathogenicity islands”. These are easily exchangeable genes that encode important virulence functions. Integrons, which are responsible for antibiotic resistance, form a further element of this flexible gene pool. High genetic variability is particularly dangerous if the pathogens originate from a so-called animal reservoir in which a huge variety of them occur. One example is the influenza epidemics that develop when influenza viruses or individual genes of these viruses are transferred from waterbirds, their natural host, to human beings. Pathogens can only survive if they are able to multiply to a massive degree in their hosts and can, therefore, be conveyed easily to new hosts. Given the multitude of defence mechanisms the host has at its disposal, this is not an easy task. Here, it is above all the *innate immune system* that plays an important role in the early stages of an infection. It has become increasingly apparent that pathogens have developed strategies with which they can undermine these defence functions. This has been demonstrated for many viruses, such as papilloma viruses, herpes viruses, smallpox viruses, filoviruses, influenza viruses and paramyxoviruses, as well as for bacteria, such as *Shigella* and *Francisella*.

Molecular biology has come up with a wide range of *new methods* that are of revolutionary importance in combating infectious diseases. With the aid of polymerase chain reactions, both known and, as demonstrated in the case of SARS, hitherto unknown pathogens can be identified with previously inconceivable speed. RNA interference (RNAi) is a promising approach in explaining gene functions among the pathogen and the host and, possibly, may have great importance with

regard to new therapeutic interventions. The so-called micro-array technology enables us to recognise the entire complexity of host and pathogen genes being switched on and off during the infection. It is going to provide detailed insights into pathogenicity mechanisms and new diagnostic options.

#### ***2.4 New vaccines – new perspectives***

New prospects are also opening up in the development of *vaccines*. Vaccination against the human papilloma virus types 16 and 18, which are the predominant cause of cancer of the cervix uteri, is expected to be generally available by 2006. Promising approaches are based on the use of genetically modified bacteria and viruses as well as so-called naked DNA. Considerable importance is also attached to specific stimulation of the innate immune system. In principle, it is possible today to develop vaccines against most infectious diseases. That this really only happens in a small number of cases is above all due to the manufacture and development of vaccines being a venture that provides little incentive for industry. This is all the more deplorable since immunization has given an impressive demonstration of its potential in ridding the world of smallpox and soon, hopefully, of poliomyelitis as well. When a pathogen has been eradicated, new problems arise with the issue of continuing vaccination and monitoring measures. A population that has no longer been vaccinated would be at particular risk in the event of an intended or unintentional new outbreak of a pathogen regarded as eradicated. It has been estimated that if smallpox were to reoccur, 75 % of the population would probably be affected by the disease. This is why it is absolutely essential to keep stocks of smallpox vaccine and have emergency plans in place.



### 3. Recommendations

In the following section, a number of measures are recommended to boost health policy monitoring, infrastructure, research and teaching and further education in the area of infectious diseases. These recommendations are based on insights that were presented at the above-mentioned two scientific meetings of the Leopoldina. Both events were attended by international experts from almost all fields of infectiology. The following recommendations have been compiled by an *ad hoc* Leopoldina commission, and provide the basis for the statement by the *European Academies Science Advisory Council* (EASAC) on the significance of infectious diseases in the EU.

#### 3.1 Monitoring infections

Among other items, the following is required to improve the *monitoring of infections*:

- extending National Reference Centres and consulting laboratories as well as the corresponding structures in the area of infectious diseases to control infectious agents among humans and animals;
- extending the range of pathogens that have so far only peripherally been associated with diseases;
- providing measures for the diagnosis, prophylaxis and therapy of pathogens beyond the point of their eradication;
- networking the monitoring systems in the areas of medical and veterinary medicine;
- networking monitoring systems at national and international level;
- extending and introducing new technologies (PCR, micro-arrays) in the area of infection diagnostics.

#### 3.2 Infrastructure

Measures to improve *infrastructure* in the area of infectiology should include in particular:

- a realisation of the alarm plan for imported dangerous infections and bio-terrorism attacks, including the extension of clinical centres for intensive care under conditions of “barrier nursing” as well as high security laboratories to diagnose pathogens;
- the setting up of further BSL3 laboratories and, in particular, a rapid extension of the high-security laboratories of the hazard group BSL4 planned for Berlin,

Hamburg, Marburg and the island of Riems. These facilities are urgently required owing to the lack of authorisation of the currently existing BSL4 laboratories in the Federal Republic for genetic engineering activities and the forthcoming increase in the range of pathogens in hazard group 4;

- a reversal of the growing tendency on the part of industry to withdraw from the development and manufacture of vaccines and anti-infectives;
- stepping up the production capacities regarding vaccines and anti-infectives for the combating of pandemics, especially in the case of influenza;
- forming focal areas in infectiology at local and national level that include the areas of microbiology, parasitology, virology, mycology, hygiene, immunology, cancer research, cell biology, epidemiology and clinical infectiology.

### 3.3 Research

Research on human and animal pathogenic micro-organisms (bacteria, parasites, fungi) that pose particular health problems owing to their high pathogenic potential or their resistance to conventional antibiotic agents is to be extended.

Some of the diseases this relates to are:

- nosocomial infections caused by bacteria, in particular staphylococci, enterococci, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli* and fungi (here, in particular, *Candida* and *Aspergillus*);
- pneumonias and other diseases of the respiratory tract that are triggered above all by *Mycobacterium tuberculosis*, pneumococci, *Legionella pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycoplasma pneumoniae*;
- meningitis, caused in particular by meningococci, pneumococci, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli* and *Listeria monocytogenes*;
- intestinal infections and food contamination with salmonella, *Campylobacter*, *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Staphylococcus aureus*, *Bacillus cereus* and *Yersinia enterocolitica*, entamoebae;
- secondary pathologies such as cancer and autoimmune diseases that may also be triggered in a host by micro-organisms like *Helicobacter pylori* and chlamydiae;
- tropical diseases (malaria, sleeping sickness, leishmaniosis), caused by single-cell parasites.

The focus of research on human and animal pathogenic viruses and prions representing particular health hazards should be in the following areas:

- hepatitis, caused by hepatitis A, B, C, D and E viruses;
- AIDS, caused by HIV in combination with the opportunistic bacteria, fungi and viruses that are important to pathogenesis;
- infections conditioned by transfusions and transplantations and caused by hepatitis B and C viruses, HIV and the human cytomegalo virus;
- pneumonias and other diseases of the respiratory tract that are triggered by influenza viruses and respiratory-syncytial virus;
- malignant diseases conditioned by papilloma, herpes, hepatitis and retroviruses as well as by bacteria and parasites;
- new contagious diseases or those that are periodically conveyed to humans by animals and are caused by influenza viruses, the SARS corona virus, infective agents of haemorrhagic fever;
- encephalopathies caused by prions.

The following topics ought to be given special attention in examining the biology of these pathogenic micro-organisms and how the host organism reacts to the pathogens:

- the ecology and composition of pathogenic micro-organisms,
- the metabolism of pathogenic micro-organisms and their host cells in infection conditions,
- the evolution of microbial virulence and resistance to antibiotics,
- the formation of biofilms,
- genome plasticity and establishing the virulence gene pool,
- antigen diversity of pathogens,
- genetic susceptibility of host organisms towards infectious agents.

Research ought to focus increasingly on interaction between pathogens and hosts. Here, focal points should include:

- *in-vivo* pathogenesis of infections using suitable animal models, *in-vivo* imaging methods and RNAi methods;
- explaining the mechanisms responsible for the penetration of epithelial and endothelial barriers (blood-brain-barrier, intestinal epithelia, pulmonary epithelia, placenta). Here, analysis ought to focus in particular on the receptors and other cell surface structures of the host cell and the corresponding structures on the surfaces of the microbial partners as well as the cell-to-cell communication between the two partners that this triggers;
- metabolic processes leading to the adaptation of the micro-organisms to the “compartment” of the host preferred by the respective micro-organisms;

- explaining the mechanisms determining the host tropism, host adaptation and crossing of species barriers;
- mechanisms by which the infectious agents to evade the host's immune defence;
- studying the link between commensalism and nosocomial infections;
- secondary pathologies such as cancer or autoimmune diseases triggered in an infected host.

Methods have to be improved or newly developed to perform the above-mentioned investigations. Such methods include in particular:

- the development of new bioassays to identify targets for the therapy of and vaccination against pathogens (in particular *M. tuberculosis*, pneumococci, meningococci);
- research on new diagnostic strategies;
- the development of reproducible metagenomes of microbial communities such as intestinal flora;
- the development of new *in-vivo* screening methods to establish infection-relevant genes and metabolic targets;
- the development of bioluminescence and other imaging methods to track infections in *in-vivo* conditions;
- the development of high throughput methods that are important to understand processes involved in infections such as transcriptomics, proteomics, metabolomics und interactomics;
- the development of new animal models using transgenic methods;
- the establishment of extensive stem and tissue collections;
- the development of bioinformatics technologies and methods.

### **3.4 Teaching and further education**

The challenge that infectious diseases pose can only be countered successfully if specialists are trained for this area. This training should not only take place during university studies, but programmes also have to be developed or extended to train postgraduates and postdocs in order to meet the requirement for doctors and natural scientists in the areas of research on infectious diseases and their diagnostics, therapy and prevention.

This goal could be reached by:

- a consistent implementation of the revised regulations on medical registration for medical doctors with practice-oriented training centring on the patient in infectiology including tropical medicine,
- implementing backup programmes for the academic training of medical students in the area of infectiology,
- extending and internationalising postgraduate programmes and doctoral colleges for natural scientists,
- developing and extending training programmes for infection epidemiologists,
- extending clinical infectiology and promoting junior medical doctors with educational and training programmes.

---

## Appendix 1

### **Members of the EASAC Commission and authors of the EASAC report "Infectious Diseases – importance of co-ordinated activity in Europe" ([www.easac.org](http://www.easac.org))**

Volker ter Meulen, Institute for Virology and Immunobiology, Würzburg (chairman)  
Reinhard Burger, Robert Koch Institute, Berlin  
Hans Eggers, Institute for Virology, Cologne  
Bernhard Fleischer, Bernhard Nocht Institute, Hamburg  
Matthias Frosch, Institute for Hygiene and Microbiology, Würzburg  
Werner Goebel, Microbiology Biocentre, University of Würzburg  
Jörg Hacker, Institute for Molecular Infection Biology, Würzburg  
Jürgen Heesemann, Max von Pettenkofer Institute, Munich  
Franz Heinz, Institute for Virology, Vienna  
Stefan Kaufmann, Max Planck Institute for Infection Biology, Berlin  
Hans-Dieter Klenk, Institute for Virology, Marburg  
Reinhard Kurth, Robert Koch Institute, Berlin  
Thomas Mettenleiter, Friedrich Loeffler Institute, Insel Riems  
Bela Nagy, Veterinary Medical Research Institute, Budapest (Hungary)  
Rino Rappuoli, Chiron Vaccines, Siena (Italy)  
Philippe Sansonetti, Institute Pasteur, Paris (France)  
Geoffrey Smith, Department of Virology, Imperial College London (UK)  
Robin Fears, European Academies Science Advisory Council, London (UK)

## Appendix 2

### **Members of the *Ad hoc* Commission and authors of the Leopoldina recommendations**

Matthias Frosch, Institute for Hygiene and Microbiology, Würzburg  
Werner Goebel, Microbiology Biocentre, University of Würzburg  
Jörg Hacker, Institute for Molecular Infection Biology, Würzburg  
Hans-Dieter Klenk, Institute for Virology, Marburg (chairman)

**Weitere Informationen / Further Information**

Prof. Dr. Jutta SCHNITZER-UNGEFUG  
Generalsekretärin der  
Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina  
Postfach 11 05 43  
D - 06019 Halle (Saale)

Telefon: +49 (0) 345 472 39 12

Telefax: +49 (0) 345 472 39 19

E-Mail: [schnitzer@leopoldina-halle.de](mailto:schnitzer@leopoldina-halle.de)





