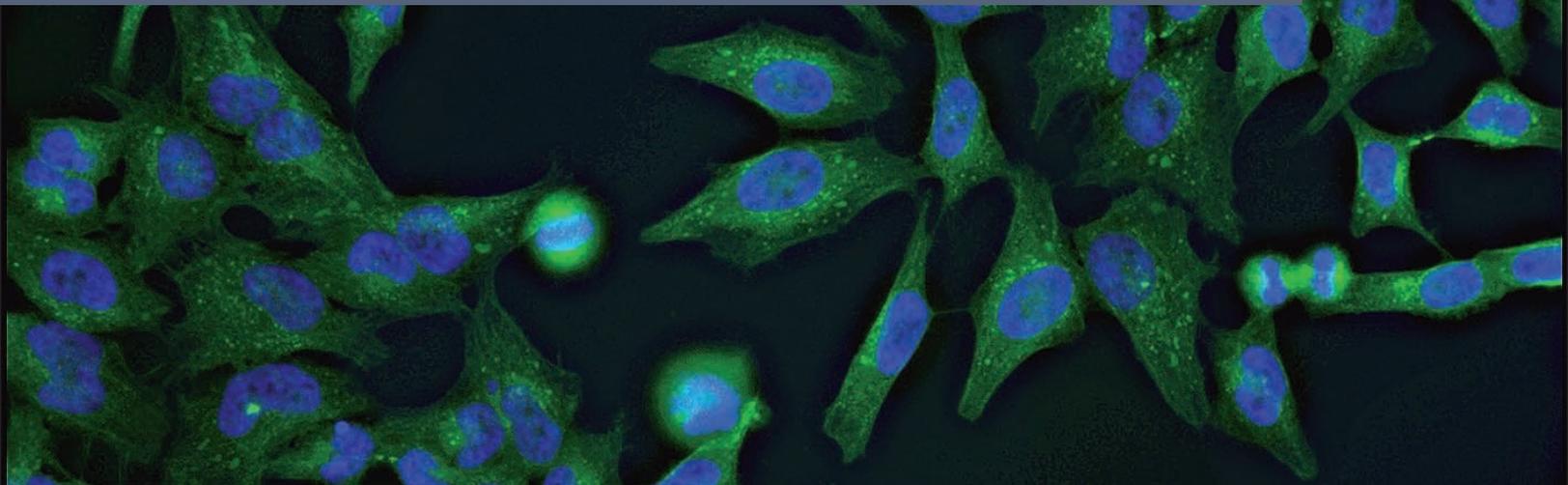




Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
German Academy of Sciences Leopoldina

Schutzimpfungen – Chancen und Herausforderungen

Stellungnahme des Präsidiums der
Deutschen Akademie der Naturforscher
Leopoldina



2008 • Halle (Saale)

Schutzimpfungen – Chancen und Herausforderungen
Opportunities and Challenges of Vaccination



Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
German Academy of Sciences Leopoldina

**Schutzimpfungen –
Chancen und Herausforderungen**

**Stellungnahme des Präsidiums der
Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina**

**Opportunities and Challenges
of Vaccination**

**Recommendations of the Presidium of the
German Academy of Sciences Leopoldina**

2008 • Halle (Saale)

Postadresse / Postal address:

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

Hausadresse / Home address:

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

Telefon: + 49 (0) 345 4723934
Telefax: + 49 (0) 345 4723939
E-Mail: kaasch@leopoldina-halle.de

Herausgeber:

Präsidium der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina

Übersetzung / Translation:

Gesell Fachübersetzung, Halle (Saale)

Einbandgestaltung:

G7Media Berlin

Druck:

Druck-Zuck GmbH Halle (Saale)

Printed in Germany

Titel:

Impfstoffe werden auch in Zellassays getestet. Hier ist ein Inkubationsassay von Hela-Zellen (Färbung der Zellkerne – blau, Tubulin – grün) mit apathogenen *Escherichia coli*-Bakterien dargestellt. (Bild: J.-P. NOUGAYRÈDE und E. OSWALD, INRA, Toulouse)

Inhalt / Contents

Schutzimpfungen – Chancen und Herausforderungen

1. Zusammenfassende Empfehlungen	9
2. Ausgangssituation	10
3. Gesellschaftliche Problemfelder und wissenschaftspolitische Handlungsoptionen	11
3.1 Sinkende Durchimpfung, fehlende Impfprogramme, mangelnde Information	11
3.2 Globalität von Infektionskrankheiten und epidemiologische Überwachung	12
3.3 Impfstoffe für Entwicklungsländer	12
3.4 Risiken durch Marktabhängigkeit erfordern den Einsatz staatlicher Mittel	13
3.5 Gefahren nach Eradikation von Erregern	14
3.6 Globale Risiken durch Tierseuchen	14
3.7 Impfmaßnahmen gegen Krebserkrankungen	15
4. Aktueller Forschungs- und Entwicklungsbedarf	17
4.1 Neue Methoden der Genomforschung	17
4.2 Mikrobielle Pathogenitätsmechanismen	17
4.3 Protektionsmechanismen des Wirtes	18
4.4 Neue Vakzinierungsstrategien	18
4.5 Weiterentwicklung von Biomarkern und geeigneten Tiermodellen	19
4.6 Verbesserung der epidemiologischen Forschung zur Entwicklung von Strategien gegen Pandemien	20
4.7 Förderung der klinischen Infektiologie	20
4.8 Verbesserung der Aus- und Weiterbildung	20

Opportunities and Challenges of Vaccination

1. Summary of Recommendations	23
2. Starting Situation	24
3. Areas of Social Problems and Options for Science to Inform Policy	25
3.1 Decreasing Mass Vaccinations, Lack of Vaccination Programs, Poor Level of Information	25
3.2 Global Occurrence of Infectious Diseases and Epidemiological Surveillance	26
3.3 Vaccines for Developing Countries	26
3.4 Risks of Market Dependence Require the Provision of Government Funds	27
3.5 Risks after Eradication of Causal Agents	27
3.6 Global Risks from Animal Epidemics	28
3.7 Immunization against Cancer Diseases	29
4. Current Research and Development Needs	30
4.1 New Methods of Genome Research	30
4.2 Microbial Mechanisms of Pathogenicity	30
4.3 Protection Mechanisms of the Host	31
4.4 New Vaccination Strategies	31
4.5 Improvement of Biomarkers and Suitable Animal Models	32
4.6 Improvement of Epidemiological Research for Developing Strategies against Pandemics	32
4.7 Advancement of Clinical Practice	33
4.8 Improvement of Training	33
Autoren / Authors	34

Schutzimpfungen –
Chancen und Herausforderungen

Stellungnahme des Präsidiums der
Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina

1. Zusammenfassende Empfehlungen

Infektionskrankheiten spielen nach wie vor eine große gesundheitspolitische Rolle. Weltweit sind ca. 30 % aller Todesfälle auf Infektionen zurückzuführen. Impfstoffe sind die kosteneffektivste Maßnahme der Infektionsmedizin und haben wesentlich zur Eindämmung von Infektionskrankheiten beigetragen. Gegen viele Infektionskrankheiten konnten allerdings bislang keine Impfstoffe entwickelt werden. In Industrieländern weit verbreitete Impfstoffe stehen zudem in vielen Entwicklungsländern aus Kostengründen nicht zur Verfügung. Impfstoffe haben zwar einen hohen Wert für die Gesellschaft, besitzen für die Industrie jedoch nur geringe finanzielle Attraktivität. Trotz der Erfolge der Impfung ist besonders in Industrieländern eine zunehmende Impfmüdigkeit, abnehmende Impfabzeptanz und zum Teil sogar Impfgegnerschaft zu verzeichnen. Die Leopoldina greift diese Situation auf und fasst den Handlungsbedarf im Hinblick auf die Entwicklung und Verwendung von Schutzimpfungen wie folgt zusammen:

1. Es wird die Etablierung eines „Nationalen Impfplanes“ empfohlen. In diesem Programm sollten definierte Impfziele sowie konkrete Vorgaben für die Umsetzung von Impfstoffbeschaffung, bis hin zur Finanzierung und zur Aufklärung der Bevölkerung enthalten sein.
2. Verstärkte Anstrengungen werden im Hinblick auf Fragen der Epidemiologie, der Überwachung von Infektionskrankheiten sowie der Aufdeckung, Bewertung und Prävention von Nebenwirkungen (Pharmakovigilanz) eingefordert.
3. Neben den nationalen Gegebenheiten sind auch internationale Aspekte der Impfstoffentwicklung und -verbreitung zu berücksichtigen und Strategien zu entwickeln, die die Verfügbarkeit von Impfstoffen in Entwicklungsländern erleichtern. Kooperationen mit anderen Ländern, mit staatlichen (GOs) und nichtstaatlichen Organisationen (NGOs) sowie Stiftungen müssen zu diesem Zweck ausgebaut werden. Zu den klassischen Förderprogrammen müssen weitere Ansätze, z. B. gezielte Impfstoffabnahmen, treten.
4. Partnerschaften zwischen öffentlich finanzierten Forschungsinstituten und der Wirtschaft sollten gestärkt und eine enge Vernetzung zwischen Grundlagenforschung, Entwicklung und Produktion angestrebt werden. Besondere Aufmerksamkeit ist den Problemen der Lieferengpässe und der Haftungsfrage zu widmen.
5. Ein wichtiges Thema stellen Infektionskrankheiten dar, die bereits als ausgerottet gelten. Hier müssen genügend Impfstoffmengen vorgehalten sowie das Know-how zur Bekämpfung dieser Infektionskrankheiten bewahrt bleiben.
6. Interdisziplinäre Netzwerke aus veterinär- und humanmedizinischen Forschergruppen können die Basis für eine zukunftsorientierte Vakzineforschung und -entwicklung im human- und veterinärmedizinischen Bereich bilden. Ein Schwerpunkt der Aktivitäten sollte die frühzeitige Erkennung und Bekämpfung von Zoonosen, d. h. vom Tier auf den Menschen übertragbarer Infektionen, sein.
7. Da bis zu einem Drittel aller Krebserkrankungen durch mikrobielle Erreger verursacht werden, ist die Entwicklung und Anwendung von wirksamen Impfstoffen gegen krebsauslösende Erreger besonders zu fördern.
8. Die modernen Methoden der Genom- und Proteomforschung bieten neue Möglichkeiten, Pathogeneseprozesse im Gesamtorganismus zu studieren. Diese Methoden müssen verstärkt für die Vakzineforschung geöffnet werden.
9. Die Grundlagenforschung in den Bereichen Immunologie, Infektionsbiologie und Vakzinologie an universitären und außeruniversitären Forschungseinrichtungen muss verstärkt werden. Aufmerksamkeit ist auch der Etablierung geeigneter Tiermodelle sowie der Entwicklung von Biomarkern zu widmen.
10. Der klinischen Infektiologie gilt besonderes Augenmerk. Um effektive Behandlungsstrukturen zu schaffen, ist auch die Entwicklung einer geeigneten Infrastruktur notwendig.
11. Arbeiten zur frühzeitigen Entdeckung und Bekämpfung von Pandemien sind vor allem im internationalen Rahmen voranzutreiben.
12. Die Aus- und Weiterbildung von Medizinern und Naturwissenschaftlern im Bereich der klinischen Infektiologie sowie der Impfstoffforschung und -entwicklung sollte bevorzugt erfolgen.

2. Ausgangssituation

Infektionskrankheiten stellen nach wie vor ein globales gesundheitspolitisches Problem dar. Die in den vergangenen Jahren aufgetretenen SARS-Fälle und die Probleme der Geflügelpest haben uns dies vor Augen geführt. Krankheitserreger sind weltweit für 15–17 Millionen Tote und somit für ein Drittel bis ein Viertel der rund 57 Millionen Todesfälle verantwortlich, die jährlich durch Krankheit zu verzeichnen sind. Fast sechs Millionen vermeidbare Todesfälle jährlich gehen auf das Konto der drei bedrohlichsten Infektionen AIDS (*Acquired Immunodeficiency Syndrome*), Tuberkulose und Malaria. Etwa vier Millionen Menschen sterben an Erkrankungen der Atemwege und etwa zwei Millionen an Darminfektionen. Noch dramatischer sind die Auswirkungen der Infektionskrankheiten auf Lebensqualität und Arbeitskraft: Chronische Erkrankungen und Invalidität sind zu 40 % auf Infektionskrankheiten zurückzuführen.¹

Impfungen gehören zu den wirksamsten und kosteneffektivsten medizinischen Maßnahmen zur Vermeidung von Infektionskrankheiten. Da sie nicht nur der Gesundheit Einzelner dienen, sondern sich auf die Gesunderhaltung der gesamten Bevölkerung richten, sind erfolgreiche Impfungen auch volkswirtschaftlich relevant und eine entscheidende Voraussetzung für wirtschaftlichen Wohlstand. Die Pocken sind weltweit ausgerottet. Fälle von Kinderlähmung lassen sich nur noch in wenigen Ländern der Erde nachweisen,

und selbst dort treten nur wenige tausend Fälle pro Jahr auf. Noch kurz vor dem Zweiten Weltkrieg verstarben in Deutschland rund 10000 Kinder pro Jahr an Masern, Keuchhusten oder Diphtherie; Impfstoffe haben diese Krankheiten weitgehend unter Kontrolle gebracht. Weltweit werden jedes Jahr mehr als fünf Millionen Menschenleben durch die bereits verfügbaren Impfstoffe gerettet.² Basis-Impfstoffe für wenige Euro können in Entwicklungsländern das Leben eines Kindes retten.

Das Erreichte ist jedoch kein Anlass zur Untätigkeit, denn gefährliche Erreger verändern sich, und neue Infektionskrankheiten treten auf. Deshalb müssen die Maßnahmen zur Eindämmung bekannter und zur frühzeitigen Entdeckung bisher unbekannter Erreger sowie zum Schutz vor neu auftretenden Infektionskrankheiten unvermindert weitergeführt werden.

Die *Ad-hoc*-Kommission der Leopoldina hat sich mit der aktuellen Situation der Infektionskrankheiten und deren Vorbeugung durch Schutzimpfungen befasst. Die im Folgenden skizzierten Problemfelder und Handlungsoptionen sowie der aktuelle Forschungs- und Entwicklungsbedarf bilden den Hintergrund für die Empfehlungen, die sich an Wissenschaftler, politische Entscheidungsträger und die interessierte Öffentlichkeit wenden.

1 The World Health Report 2006: http://www.who.int/whr/2006/whr06_en.pdf (2006); MORENS, D. M., FOLKERS, G. K., and FAUCI, A. S.: The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature* 430/6996, 242–249 (2004).

2 http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/estimates_burden/en/index.html.

3. Gesellschaftliche Problemfelder und wissenschaftspolitische Handlungsoptionen

3.1 Sinkende Durchimpfung, fehlende Impfprogramme, mangelnde Information

Unterlässt ein Bürger eine Impfung gegen eine von Mensch zu Mensch übertragbare Krankheit, wird er im Falle einer Infektion zur Gefahr für nicht geimpfte Menschen, die aus biologischen oder medizinischen Gründen nicht geimpft werden können. Daher müssen alle Anstrengungen unternommen werden, um den Impfschutz in der Bevölkerung zu erhöhen. Es ist Aufgabe der Politik, durch Definition nationaler Impfziele und Aufbau geeigneter Strukturen im Gesundheitssystem die Voraussetzungen hierfür zu schaffen.

Viele Infektionskrankheiten, wie Pocken, Diphtherie oder Kinderlähmung, wurden durch Impfungen so weit zurückgedrängt, dass sie als reale Gefahr aus dem Bewusstsein der Menschen verschwunden sind. Da die Gefahren von Infektionskrankheiten oftmals unterschätzt werden, konzentrieren sich die Ängste vieler Menschen auf mögliche Nebenwirkungen von Impfungen. Auch wenn in Deutschland die Zahlen aktiver Impfgegner mit weniger als drei Prozent der Bevölkerung und der Impfkritiker und Impfskeptiker mit rund zehn Prozent vergleichsweise klein erscheinen, hat diese Situation inzwischen zu unzureichenden Durchimpfungsraten geführt.³ Deutschland hinkt im internationalen Vergleich bei den erreichten Impfquoten gegen viele impfpräventable Erkrankungen hinterher.

Viele Länder verfügen über nationale Impfprogramme, in denen verschiedene Teilaspekte dieser Probleme beraten und entschieden werden. Zur Verbesserung der Impfsituation sollte ein nationaler Konsens über die Bedeutung und Notwendigkeit von Impfungen bei allen im Gesundheitssystem Beteiligten erzielt werden. Experten sollten Vorlagen für legitimierte Entscheidungsträger erarbeiten und darlegen, wie viele Krankheits- und Todesfälle durch eine Impfempfehlung verhindert werden können. Politik und Gesellschaft sollten dabei auch den Preis für eine Impfung kennen und in die Entscheidung mit einbeziehen, welche Krankheitslast durch die empfohlenen Impfungen verringert werden kann. Eine wissenschaftlich fundierte Planung für ein umfassendes nationales Impfprogramm muss unter anderem eine gezielte Information der Bevölkerung, die Impfkosten und ein gezieltes Vorgehen bei Impfstoffmangel und potentiellen Lieferschwierigkeiten umfassen. Dies kann nur durch eine Bündelung der bestehenden Aktivitäten erzielt werden.

Es ist Aufgabe staatlichen Handelns, durch Aufklärung deutlich zu machen, dass Impfungen nicht nur den Einzelnen schützen, sondern auch dem Schutz der Allgemeinheit dienen und dass daraus eine Verantwortung für den Einzelnen erwächst. Die notwendige Aufklärung der Bevölkerung umfasst Informationen über die Gefahren von Infektionskrankheiten, aber auch über Risiken und Nebenwirkungen von Impfungen. Durch gezielte Kampagnen muss das allgemeine Bewusstsein für Sinn und Notwendigkeit von Impfungen erhöht und die Initiative zur freiwilligen Teilnahme an Impfaktionen gestärkt werden. Besonders gefährdete Gruppen der Bevölkerung müssen dabei gezielt angesprochen werden.

Eine individuelle Beratung übersteigt die Kapazitäten der Institutionen des öffentlichen Gesundheitsdienstes bei weitem. Daher ist es notwendig, moderne Kommunikationswege wie das Internet zu nutzen, wie das bereits von Institutionen wie dem Paul-Ehrlich-Institut, dem Robert-Koch-Institut oder dem Friedrich-Loeffler-Institut praktiziert wird.

³ <http://www.rki.de>; REITER, S.: Ausgewählte Daten zum Impf- und Immunstatus in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 47/12, 1144–1150 (2004); MILLS, E., JADAD, A. R., ROSS, C., and WILSON, K.: Systematic review of qualitative studies exploring parental beliefs and attitudes toward childhood vaccination identifies common barriers to vaccination. *J. Clin. Epidemiol.* 58/11, 1081–1088 (2005); CASIDAY, R., CRESSWELL, T., WILSON, D., and PANTERBRICK, C.: A survey of UK parental attitudes to the MMR vaccine and trust in medical authority. *Vaccine* 24/2, 177–184 (2006).

Die Leopoldina empfiehlt deshalb die Etablierung eines „Nationalen Impfprogrammes“ mit folgenden Schwerpunkten:

- Definition von konkreten Impfzielen;
- umfassende Planung aller Teilaspekte eines Impfprogrammes;
- konkrete Vorgaben für die Umsetzung von der Impfstoffbeschaffung über die Finanzierung bis zur Durchführung;
- Erfolgskontrolle basierend auf der zeitnahen Erfassung von Impfquoten und der (trotz Impfplan) auftretenden Infektionen;
- Verstärkung der Aufklärung der Bevölkerung über die Bedeutung von Schutzimpfungen.

3.2 Globalität von Infektionskrankheiten und epidemiologische Überwachung

Pandemien, wie zuletzt das schwere akute respiratorische Syndrom (SARS) oder die Geflügelpest, haben erneut die globale Dimension von Infektionskrankheiten demonstriert. Zum besseren Schutz ist daher die weltweite Etablierung von epidemiologischen Überwachungssystemen und deren Vernetzung durch internationale Organisationen, besonders die Weltgesundheitsorganisation, nötig. Diese Maßnahmen dienen zum einen als Frühwarnsystem vor Epidemien und zum anderen dazu, mögliche Folgewirkungen von Schutzimpfungen frühzeitig zu erkennen.

Trotz intensiver Forschung ist zum Zeitpunkt der Zulassung eines Impfstoffs die klinische Erfahrung begrenzt, und sehr seltene Nebenwirkungen und Langzeiteffekte werden in der Regel erst nach der Zulassung erkannt. Eines der wichtigsten Instrumente zum möglichst zeitnahen Erkennen von neuen Risiken nach der Zulassung eines Impfstoffs stellt das als Pharmakovigilanz bezeichnete Überwachungssystem dar. Die Weltgesundheitsorganisation definiert Pharmakovigilanz als „Aktivitäten, die sich mit der Aufdeckung, Bewertung, dem Verstehen und der Prävention von Nebenwirkungen oder von anderen Arzneimittel-bezogenen Problemen befassen“.⁴ Da Impfungen stets für große Bevölkerungsgruppen an-

gewendet werden, ist eine zuverlässige Registrierung möglicher Nebenwirkungen besonders wichtig. Eine weltweit funktionierende und effektive Überwachung der Sicherheit von Impfstoffen nach der Zulassung ist daher eine unabdingbare Forderung.

Die Überwachung (*Surveillance*) von Infektionskrankheiten ist als Begleitung jeder Impfmaßnahme notwendig. So muss gerade zur Einführung neuer Impfstoffe eine begleitende Erfassung der Erkrankungen und der durchgeführten Impfungen erfolgen, um die Wirksamkeit zu bewerten, aber auch unspezifische positive Effekte von Impfungen zu erkennen. Hierzu sind unabhängige, nicht industriell geförderte Ressourcen notwendig, um eigenständige epidemiologische Studien zu realisieren.

Handlungsbedarf wird in folgenden Feldern gesehen:

- Ausbau eines begleitenden Überwachungssystems nach der Zulassung eines Impfstoffs, gegebenenfalls im internationalen Rahmen (Pharmakovigilanz);
- Maßnahmen zur Überwachung (*Surveillance*) von Infektionskrankheiten als Begleitung von Impfmaßnahmen;
- Arbeiten zur Aufdeckung, Bewertung und Prävention von Nebenwirkungen.

3.3 Impfstoffe für Entwicklungsländer

Infektionskrankheiten stellen für Entwicklungsländer das größte Gesundheitsproblem dar. Mehr als 80 % aller durch Infektionskrankheiten hervorgerufenen Todesfälle sind in Entwicklungsländern zu verzeichnen. Dies gilt ganz besonders für die großen Seuchen AIDS, Tuberkulose und Malaria. In vielen Entwicklungsländern stehen für die Gesundheitsfürsorge pro Jahr wenige Euro zur Verfügung, so dass in diesen Ländern Impfprogramme aus eigener Kraft nicht finanzierbar sind. Andererseits können Infektionskrankheiten aufgrund zunehmender Migration immer schwerer begrenzt werden. Auch die globale Erwärmung führt zu einem Vordringen von Tropenkrankheiten (insbesondere solcher, die durch Vektoren übertragen werden) in bisher davon nicht betroffene Regionen. Damit stellen diese Krankheiten

⁴ http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.8.pdf.

auch eine immanente Gefahr für die Industrieländer dar. Das von der UN beauftragte Millennium-Projekt bezeichnet daher die Bekämpfung von HIV/AIDS, Malaria, Tuberkulose und anderen Infektionskrankheiten in Entwicklungsländern als einen entscheidenden Schritt zur Armutsbekämpfung. Einen wesentlichen Beitrag stellt die Bereitstellung von Impfstoffen zu niedrigen Preisen dar. Bereits heute könnten durch die verfügbaren Impfstoffe mehr als fünf Millionen Menschen, meist Kleinkinder, vor dem Tod gerettet werden. Internationale NGOs wie die *Global Alliance for Vaccination and Immunization* (GAVI) sollten durch nationale Anstrengungen komplementiert werden.

Ebenso wichtig für neu entwickelte Impfstoffe ist die frühzeitige Übernahmegarantie von Impfstoffdosen für Entwicklungsländer. Verschiedene Partner können zur Kostenreduktion beitragen, z. B. die Industrie durch Verzicht auf größere Gewinne beim Vertrieb von Impfstoffen in Entwicklungsländern, GOs und NGOs sowie Stiftungen durch teilweise Übernahme der Kosten. Begleitet werden können diese Unterstützungsmaßnahmen durch Anreize wie ein Zwei-Preis-System für Impfstoffe für Entwicklungs- und Industrieländer, gezielte Steuerermäßigungen für die Impfstoffentwicklung sowie Schuldenerlass für den Aufkauf von Impfstoffkontingenten in Entwicklungsländern.

Es werden folgende Empfehlungen abgegeben:

- Für Entwicklungsländer sollten genügend Impfstoffe zu erschwinglichen Preisen bereitgestellt werden. Zu diesem Zweck sollten Allianzen zwischen GOs, Firmen und NGOs gebildet werden.
- Für Entwicklungsländer sollten durch verschiedene Institutionen (Industrie, staatliche und nichtstaatliche Organisationen) Übernahmegarantien gegeben werden.

3.4 Risiken durch Marktabhängigkeit erfordern den Einsatz staatlicher Mittel

Trotz des hohen gesellschaftlichen Werts von Impfstoffen sind diese in der Regel von geringer Attraktivität für private Investoren. Die Kosten für die Entwicklung eines neuen Impfstoffs

werden von der Industrie auf 250–600 Millionen Euro geschätzt. Trotz des großen medizinischen Bedarfs ist das finanzielle Potenzial des globalen Impfstoffmarkts mit runden zehn Milliarden Euro vergleichsweise klein. Es entspricht in etwa dem Markt für Statine, also einer einzigen, der Arteriosklerosebekämpfung dienenden Arzneimittelgruppe.

Die Kosten für die Entwicklung eines neuen Impfstoffs sind unter anderem auch deshalb sehr hoch, weil Impfstoffe präventiv verabreicht werden und daher die klinischen Phase-III-Studien zum Nachweis der Wirksamkeit einer Schutzimpfung auf große Probandenzahlen angewiesen sind. Auch die Kosten für die vorklinische Forschung über neue Impfstoffe sind hoch, da die schützenden Immunmechanismen ausreichend verstanden werden müssen.

Die Weiterentwicklung neuer Impfstoffkonzepte und die Überführung in industrielle Herstellungsverfahren benötigt einen Dialog zwischen akademischer Forschung und Entwicklungsabteilungen der Impfstoffhersteller. Dadurch kann erreicht werden, dass Laborprojekte über das experimentelle Stadium hinauskommen und dass von Seiten der akademischen Forschung Verständnis für industrielle Herstellungsprozesse und Managementstrategien erreicht wird. Neue Strukturen, wie das „Vaccine Projektmanagement“ (VPM-Projekt), können die Lücke zwischen akademischer Forschung und Produktentwicklung schließen.

Ein weiteres Problem für die Hersteller ist die Haftung bei tatsächlichen oder vermuteten Impfschäden. Viele Hersteller scheuen das Risiko der oft immensen finanziellen Forderungen, die in diesem Zusammenhang erhoben werden können. Diese Hindernisse führen dazu, dass sich nur wenige Unternehmen in der Impfstoffforschung und -produktion engagieren. Lieferengpässe, zu denen es immer wieder kommt, bedeuten jedoch bei Impfstoffen mit nur einem Hersteller ein gravierendes Risiko für die Allgemeinheit. Deshalb dürfen Entwicklung und Produktion von Impfstoffen nicht allein den Gesetzen des freien Marktes unterworfen sein, sondern müssen durch flankierende Maßnahmen des Staates unterstützt werden. Hierzu zählen gesicherte Absatzmärkte, d. h. garantierte Abnahme einer bestimmten Anzahl

von Impfstoffdosen zu einem festgelegten Preis, gezielte Subventionen, z. B. durch Steuerermäßigung für die Entwicklung von Impfstoffen, sowie Verbesserung der Rechtssicherheit und Übernahme der Haftung bei Impfschäden. Schließlich ist eine unterschiedliche Bewertung von Effizienz und Nebenwirkungen von Impfstoffen zu überdenken: Während in einem Land mit niedriger Prävalenz für eine bestimmte Erkrankung (z. B. Tuberkulose in den USA und zahlreichen Ländern der EU) ein Impfstoff mit geringen Nebenwirkungen und mittlerer Impfeffizienz nicht zur Zulassung kommt, sollten in Ländern mit hoher Prävalenz (z. B. im südlichen Afrika und Südostasien) andere Risiko-Nutzen-Abwägungen vorgenommen werden.

Deshalb empfiehlt die Leopoldina:

- Projekte und Strukturen zu initiieren, um die Durchdringung von akademischer Forschung und Impfstoffentwicklung voranzutreiben;
- Konzepte zu entwickeln, um Problemen der Impfstoffherstellung, insbesondere der Problematik von Lieferengpässen und Subventionen, zu begegnen;
- besondere Aufmerksamkeit der Frage von Nebenwirkungen und der Frage von Haftungen zu widmen.

3.5 Gefahren nach Eradikation von Erregern

Auch nach 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 Ausbruch eines als ausgerottet geltenden Erregers besonders bedroht. Dagegen müssen auch in Deutschland geeignete Vorsorgemaßnahmen getroffen werden.

Hierbei sind sowohl unbeabsichtigte Freisetzungen von Erregern aus noch bestehenden Sammlungen als auch der bewusste, bioterroristische Angriff denkbar. So wären bei einem Wiederauftauchen der Pocken vermutlich bis zu 75 % der Bevölkerung von der Krankheit betroffen. Einige Staaten haben deswegen in den vergangenen Jahren die erneute Einführung der Pockenschutzimpfung für einen begrenzten Personenkreis erwogen sowie Impfstoffvorräte angelegt, die im

Notfall die Immunisierung der gesamten Bevölkerung erlauben würden. Diese Impfstoffe können allerdings mit einem nicht unerheblichen Komplikationsrisiko belastet sein, da sie immer noch nach Jahrzehnte alten Methoden hergestellt werden. Die Entwicklung besser verträglicher Pockenimpfstoffe ist deswegen dringend erforderlich. Auch das Verschwinden der Poliomyelitis wird nicht dazu führen, dass das Kapitel über diese Krankheit geschlossen werden kann. Man wird noch für lange Zeit auf entsprechende Lebend- und Totimpfstoffe sowie auf die hierfür notwendigen Herstellungs- und Kontrollverfahren angewiesen sein. Für jeden einzelnen Staat und die Gemeinschaft der Staaten bedeutet dies, dass Impfstoffbevorratung, Kontrollmaßnahmen und Notfallpläne auch nach der Eradikation von gefährlichen Erregern unbedingt erforderlich sind.

Deshalb wird angeregt:

- Vorsorge zu treffen für die Bereitstellung von Impfstoffen, auch für solche Infektionskrankheiten, die bereits als ausgerottet gelten;
- die Schulung von geeignetem Personal zu intensivieren, um auch bereits eradizierte Infektionen schnell und sicher behandeln zu können.

3.6 Globale Risiken durch Tierseuchen

In der Humanmedizin steht die Vermeidung von Erkrankungen im Vordergrund des Einsatzes von Impfstoffen. Tierseuchenbekämpfung beinhaltet aber neben der Tiergesundheit und der Vermeidung möglicher Infektionen des Menschen durch zoonotische Erreger auch die Freizügigkeit des Handels. Die Verhinderung von Erkrankungen ist dabei nur ein Ziel. Letztlich bleibt der Goldstandard die (zumindest regionale) Eliminierung des Infektionserregers. Aber auch globale Erfolge können erzielt werden, wie die fast vollständige Ausrottung der Rinderpest durch Impfung beweist. Dennoch treten immer wieder neue Probleme auf, wie das Vordringen der Geflügelpest belegt.

In der Tiermedizin haben sich zwei neuartige Ansätze bewährt: die Verwendung gentechnisch veränderter Lebendimpfstoffe und der Einsatz

des *Marker-* oder *DIVA-*Prinzips. DIVA steht für die „Differenzierung von infizierten und vakzierten Tieren“. Dieses Prinzip, das die Vorteile der Impfung, d. h. Minimierung von Erkrankung und Infektionsdruck, mit der Möglichkeit der einfachen Entdeckung und Eliminierung erregertrender Tiere kombiniert, hat die Tierseuchenbekämpfung revolutioniert.

Es gibt aber eine Reihe von Tierseuchen, gegen die bisher keine oder nur eine unzureichende Möglichkeit der Impfung besteht. Hierzu gehören z. B. die afrikanische Schweinepest oder die kontagiöse bovine Pleuropneumonie (Lungenseuche), die vor allem in Afrika auch vor dem Hintergrund der Ernährungssicherung von eminenter Bedeutung sind. Gegen alle wichtigen Tierseuchen sollten Impfstoffe bevorzugt mit breiter, eine ganze Erregergruppe umfassender Wirksamkeit entwickelt werden. Besondere Relevanz kommt hierbei markierten Impfstoffen und entsprechenden differenzierenden diagnostischen Tests zu. Die Möglichkeit des hochsensitiven und spezifischen direkten Erregernachweises mittels molekularer Methoden kann unter Umständen zum direkten Nachweis der Erregerfreiheit („Freiprüfung“) führen. Damit ergeben sich Szenarien, die zukünftig eine vorsorgliche Massentötung nicht infizierter Bestände unnötig werden lassen.

Durch die Globalisierung des Handels, zunehmende Mobilität des Menschen (Flugreisen) sowie Veränderungen von Klima und Ökologie treten Tierseuchen in Regionen auf, in denen sie früher nicht vorkamen. Es ist daher notwendig, die Tierseuchenbekämpfung auch unter Einbeziehung umfangreicher Impfkationen in den zuerst oder am meisten betroffenen Ländern durchzuführen. Hierzu müssen Impfstoffe entwickelt werden, die ohne große Logistik preisgünstig herzustellen und einfach in großen Mengen anzuwenden sind. Auch hierfür bieten Entwicklungen auf dem Gebiet der Gentechnik (gentechnisch modifizierte Lebendimpfstoffe; Vektorimpfstoffe) hervorragende Ansatzpunkte. Auch neuartige Impfkonzeppte (Impfstoffproduktion in Pflanzen, DNA-Impfstoffe) werden im Veterinärbereich entwickelt.

Bislang wurden natürliche Erreger-Wirt-Systeme, die in der Veterinärmedizin gut untersucht und experimentell zugänglich sind, für die Ent-

wicklung neuer Impfstoffe im Humanbereich nur unzureichend genutzt. Eine engere Kooperation von human- und tiermedizinisch arbeitenden Infektionsforschern ist daher unabdingbar.

Deshalb regt die Leopoldina an:

- Die Entwicklung von Impfstoffen in der Tiermedizin zu beschleunigen und neue Konzepte durchzusetzen;
- Netzwerke von veterinärmedizinischen und humanmedizinischen Institutionen zu bilden, um Zoonosen früh zu erkennen und die Kompetenz der Veterinärmedizin für die Etablierung effizienter Überwachungssysteme, auch im humanmedizinischen Bereich, nutzbar zu machen.

3.7 Impfmaßnahmen gegen Krebserkrankungen

Bis zu einem Drittel aller Krebserkrankungen sind auf das Wirken mikrobieller Erreger zurückzuführen. Beispiele für diese mikrobiell bedingten Tumorerkrankungen sind Magenkrebs, ausgelöst durch *Helicobacter pylori*, Blutkrebs, hervorgerufen durch Retroviren, sowie Gebärmutterhalskrebs, verursacht durch humanpathogene Papillomviren. Gerade auf dem letzten Feld waren in den letzten Jahren große Erfolge zu verzeichnen.

Spezifische Typen von humanpathogenen Papillomviren (HPV-Typen) sind die Ursache des Gebärmutterhalskrebses, des Anal- und Perianalkrebses sowie eines deutlichen Anteils von Vagina-, Vulva- und Peniskarzinomen. Darüber hinaus sind diese Viren für Krebserkrankungen im Mundhöhlenbereich verantwortlich. Derzeit stehen zwei Impfstoffe gegen die genannten HPV-Typen zur Verfügung. Da der Gebärmutterhalskrebs weltweit die zweithäufigste Krebserkrankung bei Frauen darstellt und die Vorstufen dieser Krebsform auch in westlichen Ländern eine bedeutsame Rolle für die gynäkologische Intervention darstellen, sind entsprechende Impfeempfehlungen von großer Bedeutung. Diese Impfung ist ausschließlich präventiv, bei bereits vorliegenden Infektionen ist der Erfolg fraglich. Da vorgeschlagen wird, eine spezifische Altersgruppe (junge Mädchen im Alter von 12 bis 17 Jahren) zu impfen, wird es von großer Bedeutung sein, diese Zielgruppen zu erreichen, und

darüber hinaus Frauen, die bis jetzt noch nicht sexuell aktiv waren, eine solche Impfung nahezu legen. Die bisherigen Ergebnisse zeigen, dass die Impferfolge außerordentlich hoch sind.

Deshalb empfiehlt die Leopoldina:

- Die Forschungsanstrengungen zu intensivieren, um effektive Impfstoffe gegen krebsauslösende Mikroben zu entwickeln;
- die konsequente Einführung derartiger Impfungen nachdrücklich zu betreiben, wenn effiziente Impfstoffe zur Verfügung stehen, wie dies bei den neuen Impfstoffen gegen Papillomviren der Fall ist.

4. Aktueller Forschungs- und Entwicklungsbedarf

4.1 Neue Methoden der Genomforschung

Beginnend in den 1980er Jahren, doch insbesondere im letzten Jahrzehnt wurden die Genome zahlreicher Viren, Bakterien, Pilze, Protozoen und ihrer Wirte durch DNA-Sequenzanalyse aufgeklärt. Darüber hinaus erlaubt die massenspektrometrische und kristallographische Analytik die Aufklärung einer ständig wachsenden Zahl von Proteinstrukturen. Diese Untersuchungen liefern nicht nur wichtige Informationen über die Struktur und Funktion einzelner Genprodukte im Lebenszyklus der Erreger, sondern sie ermöglichen auch die Identifikation struktureller Merkmale (Antigene), die für die Impfstoffherstellung wichtig sind. Darüber hinaus erlauben die neuen Methoden der Genom- und Proteomforschung die Analyse von Lebensprozessen, bezogen auf den gesamten infizierenden Organismus. Die Chip-Technologie stellt zudem Plattformen zur Verfügung, um eine große Anzahl von Genen und Genprodukten *en bloc* zu analysieren und im Hinblick auf ihre Aktivität und eine mögliche protektive Wirkung zu studieren. Besondere Bedeutung hat dabei die neu sich entwickelnde Disziplin der Wirtsgenomforschung. Darüber hinaus ist zu berücksichtigen, dass für die entstehenden großen Datenmengen neue bioinformatische Werkzeuge benötigt werden, um die Daten im Sinne eines systembiologischen Ansatzes auszuwerten.

Die Leopoldina sieht folgenden Handlungsbedarf:

- Die Methoden aus dem Bereich der Genom- und Proteomforschung weiter zu entwickeln und für eine moderne Impfstoffforschung nutzbar zu machen;
- die Wirtsgenomforschung und die Bioinformatik im Bereich der Impfstoffforschung besonders zu fördern.

4.2 Mikrobielle Pathogenitätsmechanismen

Die rationale Entwicklung neuer Impfstoffe setzt eine genaue Kenntnis der Pathogenitätseigenschaften des Erregers voraus, gegen den ein Impfstoff gerichtet sein soll. Die vergangenen Jah-

re haben erhebliche Fortschritte im Verständnis der genetischen Grundlagen pathogener Bakterien gebracht. Dagegen ist unsere Kenntnis über die biochemische und regulatorische Vernetzung der Virulenzeigenschaften mit dem Stoffwechsel der pathogenen Mikroorganismen selbst und mit dem des infizierten Wirts noch sehr begrenzt. Die Erforschung dieses *In-vivo*-Virulenzverhaltens, das im Wesentlichen nur durch eingehende systembiologische Untersuchungen der Infektionsabläufe in geeigneten Tiermodellen aufgeklärt werden kann, ist für das Verständnis der Immunabwehr gegen pathogene Mikroorganismen und damit für die gezielte Impfstoffentwicklung von entscheidender Bedeutung. Auch bei Virusinfektionen wird die Pathogenese nur durch ein genaues Verständnis der Wechselwirkungen zwischen den einzelnen Viruskomponenten und ihren zellulären bzw. molekularen Partnern verständlich. Im Einzelnen ist der Forschungsbedarf bereits in den Empfehlungen des Präsidiums der Deutschen Akademie der Naturforscher Leopoldina zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten aus dem Jahr 2005 aufgezeigt:

- Aufklärung der Pathogenitätsmechanismen von human- und tierpathogenen Bakterien, Protozoen, Pilzen und Würmern, die auf Grund ihres hohen pathogenen Potentials sowie der Resistenz gegen herkömmliche antimikrobielle Agenzien besondere Gesundheitsprobleme darstellen. Dies gilt insbesondere für Mikroorganismen, die nosokomiale Infektionen, akute Atemwegsinfektionen, Meningitiden, Darm- und Lebensmittelinfektionen sowie Tropenerkrankungen hervorrufen.
- Aufklärung der Pathogenitätsmechanismen von human- und tierpathogenen Viren und Prionen, insbesondere von Erregern akuter respiratorischer und gastrointestinaler Infektionen, Hepatitis, AIDS, transfusions- und transplantationsbedingter Infektionen, neuer oder periodisch auftretender Zoonosen, epidemisch auftretender Tierseuchen (*transboundary diseases*) sowie Enzephalopathien und Erforschung der Epidemiologie dieser Krankheiten.
- Vertiefung der Kenntnisse über die Ökologie, Evolution, genetische und antigene Verände-

rungen dieser Erreger sowie über genetisch bedingte Empfänglichkeiten des Wirts als Voraussetzungen für erfolgreiche Bekämpfungsmaßnahmen.

- Aufklärung der molekularen und zellulären Mechanismen, die Pathogenität und Wirtsspezifität determinieren.
- Die Durchführung dieser Untersuchungen zur Neu- und Weiterentwicklung von Methoden zum Nachweis der Erreger, ihrer Verbreitung und ihrer Wechselwirkung mit dem Wirt.

4.3 Protektionsmechanismen des Wirtes

Die bislang erfolgreichen Impfstoffe entfalten ihren Schutzeffekt primär durch Antikörper, die von B-Lymphozyten gebildet werden (humorale Immunantwort). Viele Erreger entziehen sich der Erkennung durch Antikörper, indem sie sich in Wirtszellen einnisten. Die Bekämpfung dieser intrazellulären Erreger ist die Aufgabe einer zweiten Lymphozytenpopulation – der T-Lymphozyten (zelluläre Immunantwort). Antikörper und T-Lymphozyten erkennen Erregerbausteine, die als Antigene bezeichnet werden.

Neuere Erkenntnisse der Immunologie haben eine weitere Aufgliederung der T-Zellen ermöglicht. Helfer-T-Zellen sind für die Abwehr intrazellulärer Bakterien und Protozoen zuständig, während Killer-T-Zellen in erster Linie für die Abwehr von Virusinfektionen verantwortlich sind. Die Helfer-T-Zellpopulation lässt sich weiter in Th1- und Th2-Zellen untergliedern. Während Th1-Zellen in erster Linie für die Abwehr von Infektionen mit Bakterien, Pilzen und Protozoen verantwortlich sind, aktivieren Th2-Zellen die Abwehr von Wurminfektionen.

In letzter Zeit wurden auch Erkenntnisse gewonnen, wie sich das angeborene Immunsystem über den eindringenden Erreger informiert und dann das erworbene Immunsystem instruiert. Zellen des angeborenen Immunsystems tragen auf ihrer Oberfläche Rezeptoren, die erregertypische Struktur motive erkennen. Dies ermöglicht es, eine „passende“ erworbene Immunantwort zu mobilisieren. Die Aufklärung dieser komplexen Zusammenhänge bildet die Grundlage für die rationale Impfstoffentwicklung.

Im Einzelnen wird zukünftiger Forschungsbedarf besonders in folgenden Feldern gesehen:

- Aufklärung der Wirkungsweise des immunologischen Gedächtnisses, das für den lang anhaltenden Schutz gegen Krankheitserreger verantwortlich ist.
- Darstellung des Zusammenspiels der unterschiedlichen miteinander vernetzten T-Zell-Populationen, die den Schutz gegen Krankheitserreger vermitteln.
- Identifizierung der immunregulatorischen Mechanismen, die eine Immunantwort beenden, unter Umständen aber einen effizienten Impfschutz unterbinden.
- Charakterisierung der Strukturen und Rezeptoren, die dem angeborenen Immunsystem die Erregererkennung ermöglichen sowie der Signale, über die das angeborene Immunsystem das erworbene Immunsystem über den Infektionstyp instruiert.
- Aufklärung der molekularen und zellulären Effektor-Mechanismen, die Schutz und Schaden determinieren.

4.4 Neue Vakzinierungsstrategien

Häufig müssen verschiedene Immunmechanismen in einem fein abgestimmten Verhältnis zusammenwirken, um optimalen Schutz und möglichst wenig Schaden zu erzeugen. Genauso wichtig wie ein besseres Verständnis der Mediatoren ist die Aufklärung der Signalwege, welche den geeigneten Schutzmechanismus induzieren. Aufbauend auf diesen Erkenntnissen können Entscheidungen getroffen werden, welcher Impfstofftyp (attenuierter Lebendimpfstoff, rekombinantes Trägersystem, nackte DNA, Protein/Adjuvans-Formulierung etc.) für die Bekämpfung einer bestimmten Infektionskrankheit am besten geeignet ist und anschließend geeignete Kandidaten „maßgeschneidert“ konstruiert werden.

Viele konventionelle Impfstoffe, die in der Mehrzahl auf der Immunisierung mit abgetöteten pathogenen Mikroorganismen oder immunogenen Bestandteilen beruhen, induzieren vor allem humorale und meist nur schwache T-Zellantworten. Eine wesentliche Verstärkung der gegen viele Viren und intrazelluläre Bakterien notwendigen

T-Zellantwort lässt sich durch den Einsatz neuer Adjuvanzen, vor allem aber mit Hilfe vermehrungsfähiger Mikroorganismen mit abgeschwächter Virulenz erzielen, wie sie in der Human- und Tiermedizin bereits erfolgreich eingesetzt werden. Diese abgeschwächten (attenuierten) Impfstämme lassen sich auch als Träger verwenden, um mit Hilfe gentechnologischer Verfahren Gene anderer Erreger einzubauen, die für schützende Antigene kodieren. Auf dieser Basis wurden in den vergangenen Jahren eine Reihe vielversprechender neuer Impfstrategien ausgearbeitet, deren Weiterentwicklung hin zu anwendungsfähigen Impfstoffen sowohl in der Human- als auch in der Tiermedizin weiter verfolgt werden sollte. Dabei sollte die Forschung vor allem auf die Entwicklung von Impfstoffen gegen weltweit verbreitete Infektionskrankheiten wie Hepatitis C, AIDS, Malaria, Tuberkulose und Grippe-Pandemie fokussiert werden, gegen die mit konventionellen Strategien keine effizienten Impfstoffe hergestellt werden können.

Im Einzelnen wird zukünftiger Forschungs- und Entwicklungsbedarf besonders in folgenden Feldern gesehen:

- Entwicklung moderner Adjuvanzen, die in Kombination mit Totimpfstoffen (nicht vermehrungsfähigen Erregern) oder Spaltvakzinen zu effizienten zellulären Immunantworten führen (z. B. Hitzeschockproteine, CpG-Oligonukleotide, Liposomen, Bakterien, „ghosts“). Etablierung neuer Adjuvanzen für die orale und parenterale Anwendung;
- Entwicklung verbesserter DNA-Impfstoffe;
- Verbesserung und Neuentwicklung viraler und bakterieller Trägerorganismen;
- Einsatz von Trägerorganismen zur optimalen Darbietung schützender heterologer Antigene;
- „Targeting“ auf Antigen-präsentierende Zellen und definierte Antigen-Prozessierungswege;
- Entwicklung von bioinformatischen Algorithmen zur Voraussage möglicher neuer Antigene („Reverse Vaccinology“);
- Integration von Methoden der synthetischen Biologie in die Vakzineforschung (insbesondere Design und Synthese von DNA-Bereichen, die für Antigene kodieren);
- Integration der Strukturbiologie in die Vakzineforschung (insbesondere zur Bestimmung versteckter Epitope mit protektiver Wirkung);

- Etablierung neuer Impfschemata, die für jedes Alter dem Erkrankungsrisiko entsprechend unterschiedliche Impfstoffe kombinieren;
- Entwicklung von Postexpositions- und therapeutischen Impfstoffen, die bereits infizierten Personen bzw. bereits Erkrankten verabreicht werden können.

4.5 Weiterentwicklung von Biomarkern und geeigneten Tiermodellen

Biomarker sind leicht messbare, typischerweise aus dem Blut gewonnene körpereigene Moleküle oder Erregerbausteine, die Voraussagen über das Risiko einer Erkrankung oder die Effizienz eines Impfstoffs erlauben. Oft wird eine Vielzahl von unterschiedlichen Biomarkern (z. B. mRNA, Proteine und kleine Moleküle) gemessen, was dann als Biosignatur bezeichnet wird. In der Zukunft werden Biomarker besonders zum schnellen und sicheren Nachweis einer Primärinfektion oder für Krankheiten, die sehr spät nach der Infektion nur in einem Bruchteil der Infizierten ausbrechen, von Bedeutung sein.

Obwohl für die Entwicklung und Testung neuer Impfstoffe Tiermodelle von entscheidender Bedeutung sind, spiegelt das Tiermodell selten sämtliche Aspekte der Erkrankung im natürlichen Wirt wider. Für die Humanmedizin ergibt sich das Problem der Verfügbarkeit von nichthumanen Primaten, was weiterhin sowohl aus ethischen als auch finanziellen Gründen eingeschränkt ist. Für einige Infektionskrankheiten existiert kein Tiermodell. In diesen Fällen müssen unter Einsatz moderner Methoden, so z. B. durch genetische Eingriffe, „humanisierte“ Tiermodelle entwickelt werden, in denen die wichtigsten Moleküle und Zellen des humanen Immunsystems oder der Zielorgane gebildet werden.

Deshalb regt die Leopoldina an:

- Die Forschung zu Biomarkern zu intensivieren, um Infektionen schnell und sicher nachweisen zu können;
- neue Tiermodelle bzw. Ersatzmethoden zu etablieren, um die Wirkung von potentiellen Impfstoffen im Detail studieren zu können.

4.6 Verbesserung der epidemiologischen Forschung zur Entwicklung von Strategien gegen Pandemien

Zur Sicherung eines möglichst großen Vorlaufs für die Produktion eines pandemischen Impfstoffs ist die frühzeitige Erkennung und Bestätigung menschlicher Erkrankungen durch einen neuen Erreger mit pandemischem Potenzial (z. B. ein neues Influenzavirus) nötig. Voraussetzung hierfür ist die weltweite Etablierung von epidemiologischen Überwachungssystemen und deren Vernetzung durch die Weltgesundheitsorganisation. Da sich nicht vorhersagen lässt, welche antigenen Eigenschaften der Erreger einer neuen Pandemie haben wird, lässt sich im Voraus kein passgenauer Impfstoff produzieren. Dennoch gibt es bereits heute wissenschaftliche Erkenntnisse und Ansätze, die zu einem verbesserten Impfschutz im Pandemiefall führen können. Dazu zählen bei Influenza eine deutliche Beschleunigung in der Herstellung des herkömmlichen Impfstoffs, eine bessere Wirksamkeit bei niedrigeren Impfdosen sowie die Entwicklung von sogenannten universalen Vakzinen, die Subtyp-übergreifend gegen sämtliche Erregervarianten wirksam sind.

Deshalb regt die Leopoldina an:

- Die Voraussetzung für ein globales epidemiologisches Überwachungssystem, u. a. durch Vernetzung mit der Weltgesundheitsorganisation voranzutreiben.
- Die Entwicklung von Impfstoffen gegen Pandemie-Stämme (beispielsweise gegen neue Influenza-Viren) zu verstärken.

4.7 Förderung der klinischen Infektiologie

Um neue Impfstrategien in patientenorientierten Studien erproben zu können, ist es dringend notwendig, die klinische Infektiologie weiter zu entwickeln. Dieses Desiderat spielt eine Rolle besonders vor dem Hintergrund der Tatsache, dass die Zahl importierter Infektionen zunimmt, bei denen es sich auch um Tropeninfektionen handelt, gegen die kein oder kein ausreichender Impfschutz existiert. In diesem Zusammenhang ist es notwendig, klinische Bereiche aufzubauen, in denen Patienten versorgt werden können, die mit hochpathogenen Erregern wie Ebola- oder

Lassa-Viren infiziert sind. Diese klinischen Zentren müssen Zugang zu Sicherheitslaboratorien der Risikoklassen BSL 3 und BSL 4 haben. Hierbei sollten auch Kooperationen mit Institutionen aus Entwicklungsländern angestrebt werden, um die Epidemiologie dieser Infektionskrankheiten zu studieren und Impfstrategien zu etablieren oder zu verbessern.

Deshalb empfiehlt die Leopoldina:

- Den Aufbau von Netzwerken aus klinisch arbeitenden Infektiologen und Grundlagenforschern, um die klinische Infektiologie weiterzuentwickeln.
- Den weiteren Aufbau einer geeigneten Infrastruktur zur Behandlung von Infektionskrankheiten, auch hervorgerufen durch hochpathogene Erreger.
- Die Etablierung von Netzwerken mit Institutionen aus Entwicklungsländern, um dort grassierende Erkrankungen intensiv studieren und bekämpfen zu können.

4.8 Verbesserung der Aus- und Weiterbildung

Fragen der Infektionsprophylaxe und der Impfstoffentwicklung kommen bisher bei der Ausbildung von Biologen und Medizinern an den Universitäten zu kurz. Es ist notwendig, spezifische Ausbildungsprogramme zu entwickeln, in denen auf diese Fragen eingegangen wird. Auch bei der Aus- und Weiterbildung von Fachärzten sollte verstärkt das Problem der Schutzimpfungen und ihrer medizinischen, aber auch gesellschaftlichen Bedeutung herausgearbeitet werden.

Deshalb regt die Leopoldina an:

- Die Etablierung und Weiterentwicklung von spezifischen Curricula für die Ausbildung von Medizinern und Naturwissenschaftlern an Universitäten im Bereich der Impfstoffforschung und -entwicklung voranzutreiben.
- Spezifische Ausbildungsprogramme für klinisch arbeitende Infektiologen im Hinblick auf das Problem der Schutzimpfungen zu entwickeln.

Opportunities and Challenges of Vaccination

Recommendations of the Presidium of the
German Academy of Sciences Leopoldina

1. Summary of Recommendations

Infectious diseases are still of primary relevance to the public health of all countries. About 30 % of deaths globally are caused by infection. Vaccines are the most cost-effective tool of infection medicine and have made an essential contribution to containing infectious diseases. However, vaccines against a large number of infectious diseases are still not available. Furthermore, vaccines in general use in the industrialized nations are still not available to many developing countries for cost reasons. Vaccines are of great benefit to society but of little financial interest to many in the pharmaceutical industry. Despite the success story of vaccination, decreasing acceptance of vaccines and even opposition to vaccination are on the increase in the industrialized countries. In view of this situation, the Leopoldina summarizes the need for action for the development and application of active immunization as follows:

1. It is recommended to establish a "National Vaccination Plan". The plan should contain defined immunization targets and concrete requirements for the provision of vaccines including their funding, and for education of the general public.
2. Efforts in the areas of epidemiology, the surveillance of infectious diseases and the discovery, evaluation and prevention of adverse effects of vaccines (pharmacovigilance) should be reinforced.
3. In addition to national factors, international aspects of vaccine development and distribution should be considered and strategies developed to facilitate the availability of vaccines in developing countries. Cooperation with other countries, government and non-governmental organizations as well as with foundations should be encouraged in this respect. The traditional promotional programs should be complemented by other approaches, e.g., systematic vaccine purchases.
4. Partnerships between state financed research institutes and industry should be strengthened and a close network of fundamental research, development and production established. Particular attention should focus on the problems of delivery shortfalls and manufacturer liability issues.
5. Infectious diseases which are considered to have been eradicated remain an important issue. A sufficient stock of vaccines and the know-how to control these infectious diseases should be maintained.
6. Interdisciplinary networks of research groups in veterinary and human medicine can form the basis for future vaccine research and development in human and veterinary medicine. One focus of the activities should be the early identification and control of zoonoses, i.e., infections transferred from animals to humans.
7. Up to one third of all cancer diseases are caused by microbial agents; so the development of vaccines to combat cancer should be encouraged.
8. The modern methods of genome and proteome research provide new opportunities for studying pathogenic processes in the organism as a whole. These methods should be increasingly applied to vaccine research.
9. Fundamental research in immunology, infection biology and vaccinology at universities and other research institutions should be intensified. The establishment of suitable animal models and the development of biomarkers also requires more effort.
10. Work on the early identification and control of pandemics should be promoted at an international level.
11. Particular attention should be devoted to supporting clinical academic expertise in this area. A suitable infrastructure (including biosafety) is also needed to develop efficient treatment.
12. The training and further education of medical and natural scientists in clinical infectious disease and vaccine research and development should be priority areas.

2. Starting Situation

Infectious diseases are still a global health problem. This was demonstrated clearly by the cases of SARS and the problems relating to avian influenza in recent years. On a global scale, infectious agents are responsible for the death of 15–17 million people and therefore account for one third to one fourth of the total of 57 million deaths due to disease every year. Almost six million avoidable deaths every year are caused by the three most threatening infections AIDS (*Acquired Immuno-deficiency Syndrome*), tuberculosis and malaria. About four million people die of diseases of the respiratory tract and almost two million of intestinal infection. The impact of infectious diseases on the quality of life and workforce capacity is even more dramatic: 40 % of chronic disease and disability are due to infectious diseases.¹

Vaccinations are among the most efficient and most cost-effective tools to avoid infectious disease. As they not only protect the individual but also maintain the whole population in a good state of health, successful vaccinations are of national economic relevance and a decisive contributor to economic prosperity. Smallpox has been eradicated from the globe. Cases of poliomyelitis occur in only a few countries of the world, and even

there the incidence is limited to a few thousand cases per year. Until shortly before World War II, about 10,000 children died of measles, pertussis or diphtheria in Germany every year; vaccines have mostly brought these diseases under control. Over five million lives are saved by available vaccines throughout the world every year.² Basic vaccines that cost only a few euros can save the life of a child in a developing country.

What has been achieved so far is no reason for complacency because dangerous causal agents change and new infectious diseases emerge. Therefore, the activities to tackle known causative organisms, identify hitherto unknown agents as early as possible and protect from newly emerging infectious diseases must continue.

The *ad-hoc* commission of the Leopoldina studied the current situation of infectious diseases and their prevention by immunization. The problem areas and options for action discussed below together with the current research and development needs provide the background for the recommendations addressed to scientists, political decision makers and the interested general public.

1 The World Health Report 2006: http://www.who.int/whr/2006/whr06_en.pdf (2006); MORENS, D. M., FOLKERS, G. K., and FAUCI, A. S.: The challenge of emerging and re-emerging infectious diseases. *Nature* 430/6996, 242–249 (2004).

2 http://www.who.int/immunization_monitoring/burden/estimates_burden/en/index.html.

3. Areas of Social Problems and Options for Science to Inform Policy

3.1 Decreasing Mass Vaccinations, Lack of Vaccination Programs, Poor Level of Information

Anyone missing a vaccination against a disease communicated from one human being to another, if infected, is a source of danger to any non-immunized individual who cannot be vaccinated for biological or medical reasons. Therefore, every effort should be made to improve the level of protection by vaccination of populations. It is the duty of the policy makers to create the required conditions by defining national vaccination targets and developing suitable structures in the health system.

Many infectious diseases, such as smallpox, diphtheria or poliomyelitis, have been contained by vaccination to a degree that people are no longer aware of them as presenting a real danger. Because the risks of infectious diseases are often underestimated, many people are now disproportionately afraid of possible adverse effects of vaccinations. Even though, in Germany, the number of active immunization opponents is less than 3 % of the population and the number of people who are critical or skeptical of vaccinations remains comparatively low at about 10 %, this situation has led to insufficient mass vaccination rates.³ The rate of immunization against diseases that can be controlled by vaccination is lower in Germany than in many other countries.

Many countries have set up national immunization programs to discuss and decide vaccination issues. To improve the vaccination situation in Germany, a national consensus on the impor-

tance and the necessity of immunization should be sought among all those in the national health system. Experts should provide evidence to decision-makers to explain how many cases of disease and death can be prevented by recommended immunization. The public as well as politicians should also be made aware of the cost-effectiveness of a vaccination and the burden of disease that can be reduced by the recommended immunizations. A plan for a comprehensive national immunization program on a firm scientific foundation should contain detailed information of the public benefit, the cost of immunization and a systematic strategy to be used to avoid vaccine supply difficulties. This coherent plan can only be developed if the present activities are better integrated.

It is the duty of the government to educate the public to understand that vaccination protects not only the individual but the population and that everybody has to share the responsibility for achieving this protection. The required education of the general public comprises information on the dangers of infectious diseases and the risks and adverse effects of vaccinations. The general awareness of the purpose and necessity of vaccinations and the initiative for voluntary participation in vaccination campaigns should be raised by systematic education campaigns. Groups of the population exposed to a particular hazard should be addressed directly.

The challenge of individual consultation is far beyond what the institutions of the public health system are in a position to do. Therefore, it is necessary to use modern communication channels such as the internet, as is already practiced by the Paul Ehrlich Institute, the Robert Koch Institute, the Friedrich Loeffler Institute and other institutions.

The Leopoldina recommends the establishment of a "National Immunization Program" with emphasis on the following:

- Definition of specific immunization targets;
- Comprehensive planning of all aspects of an immunization program;

3 <http://www.rki.de>; REITER, S.: Ausgewählte Daten zum Impf- und Immunstatus in Deutschland. Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz 47/12, 1144–1150 (2004); MILLS, E., JADAD, A. R., ROSS, C., and WILSON, K.: Systematic review of qualitative studies exploring parental beliefs and attitudes toward childhood vaccination identifies common barriers to vaccination. *J. Clin. Epidemiol.* 58/11, 1081–1088 (2005); CASIDAY, R., CRESSWELL, T., WILSON, D., and PANTERBRICK, C.: A survey of UK parental attitudes to the MMR vaccine and trust in medical authority. *Vaccine* 24/2, 177–184 (2006).

- Definition of concrete tasks, from the procurement of the vaccine to financing and assessment of performance;
- Verification of success based on the near real-time recording of the immunization rate and the incidence of infections (despite the immunization plan);
- Extensive education of the general public concerning the importance of immunization.

3.2 Global Occurrence of Infectious Diseases and Epidemiological Surveillance

Pandemics, such as the most recent severe acute respiratory syndrome (SARS) or avian influenza, have again demonstrated the global dimension of infectious diseases. Therefore, to improve protection against such diseases, global epidemiological surveillance systems and their networking by international organizations, particularly the World Health Organization, are needed. These activities not only act as early warning system of epidemics, they also help the early identification of the possible consequences of immunization.

Despite intensive research, clinical experience is limited at the time a vaccine is registered and very rare adverse effects and long-term effects can only usually be detected after the registration. One of the most powerful tools for the early identification of new risks of a vaccine after registration is the surveillance system generally referred to as pharmacovigilance. The World Health Organization defines pharmacovigilance as “activities relating to the detection, assessment, understanding and prevention of adverse effects or of other drug related problems”.⁴ Vaccinations always involve large groups of people and therefore the reliable registration of possible adverse effects is very important. The global working and efficient surveillance of the safety of vaccines after registration is essential.

The surveillance of infectious diseases is also a necessary aspect of any immunization activity. If a new vaccine is introduced, all diseases and the vaccinations carried out should be recorded to assess efficacy and also to detect non-specific

positive effects of the immunization. For this, resources unrelated to industry finance are needed in order to carry out independent epidemiological studies.

Therefore, need for action is seen in the following areas:

- Extension of a sustained surveillance system after registration of a vaccine, if necessary on an international scale (pharmacovigilance);
- Measures for surveillance of infectious diseases as a follow-up to vaccination;
- Work to detect, assess and prevent adverse effects of vaccines.

3.3 Vaccines for Developing Countries

Infectious diseases are the greatest health risk for developing countries. Over 80 % of all deaths caused by infectious disease occur in developing countries. The most serious killers are the pandemics AIDS, tuberculosis and malaria. Many developing countries have only a few euros to spend per citizen on health care every year so that immunization programs cannot be financed by these countries alone. Moreover, increasing migration makes infectious diseases ever more difficult to confine. Global warming is also a contributing factor to the advance of tropical diseases (most of all, vector-borne diseases) in regions not previously affected. This makes such diseases a direct threat also to the industrialized nations. The UN Millennium Project therefore emphasizes that the control of HIV/AIDS, malaria, tuberculosis and other infectious diseases in developing countries is a decisive step in the fight against poverty. A major contribution is the provision of vaccines at low prices. Already today, the lives of over five million children, most of them infants, could be saved with the available vaccines. International NGOs, such as the *Global Alliance for Vaccination and Immunization* (GAVI), should be replicated on the national level.

Another important aspect, in connection with the development of new vaccines, is the guarantee that doses of these vaccines will be used by developing countries. Different partners can contribute to reducing the costs involved, e.g., industry by waiving high profit from the distri-

⁴ http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_EDM_2004.8.pdf.

bution of vaccines in developing countries, GOs and NGOs as well as foundations by sharing part of the costs. These supporting measures can be complemented by other factors, such as a 2-price system for vaccines for developing and industrialized countries, systematic tax reduction schemes to encourage the development of vaccines and the cancellation of debt for buying vaccines by developing countries.

The following recommendations are made:

- Sufficient vaccines should be provided for developing countries at affordable prices. For this purpose, alliances between GOs, firms and NGOs should be formed.
- Different institutions (industry, GOs, NGOs) should guarantee that vaccines will be bought for developing countries.

3.4 Risks of Market Dependence Require the Provision of Government Funds

Vaccines, although of high social value, are often of little attraction to private investors. Industry estimates that the development costs of a new vaccine amount to 250–600 million euro. Despite the urgent medical demand, the financial potential of the global market for vaccines is comparatively modest at about ten billion euro. This is about as much as the market for statin drugs, a single group of drugs to control arteriosclerosis.

One of the reasons why the costs of development of a new vaccine are very high is that vaccines are used as prevention, and therefore the clinical phase III studies to establish the efficacy of immunization need large groups of subjects. The costs of preclinical research for new vaccines are also very high because the protecting immune mechanisms need to be extensively explored.

The identification and improvement of new vaccine concepts and the translation into industrial methods of production require dialogue between academic research and the development departments of the vaccine producers. It is important to ensure that laboratory projects outlive the experimental stage and that academic research develops an understanding of industrial production processes and management strategies. New

initiatives, such as the “Vaccine Project Management” (VPM project), can close the gap between academic research and product development.

Another problem for the producers is their liability for real or suspected damage due to vaccination. Many producers dread the risk of often gigantic financial claims which they might have to face. As a result of these obstacles, only few firms are really committed to vaccine research and production. If a vaccine is made by a single producer then any delivery difficulties create a serious risk to the general public. Therefore, the development and production of vaccines should not be left merely to the laws of the free market but require supportive measures by the government. These include secure sales markets, i.e., guaranteed sale of a certain number of vaccination doses at a fixed price, tax deduction on the development of vaccines, improvement of the legal situation and assumption of public liability in case of damage due to vaccination. Finally, a different, more flexible, rating of efficacy and adverse effects of vaccines should be considered: Whereas a vaccine with little adverse effects and medium immunization efficiency might not be registered in a country with low prevalence for a certain disease (e.g., tuberculosis in the U. S. A. and many EU countries), the risk/benefit considerations may be different for countries of high prevalence (e.g., in southern Africa and Southeast Asia).

Therefore, the Leopoldina recommends:

- Initiation of projects to advance the translation of academic research into vaccine development;
- Development of concepts to address problems of vaccine production, notably the issue of insufficient availability and subsidies;
- Focusing on the issue of vaccine adverse effects and liability.

3.5 Risks after Eradication of Causal Agents

Even after an infectious agent has been eradicated, new challenges emerge for the continuation of immunization and surveillance measures. Non-immunized populations would be exposed to very severe danger should the agent considered to have been eradicated reappear. Suitable

action to control such a situation must be taken in Germany.

The accidental release of causal agents from available collections is a possible scenario, as is a bioterrorist attack. For example, if smallpox recurred, probably up to 75 % of the population would be at risk of the disease. Therefore, some countries considered the reintroduction of immunization against smallpox for certain groups of people in recent years and started building stocks of the vaccine sufficient to immunize the whole population in case of need. However, these vaccines can have a significant risk potential because they are made by methods developed decades ago. Therefore, the development of smallpox vaccines with less adverse effects is an urgent necessity. Similarly, the disappearance of poliomyelitis will not be the end of the chapter on that disease. The appropriate live and killed vaccines and the required methods of production and control will have to be maintained for a long time to come. This means, for every country and the community of nations, that maintenance of a stock of vaccine, control measures and emergency plans are required after eradication of dangerous causal agents.

For this reason, the following is suggested:

- To take care that required vaccines are available, including vaccines for infectious diseases which are considered to have been eradicated;
- To intensify training of suitable personnel to be able to take quick and effective action in the eventuality of recurrence of previously-eradicated infection.

3.6 Global Risks from Animal Epidemics

The emphasis for vaccines in human medicine is on avoiding disease. The purpose of the control of animal epidemics, in addition to maintaining animal health and avoiding possible infection of humans by zoonotic agents, is also to ensure freedom of trade. Avoiding disease is only one target in this context. The gold standard, is the elimination, at least at the regional level, of the agent that causes the infection. Global success can also be obtained, for example, the almost complete eradication of the *Rinderpest* (cattle plague) dis-

ease. Nonetheless, new problems will keep arising, such as the advance of avian influenza.

Two new approaches have proved helpful in veterinary medicine: the use of genetically engineered live vaccines and the *marker* or *DIVA* principle. DIVA stands for "differentiation of infected from vaccinated animals". This principle, which combines the advantages of immunization, i.e., the minimization of disease and infection pressure, with the possibility of the simple identification and elimination of animals infected with the agent, has revolutionized the control of animal epidemics.

However, there are several animal epidemics for which there is no or only a very limited possibility of immunization. Examples of such diseases are African swine fever and contagious bovine pleuropneumonia (CBPP) which are of outstanding importance primarily in Africa with regard to ensuring the availability of food for humans. Preferably, vaccines which control a whole group of causal agents of all major animal epidemics should be developed. Labeled vaccines and the appropriate differentiating diagnostic tests are of particular importance in this context. The possibility of identifying the causal agent directly with high sensitivity and specificity by molecular methods can, under certain conditions, result in the direct proof of the absence of the agent ("clearance test"). These achievements should make the precautionary killing of large stocks of non-infected animals unnecessary.

The globalization of trade, increasing mobility of man (air travel) and changes of climate and ecology contribute to the occurrence of animal epidemics in regions where they never before occurred. Therefore, it is necessary to control animal epidemics, including by the use of extensive immunization campaigns, in those countries affected earliest or most severely. This requires vaccines which can be produced without complex logistics, at low prices and are simple to administer in mass vaccinations. Here again, developments in genetic engineering (genetically engineered live vaccines; vector vaccines) provide an excellent approach. Other new immunization strategies (production of vaccines from plants, DNA vaccines) are being developed by veterinary research.

However, natural agent/host systems, which have been studied extensively in veterinary medicine and are available for experiment, have not sufficiently been studied for the development of new vaccines for humans. Thus, close cooperation between human and veterinary infection research in this area is absolutely necessary.

Therefore, the Leopoldina recommends:

- To accelerate the development of vaccines in veterinary research and to apply new strategies;
- To set up networks of veterinary and human medical research institutions to identify zoonoses early and utilize the competence of veterinary research for the establishment of efficient surveillance systems, including those for human medicine.

3.7 Immunization against Cancer Diseases

Up to one third of all cases of cancer disease are caused by microbial agents. Examples of such microbial tumor diseases are gastric cancer by *Helicobacter pylori*, blood cancer by retroviruses and cancer of the uterine cervix by papilloma viruses pathogenic for man. Major success for immunization has been achieved in the case of the last-named disease.

Specific types of papilloma viruses pathogenic for man (HPV types) are the cause of cancer of the uterine cervix, anal and perianal cancer and a substantial number of vaginal, vulval and penis cancers. In addition, these viruses are responsible for cancer diseases of the oral cavity. At present, two vaccines against the so called HPV types are available. As uterine cervical cancer is globally the second most frequent cancer disease among women and the preliminary stages of this form of cancer are a major cause for gynaecological intervention in the western countries, immunization recommendations are very important. This immunization is exclusively preventive; success is doubtful if a patient is already infected. The recommendation is to immunize a certain age group (young girls aged between 12 and 17); it will be of great importance to concentrate on this group and women without prior sexual activity to convince them to take part in the immunization. The results available so far show that the immunization success is very high.

Therefore, the Leopoldina recommends:

- To intensify the research efforts to develop efficient vaccines against microbes causing cancer;
- To promote immunization strategies if efficient vaccines are available, as in the case of new vaccines against papilloma viruses.

4. Current Research and Development Needs

4.1 New Methods of Genome Research

Starting in the 1980s, mainly however during the last decade, the genomes of numerous viruses, bacteria, fungi, protozoa and their hosts have been determined by DNA sequence analysis. In addition, mass spectrometric and crystallographic analysis characterizes a growing array of protein structures. These examinations, while supplying valuable information on the structure and function of individual gene products in the life cycle of the infectious agents, also enable the identification of structural features (antigens), which are of importance to the production of vaccines. Furthermore, the new methods of genome and proteome research enable analysis of the metabolism of the whole infected organism. Chip technology provides a platform to analyze a large number of genes and gene products simultaneously and study their activities and possible protective function. Of particular significance in this context is the newly emerging discipline of host genome research. It should also be recognized that new bioinformatics tools are needed to handle the large amounts of data to develop this system biological approach.

Therefore, the Leopoldina identifies need for the following actions:

- To improve the methods of genome and proteome research and make them usable for modern vaccine research;
- In particular, to promote host genome research in the area of vaccine research.

4.2 Microbial Mechanisms of Pathogenicity

The rational development of new vaccines requires detailed knowledge of the disease-causing characteristics of the causal agent against which the vaccine will be used. Substantial progress in the understanding of the genetic fundamentals of pathogenic bacteria has been made in the last few years. In contrast with this, our knowledge of the biochemical and regulatory networking of the virulence properties with the metabolism of the pathogenic microorganisms and that of the

infected host is still very limited. The understanding of this *in-vivo* virulence behavior, which can essentially only be discovered by extensive system biological studies of the processes of infection in suitable animal models, is of critical importance to the understanding of the immune response against pathogenic microorganisms and therefore to the systematic development of vaccines. Pathogenesis will only be understood if the interactions between the different virus components and their cellular and molecular partners are known. Research priorities have been defined in the recommendations of the Presidium of the German Academy of Sciences, Leopoldina to control infectious diseases, in 2005:

- To understand the pathogenicity mechanisms of those bacteria, protozoa, fungi and helminths pathogenic for man and animals, which are a particular health problem due to their high pathogenic potential and resistance to conventional antimicrobial agents. This applies, especially, to microorganisms causing nosocomial infections, acute infections of the respiratory tract, meningitis, intestinal and food infections as well as tropical diseases.
- To elucidate the pathogenic mechanisms of viruses and prions causing disease in man and animals, notably agents causing respiratory and gastrointestinal infection, hepatitis, AIDS, infections in connection with transfusions and transplantation, new or periodically appearing zoonoses, epidemic animal diseases (*transboundary diseases*) and encephalopathy. To clarify the epidemiology of these diseases.
- To advance knowledge of the ecology, evolution, genetic and antigenic modifications of these agents as well as genetic susceptibility of the host as preconditions of successful control activities.
- To elucidate the molecular and cellular mechanisms that determine pathogenicity and host specificity.
- To support the development and improvement of methods to detect the causal agents, their propagation and interaction with the host.

4.3 Protection Mechanisms of the Host

Most successful vaccines act primarily through antibodies formed by B lymphocytes (humoral immune response). Many agents elude identification by antibodies by embedding in the host cells. To control these intracellular agents is the duty of a second lymphocyte population – the T lymphocytes (cellular immune response).

Recent findings by immunologists allow the further differentiation of the T cells. Helper T cells combat intracellular bacteria and protozoans, killer T cells, on the other hand, repel virus infection. The helper T cell population can further be divided in Th1 and Th2 cells. Whereas Th1 cells ward off infections with bacteria, fungi and protozoans, Th2 cells activate the defense against helminth infection.

Most recently, information has become available on how the innate immune system informs itself about the intruding agent and then instructs the acquired immune system. Cells of the innate immune system have receptors on their surface which identify structural motifs typical of an agent. This makes possible the mobilization of an appropriate acquired immune response. The understanding of these complex connections is the basis of the rational development of vaccines.

Future research should concentrate on the following fields:

- To study the mode of action of the immunological memory which is responsible for the prolonged protection against disease-causing agents.
- To characterize the interaction of the different networked T cell populations which mediate the protection against disease agents.
- To identify the immune-regulating mechanisms which terminate an immune response or, in certain situations, prevent efficient immunization.
- To characterize the structures and receptors which enable the innate immune system to identify the pathogen and the signals by which the innate immune system instructs the acquired immune system on the infection type.
- To understand the molecular and cellular ef-

factor mechanisms which determine protection and damage.

4.4 New Vaccination Strategies

Frequently, different immune mechanisms must interact in a delicate balance in order to produce optimal protection and cause as little damage as possible. The understanding of the signal pathways which induce the suitable protection mechanism is as important as improved knowledge of the mediators. Building on this knowledge, decisions can be made as to which vaccine type (attenuated live vaccine, recombinant carrier system, naked DNA, protein/adjuvant formulation, etc.) is suited best to control a certain infectious disease and then a suitable candidate vaccine can be "tailor-made".

Many conventional vaccines, most of which are based on immunization with killed pathogenic microorganisms or immunogenic components, primarily induce humoral and mostly very weak T cell responses. The T cell response required against many viruses and bacteria can be boosted substantially by new adjuvants, but most of all by microorganisms with attenuated virulence capable of multiplication, such as are already used successfully in veterinary and human medicine. These attenuated stock strains can also be used as carriers in which genes of other agents that encode for protecting antigens can be integrated by genetic engineering. Several highly promising new immunization strategies have been devised on this basis in the last few years, and these should be improved to the level of applicable vaccines both in veterinary and human medicine. Research should focus mainly on the development of vaccines against global infectious diseases, such as hepatitis C, AIDS, malaria, tuberculosis and pandemic influenza, against which conventional strategies fail to produce efficient vaccines.

In summary, future research should concentrate on the following fields:

- To develop modern adjuvants which if combined with killed vaccines (agents not capable of propagation) or subunit vaccines yield efficient cellular immune responses (e.g., heat shock proteins, CpG oligonucleotides, lipo-

somes, “ghost” bacteria). New adjuvants must be established for both oral and parenteral application;

- To develop improved DNA vaccines;
- To improve and develop new viral and bacterial carrier organisms;
- To use carrier organisms for the optimum rendition of protecting heterologous antigens;
- To target antigen presenting cells and defined antigen processing pathways;
- To develop bioinformatics algorithms to predict possible new antigens (“reverse vaccinology”);
- To integrate methods of synthetic biology in vaccine research (especially design and synthesis of DNA sequences encoding for antigens);
- To integrate structural biology in vaccine research (in particular, to identify hidden epitopes with protective action);
- To establish new vaccination schedules which combine different vaccines for different age groups according to the risk of disease;
- To develop post-exposure and therapeutic vaccines which can be administered to infected or diseased persons.

4.5 Improvement of Biomarkers and Suitable Animal Models

Biomarkers are easy-to-measure, endogenous molecules or elements of causal agents, typically obtained from blood, which allow predictions of the risk of a disease or the efficacy or safety of a vaccine. Often, a pattern of different biomarkers (e.g., mRNA, proteins and small molecules) is measured, termed a biosignature. In future, biomarkers will be important for the fast and reliable detection of a primary infection or for diseases which break out a long time after infection and only in a fraction of the infected population.

Although animal models are critical to the development and testing of new vaccines, the animal model rarely reflects all aspects of the disease in the natural host. For human medicine development, there is the additional problem of the availability of non-human primates, whose sup-

plies will remain limited for ethical as well as financial reasons. There are no animal models for some infectious diseases. In some cases, modern methods, e.g. genetic intervention, must develop “humanized” animal models in which the most important molecules and cells of the human immune system, or the target organs are replicated in the model.

Therefore, the Leopoldina recommends:

- To intensify research on biomarkers in order to detect infection and vaccine response quickly and reliably;
- To establish new animal models to study the effect of potential vaccines in depth.

4.6 Improvement of Epidemiological Research for Developing Strategies against Pandemics

To create sufficient lead time for the production of a pandemic vaccine, the early detection and verification of human diseases by a new, potentially pandemic agent (e.g., a new influenza virus) is a necessity. A precondition for this is the global establishment of epidemiological surveillance systems and their networking by the World Health Organization. Because the antigenic properties of a new pandemic agent cannot be predicted, no specific vaccine can be produced in advance. Nonetheless, scientific approaches facilitate improved protection against pandemics by vaccination. For example, in the case of influenza, the conventional vaccine can now be produced much quicker, the effect of lower doses can be augmented, and so-called universal vaccines are developed to be effective against all versions of the agent, across all subtypes.

Therefore, the Leopoldina recommends:

- To continue developing a global epidemiological surveillance system by networking with the World Health Organization and other activities.
- To reinforce the development of vaccines against pandemic stock (for example, against new influenza viruses).

4.7 Advancement of Clinical Practice

In order to proceed with new immunization strategies in patient-oriented studies, it is urgent to make further progress in clinical academic disciplines associated with treatment of infection. This is especially important, in view of the increasing frequency of imported infections, among them tropical infections, against which there is no or only insufficient protection currently by vaccination. In this context it is necessary to build clinical areas in which patients infected by highly pathogenic agents, such as Ebola or Lassa viruses, can be treated. These clinical centers should have access to safety laboratories of risk classes BSL 3 and BSL 4. Cooperation with institutions in developing countries should be set up to study the epidemiologies of these infectious diseases and establish or improve immunization strategies.

Therefore, the Leopoldina recommends:

- To develop networks of experts in the clinical area and fundamental researchers to make new advances in clinical practice and vaccinology.
- To improve a suitable biosafety infrastructure for the treatment of infectious diseases, including diseases caused by highly pathogenic agents.
- To establish networks with institutions in developing countries to support the intensive study and control of prevalent diseases.

4.8 Improvement of Training

The issues for preventive immunization and the development of vaccines are mostly omitted in the syllabi of students of biology and medicine at universities. It is necessary to develop and introduce specific training programs which address these matters. The training and further professional education of medical specialists should also emphasize the problem of immunization and its medical and social aspects.

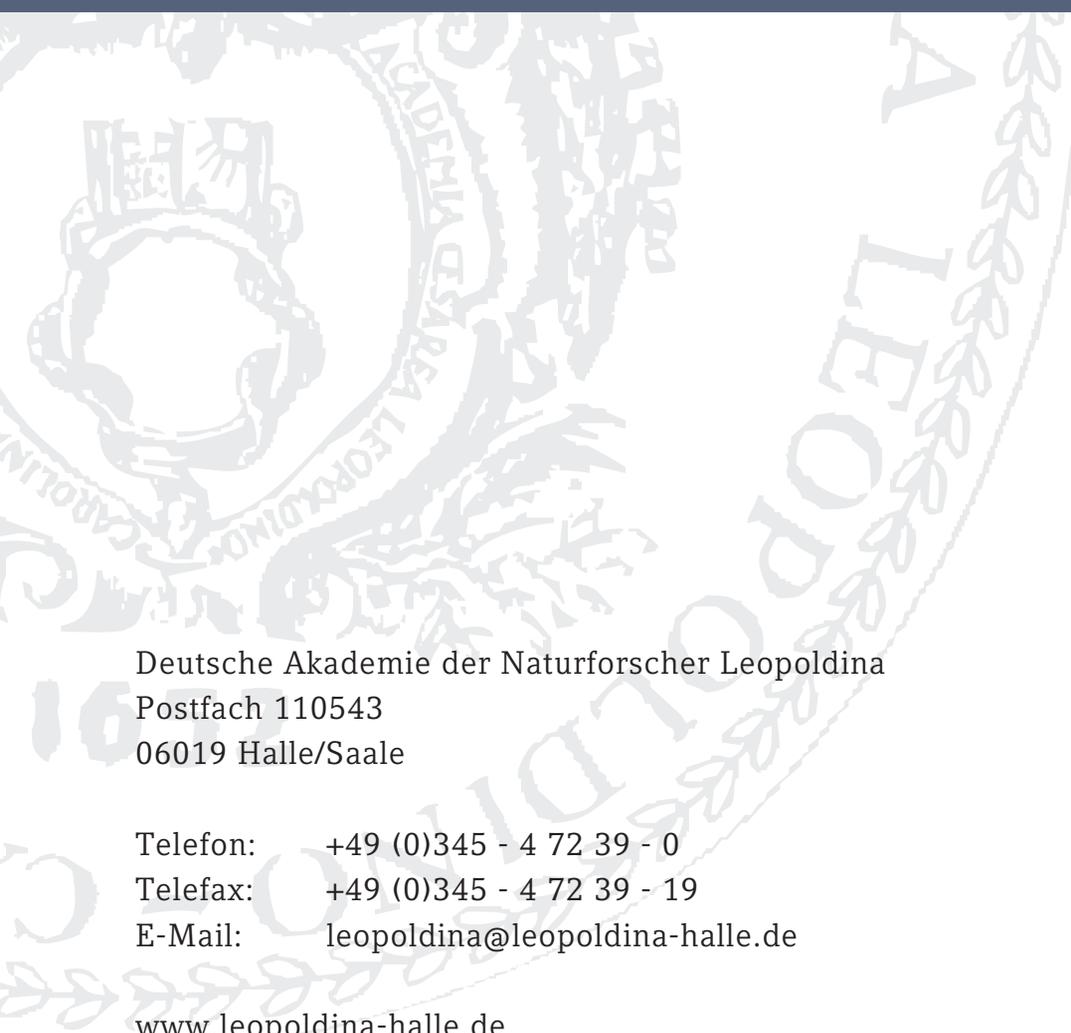
Therefore, the Leopoldina recommends:

- To establish and improve specific curricula for the training of medical and veterinary students and natural scientists at universities in the fields of vaccination research and development.
- To develop specific training programs with a focus on vaccination for clinicians in hospitals.

Autoren / Authors

Ad-hoc-Kommission des Präsidiums der Leopoldina und Autoren der Leopoldina-Stellungnahme / Ad-hoc Commission of the Presidium of the Leopoldina and Authors of the Leopoldina Recommendations

Stefan KAUFMANN, Berlin (federführend / Chair);
Werner GOEBEL, Würzburg;
Jörg HACKER, Würzburg;
Hans-Dieter KLENK, Marburg;
Reinhard KURTH, Berlin;
Johannes LÖWER, Langen;
Thomas METTENLEITER, Greifswald – Insel Riems;
Heinz-J. SCHMITT, Mainz.



Deutsche Akademie der Naturforscher Leopoldina
Postfach 110543
06019 Halle/Saale

Telefon: +49 (0)345 - 4 72 39 - 0
Telefax: +49 (0)345 - 4 72 39 - 19
E-Mail: leopoldina@leopoldina-halle.de

www.leopoldina-halle.de