

Inhalt

Vorwort	4
<i>von Prof. Dr. Peter Piot</i>	4
1. Eine lebenswichtige Frage	6
<i>Infektionskrankheiten</i>	6
<i>Abwehr und Impfungen</i>	7
<i>Der Unterschied zwischen einem Impfstoff und einem Arzneimittel</i>	10
<i>Wie impfen wir heute?</i>	10
<i>Vom individuellen Schutz zur Herdenimmunität</i>	17
2. Auswirkungen auf Gesundheit und Gesellschaft	18
<i>Impfungen retten Leben</i>	18
<i>Gleichzeitige Investition in Gesundheitsprävention und in Wohlstand</i>	20
<i>Der Mehrwert von Impfungen – zusammengefasst in Wort und Bild</i>	20
<i>Eine Welt ohne Pocken</i>	22
<i>Impfgrad in Flandern</i>	24
3. Gegen gesellschaftliche Herausforderungen ankämpfen	26
<i>Die Kehrseite von Impfungen</i>	26
<i>Opfer des eigenen Erfolgs: Impfmüdigkeit und Misstrauen</i>	28
<i>Das Vertrauen wiederherstellen</i>	29
4. Wie Impfstoffe schützen	30
<i>Antikörper sorgen für Abwehr ...</i>	30
<i>... aber es gibt noch viel mehr als nur Antikörper</i>	31
<i>Wenn die Abwehr über das Ziel hinausschießt</i>	35
5. Die Technologie hinter Impfstoffen	36
<i>Lebende, abgeschwächte Krankheitserreger</i>	37
<i>Inaktivierte und abgetötete Krankheitserreger</i>	38
<i>Untereinheitenimpfstoffe</i>	39
<i>Gen-Impfstoffe</i>	41
6. Von der Entwicklung bis zum Einsatz	44
<i>Wie die Entwicklung eines Impfstoffs abläuft</i>	44
<i>Durch die Täler des Todes</i>	49
7. Brennpunkte der Impfstoffforschung	54
<i>Eine universelle Grippeimpfung</i>	54
<i>HIV – ein äußerst cleveres Virus</i>	59
<i>Eine COVID-19-Impfung gegen die rasante Ausbreitung der Pandemie</i>	63
Fazit	70
Quellenverzeichnis	75

Vorwort

von Prof. Dr. Peter Piot

Das Impfen gegen Infektionskrankheiten hat die Geschichte der Menschheit verändert. Jahr für Jahr retten Impfstoffe (Vakzine) Millionen von Menschen das Leben, sowohl Kindern als auch Erwachsenen. Impfstoffe verhindern, dass schädliche Mikroorganismen Krankheiten und bleibende Schäden verursachen. Sie beugen nicht nur Kinderkrankheiten wie Masern, Keuchhusten (Pertussis), Diphtherie (Krupp), Hirnhautentzündung und Mumps vor, sondern können auch für Erwachsene und ältere Menschen lebensrettend sein, indem sie Tetanus, Pneumokokkeninfektionen und Grippe abwenden.

Impfstoffe können sogar Krebsarten verhindern, die zum Beispiel durch das humane Papillomavirus (Gebärmutterhalskrebs) oder das Hepatitis-B-Virus (Leberkrebs) verursacht werden. Dank Impfungen gibt es die Pocken auf der ganzen Welt nicht mehr, und in nächster Zukunft wird auch die Kinderlähmung (Polio) vollständig ausgerottet sein. Auch wenn wir in den Urlaub fahren oder sonstige Reisen unternehmen, sorgen Impfstoffe gegen Krankheiten wie Gelbfieber, Bauchtyphus, Hepatitis A oder Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) dafür, dass wir gesund wieder nach Hause kommen.

Impfungen haben der Gesellschaft sehr viel mehr Vorteile als Nachteile gebracht. Sie sind nicht nur für die Gesundheit, sondern auch in rein wirtschaftlicher Hinsicht eine hervorragende Investition. Dank Impfungen können Kinder beständig zur Schule und Eltern zur Arbeit gehen, und die Kosten für die medizinische Versorgung sinken. Die amerikanischen Zentren für Krankheitsbekämpfung (CDC) haben Impfungen als die mit Abstand erfolgreichste Maßnahme für die Gesundheit der Bevölkerung im 20. Jahrhundert bezeichnet.

Weltweit sind laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) heutzutage Impfstoffe für mehr als 25 Infektionskrankheiten in großem Maßstab verfügbar. Darüber hinaus eröffnet der wissenschaftliche Fortschritt spannende Perspektiven im Hinblick auf neue Impfstoffe: So wurden erst vor kurzem Ebola-Impfstoffe zugelassen, in Afrika wird ein vielversprechender Impfstoff gegen Malaria getestet usw. Und während Sie dies lesen, sind hoffentlich bereits mehrere erfolgreiche COVID-19-Impfstoffe auf den Markt gekommen.

Die Entwicklung der COVID-19-Impfstoffe haben wir alle aus der Nähe verfolgen können. In einer Welt, die immer wieder aufs Neue in den Lockdown muss, um Ausbrüche des Virus SARS-CoV-2 unter Kontrolle zu bekommen und um zu verhindern, dass unsere Gesundheitssysteme zusammenbrechen, hat die Coronapandemie die Bedeutung der Impfstoffentwicklung kolossal gesteigert. Die Entwicklung von Impfstoffen gegen COVID-19 läuft in einem bisher ungekannten Rekordtempo.

Und dennoch, ungeachtet der zahlreichen Erfolge von Impfkampagnen, des außergewöhnlich hohen „Return-on-Investment“ und der wissenschaftlichen und technologischen Kraftanstrengung, die Ärzte und Wissenschaftler in letzter

Zeit geleistet haben, gibt es in der globalen Gesellschaft noch große Not und Bedürfnisse, die wir noch nicht ausreichend befriedigen. Darüber hinaus werden Impfskepsis und sogar Impferweigerung zu einem immer größeren Problem.

So variiert die Impfstoffversorgung sehr stark zwischen einzelnen Ländern und Regionen. Zahlreiche Bevölkerungsgruppen haben keinen Zugang zu lebensrettenden Impfungen. Selbst in den sogenannten „reichen westlichen Ländern“ bleiben Impfprogramme für Erwachsene und ältere Menschen hinter den Möglichkeiten zurück. Beispiele dafür sind die jährlichen Grippeimpfungen oder die Impfung gegen Pneumokokken, die einen zu kleinen Teil der gefährdeten Zielgruppen erreichen.

Ferner ist der Weg der Entwicklung neuer Impfstoffe – beginnend bei der Forschungsphase und endend mit der nachhaltigen Anwendung in der breiten Bevölkerung – für gewöhnlich lang, mühsam und voller Hindernisse. Häufig stellen öffentliche Hand und Industrie nur unzureichende finanzielle Mittel für die Entwicklung zur Verfügung, sodass wohltätige Organisationen einspringen müssen. Immer wieder stößt man bei den Zulassungsverfahren und der breiten Einführung von Impfstoffen auf unvorhergesehene Hindernisse bei den Behörden. Auch die Akzeptanz in der breiten Bevölkerung bereitet immer öfter Probleme.

Deshalb müssen wir weiter an diesem Pfad arbeiten, nicht nur durch die Fortführung und den Ausbau der wissenschaftlichen Forschung, sondern auch, indem die Politik einer Gesundheitsprävention Priorität verleiht, in der Impfungen eine Schlüsselrolle spielen. Darüber hinaus müssen wir erfolgreiche Impfstoffe global gerechter verteilen und umfassende, zielgruppengerichtete Impfprogramme organisieren, die die Menschen ansprechen und motivieren. Nur so können wir das Vertrauen der Bevölkerung in Impfungen wiederherstellen. Dabei müssen Beschäftigte im Gesundheitswesen und Entscheidungsträger vorangehen.

Vermutlich waren Impfungen in der Geschichte die beste Investition in die Gesundheit, und dies muss auch in Zukunft so bleiben. Dies ist nur möglich, wenn Impfungen für Forschung, Industrie, öffentliches Gesundheitswesen und Gesellschaft zu einer dauerhaften Priorität gemacht werden. Diese Ausgabe der VIB-Faktenreihe möchte dazu einen Beitrag leisten, nicht nur, indem wir erläutern, wie Impfungen funktionieren, sondern auch, indem wir auf transparente Weise aufzeigen, welche Herausforderungen noch vor uns liegen.

Ich wünsche Ihnen eine anregende Lektüre.

Peter Piot

*Direktor der London School of Hygiene & Tropical Medicine (UK)
und Handa Professor of Global Health
Mitglied des Institutionellen Beratungsgremiums des VIB*

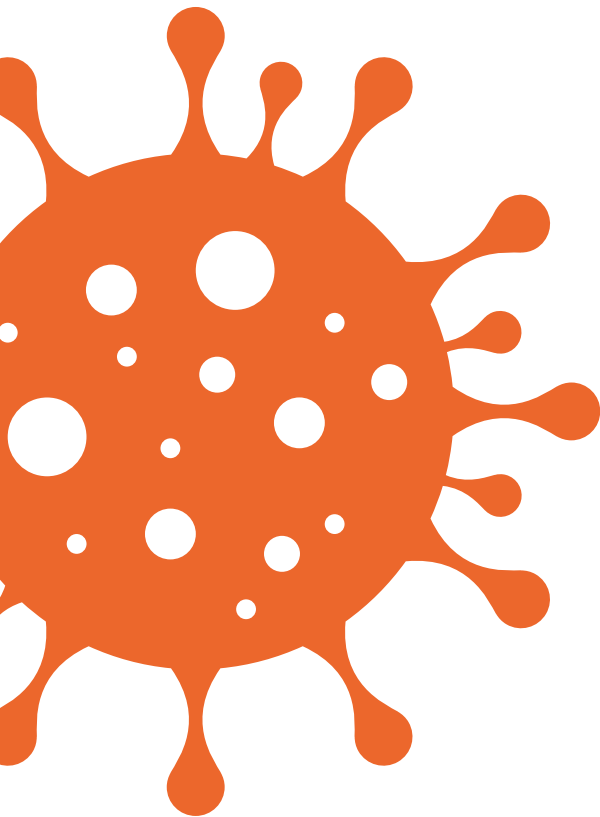
I Eine lebens- wichtige Frage

Infektionskrankheiten

Bakterien und Viren können schwere Krankheiten verursachen, zum Beispiel Kinderkrankheiten wie Masern, Keuchhusten (Pertussis), Diphtherie (Krupp), Hirnhautentzündung und Mumps oder die jährlich wiederkehrende Grippe. Auch auf Reisen sind wir dem Risiko unangenehmer Infektionskrankheiten wie Gelbfieber, Bauchtyphus oder Hepatitis A ausgesetzt. In letzter Zeit haben wir Ausbrüche von Ebola, Zika-Fieber und SARS erlebt, und aktuell verursacht das Virus SARS-CoV-2 die weltweite COVID-19-Pandemie.

Häufig, aber keineswegs immer, sind Kleinkinder und ältere Menschen am anfälligsten für Infektionskrankheiten. Sie haben das größte Risiko, schwere Komplikationen zu erleiden oder sogar zu versterben. Dennoch können Menschen jedes Alters, auch wenn sie kerngesund sind, schwer von einer Infektionskrankheit getroffen werden.

Es gibt jedoch auch eine große Zahl von harmlosen Viren und Bakterien, die uns nicht krank machen. Im Gegenteil: Viele dieser Mikroorganismen fördern unsere Gesundheit, sind in der Landwirtschaft oder der Lebensmittelindustrie unverzichtbar oder helfen uns bei der Abfallentsorgung. So ist zum Beispiel der menschliche Darm voller Bakterien, die uns bei der Verdauung helfen. Bakterien werden genutzt, um Käse und Joghurt herzustellen oder Abwasser zu reinigen.



DER UNTERSCHIED ZWISCHEN VIREN UND BAKTERIEN

Viren sind submikroskopisch kleine Partikel, die aus mit Proteinen umhülltem Erbmateriale (DNA oder RNA) bestehen. Manchmal ist die Virushülle noch mit einer Schicht aus Fettmolekülen umgeben. Viren können sich nicht selbständig fortpflanzen und haben keinen eigenen Stoffwechsel. Sie werden deshalb von einigen Wissenschaftlern nicht zu den eigentlichen Lebewesen gezählt.

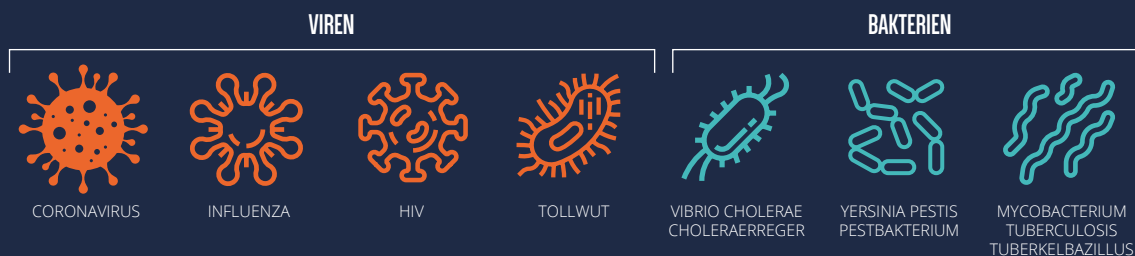
Die meisten Viren haben einen Durchmesser von nur etwa 20 bis 300 Nanometer (milliardstel Meter) und sind deshalb nicht sichtbar, noch nicht einmal unter einem Lichtmikroskop. Lediglich mit einem Elektronenmikroskop können sie sichtbar gemacht werden. Viren vermehren sich, indem sie ihr Erbgut in die Zellen ihres Wirts einschleusen und dann dessen interne molekulare Maschinerie übernehmen, um neue Viren zu produzieren (siehe Box „HIV“ in Kapitel 7).

Beispiele für Virenerkrankungen sind Grippe (Influenza), Erkältung, Pocken, Polio, Hepatitis A und B, Tollwut, Mumps, Röteln, Windpocken, AIDS, SARS, Ebola und COVID-19.

Bakterien sind einzellige Mikroorganismen, deren genetisches Material frei im Zellplasma liegt. Sie haben also im Gegensatz zu pflanzlichen, tierischen und menschlichen Zellen keinen Zellkern. Das Erbgut (DNA) von Bakterien besteht aus einem ringförmigen Chromosom. Darüber hinaus haben die meisten Bakterien noch kleinere, ebenfalls ringförmige DNA-Moleküle (Plasmide), die sie miteinander austauschen. So entstehen fortlaufend neue Stämme. Bakterien vermehren sich autonom durch Zellteilung.

Die meisten Bakterien sind zwischen 1 und 5 Mikrometer (Millionstel Meter) groß und unter dem Lichtmikroskop sichtbar. Sie kommen in sehr unterschiedlichen Formen vor und können zum Beispiel rund, komma- oder stäbchenförmig sein oder zum Beispiel einem Korkenzieher ähneln.

Bestimmte Bakterien produzieren Schadstoffe (Toxine), die Krankheitserscheinungen hervorrufen. Zu diesen Erkrankungen zählen zum Beispiel Cholera, Pest und Tetanus. Andere bakterielle Erkrankungen sind Typhus, Pneumokokkenkrankungen, Tuberkulose, Diphtherie (Krupp), Keuchhusten (Pertussis), Lyme-Borreliose oder Syphilis.



Bis in den entlegensten Winkel: Mikroorganismen wie Viren und Bakterien kommen überall auf der Erde vor. Darum können Menschen sich durch den Verzehr verunreinigter Speisen oder Getränke, das Einatmen von in der Luft schwebenden Viren oder Bakterien oder durch den Kontakt mit infizierten Personen anstecken.

Abwehr und Impfungen

Wenn ein Mensch sich mit einem schädlichen Bakterium oder Virus infiziert, tritt das sogenannte Abwehr- oder Immunsystem in Aktion. Dieses ist ein komplexes System aus Geweben, Zellen und Molekülen, die den Eindringling unschädlich machen können (siehe auch Kapitel 4).

In erster Linie produziert das Immunsystem Abwehrstoffe (sogenannte Antikörper) gegen den Eindringling. Außerdem aktiviert dieses Abwehrsystem eine Art „Immungedächtnis“.

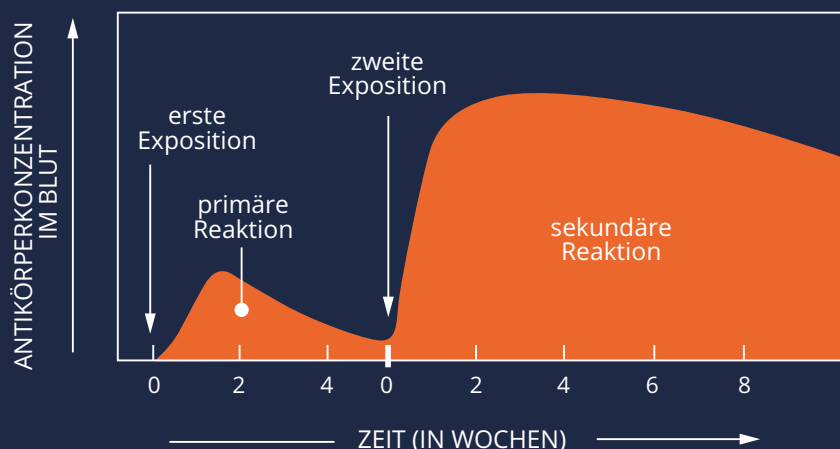
Dieses sorgt dafür, dass die Abwehr bei einem erneuten Kontakt mit demselben Virus bzw. Bakterium unverzüglich Alarm schlägt und deutlich stärker und zielgerichteter auf den Eindringling reagieren kann. Wir sprechen hier von einer sogenannten „primären Abwehrreaktion“, die einige Tage benötigt, bevor sie ihre volle Kraft entwickelt, und einer deutlich intensiveren sekundären

Abwehrreaktion (siehe Abbildung „Primäre und sekundäre Immunreaktion“).

Dies ist der Grund dafür, dass Kinderkrankheiten wie Masern, Mumps oder Windpocken nur ein einziges Mal bekommen, denn wenn sie dem entsprechenden Virus ein zweites Mal ausgesetzt werden, reagiert ihre Abwehr unverzüglich. Das Problem ist jedoch, dass das Kind bei der ersten Infektion relativ stark erkranken kann und sogar dauerhafte Schäden zurückbehalten kann.

Impfstoffe verringern die Wahrscheinlichkeit von schweren Erkrankungen und Komplikationen, und sie sorgen dafür, dass gefährliche Infektionskrankheiten weniger häufig auftreten¹. Wie machen sie das? Impfstoffe bestehen aus abgeschwächten Viren bzw. Bakterien oder aus einzelnen Bestandteilen der Krankheitserreger. Sie stimulieren die Abwehr auf gleiche Art und Weise wie der krankmachende Mikroorganismus selbst, lösen aber keine Erkrankung aus, auch wenn die

PRIMÄRE UND SEKUNDÄRE IMMUNREAKTION



Bei der primären Immunreaktion erreicht die Konzentration der Antikörper nach ungefähr zehn Tagen ein Maximum und fällt danach wieder ab. Bei der sekundären Abwehrreaktion zeigt sich hingegen eine sehr schnelle Zunahme der Antikörperkonzentration, die darüber hinaus auch deutlich stärker ist und länger andauert als bei der primären.

Abwehrreaktion des Körpers gegen den Impfstoff durchaus in gewissem Umfang Beschwerden verursachen kann. Diese sind in der Regel jedoch von vorübergehender Natur.

Der Körper stellt Abwehrstoffe her und aktiviert andere Teile des Abwehrsystems gegen die Bestandteile im Impfstoff. Wenn geimpfte Personen danach mit dem echten Virus oder Bakterium in Kontakt kommen, gegen das sie geimpft sind, kann ihr Immunsystem diese schnell erkennen und unschädlich machen. Die Infektion führt nicht mehr zu einer Erkrankung, oder sie verläuft zumindest milder und ohne Komplikationsrisiko. Um eine optimale Immunabwehr aufzubauen, sind bei bestimmten Krankheiten mehrere Impfungen erforderlich.

Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) sind gegenwärtig Impfstoffe gegen 26 Infektionskrankheiten verfügbar (siehe auch Box „Infektionskrankheiten, vor denen ein präventiver [prophylaktischer] Schutz durch Impfung möglich ist“ auf Seite 12²). Zwischen 300 und 400 Impfstoffe befinden sich in der Entwicklung. Allein gegen SARS-CoV-2 (das Coronavirus, das COVID-19 verursacht), werden aktuell mehr als 200 Impfstoffkandidaten geprüft.²

Der Weg, den ein Impfstoff von der Entwicklung im Labor bis zum Einsatz in der täglichen Praxis zurücklegt, ist jedoch lang und komplex. Der wichtigste Grund dafür ist, dass einige Mikroorganismen uns die Suche nach einem geeigneten Impfstoff besonders schwer machen, trotz allen Wissens, das wir in den vergangenen Jahrzehnten über die Interaktion zwischen dem menschlichen Körper, dem Immunsystem und den krankheitserregenden Viren und Bakterien gesammelt haben. Die Suche nach wirksamen Impfstoffen etwa gegen AIDS oder Malaria beschäftigt uns schon seit Jahrzehnten, hat

aber nach wie vor kein breit eingesetztes Vakzin zutage gebracht. Von Impfstoffen erwarten wir nicht nur, dass sie wirksam sind, sondern sie müssen auch sicher sein. Bei der Sicherheit legen wir die Messlatte immer höher und höher. Nicht zu Unrecht, denn in der Vergangenheit wurden auch Impfstoffe eingesetzt, die dieses Kriterium nur unzureichend erfüllten. Ein Beispiel dafür ist die im vergangenen Jahrhundert eingesetzte Pockenimpfung, die eine Narbe auf der Haut zurückließ und mitunter zu schweren Komplikationen führte. Ein Impfstoff mit einem derartigen Sicherheitsprofil würde heute nicht mehr zugelassen (siehe auch Box „Von den alten Griechen, den Chinesen und den Briten zu modernen Impfstoffen“ auf Seite 8).

Die notwendige Vorsicht steht im Widerspruch zu dem großen Druck, der bei der Suche nach einem Impfstoff gegen COVID-19 und andere Krankheiten auf Forschung und Industrie ausgeübt wird. Im Vergleich zu anderen Impfstoffen schreitet die Entwicklung dabei rasend schnell voran. Dennoch wollen wir, dass auch hier die nötigen Kontrollen eingebaut werden, um ein hochwertiges, sicheres und wirksames Vakzin zu entwickeln. Auch dazu dient diese Ausgabe der VIB-Faktenreihe. Einerseits möchten wir unterstreichen, dass Impfstoffe in der Vergangenheit zu den besten Investitionen in die Gesundheit gehört haben und dies auch weiterhin so bleiben wird, andererseits ist uns wichtig, darauf hinzuweisen, warum ein Vakzin nicht von heute auf morgen entwickelt werden kann und warum eine sorgfältige wissenschaftliche und klinische Forschung stets die Basis für die Entwicklung neuer Impfstoffe bleiben muss. Ein solches wissenschaftliches Fundament erfordert nicht nur Wissen, Verständnis und Expertise, sondern auch Zeit. Dennoch ist sich die Impfstoffforschung bewusst, dass die Gesellschaft häufig ungeduldig auf die Einführung lebensrettender Impfstoffe gegen Malaria, Ebola und aktuell COVID-19 wartet.

VON DEN ALTEN GRIECHEN, DEN CHINESEN UND DEN BRITEN ZU MODERNEN IMPFSTOFFEN³⁴

Obwohl man noch keine Kenntnisse über die Existenz von Viren und Bakterien, geschweige denn über die molekularen und zellulären Grundlagen des menschlichen Immunsystems hatte, machte man schon im antiken Athen verlässliche Beobachtungen über Infektionskrankheiten und Immunität. Während der Pestepidemie im Jahre 430 v. Chr. stellte man fest, dass, wer das Glück hatte, eine Infektion zu überleben, danach immun dagegen war. Zumindest verlief die Krankheit beim zweiten Mal wesentlich milder, ein Sterberisiko schien überhaupt nicht mehr zu bestehen. Diese „Überlebenden“ wurden daher auch bei der Versorgung der Kranken eingesetzt.

Im 15. Jahrhundert ging man in China noch einen Schritt weiter: Um zu verhindern, dass Kinder die Pocken bekamen, experimentierte man mit der Verabreichung von Extrakten aus getrocknetem Schorf von infizierten Personen. Die Erkrankung der so behandelten Kinder verlief für gewöhnlich milder und weniger gefährlich, gleichzeitig waren auch sie (größtenteils) vor einer weiteren Infektion geschützt. Diese Technik bezeichnet man nach dem lateinischen Namen der Pockenviren als Variolation.

Anfang des 18. Jahrhunderts wurde die Variolation von britischen Diplomaten, die das Verfahren während ihrer Stationierung im fernen Osten kennengelernt hatten, nach Europa gebracht. Dort blieb man jedoch größtenteils skeptisch. Ein wichtiger Grund dafür war zweifellos, dass etwa 3 % der Menschen, die sich der Prozedur aussetzten, dennoch an Pocken starben (im Vergleich zu 10 bis 30 % bei einer normalen Pockeninfektion).

Dennoch: Das Interesse einiger englischer Ärzte war geweckt. Einige von ihnen stellten fest, dass die Landbevölkerung häufig überhaupt nicht auf die Variolation ansprach. Schließlich wurde ein ursächlicher Zusammenhang mit einer milderen Variante des menschlichen Variolavirus hergestellt, nämlich dem Kuhpockenvirus. Beim Melken des Viehs infizierten sich die Bauern regelmäßig mit diesem Virus, und dies schien sie in bedeutendem Maße immun gegen die menschliche Pockenvariante zu machen.

Dr. Edward Jenner machte sich mit dieser Idee an die Arbeit: Aus Kuhpockenpusteln auf den Händen einer örtlichen Kuhmagd isolierte er einen Extrakt, mit dem er den achtjährigen Sohn seines Gärtners infizierte. Zwei Monate danach infizierte er den Jungen mit der menschlichen Variante des Pockenvirus (siehe Abbildung auf der nächsten Seite). Das Kind blieb gesund. So zeigte Jenner, dass die Infektion mit einem verwandten tierischen Krankheitserreger dem Menschen Immunität verleihen kann. Das ist insbesondere deshalb bemerkenswert, da in der damaligen Zeit weder bekannt war, dass die Pocken durch ein Virus verursacht wurden, noch wie die menschliche Immunabwehr funktioniert.

Jenner gab seiner Methode nach dem lateinischen Wort für „Kuh“ den Namen „Vakzination“. Auch einige andere Impfstoffe, die noch heute eingesetzt werden (zum Beispiel die gegen Polio, Masern und Röteln), wurden zu einer Zeit entwickelt, als höchstens ein rudimentäres Verständnis der Immunmechanismen vorlag.

Leider waren nicht alle früheren Versuche zur Entwicklung von Impfstoffen erfolgreich. So erkrankten zum Beispiel die 1967 in Amerika gegen das schwere Atemwegserkrankungen verursachende respiratorische Synzytial-Virus (RSV) geimpften Kleinkinder deutlich schwerer, wenn sie sich mit dem echten RS-Virus ansteckten. Einige von ihnen verstarben sogar.⁵ Erst viele Jahre später hat die Forschung aufgedeckt, dass der betreffende Impfstoff die falschen Teile des Abwehrsystems aktiviert hat. Dadurch geriet die Abwehrreaktion bei einer Infektion mit dem echten RS-Virus völlig außer Kontrolle, sodass die geimpften Kinder wesentlich schwerer erkrankten als ihre ungeimpften Leidensgenossen.⁶

Diese Geschichte zeigt, dass die Impfstoffentwicklung kein unverbindliches Experiment ist, sondern streng kontrolliert und überwacht werden muss. Die chinesischen Variola-Experimente im 15. Jahrhundert, aber auch die bahnbrechende Forschungstätigkeit von Jenner, wären heutzutage unmöglich. Die strenge behördliche Überwachung sowie interne Mechanismen und Verfahren von Forschungseinrichtungen, Krankenhäusern und der medizinischen Industrie lassen solche undurchdachten Experimente am Menschen nicht mehr zu. Das ist gut und richtig so, aber die Folge ist, dass die Entwicklung eines Impfstoffs heutzutage umfangreiche Kenntnisse, viel Zeit und erhebliche finanzielle Mittel erfordert. Mehr darüber erfahren Sie in Kapitel 6 dieser Ausgabe.



Der Unterschied zwischen einem Impfstoff und einem Arzneimittel

Ein Impfstoff sorgt dafür, dass Menschen nicht erkranken. Menschen werden vorsorglich geimpft, solange sie noch gesund sind und sich noch nicht mit einem krankmachenden Bakterium oder Virus infiziert haben. Der Impfstoff trainiert die Immunabwehr und bereitet das Immunsystem auf eine eventuelle Infektion vor. Mit anderen Worten: Impfungen gehören zum Bereich der Präventionsmedizin. Sie sind mehr oder weniger die einzige medizinische Intervention, die für jeden Menschen weltweit empfohlen wird.¹ Da Impfstoffe gesunden Menschen verabreicht werden, erwarten wir von ihnen, dass sie:


- strengsten Sicherheitsnormen genügen,
- so wenig Nebenwirkungen wie möglich verursachen, die darüber hinaus fortlaufend überwacht werden müssen,
- wirksam vor Infektionen schützen und
- bezahlbar sind.

Nur unter diesen Bedingungen hat die Öffentlichkeit ausreichend Vertrauen in Impfstoffe, sodass sie für alle zugänglich sind, die sie brauchen, auch in ärmeren Ländern.¹

Arzneimittel gegen Viren und Bakterien werden hingegen verabreicht, wenn der Patient bereits infiziert und möglicherweise (oder sogar meistens) schon erkrankt ist. Einige Arzneimittel versuchen, die Vermehrung der Viren bzw. Bakterien zu stoppen, indem sie direkt auf diese einwirken (zum Beispiel Antibiotika und antivirale Mittel). Andere Medikamente mildern die Symptome (zum Beispiel schmerzstillende und fiebersenkende Mittel) oder unterstützen den Körper und die Immunabwehr (zum Beispiel Vitamine). Zweck von Arzneimitteln ist es, den Heilungsprozess zu fördern, sie gehören damit zum Bereich der kurativen (heilenden) Medizin.

Wie impfen wir heute?

- **Kinder und Jugendliche:** Über die zuständigen öffentlichen Stellen können sich in Flandern alle Kinder und Jugendlichen kostenlos nach einem Basisimpfplan gegen 12 Infektionskrankheiten impfen lassen.⁷ Säuglinge erhalten im Rahmen des Basisimpfplans bereits ab der achten Lebenswoche Impfungen. Der Impfplan regelt die Impfungen bis zum Alter von 14 Jahren. Geimpft werden die Kinder und Jugendlichen gegen Polio, Diphtherie (Krupp), Tetanus, Keuchhusten (Pertussis), *Haemophilus influenzae* Typ B, Hepatitis B, Pneumokokken, Masern, Mumps, Röteln, Meningokokken und das Krebs verursachende humane Papillomavirus. Eine Impfung gegen das Rotavirus bei sehr jungen Kindern ist optional möglich, jedoch nicht kostenlos.
- **Schwangere:** Trotz des bedeutenden Fortschritts bei der Senkung der Sterblichkeit von Kindern unter fünf Jahren (unter anderem durch Impfungen) sind Neugeborene immer noch dem Risiko bestimmter bakterieller Erkrankungen ausgesetzt. Da das Abwehrsystem von Säuglingen noch nicht voll entwickelt ist, kann dieses Risiko durch das Impfen bzw. das Auffrischen von Impfungen Schwangerer gegen Keuchhusten, aber auch gegen Grippe, verringert werden. Hierbei wird auf die passive Übertragung von Antikörpern von der Mutter auf das ungeborene Kind gesetzt, damit Säuglinge in den ersten Lebensmonaten geschützt sind.⁸
- **Kokonimpfung:** Um zu verhindern, dass Säuglinge dennoch von den Personen in ihrer unmittelbaren Umgebung infiziert werden, wird empfohlen, werdende und junge Eltern, Großeltern und andere nahe Verwandte, aber auch Mitarbeiter in pädiatrischen Einrichtungen und Krippen gegen Keuchhusten impfen zu lassen. Die Impfung von Personen in der unmittelbaren Umgebung von Säuglingen wird auch als Kokonimpfung bezeichnet.

- 
- **Erwachsene:** Auch für Erwachsene werden bestimmte Impfungen empfohlen (zum Beispiel gegen Tetanus, Masern, Mumps, Röteln, Diphtherie und Keuchhusten), da die Immunität im Laufe der Zeit allmählich abnimmt und bei bestimmten Krankheiten das Komplikationsrisiko mit zunehmendem Alter wächst.
 - **Senioren:** Menschen über 65 werden einige zusätzliche Impfungen empfohlen. In höherem Alter kommen einige Krankheiten häufiger vor oder haben schwerere Folgen, zum Beispiel bei Pneumokokkeninfektionen und Gürtelrose.
 - **Reisende:** Auch Reisenden wird je nach Ziel und Umständen der Reise empfohlen, sich impfen zu lassen. Bestimmte Impfungen sind sogar verpflichtend vorgeschrieben. Die häufigsten Reiseimpfungen richten sich gegen Hepatitis A, Masern, Gelbfieber und FSME. Für Reiseimpfungen verweisen wir auf das belgische Institut für Tropenmedizin (www.wanda.be).

- **Impfungen für bestimmte Berufsgruppen:** Für einige Berufe werden verschiedene Impfungen empfohlen. Beispiele sind Personen, die bei der Arbeit in Kontakt mit Nahrungsmitteln gelangen, die an oder mit Kindern, älteren oder geschwächten Menschen arbeiten, sowie Personen, die in der Abfallindustrie oder unter unhygienischen Bedingungen tätig sind. Für diesen Personenkreis werden zum Beispiel Impfungen gegen Hepatitis A, Keuchhusten, Masern und Tetanus empfohlen.

Schließlich gibt es noch die **jährliche Grippe-schutzimpfung**, die im Herbst für Schwangere, chronisch Kranke (Diabetiker sowie Menschen mit Herz-, Lungen-, Leber- oder Nierenerkrankungen usw.), Menschen mit einer geschwächten Immunabwehr, im Gesundheitswesen tätige Personen und ältere Menschen usw. empfohlen wird. Für eine detaillierte und aktuelle Übersicht darüber, welche Impfungen in welchem Lebensalter empfohlen werden, verweisen wir auf die entsprechenden Websites der flämischen Behörden (www.laatjevaccineren.be und www.zorg-en-gezondheid.be/basisvaccinatieschema).

INFEKTIONSKRANKHEITEN, GEGEN DIE WIR PRÄVENTIV (PROPHYLAKTISCH) IMPFEN^{9 10}

laut Impfplan für Kinder und Jugendliche

Mumps (Ziegenpeter) wird durch ein Virus verursacht und zeigt sich typischerweise durch eine Entzündung der Mundspeicheldrüse. Die Übertragung von Mumps erfolgt durch Husten und Niesen. Als noch kein Impfstoff gegen Mumps zur Verfügung stand, bekam fast jedes Kind diese Krankheit. Der Verlauf war jedoch meistens mild. Dennoch kann Mumps schwerwiegende Komplikationen verursachen, zum Beispiel eine Hirnhautentzündung. Bei Jungen in der Pubertät kann die Krankheit zu einer Entzündung der Hoden (Orchitis) und in der Folge zu Unfruchtbarkeit führen.

Diphtherie (Krupp) ist eine bakterielle Infektionskrankheit, die den Hals, das Herz und das Nervensystem befällt. Diphtherie wird in der Regel über die Luft durch Husten oder Niesen übertragen. Auch der Verzehr von Rohmilch oder anderen verunreinigten Nahrungsmitteln kann Diphtherie verursachen. Bei 10 bis 20 % der Patienten treten Komplikationen wie Atemnot, Sehstörungen, Herzprobleme, Lähmungen der Gliedmaßen oder Schäden am Nervensystem auf. Bei 3 bis 12 % der Diphtheriepatienten führen die Komplikationen zum Tode. Am größten ist das Risiko für Säuglinge und ältere Menschen.



Haemophilus influenzae Typ b (Hib) ist ein Bakterium, das Hirnhautentzündungen verursachen kann. Vor allem Kinder bis 4 Jahre sind einem großen Risiko ausgesetzt und können in kurzer Zeit sehr krank werden. Da die Krankheit sich so schnell verschlimmert, sind häufig bereits irreversible Schäden eingetreten, noch bevor mit einer Behandlung begonnen wird.

Hepatitis B ist eine Entzündung der Leber durch eine Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus. Die Krankheit tritt in einer akuten und einer chronischen Variante auf. Häufig bemerken die Betroffenen nicht viel von der Infektion und fühlen sich vielleicht nur müde oder wie bei einer leichten Grippe und/oder haben Muskelschmerzen. Auch kann die für die Krankheit typische gelbe Färbung der Haut (Gelbsucht) auftreten. In einigen Fällen jedoch ist die Entzündung der Leber so schwerwiegend, dass Komplikationen eintreten und Lebensgefahr besteht. Eine Hepatitis-B-Infektion heilt in der Regel von selbst aus, aber besonders bei Kindern kann sie auch einen chronischen Verlauf nehmen. Dabei nistet sich das Virus dauerhaft im Körper ein, und die Leber kann über viele Jahre hinweg entzündet bleiben, ohne dass Beschwerden auftreten. Dies kann letztlich schwere Schäden verursachen (Leberzirrhose) und sogar zu Leberkrebs führen.

HPV: Das humane Papillomavirus (HPV) kann Krebs verursachen. Das in mehr als 150 Typen vorkommende Virus ist sehr verbreitet und wird hauptsächlich durch intimen Körperkontakt und Geschlechtsverkehr übertragen. Eine geringe Anzahl der Typen dieses Virus kann langfristig zu Krebs führen. Am häufigsten tritt dabei Gebärmutterhalskrebs auf, jedoch auch am After, im Schambereich (Vagina, Penis und Schamlippen) sowie im Hals kann HPV Krebs verursachen.

Keuchhusten (Pertussis) ist eine bakterielle Infektion der Atemwege. Durch Husten, Niesen oder Sprechen gelangen die Bakterien in die Luft und können andere Menschen infizieren. Keuchhusten ist auch unter dem Namen „100-Tage-Husten“ bekannt, da der typische keuchende Husten monatelang anhalten kann. Vor allem Säuglinge strengt der Husten sehr an. Sie können sich dabei so stark erschöpfen und unter Atemnot leiden, dass sie die Atmung einstellen. Dann besteht das Risiko von Gehirnschäden. In den vergangenen Jahren ist der Keuchhusten wieder im Kommen, auch bei Jugendlichen und Erwachsenen. Die große Gefahr ist, dass ein noch nicht gegen Keuchhusten geimpfter Säugling von Vater, Mutter oder anderen Familienmitgliedern infiziert wird. Darum wird diesem Personenkreis eine Keuchhustenimpfung bzw. eine Auffrischung empfohlen.



Masern sind eine schwere und äußerst ansteckende Infektionskrankheit, die durch das Masernvirus verursacht wird. Masern werden über die Luft durch Husten, Niesen oder Sprechen übertragen. Die ersten Symptome sind Fieber, Husten und gerötete Augen. Nach einigen Tagen zeigt sich ein roter, etwas rauher Hautausschlag im Gesicht, am Nacken und am Hals, der sich nach und nach über den gesamten Körper ausbreitet und dabei von einzelnen Flecken allmählich zu einer allgemeinen Rötung übergeht. Bei 10 bis 20 % der Patienten treten Komplikationen wie Ohren- oder Lungenentzündungen auf. In seltenen Fällen ist auch eine akute Hirnhautentzündung möglich. Diese kann bleibende Schäden verursachen oder sogar tödlich enden.

Meningokokken sind Bakterien, die schwere Fälle von Meningitis (Hirnhautentzündung), Enzephalitis (Gehirnentzündung) und Sepsis (Blutvergiftung) verursachen können. Frühe Anzeichen einer Infektion sind Schläfrigkeit, Verwirrtheit, Fieber, Übelkeit und Erbrechen, Kopfschmerzen, Überempfindlichkeit gegen Licht und Geräusche, Gelenkschmerzen und ein typischer Hautausschlag mit kleinen roten Flecken, die sich schnell auf der Haut ausbreiten und die nicht verschwinden oder ihre Farbe ändern, wenn man Druck auf sie ausübt. Im weiteren Verlauf drohen in kurzer Zeit Hirnhautentzündung oder Blutvergiftung.



Pneumokokken sind Bakterien, die es in vielen verschiedenen Arten gibt. Viele Menschen haben Pneumokokken, ohne davon krank zu werden. Infizierte Personen können andere auch dann durch Niesen, Husten oder Küssen anstecken, wenn sie selbst nicht krank sind. Pneumokokken können Erkrankungen wie Mittelohrentzündung, Nasennebenhöhlenentzündung (Sinusitis) und Bronchitis verursachen, aber auch schwere Lungenentzündungen, Hirnhautentzündungen oder Blutvergiftungen nach sich ziehen, die sogar zum Tode führen können.

Kinderlähmung (Poliomyelitis oder Polio) ist eine virale Infektion die bei 0,1 bis 1 % der infizierten Personen Muskellähmungen und/oder Hirnhautentzündungen verursacht. Polio ist nicht behandelbar, lediglich die Symptome können bekämpft werden. Das Virus wird von Mensch zu Mensch über verunreinigte Nahrung, Stuhl, Wasser oder kleine Tröpfchen in der Luft übertragen. In Belgien ist die

Polioimpfung als einzige gesetzlich vorgeschrieben. Seit Einführung der Pflichtimpfung kommt Polio in Belgien nicht mehr vor, inzwischen ist die Krankheit in ganz Europa ausgerottet. In anderen Ländern ist sie jedoch auch heute noch anzutreffen, weshalb es nach wie vor wichtig ist, Kinder dagegen zu impfen.

Röteln sind eine durch Rötelnviren verursachte, sehr ansteckende Krankheit. Infizierte haben in der Regel zunächst allgemeine Krankheitssymptome wie Müdigkeit, Erkältungssymptome und leichtes Fieber. Erst danach tritt im Gesicht und am Nacken ein Hautausschlag auf. Einige Patienten haben auch Halsschmerzen, Husten und brennende Augen. Das Virus ist vor allem für Schwangere gefährlich, da es Fehlgeburten und schwere Fehlbildungen wie Taubheit, Blindheit oder geistige Entwicklungsstörungen verursachen kann.

Tetanus (Wundstarrkrampf) wird von einem Bakterium verursacht, das über offene Wunden in den Körper eindringt. Auch durch den Biss von infizierten Haustieren ist eine Tetanusinfektion möglich. Infizierte leiden oft zunächst unter Unruhe, Gereiztheit und Kopfschmerzen. Ferner können Kaumuskelkrämpfe (Kieferklemme), Schluckbeschwerden und Atemnot auftreten. Durch die Beschädigung des Muskel- und Nervensystems können Knochenbrüche, hoher Blutdruck und Herzrhythmusstörungen entstehen. Unbehandelt führt Tetanus unweigerlich zum Tod. Da die größten Probleme durch ein Toxin (einen vom Tetanusbakterium produzierten Giftstoff) entstehen, helfen Antibiotika kaum. Ein spezielles Antitoxin kann jedoch die Rettung bringen.

Andere Erkrankungen, gegen die es wirksame Impfstoffe gibt

Rotaviren verursachen eine ansteckende Magen-Darm-Infektion, die vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern vorkommt. Die Krankheitssymptome sind starker Durchfall, Erbrechen und Fieber. Es besteht ein großes Risiko des Austrocknens. In einigen Fällen ist eine Einweisung ins Krankenhaus erforderlich. Die Impfung gegen das Rotavirus ist nicht Teil des (kostenlosen) Impfprogramms, sie wird aber für alle Kinder unter 6 Monaten empfohlen. Der Impfstoff wird oral verabreicht (Schluckimpfung).

Grippe (Influenza) wird vom Influenzavirus verursacht. Trockener Husten, Kopf-, Hals- und/oder Muskelschmerzen, Fieber und Schüttelfrost sind die häufigsten Krankheitssymptome. Meist genesen die Patienten nach einigen Tagen von selbst, aber für manche Menschen kann eine Grippe schwerwiegende Folgen haben. Senioren, Schwangere und Menschen mit gesundheitlichen Problemen wie Diabetes oder Erkrankungen der Lunge, des Herzens, der Leber oder der Nieren sollten sich deshalb am besten jährlich impfen lassen. Auch für im Gesundheitswesen tätige Menschen, die mit dem genannten Personenkreis in Kontakt kommen, wird eine Impfung gegen Grippe empfohlen.

Hepatitis A (Gelbsucht) ist eine Entzündung der Leber, die vom Hepatitis-A-Virus verursacht wird. Die Infektion erfolgt vor allem durch unhygienische sanitäre Bedingungen. In der Regel genesen die Infizierten ohne bleibende Schäden. Typische Symptome sind Müdigkeit, Abgeschlagenheit, verminderter Appetit, Kopfschmerzen, Übelkeit und Fieber. Bei Erwachsenen kann die Erkrankung allerdings mitunter 2 bis 8 Monate lang andauern.

Gelbfieber wird durch das Gelbfiebervirus verursacht, das von Stechmücken übertragen wird. Die Krankheit kommt ausschließlich in Afrika sowie in Süd- und Mittelamerika vor. Gelbfieber verläuft meist subklinisch: Weniger als ein Viertel der Infizierten zeigen Symptome, diese können jedoch von sehr unterschiedlicher Art und Schwere sein. Sie reichen von leichten grippeartigen Symptomen über Muskelschmerzen, allgemeines Unwohlsein, Kopfschmerzen, Erbrechen und Gelbsucht bis hin zu Fieber mit starken Blutungen (hämorrhagisches Fieber). Bis zu 50 % der Patienten mit den schwersten dieser Symptome überleben nicht.

Gürtelrose (Herpes Zoster) wird vom selben Virus verursacht wie die Windpocken. Nach einer überstandenen Windpockeninfektion (meist im Kindesalter) verbleibt das Virus im Körper, ohne Beschwerden zu verursachen. Bei einer verringerten Immunabwehr kann das Virus erneut aktiv werden und die Gürtelrose verursachen, die oft durch einen streifenförmigen Hautausschlag gekennzeichnet ist. Die Krankheit geht mit Juckreiz und in einigen Fällen starken Schmerzen einher. Am häufigsten kommt die Gürtelrose bei Menschen ab 60 vor. Sie können sich präventiv impfen lassen.

Woran wird noch gearbeitet?

Der Basisimpfplan wird fortlaufend weiterentwickelt. Neue Impfstoffe kommen auf den Markt, das Wissen über Infektionskrankheiten und Impfstoffe wird erweitert, und manchmal tritt auch eine neue Krankheit auf die Bühne, wie aktuell im Fall von COVID-19. Darum wurden im Laufe der Jahre verschiedene Impfungen in den Basisimpfplan aufgenommen oder für bestimmte Bevölkerungsgruppen empfohlen. Dieser Prozess wird auch in Zukunft anhalten.



Vom individuellen Schutz zur Herdenimmunität

Eine Impfung schützt in erster Linie den Impfling selbst. Doch der Schutz geht noch weiter: Indirekt werden auch dem Impfling nahestehende Personen und sogar viele andere Mitglieder der Gesellschaft geschützt. Dieses Phänomen wird als Herdenimmunität bezeichnet.

Der Herdenimmunität liegt folgendes Prinzip zugrunde (siehe Abbildung „Herdenimmunität“ unten): Ansteckende Krankheiten werden schnell von Mensch zu Mensch weitergegeben, sodass sich ganze Gesellschaften in kurzer Zeit infizieren können. Ein perfektes Beispiel dafür ist der aktuelle COVID-19-Ausbruch.

Wenn jedoch ein großer Teil der Bevölkerung durch eine Impfung geschützt ist, hat es die Krankheit wesentlich schwerer, sich zu verbreiten, da ein Großteil der Menschen im Umfeld jeder infizierten Person bereits immun ist. So findet der Erreger gewissermaßen keinen fruchtbaren Boden, um sich auszubreiten, sodass letztlich die Krankheit gewissermaßen ausstirbt.

Herdenimmunität ist lebenswichtig für Menschen, die nicht geimpft werden können. Dies sind zum Beispiel Kinder, die noch zu jung für eine Impfung sind, oder Menschen, die sich bestimmten medizinischen Behandlungen unterziehen (etwa einer Chemotherapie) oder deren Immunsystem geschwächt ist (zum Beispiel HIV-Patienten oder Senioren). Eine Herdenimmunität liegt jedoch nur

dann vor, wenn ein hinreichend großer Anteil der Bevölkerung geimpft ist. Wie groß dieser Anteil sein muss, hängt von der jeweiligen Krankheit und deren Verbreitungsmechanismus ab. Bei Pneumokokken kann schon ein Impfgrad von 60 % ausreichen, um eine wirksame Herdenimmunität zu erreichen. Für Röteln wird ein Wert von 80 % angestrebt, für Masern sind es 95 %.¹

Maßgeblich ist dabei die sogenannte Basisreproduktionszahl R_0 der jeweiligen Infektionskrankheit. Der R_0 -Wert gibt an, wie viele weitere Personen ein infizierter Mensch im Mittel ansteckt. Bei Masern liegt dieser Wert in einer ungeimpften Population bei 12 bis 18.¹¹ Zum Vergleich: Bei COVID-19 liegt der R_0 -Wert zwischen 2 und 3, wenn wir nicht die gebotenen Maßnahmen ergreifen. An diesem Vergleich ist sofort zu erkennen, warum die Masern eine der ansteckendsten bekannten Kinderkrankheiten sind. Genau diese hohe Infektiosität ist der Grund dafür, warum bei den Masern ein so hoher Impfgrad nötig ist, um eine Herdenimmunität zu erreichen.

Zusammengefasst kann gesagt werden, dass die Impfung eine medizinische Intervention ist, mit der man nicht nur sich selbst schützt, sondern die auch ein Ausdruck der Solidarität mit den Mitmenschen ist, insbesondere mit all denen, die besonders verletzlich sind, weil sie nicht geimpft werden können oder über eine unzureichende Immunität verfügen.



2

Auswirkungen auf Gesundheit und Gesellschaft

Impfungen retten Leben

Seit ihrer breiten Einführung überwiegen die Vorteile von Impfungen die Nachteile bei Weitem. Darüber sind sich ausnahmslos alle Gesundheitsexperten einig.¹² Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten haben das Schicksal der Menschheit verändert.^{1,13}

- Jahr für Jahr verhindern Impfungen, dass Millionen von Kindern, Erwachsenen und älteren Menschen sterben
- sie verhindern Krankheiten, Erwerbsunfähigkeit, Behinderungen und unsägliches menschliches Leid
- sie bieten der Gesellschaft enorme Vorteile im Hinblick auf Volksgesundheit, Wirtschaft, Bildung und soziale Teilhabe
- Impfungen sind seit jeher eine der kosteneffizientesten Investitionen in die Gesundheitsfürsorge und werden dies auch in Zukunft bleiben¹

Und in der Tat: Die Erfolge des Impfens liegen auf der Hand, die Zahlen sprechen für sich. Einige Beispiele:

- Die bemerkenswerteste Erfolgsgeschichte der Impfung ist die weltweite Ausrottung der Pocken. Seit 1979 kommt der Wildtyp dieses Krankheitserregers nicht mehr vor. Auch das laufende Programm zur vollständigen weltweiten Ausrottung der Kinderlähmung kommt ihrem Ziel immer näher. Das von der WHO geleitete weltweite Polio-Impfprogramm hat seit 1988 zu einem Rückgang der Fallzahlen um 99 % geführt. Von damals 350.000 Infektionen ist die Zahl bis 2019 auf nur noch 175 gemeldete Infektionen gesunken.¹⁴ Inzwischen ist ganz Afrika poliofrei erklärt. Der Wildtyp kommt lediglich noch in Pakistan und Afghanistan vor.
- Für Krankheiten wie Diphtherie, Keuchhusten und Masern sind die Auswirkungen von Impfungen auf die Sterblichkeit beeindruckend. In den USA waren 1920 die Masern für mehr als 7.500 und Diphtherie für ca. 13.000 Todesfälle verantwortlich. 1922 starben 5.000 Menschen an Keuchhusten. Einhundert Jahre danach wurde in den Vereinigten Staaten kein einziger Fall von Diphtherie mehr gemeldet, und auch die Masern waren nahezu eliminiert (siehe Tabelle). 2012 gab es noch 18 Todesfälle im Zusammenhang mit Keuchhusten, vor allem bei Kindern unter 3 Monaten^{15,16}.
- Es ist davon auszugehen, dass in westeuropäischen Ländern mit einem hohen Impfgrad vergleichbare Werte erreicht werden.
- Vor kurzem haben WHO, UNICEF und Weltbank berechnet, dass die Impfung von Kindern Jahr für Jahr mehr als 2,5 Millionen Leben rettet.² Zwischen 1990 und 2017 haben Impfungen die

TABELLE: JÄHRLICHE INFEKTIONSAZHL IN DEN USA VOR UND NACH IMPFUNG

Erkrankung	Zeitraum 1900–1925	1998	Rückgang
Diphtherie (Krupp)	175885	1	»99,9 %
Tetanus	1314	34	97,4 %
Pertussis (Keuchhusten)	147271	5279	95,7 %
<i>Haemophilus influenza Typ b</i>	20000	54	99,7 %
Masern	503282	89	»99,9 %
Mumps	152209	606	99,6 %
Röteln	47745	345	99,3 %
Polio	16316	0	100 %
Pocken	48164	0	100 %

Quellen: Siehe Quellenverzeichnis, Einträge 15 und 16

Sterblichkeit von Kindern unter 5 Jahren um 55 % verringert. Sie ist von 87 Todesfällen pro 1.000 Geburten im Jahr 1990 auf nur noch 39 pro 1.000 Geburten zurückgegangen.¹⁷ Zwischen 2011 und 2020 dürften allein durch die Masernimpfung bereits mehr als 14 Millionen frühe Tode vermieden worden sein.¹⁸ Doch es gibt noch einiges zu tun: 2018 verstarben weltweit noch 6,2 Millionen Kinder und Jugendliche unter 15 Jahren. Die Hälfte dieser Todesfälle hätte vermieden werden können, unter anderem durch Impfungen.¹⁹

- In Kuba zum Beispiel waren übertragbare Krankheiten bis 1960 bei Weitem die wichtigste Krankheits- und Todesursache für Kinder. 1962 begannen die Behörden mit umfangreichen Impfkampagnen, die sich an die gesamte Bevölkerung richteten. Die Impfungen waren absolut kostenlos und wurden unter aktiver Beteiligung der Gemeinden in die hausärztliche Versorgung integriert. Fünfzig Jahre danach steht Kuba im Hinblick auf die Prävention von Infektionskrankheiten durch Impfung an der Weltspitze. Dem Land ist es gelungen, mehrere Krankheiten auf dem eigenen Staatsgebiet vollständig auszurotten, zum Beispiel Polio (1962),

Diphtherie (1979), Masern (1993), Keuchhusten (1994) und Röteln (1995). Auch schwere klinische Formen von Tetanus, meningokokkeninduzierter Meningitis, *Haemophilus influenza Typ b* und Mumps kommen kaum noch vor. Kuba ist damit deutlich erfolgreicher als viele westliche Länder. Darüber hinaus produziert das Land einen großen Teil seiner Impfstoffe selbst.^{20 21}

- Impfungen kommen nicht nur dem Impfling selbst, sondern auch den ihm nahestehenden Personen zugute (siehe „Herdenimmunität“ in Kapitel 1).¹ Eine neuere Studie aus Kenia stellt dies nachdrücklich unter Beweis: Die Einführung einer Pneumokokkenimpfung hat hier, wie erwartet, zu einem deutlich größeren Schutz der Impflinge vor Lungenerkrankungen durch Pneumokokken geführt. Doch auch unter Säuglingen – die noch nicht geimpft werden können – wurde ein Rückgang dieser Erkrankung festgestellt. Auch unter ungeimpften Kleinkindern und sogar in der gesamten Population gingen die Infektionen um bis zu 50 % zurück.^{22 23}

Die obigen Beispiele sind nur ein kleiner Auszug aus den Dutzenden Fallstudien, die den Mehrwert von Impfungen unter Beweis stellen.

Gleichzeitige Investition in Gesundheitsprävention und in Wohlstand

Impfungen haben darüber hinaus einen gesellschaftlichen Mehrwert, der viel weiter reicht, als nur zur individuellen Gesundheit beizutragen: Sie leisten auch einen wertvollen Beitrag zur lokalen, nationalen und globalen Wirtschaft, zur politischen Stabilität, zur Bildung von Kindern und Jugendlichen, zum Kampf gegen die soziale Spaltung, zur Sicherung von Familieneinkommen durch einen geringeren Krankenstand usw.²⁴

Vor kurzem haben Forscher berechnet, dass jeder Euro der im Laufe von 10 Jahren in Impfdosen für Kinder und Jugendliche in Ländern mit geringem oder mittlerem Einkommensniveau investiert wird zu Einsparungen im Bereich der medizinischen Versorgung von 10 bis 25 Euro führt.²⁵ Wenn auch die umfassenden wirtschaftlichen und gesellschaftlichen Vorteile von Impfungen berücksichtigt werden, steigt der Nutzen jedes investierten Euros auf 44 Euro.

Mit anderen Worten: Zwanzig Jahre Impfung gegen 10 Kinderkrankheiten in 73 Ländern mit niedrigem oder mittlerem Einkommensniveau haben zu Ein-

sparungen von 5 Milliarden Dollar für Behandlungskosten und einen wirtschaftlichen Produktionsgewinn von nicht weniger als 340 Milliarden Dollar geführt.²⁶ Diese Einsparungen und Gewinne wurden erzielt, da weniger Kinder starben oder mit Komplikationen und Einschränkungen konfrontiert wurden. Sie fehlten dadurch weniger häufig in der Schule und sind besser ausgebildet. Auch ihre Eltern konnten uneingeschränkt zur Arbeit gehen. Darüber hinaus tragen diese Kinder als Erwachsene stärker zur Wertschöpfung bei.

Kurzum: Impfungen sind eine der besten Investitionen in die Gesundheit, da sie pro eingesetzten Euro nicht nur ein Vielfaches an wirtschaftlichem Mehrwert, sondern auch einen beeindruckend großen Zugewinn an Gesundheit und wirtschaftlicher Leistungskraft generieren. Selbstverständlich haben nicht alle Impfstoffe ein gleich gutes Kosten-/Nutzenverhältnis. Für jeden neuen Impfstoff muss der Nutzen für die Gesundheit aufs Neue sorgfältig gegen die Kosten und die möglichen Nachteile abgewogen werden.

DER MEHRWERT VON IMPFUNGEN – ZUSAMMENGEFASST IN WORT UND BILD



DIE POCKEN KONNTEN DURCH IMPFUNGEN WELTWEIT AUSGEROTTET WERDEN. BEI POLIO SCHEINT DIESES ZIEL EBENFALLS ERREICHT ZU WERDEN.

WELTWEIT HAT DIE IMPFUNG GEGEN MASERN IN 10 JAHREN **14 MILLIONEN** LEBEN GERETTET.



HERDENIMMUNITÄT

WIRD BEI MASERN ERST AB EINEM IMPFGRAD VON 95 % ERREICHT.

JEDER IN DIE IMPFUNG VON KINDERN INVESTIERTE EURO KANN ZU ERSARNISSEN VON 25 EURO BEI DER MEDIZINISCHEN VERSORGUNG UND ZU **44 EURO** AN GESELLSCHAFTLICHEN GEWINNEN FÜHREN.



IN FLANDERN LIEGT DER IMPFGRAD FÜR DIE EMPFOHLENE KOSTENLOSEN IMPFUNGEN ZWISCHEN **92,9** UND **96,2**%. KINDER WERDEN IN FLANDERN KOSTENLOS GEGEN 12 INFektionskrankheiten GEIMPFT.



IN FLANDERN WERDEN FAST 9 VON 10 HERANWACHSENDEN MÄDCHEN GEGEN HPV GEIMPFT.

BEI GRIPPE LIEGT DER IMPFGRAD FÜR MENSCHEN ÜBER 65, DIE NICHT IN EINEM ALTEN- ODER PFLEGEHEIM LEBEN, IN FLANDERN BEI NUR **60,6**%. DAMIT BLEIBT FLANDERN DEUTLICH HINTER DEN ZIELEN DER WHO UND DER FLÄMISCHEN REGIERUNG ZURÜCK, DIE FÜR EINEN IMPFGRAD VON **75**% PLÄDIEREN.



DER MEHRWERT VON IMPFUNGEN AUF EINEN BLICK²⁷

SEUCHENBEKÄMPFUNG

Ausrottung	Wenn für einen Krankheitserreger kein tierisches Reservoir besteht (wie zum Beispiel Schweine oder Feder- vieh beim Grippevirus), haben Impfkampagnen das Potential, einen Krankheitserreger weltweit auszurot- ten. Ein Beispiel für einen weltweit ausgerotteten Erreger ist das Pockenvirus, und auch mit den globalen Impfprogrammen gegen Kinderlähmung (Polio) sind wir auf einem guten Weg dorthin.
Eliminierung	Krankheiten können auch ohne weltweite Ausrottung durch den Einsatz von Impfstoffen lokal eliminiert werden. Dafür ist jedoch ein hoher Impfgrad erforderlich.

KONTROLLE VON STERBLICHKEIT (MORTALITÄT), MORBIDITÄT UND KOMPLIKATIONEN

Für das Individuum	Wirksame Impfstoffe schützen den Menschen vor den Infektionen, gegen die er geimpft wurde. Selbst wenn ein Impfstoff nicht zu 100 % wirksam ist und eine geimpfte Person bei einer Infektion dennoch Krankheits- symptome haben kann, sind diese doch häufig weniger schwerwiegend, und auch Komplikationen treten wesentlich seltener auf.
Für Nahestehende und die Gruppe	Bei einem ausreichend hohen Impfgrad bieten Impfstoffe auch ungeimpften Personen einen Schutz. Eine solche Immunität auf Gruppen- oder Bevölkerungsebene ist wichtig für alle, die für eine Impfung noch zu jung sind, die infolge anderer Erkrankungen nicht geimpft werden können oder bei denen die Impfung nicht ausreichend wirksam ist.

SCHUTZ GEGEN VERWANDTE UND NICHT VERWANDTE ERKRANKUNGEN

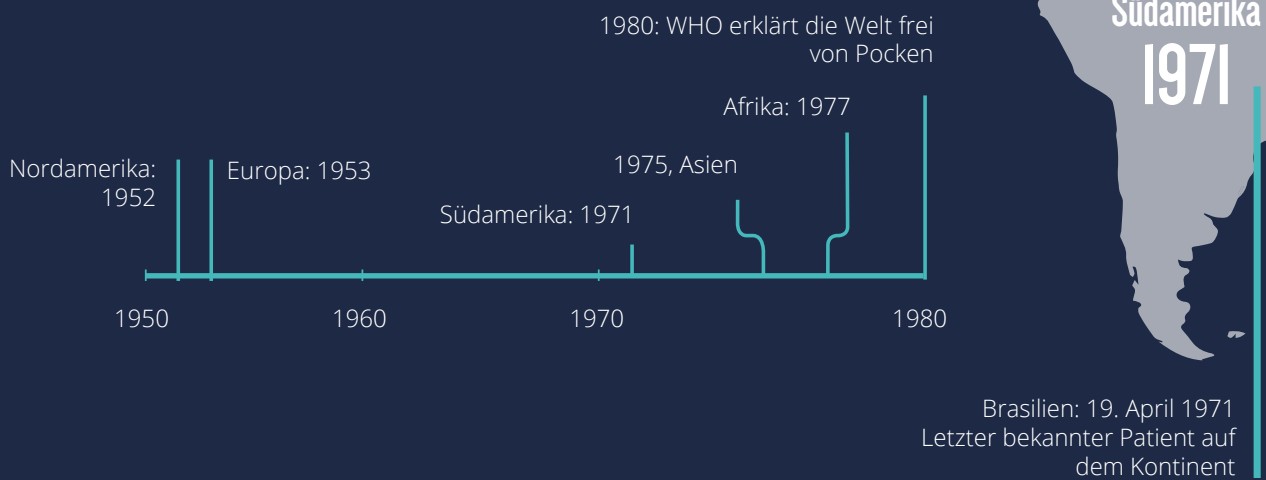
Breite Aktivierung der Immunabwehr	In Finnland, den USA und anderen Ländern wurde gezeigt, dass die Grippeimpfung Kindern auch einen teil- weisen Schutz vor Ohrenentzündungen verleiht. Die Masernimpfung bietet vermutlich auch einen gewissen Schutz vor den Komplikationen von Dysenterie (Ruhr), bakterieller Lungenentzündung und Unterernährung.
Krebs	Einige Impfstoffe bieten langfristig Schutz vor Krebs. Hepatitis B zum Beispiel führt bei einigen Patienten zu chronischer Hepatitis, die ein bedeutender Risikofaktor für Leberkrebs ist. Erste Ergebnisse in China und Taiwan scheinen darauf hinzudeuten, dass die Impfung gegen Hepatitis B einen Rückgang der Fälle von Leberkrebs bewirkt hat. Bei der HPV-Impfung erwartet man einen vergleichbaren Effekt auf das Auftreten von Gebärmutterhalskrebs und anderen Krebserkrankungen der Genitalien. Der Impfstoff ist jedoch noch nicht lange genug im Einsatz, um diesen Effekt bereits beobachten zu können.

VORTEILE FÜR DIE GESELLSCHAFT

Einsparungen in der medizinischen Versorgung	Durch die Prävention von Krankheiten und die Verringerung der Sterblichkeit führen Impfstoffe sowohl kurz- als auch langfristig zu großen Einsparungen in der medizinischen Versorgung.
Verhinderung der Entstehung von Anti- biotikaresistenzen	Durch die Vorbeugung von bakteriellen Infektionen werden weniger Antibiotika verschrieben. Dies wirkt sich positiv auf die Entstehung von Antibiotikaresistenzen aus.
Höhere Lebenser- wartung	In den vergangenen 100 Jahren ist die durchschnittliche Lebenserwartung in den Industrieländern um 30 Jahre gestiegen. Dies ist zum großen Teil Impfungen zu verdanken.
Sicheres Reisen	Jahr für Jahr werden Millionen Reisende gegen eine Vielzahl von Infektionskrankheiten geimpft, denen sie an ihrem Reiseziel ausgesetzt sein können.
Stützpfeiler der medizinischen Primärversorgung	In Entwicklungsländern ist das Angebot an (kostenlosen) Impfungen häufig der einzige Grund, warum Menschen mit ihren Kindern ein Gesundheitszentrum oder einen Arzt aufsuchen. Bei dieser Gelegenheit können die im Gesundheitswesen tätigen Personen den allgemeinen Gesundheitszustand der Kinder besser überwachen, was einen positiven Nebeneffekt darstellt.
Emanzipation der Frau	Die niedrigere Kindersterblichkeit hat zur Folge, dass Frauen weniger Kinder zur Welt bringen. So haben sie mehr Zeit und Möglichkeiten, am wirtschaftlichen und gesellschaftlichen Leben teilzuhaben.
Wirtschaftswachstum	Eine gute Gesundheit der Bevölkerung ist das Fundament jedes Wirtschaftswachstums. Die Geschichte hat immer wieder gezeigt, dass Krankheiten, Epidemien und Pandemien zu großen wirtschaftlichen Krisen führen. Die aktuelle COVID-19-Pandemie ist dafür nur ein weiteres Beispiel. Die Prävention und Bekämpfung von Epidemien und Pandemien durch Impfungen unterstützt das wirtschaftliche Wachstum.
Schließung der gesundheitlichen und wirtschaftlichen Schere	Die Folgen von Infektionskrankheiten sind in der Regel unter den wirtschaftlich und sozial schwächeren Mitgliedern der Gesellschaft stärker spürbar. Die Vorbeugung vor solchen Krankheiten hat daher für diese besonders verwundbaren Bevölkerungsgruppen umso stärkere Auswirkungen.

Weltweite Ausrottung der Pocken

Jahr der Ausrottung der Krankheit pro Kontinent.

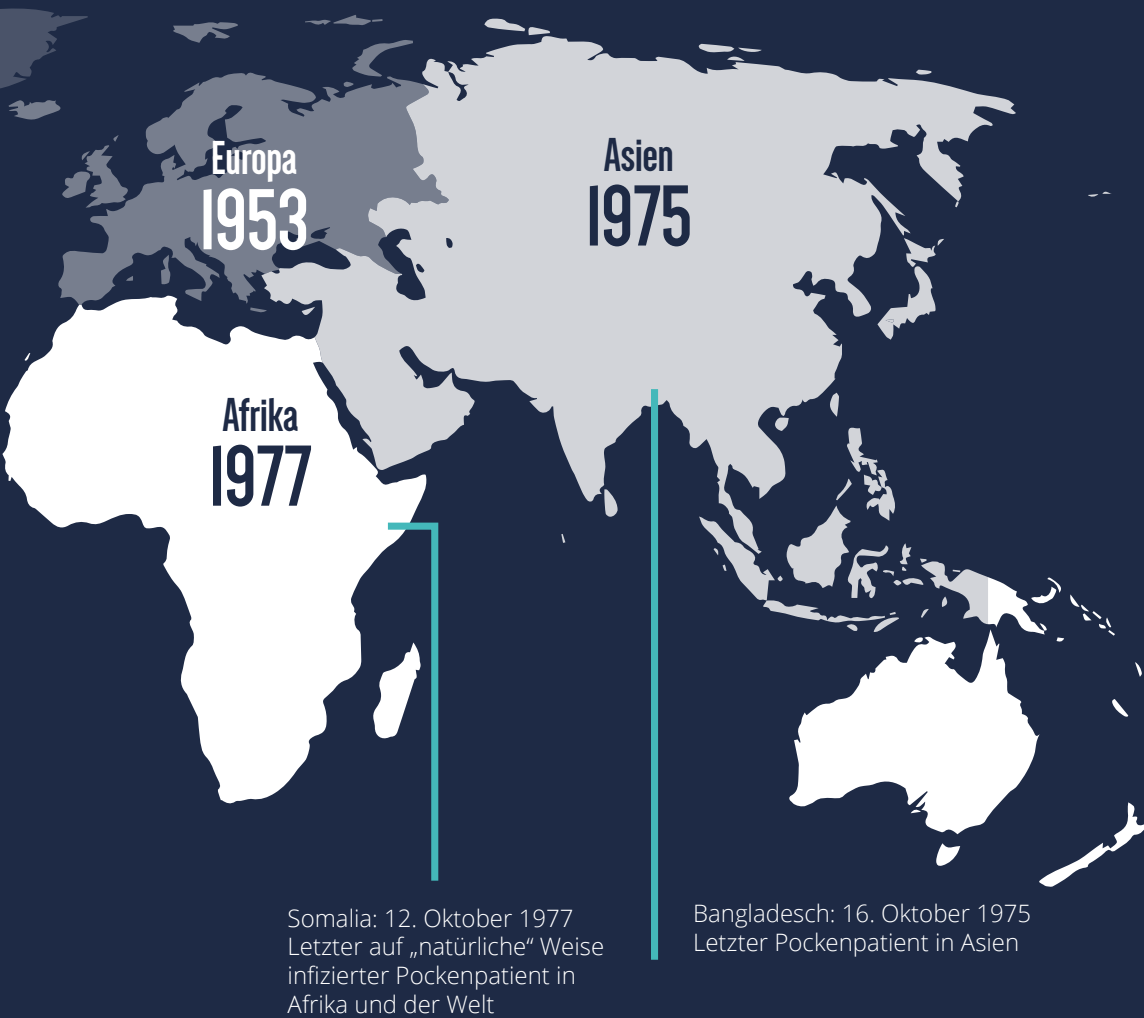


Eine Welt ohne Pocken ¹⁰⁷

Die Pocken waren eine ernste Infektionskrankheit, die vom Variolavirus verursacht wurde. Symptome einer Pockeninfektion sind Fieber und ein charakteristischer Hautausschlag. Die meisten Erkrankten werden wieder gesund, aber etwa ein Drittel der Betroffenen verstirbt. Überlebende sind oft durch Narben auf einem großen Teil des Körpers gezeichnet, vor allem im Gesicht. Manche erblinden. Seit 1980 jedoch leben wir in einer pockenfreien Welt. Die Pocken sind die erste Krankheit, die durch das Impfen vollständig ausgerottet werden konnte.

Ein weltweites Ausrottungsprogramm

1959 fasste die Weltgesundheitsorganisation den Plan, die Welt vollständig von den Pocken zu befreien. Nordamerika und Europa waren zum damaligen Zeitpunkt dank umfangreicher Impfprogramme bereits pockenfrei. Leider litt diese globale Ausrottungskampagne jedoch unter einem Mangel an Geldern, Personal und Impfstoff. 1966 war das Pockenvirus immer noch weit verbreitet, regelmäßig ereigneten sich in verschiedenen südamerikanischen, afrikanischen und asiatischen Ländern Ausbrüche.



1967 begann ein neuer, ehrgeizigerer Versuch, die Krankheit auszurotten. Dieses Mal waren lokale Labore in den Ländern, in denen die Pocken regelmäßig auftraten, mit eigenen Mitteln in der Lage, große Mengen hochwertigen gefriergetrockneten Impfstoff herzustellen. Für den Erfolg dieser intensivierte Bemühungen spielten jedoch noch einige weitere Faktoren eine wichtige Rolle, zum Beispiel die Einführung eines Systems zur deutlich schnelleren Identifizierung von Infizierten, mobile Massenimpfungen in allen Winkeln der Welt und eine an die lokalen Gegebenheiten angepasste Aufklärung der Öffentlichkeit, um nur einige wenige zu nennen. Dieses Mal hatte das Programm Erfolg:

1971 waren die Pocken in Südamerika ausgerottet, und noch im selben Jahrzehnt folgten Asien (1975) und schließlich Afrika (1977).

Ein erfolgreiches Programm

Am 8. Mai 1980, beinahe zwei Jahrhunderte nachdem Jenner öffentlich seiner Hoffnung Ausdruck verliehen hatte, dass die Pocken durch Impfung ausgerottet werden könnten, erklärte die 33. Konferenz der Weltgesundheitsorganisation die Welt offiziell für pockenfrei. Die Ausrottung der Pocken gilt als einer der größten Erfolge auf dem Gebiet des internationalen öffentlichen Gesundheitswesens.

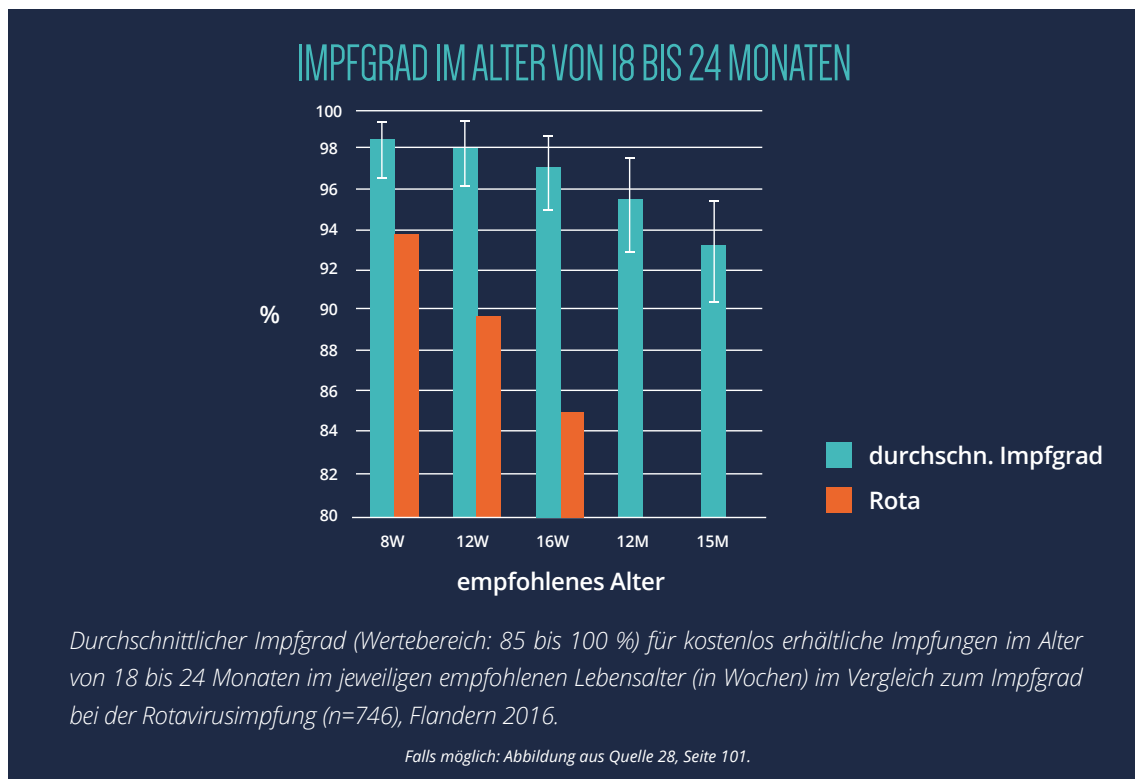
Impfgrad in Flandern

2016 wurde in Flandern eine Studie zum Impfgrad in vier verschiedenen Zielgruppen durchgeführt: Kleinkinder bis zum Alter von 24 Monaten (Geburtsjahr 2014), deren Eltern, Jugendliche (Geburtsjahr 2000) sowie Frauen, die vor kurzem entbunden haben.²⁸

Die wichtigsten Erkenntnisse waren, dass der Impfgrad für die empfohlenen Impfungen bei Kleinkindern in Flandern nach wie vor stabil hoch ist (92,9 bis 96,2 %) – außer für die empfohlene, aber kostenpflichtige Rotavirusimpfung (89,7 %). Dennoch ist zu sehen, dass mit zunehmendem Alter der Kinder immer mehr der empfohlenen Impfungen nicht vorgenommen werden. Bei Säuglingen bis 8 Wochen beträgt der Impfgrad mehr als 98 %, während bei Kindern im Alter von 15 Monaten mit Mühe noch 93 % erreicht werden (siehe Abbildung unten).

Bei Jugendlichen nimmt der Impfgrad für alle untersuchten Impfungen gegenüber früheren Untersuchungen weiter zu, außer bei Hepatitis B, wo ein leichter Rückgang des Impfgrads zu verzeichnen ist. Die HPV-Impfung für Mädchen erreichte 89,6 % der Zielgruppe (vollständige Impfung mit drei Dosen).²⁸

Erstmalig wurden auch Frauen, die vor kurzem (Anfang 2016) entbunden hatten, nach Impfungen während der Schwangerschaft befragt (siehe Abbildung auf Seite 25). In dieser Gruppe betrug der Impfgrad für Keuchhusten beinahe 70 %. Bei Grippe lag er knapp unter 50 %, obwohl die jungen Mütter allesamt in der Grippezeit schwanger waren und daher für eine Grippeimpfung in Betracht kamen. 62 % der Lebenspartner dieser Frauen haben in den zurückliegenden 10 Jahren eine Impfung gegen Keuchhusten erhalten.²⁸

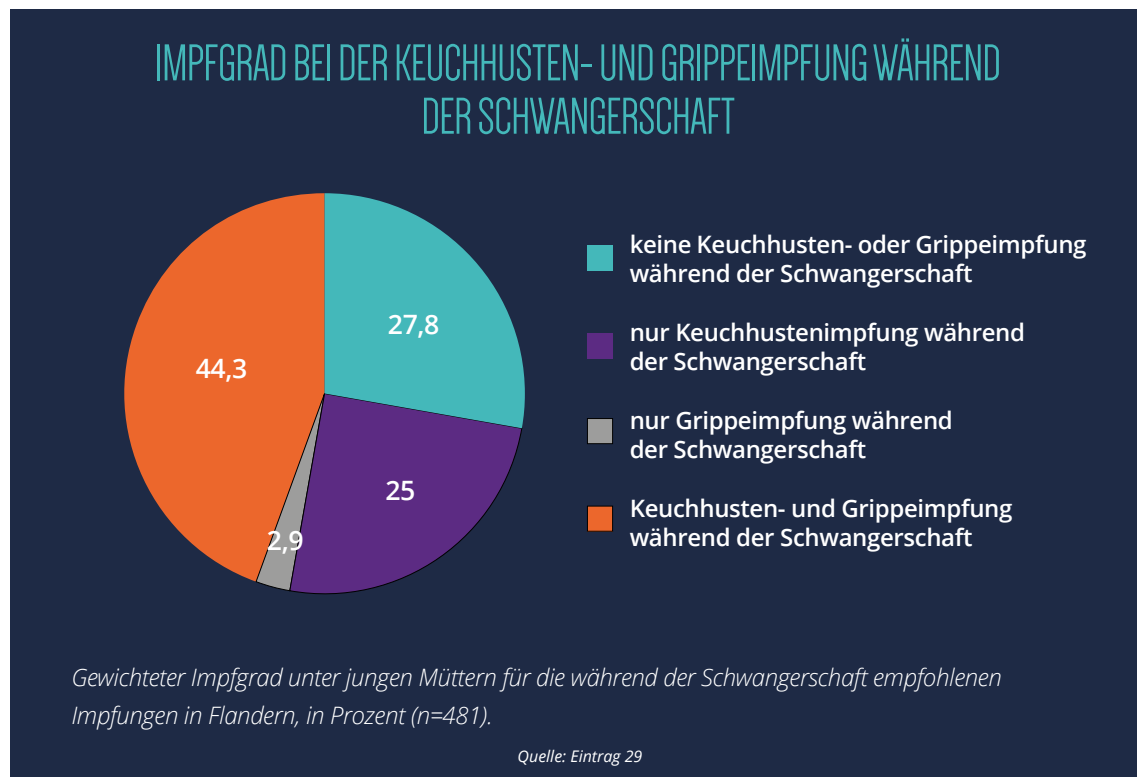


Nur eine Minderheit der Eltern von Kleinkindern konnte sich erinnern, gegen Masern geimpft zu sein (Väter: 45,9 %, Mütter: 55,9 %). Für die Keuchhustenimpfung betrug der Impfgrad bei den jungen Müttern während der Schwangerschaft (2013–2014) 57,6 %. Der mit 69,3 % höhere Impfgrad bei Müttern, die in den letzten Jahren entbunden haben, passt zur weiteren Umsetzung der in Flandern geltenden Empfehlungen, die seit Mitte 2014 unter anderem das Angebot kostenloser Impfungen vorsehen.²⁸

Bei der Impfung von Senioren gegen die saisonale Grippe sieht es dramatischer aus. Eine Impfung wird für diese Zielgruppe als die wirksamste Vorsorgemaßnahme gesehen, um die Häufigkeit und den Schweregrad von Infektionen mit dem Influenzavirus zu verhindern. Aus diesem Grunde wird die Grippeimpfung in Belgien (unter anderem) für alle Menschen ab 65 Jahren sowie

für alle Bewohner von Alten- und Pflegeheimen empfohlen. Die WHO empfiehlt für den Impfgrad in dieser Bevölkerungsgruppe einen Wert von 75 %. Dieses Ziel wurde 2013 auch von der Flämischen Regierung übernommen.

Auf Basis der Daten des Landesinstituts für Kranken- und Invalidenversicherung (LIKIV) müssen wir jedoch feststellen, dass 2016 nur 59,5 % der Senioren in Flandern geimpft waren.²⁹ Dies entspricht im Vergleich zu 2009 sogar einem Rückgang um mehr als 6 %. Dieser sinkende Trend ist auch in anderen Teilen Belgiens und Europas zu finden. In der Wallonie beträgt der Impfgrad bei Menschen über 65 Jahren nur 50,1 %, in Brüssel sogar nur 47,8 %. Im Vergleich zu anderen Ländern steht Belgien noch relativ gut da, lediglich die Niederlande und das Vereinigte Königreich erreichen bessere Werte und schaffen die Marke von 75 %.



3 Gegen gesellschaftliche Herausforderungen ankämpfen

Die Kehrseite von Impfungen

Impfstoffe haben jedoch auch Ecken und Kanten: Mitunter erfahren Kinder und Erwachsene Nebenwirkungen. Diese sind in der Regel durch die Reaktion der Immunabwehr auf den Impfstoff bedingt. So kann zum Beispiel die Einstichstelle oder, in seltenen Fällen der gesamte Oberarm bzw. Oberschenkel, bei einer Impfung rot anlaufen und anschwellen. Andere, häufiger auftretende Nebenwirkungen sind Fieber, tränende Augen, Kopfschmerzen, Ermattung und Erbrechen.^{30 31}

Andere Nebenwirkungen sind weniger häufig, zum Beispiel Fieberkrämpfe, Verfärbungen an Armen oder Beinen, Anfälle, bei denen Kinder den Atem anhalten und blau anlaufen, Ohnmacht und vermindertes Reaktionsvermögen, akute allergische Reaktionen oder, nach einer gewissen Zeit, ein Mangel an Blutplättchen.^{30 31}

Impfungen sind ein medizinischer Eingriff. Wie bei allen medizinischen Eingriffen können auch bei Impfungen schwere Nebenwirkungen nicht

mit absoluter Sicherheit ausgeschlossen werden. Sehr seltene, aber schwere Nebenwirkungen, die zum Beispiel nur bei einem von einer Million Impfungen auftreten, können auch bei gründlichen Studien unbemerkt bleiben. Dennoch werden an Impfstoffe sehr strenge Sicherheitsanforderungen gestellt. Auch bei bereits für sicher befundenen und zugelassenen Impfstoffen wird im Rahmen von Monitoringprogrammen fortlaufend intensiv und kritisch nach Nebenwirkungen gesucht.^{30 31}

Impfstoffe haben nicht nur Nebenwirkungen, sondern sie sind auch nur selten bei allen Impfungen zu 100 % wirksam. Bei bestimmten Menschen führt eine Impfung keine optimale Abwehrreaktion herbei. Die betroffenen Personen müssen dann auf den Schutz durch Herdenimmunität hoffen.

Neuere Untersuchungen in Belgien haben zum Beispiel gezeigt, dass die Masernimpfung bei 96 % der Impfungen tatsächlich anschlägt. Für Mumps beträgt dieser Wert 93,3 %, bei Röteln sind es 98,3 %.³²

Infektionen können Ausbrechen, wenn die Dynamik der Erkrankung sich im Laufe der Jahre ändert. Viren und Bakterien können sich im Laufe der Zeit verändern (mutieren), Menschen können ihre Immunität vorzeitig verlieren oder der Impfstoff kann unzureichend an den vorherrschenden oder neue Erregerstämme angepasst sein. Letzteres ist zum Beispiel die Achillesferse der gegenwärtigen Grippeimpfstoffe (siehe auch Kapitel 7).¹³

Ferner ist es nicht ausgeschlossen, dass früher verwendete Impfstoffe weniger wirksam waren und weniger lange Schutz bieten als anfänglich angenommen. In diesem Fall muss mitunter der Impfschutz ganzer Kohorten der Bevölkerung aufgefrischt werden.

In Ausnahmefällen kann sogar ein Impfstoff selbst die Erkrankung hervorrufen, gegen die er eigentlich schützen sollte. Ein bekanntes Beispiel dafür ist der abgeschwächte orale Polioimpfstoff (siehe Box „Poliopolis-Projekt in Antwerpen arbeitet mit an der Erforschung eines neuen Polioimpfstoffs“).

In derartigen Fällen muss sorgfältig zwischen den Risiken und dem Nutzen von Impfprogrammen abgewogen werden. In einer Welt, die eine immer größere Scheu vor jedem noch so kleinen Risiko hat, wird diese Abwägung jedoch immer schwieriger.

POLIOPOLIS-PROJEKT IN ANTWERPEN ARBEITET MIT AN DER ERFORSCHUNG EINES NEUEN POLIOIMPFSTOFFS

Polio kommt nur noch in bestimmten Regionen Pakistans und Afghanistans vor. Die endgültige Ausrottung der Krankheit scheint dank des weltweiten Einsatzes von Impfstoffen nahe.

Es gibt zwei Impfstoffe gegen Polio: einen Lebendimpfstoff mit abgeschwächten Polioerregern, die in Form eines Sirups als Schluckimpfung verabreicht wird, und einen Totimpfstoff mit inaktivierten Erregern, der injiziert wird. Da der Lebendimpfstoff leichter verabreicht werden kann, wenig Geld kostet und eine breite und langanhaltende Immunität erzeugt, wird er in mehr als 100 Ländern eingesetzt. Auch in Belgien wurden Kinder per Schluckimpfung vor Polio geschützt. Heutzutage wird jedoch stattdessen der injizierbare Impfstoff verwendet, genau wie in den meisten anderen Industrieländern.

So wird die Kombination mit anderen Impfstoffen im Rahmen des Impfprogramms ermöglicht, doch dies war nicht der Hauptgrund für den Umstieg: Rund um den Jahrtausendwechsel wurde immer deutlicher, dass das Poliovirus in der Schluckimpfung zum Wildtyp zurückmutieren und so beim Impfling eine Polioerkrankung verursachen kann. Darüber hinaus besteht die Gefahr, dass Impflinge die Erkrankung an andere Menschen weitergeben, besonders in Populationen mit einem niedrigen Impfgrad.³³

Die Rückmutation betrifft stets einen bestimmten der drei Typen des Poliovirus, gegen die der Impfstoff schützen soll, Virologen sprechen vom „circulating vaccine-derived type-2 poliovirus“ (cVDPV).

Die Rückmutation des Typ-2-Virus im Impfstoff kommt nur sehr selten vor, auf jeden Fall in weniger als einmal pro eine Million Impfungen. Dennoch sind in den vergangenen Jahren einige Dutzend Menschen direkt oder indirekt über den Impfstoff an Polio erkrankt, was natürlich nicht erwünscht ist und das Vertrauen der Öffentlichkeit in die Impfung untergraben kann.³⁴

Die WHO hat den Typ-2-Virusstamm aus der Schluckimpfung genommen. Gleichzeitig arbeitet ein internationales Konsortium mit finanzieller Unterstützung der Bill & Melinda Gates Foundation an einer verbesserten Polioschluckimpfung. Ein wichtiger Partner dabei war das Poliopolis-Projekt der Universität Antwerpen. Der neue Impfstoff wurde in einer geschlossenen Quarantäneumgebung erstmals an Probanden erprobt.³⁵



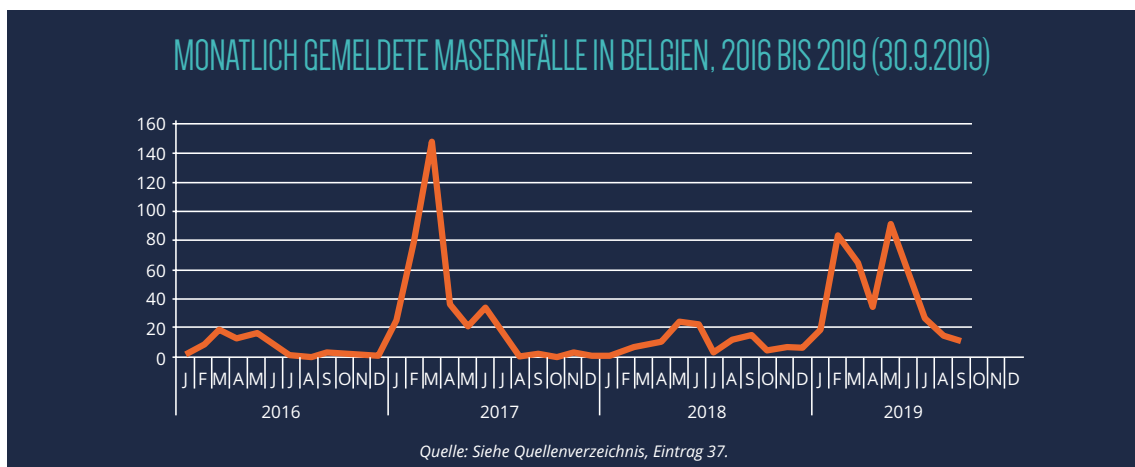
Opfer des eigenen Erfolgs: Impfmüdigkeit und Misstrauen

Impfungen sind das Opfer ihres eigenen Erfolgs.¹ In Belgien sind Krankheiten, gegen die wir die Bevölkerung in den vergangenen Jahrzehnten geimpft haben, heute deutlich seltener als noch vor etwa 50 Jahren. Wohl niemand hat in seinem Bekannten- oder Familienkreis jemanden, der in seinem Leben Masern, Diphtherie oder Keuchhusten gehabt hat. Komplikationen und Todesfälle im Zusammenhang mit diesen Erkrankungen sind in den Medien nicht mehr zu finden. Dies führt zu dem vermehrten Eindruck, dass es sich bei diesen Krankheiten eher um harmlose Kinderkrankheiten handelt. In der Folge sind die positiven Effekte von Impfungen nicht mehr im kollektiven Gedächtnis verankert, und die Angst vor den Krankheiten, gegen die wir impfen, schwindet allmählich. An die Stelle der berechtigten Angst vor Krankheiten tritt eine unverhältnismäßig große Aufmerksamkeit für die potentiellen Nebenwirkungen von Impfungen, die dadurch in der öffentlichen Wahrnehmung immer negativer wahrgenommen werden. Eine wachsende Gruppe von Menschen lehnt Impfungen zudem aus religiösen oder philosophischen Gründen ab.^{12 13}

Die Folge dieser Entwicklung ist, dass in mehreren Ländern der Impfgrad suboptimal bleibt oder sogar sinkt. Die Herdenimmunität gerät in Gefahr, und es treten lokale Ausbrüche von Infektionskrankheiten

auf, die sich schnell ausbreiten können,¹³ wie zum Beispiel beim wiederholten Auftauchen der Masern innerhalb und außerhalb Europas. 2013 und 2014 gab es in den Niederlanden eine große Masernepidemie, besonders unter ungeimpften Schulkindern im sogenannten „Bible Belt“.¹² In diesem sich quer durch das Land erstreckenden geographischen Streifen leben besonders viele strenggläubige Menschen, die ihre Kinder aus religiösen Gründen nicht impfen lassen. Der Impfgrad für Masern liegt hier zum Beispiel unter 60 %. Während der Epidemie 2013–2014 wurden 2.700 Masernfälle gemeldet. Gut 180 der Patienten mussten ins Krankenhaus eingewiesen werden, es gab ein 17-jähriges Todesopfer.³⁶

Auch andere europäische Länder haben mit Masernausbrüchen zu kämpfen. Die größten Ausbrüche finden in der Ukraine, in Rumänien und in Nordmazedonien statt, doch auch in Polen, Tschechien, der Slowakei, Italien, Frankreich, Bulgarien, Litauen, Bosnien-Herzegowina und im Vereinigten Königreich (mit einem Aufflackern der Krankheit besonders in der jüdischen Gemeinde Londons) werden Probleme gemeldet. Reisenden in diese Gebiete, die bisher noch nicht gegen Masern geimpft wurden oder die Krankheit bereits durchgemacht haben, wird eine Impfung empfohlen.³⁶



Auch Belgien wird nicht verschont. 2017 gab es einen signifikanten Ausbruch in der Wallonie, und auch in Flandern und Brüssel gab es einige kleinere Infektionsherde (siehe Illustration auf Seite 26).³⁷ Insgesamt wurden 367 Ansteckungen festgestellt, von denen 10 aus dem Ausland kamen.

2018 war die Anzahl der Infektionsfälle erneut geringer (n=117), aber es kamen weiterhin Cluster vor, die häufig auf einen Eintrag des Virus aus einem anderen europäischen Land zurückzuführen waren. 2019 erlebte Belgien einen erneuten

Ausbruch: In den ersten 9 Monaten wurden 405 Maserninfektionen gemeldet, mehr als dreimal so viele wie im ganzen Jahr 2018.

Anfang 2019 ging es vor allem um Infektionen im Zusammenhang mit Reisen, doch danach zirkulierte das Masernvirus auch innerhalb der Bevölkerung Belgiens, vor allem in nicht oder nur unvollständig geimpften Bevölkerungsgruppen. Zum Glück zeigte sich ab dem Beginn der Sommerferien 2019 ein deutlicher Rückgang der Neuinfektionen.³⁷

Das Vertrauen wiederherstellen

Der WHO, der EU-Kommission und verschiedenen europäischen (wissenschaftlichen) Einrichtungen liegt die Wiederherstellung des Vertrauens der breiten Öffentlichkeit in das Impfen sehr am Herzen. Aus verschiedenen Studien geht hervor, dass die Sicherheit von Impfstoffen in der öffentlichen Wahrnehmung eine große Rolle spielt. Die Menschen scheinen sich mehr mit den Gefahren und Unsicherheiten von Impfstoffen (die als wesentlich größer wahrgenommen werden, als es die objektiven Zahlen zulassen) zu beschäftigen als mit ihrer nachgewiesenen Wirksamkeit. Das Verhältnis zwischen Risiko und Nutzen wird anders empfunden als von der wissenschaftlichen Evidenz belegt. Neue Herausforderungen sind dabei impfkritische Kampagnen und „Fake News“ in den sozialen Medien.¹

Auch wenn eine zugängliche öffentliche Kommunikation über komplexe Themen wie die Sicherheit von Impfstoffen und das Verhältnis von Risiken und Nutzen wichtig ist, reichen Kommunikation allein oder die Bereitstellung transparenter und verständlicher Informationen über die Krankheiten, gegen die wir impfen,

bei Weitem nicht aus. Wir müssen viel besser verstehen, warum Menschen impfmüde werden, warum das Misstrauen zunimmt und welche Fragen sich die breite Masse genau stellt. Auf diese Fragen müssen wir konkrete und klare Antworten formulieren. Insoweit die Wissenschaft die Fragen noch nicht vollständig beantworten kann, müssen wir in entsprechende Forschung investieren.^{1 38}

Ein wichtiger Schlüssel für die Wiederherstellung des Vertrauens in das Impfen liegt zweifellos in der COVID-19-Pandemie. Wenn es Wissenschaftlern, Ärzten und Pharmaunternehmen gelingt, mithilfe eines ausreichenden Schutz bietenden Impfstoffs gegen SARS-CoV-2 der Welt die Rückkehr zum normalen Leben zu ermöglichen, würde dies zu einem gewaltigen Schub für das Vertrauen der Öffentlichkeit in Impfungen und in die medizinische Wissenschaft allgemein bedeuten. Der Weg dahin ist jedoch steinig, denn diese Impfstoffe müssen in ausreichenden Mengen hergestellt und an alle verteilt werden können, die von ihm profitieren können, und all das zu einem bezahlbaren Preis. Mehr über die globalen Anstrengungen, die zur Erreichung dieses Ziels notwendig sind, erfahren Sie in Kapitel 7.

4 Wie Impfstoffe schützen

Antikörper sorgen für Abwehr ...

Das Abwehr- oder auch Immunsystem des Menschen besteht aus einem System von Zellen, Geweben und Organen, die zusammenarbeiten, um Infektionen durch krankmachende Bakterien und Viren zu bekämpfen.

Die Produktion und der Einsatz von Antikörpern ist eine der Methoden, mit denen das Immunsystem Infektionen bekämpft. Antikörper sind Proteine, die an ein Virus oder Bakterium andocken und es so markieren, dass bestimmte Abwehrzellen sie vernichten können. Ein Antikörper ist jeweils für ein ganz bestimmtes Bakterium oder Virus da und regt so eine zielgerichtete Abwehrreaktion an (siehe Box „Wie Schlüssel und Schloss“ auf Seite 31).

Die Antikörper zirkulieren auch nach der erfolgreichen Bekämpfung einer Infektion weiterhin im Körper, sodass dieser bei einer erneuten Infektion mit demselben Erreger besser vorbereitet ist und schneller reagieren kann.

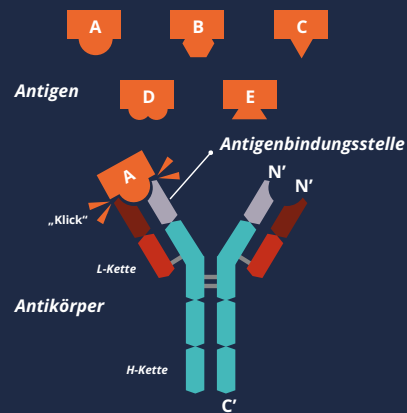
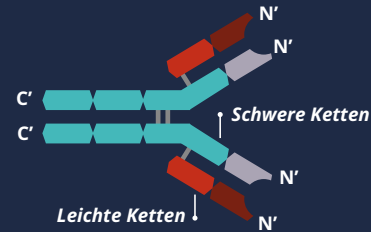
Diese Beschreibung ist die Standarddarstellung der Funktion von Impfstoffen und Immunsystem. Die meisten Websites und Informationsbroschüren gehen nur selten über diese Darstellung hinaus, doch die menschliche Abwehr ist um einiges komplexer als hier beschrieben. Dies wird schon anhand der Illustration der primären und sekundären Abwehrreaktion in Kapitel 1 (siehe Seite 6) deutlich. Dort ist zu erkennen, dass bei einer ersten Infektion oder bei einer Impfung die Konzentration der Antikörper allmählich abnimmt und unter Umständen sogar bis unter die Nachweisgrenze fällt, ein Phänomen, das bei zahlreichen Patienten mit einem milden Verlauf von COVID-19 bereits nach einigen Wochen zu sehen ist. Dies bedeutet jedoch nicht, dass die betroffenen Personen keine langfristige Immunität erworben haben, eben weil dieser Prozess deutlich mehr beinhaltet ist als die bloße Produktion von Antikörpern.

WIE SCHLÜSSEL UND SCHLOSS

Der Fachausdruck für Abwehrstoffe oder Antikörper lautet Immunglobuline. Dies sind Proteine (Eiweiße) die von weißen Blutzellen vom Typ B (sog. B-Zellen) produziert werden. Antikörper binden sich an körperfremde Substanzen wie Bakterien und Viren.

Ein Antikörper besteht aus zwei identischen schweren Ketten (H, auf der Abbildung blau dargestellt) und ebenfalls untereinander identischen leichten Ketten (L, rot-braun). Jede dieser Ketten hat einen unveränderlichen (konstanten) Teil (C) und einen veränderlichen (variablen) Teil (N). Mit diesem variablen oder konstanten Teil bindet der Antikörper an die körperfremde Substanz

Während ein Antikörper an Bakterium A bindet, ist ein anderer für Bakterium B und noch ein anderer für Virus X zuständig. In Wirklichkeit erkennt der Antikörper ein Biomolekül an der Oberfläche des entsprechenden Bakteriums oder Virus. Bei diesem Biomolekül kann es sich um einen Proteinbestandteil oder eine Kombination eines Proteinbestandteils mit einem Zuckermolekül handeln. Das körperfremde Molekül, an das der Antikörper bindet, wird auch als Antigen bezeichnet. Antikörper und Antigen passen also zusammen wie Schlüssel und Schloss. Jeder Antikörper kann nur ein ganz bestimmtes Antigen erkennen und daran binden.



... aber es gibt noch viel mehr als nur Antikörper

In Wirklichkeit geht es um ein komplexes Zusammenwirken sehr unterschiedlicher Zellen, die gemeinsam das Immunsystem bilden. Das Immunsystem muss einerseits schnell aktiv werden können, um uns vor Eindringlingen zu schützen, aber andererseits auch über zahlreiche Kontrollmechanismen und Gegengewichte verfügen, die verhindern, dass die Abwehr über das Ziel hinausschießt oder, mindestens ebenso schlecht, gegen körpereigene Proteine und Zellen vorgeht.

Am Beispiel der Grippeimpfung möchten wir den Schleier etwas lüften und erläutern, wie Impfungen den menschlichen Körper gegen potentielle Krankheitserreger in Stellung bringen (siehe ferner auch Kapitel 7). Auch wenn nicht jeder Impfstoff auf dieselbe Weise arbeitet, sind die molekularen und zellularen Prozesse, die wir im Folgenden skizzieren, doch stets sehr ähnlich. Wir zeigen Ihnen, warum vor allem die sogenannten B-Gedächtniszellen für die jahrelange und in manchen Fällen sogar lebenslange Immunität nach einer ersten Infektion oder nach einer Impfung verantwortlich sind.^{3 39}

WIE DER GRIPPEIMPFSTOFF EINE ABWEHRREAKTION HERVORRUFT

Zwei Antigene: Neuraminidase und Hämagglutinin

Das Grippevirus hat auf seiner Oberfläche zwei Proteine, die als Antigen fungieren, die also von der menschlichen Immunabwehr erkannt werden. Diese Proteine heißen Neuraminidase (NA) und Hämagglutinin (HA).

Ein Grippeimpfstoff enthält inaktivierte oder abgetötete Grippevirusbestandteile mit NA und HA, die in den menschlichen Körper injiziert werden. NA und HA werden als körperfremd erkannt, eine komplexe Maschinerie aus Abwehrzellen (unter anderem dendritischen Zellen, T-Zellen und B-Zellen) wird in Gang gesetzt. All diese Zellen gehören zu den weißen Blutkörperchen (Lymphozyten) und sind Teil des Immunsystems.

Die Reaktion der dendritischen Zellen und T-Zellen

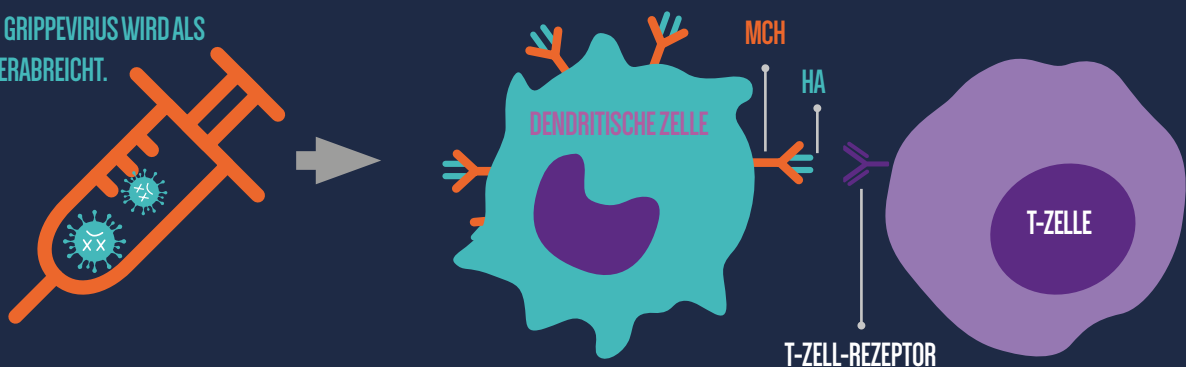
Einen wichtigen ersten Schritt übernehmen die sogenannten **dendritischen Zellen**, die die Virusbestandteile in sich aufnehmen und deren Proteine zerschneiden. Danach transportieren sie Fragmente des HA auf ihre eigene Oberfläche und „präsentieren“ diese in Kombination mit einem eigenen Rezeptorprotein, dem MHC-Protein (Major Histocompatibility Complex, Haupthistokompatibilitätskomplex).

Danach bindet eine **T-Zelle** über ihren T-Zell-Rezeptor an die Kombination aus MHC-Protein und HA-Fragment auf der Oberfläche der dendritischen Zelle. Diese Bindung sorgt dafür, dass die T-Zelle aktiviert wird und sich teilt.

Dabei entstehen drei Arten von T-Zellen:

- **Zytotoxische T-Zellen**, die darauf spezialisiert sind, von Viren befallene Körperzellen zu beseitigen.
- **Regulatorische T-Zellen oder auch Suppressor-T-Zellen**, die dafür sorgen, dass die Abwehrreaktion gedämpft wird und nicht außer Kontrolle gerät.
- **T-Helferzellen**, die durch Aussendung von Signalstoffen die Aktivierung der B-Zellen (siehe weiter unten) unterstützen.

EINE ABGETÖTETE ODER ABGESCHWÄCHTE
VERSION DES GRIPPEVIRUS WIRD ALS
IMPfstoff VERABREICHT.



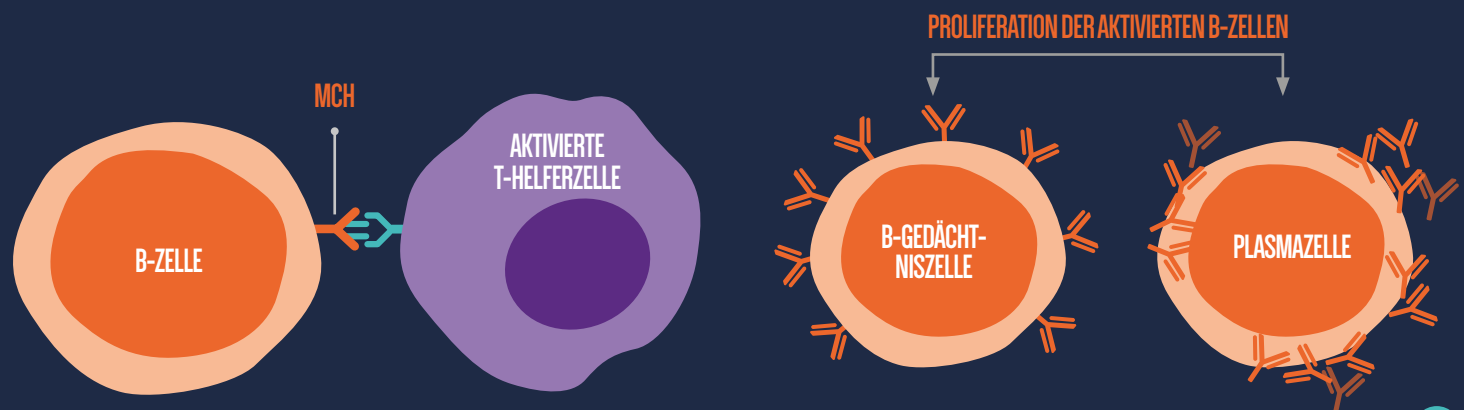
B-Zellen

Auch B-Zellen erkennen über ihren Antigenrezeptor das HA des Virus. Jede B-Zelle hat auf ihrer Oberfläche Antigenrezeptoren eines einzigen Typs, die ein spezifisches Antigenmuster erkennen. Vergleichbar ist dies mit dem bereits beschriebenen Schlüssel-Schloss-Prinzip der Antikörper-Antigenbindung. Nur B-Zellen mit dem passenden Antigenrezeptor können an ein HA-Antigen binden.

Die B-Zelle nimmt das HA-Fragment in sich auf und transportiert es in Kombination mit dem MHC-Komplex wieder an seine Oberfläche. Die Kombination von HA und MHC-Komplex auf der Oberfläche der B-Zelle wird von den zuvor durch die dendritischen Zellen aktivierten T-Zellen erkannt. In der Folge scheiden die T-Zellen Signalstoffe (Zytokine) aus, die ihrerseits B-Zellen aktivieren und zur Teilung anregen.

Dabei entstehen zwei Arten von B-Zellen:

- **B-Plasmazellen** produzieren große Mengen von Antikörpern. Diese tragen dasselbe Muster wie der Antigenrezeptor der B-Zelle, der ursprünglich an das HA-Antigen gebunden hat. Sie binden also an das HA des Grippevirus und machen es unschädlich. Die meisten B-Plasmazellen verschwinden nach der erfolgreichen Bekämpfung einer Infektion wieder aus dem Blut. Es kann also sein, dass nach einiger Zeit im Blut überhaupt keine Antikörper mehr zu finden sind.
- **B-Gedächtniszellen** bilden auf ihrer Oberfläche dieselben Antikörper aus. Sie zirkulieren jedoch wesentlich länger im Körper. Bei einer zweiten Infektion mit demselben krankmachenden Virus oder Bakterium treten die B-Gedächtniszellen unverzüglich in Aktion. Sie teilen sich rasend schnell, und ein Teil von ihnen wird zu B-Plasmazellen, die massenhaft Antikörper gegen das HA bilden. Das bedeutet also: Auch wenn wir nach einiger Zeit keine Abwehrstoffe mehr in unserem Blut haben, können wir eine erneute Infektion dank der B-Gedächtniszellen dennoch schnell bekämpfen.



Es ist wichtig, darauf hinzuweisen, dass wir in der Box „Wie der Grippeimpfstoff eine Abwehrreaktion hervorruft“ nicht alle Details des Immunsystems und der Immunreaktion berücksichtigt haben. Wie bereits gesagt ist die Immunabwehr ein äußerst komplexes System, in dem verschiedene Gewebe, Zelltypen und Biomoleküle eine Rolle spielen. Ein vollständiger Überblick würde daher zu weit führen. Darüber hinaus sind zahlreiche Aspekte des menschlichen Immunsystems noch unbekannt und Gegenstand intensiver Grundlagenforschung.

Wenn die Abwehr über das Ziel hinausschießt

Die Forschung hat gezeigt, dass eine gesunde Immunabwehr nicht nur schnell und massiv reagieren muss, sondern vor allem auch auf kontrollierte Weise, da sie ansonsten Gefahr läuft, über das Ziel hinauszuschießen. Es ist bekannt, dass bestimmte Infektionskrankheiten aufgrund einer Überreaktion des Immunsystems tödlich enden können.^{40 41} Eine solche Überreaktion wird auch als Zytokinsturm bezeichnet.

Zytokine sind kleine Proteinmoleküle, die als Signalstoffe fungieren. Sie werden von verschiedenen Zelltypen abgegeben, zum Beispiel von T-Helferzellen, die ein Teil des Immunsystems sind (siehe oben). Zytokine helfen dabei, die Abwehrreaktion zu koordinieren, indem sie bestimmte Arten von Abwehrzellen anziehen. Diese Reaktion kann jedoch überschießen. Wenn ein Krankheitserreger zum Beispiel in die Lunge gerät, löst er eine lokale Abwehrreaktion aus. Zytokine sorgen dafür, dass alle für eine wirksame Immunabwehr nötigen Zellen an den Ort der Infektion eilen. Eine lokale Entzündungsreaktion ist die Folge, es treten Schwellungen auf, die Temperatur steigt (Fieber), Schmerzreize werden ausgesendet, die Blutgefäße erweitern sich (Rötung) usw.

Bei einigen Patienten werden Zytokine unkontrolliert oder in zu großen Mengen freigesetzt, wodurch zu viele Abwehrzellen angelockt und aktiviert werden. Es entsteht eine Hyperinflammation, die das Gewebe schwer schädigen und sogar zum Tod des Patienten führen kann. Ein solcher Zytokinsturm ist eine häufig auftretende Komplikation von Atemwegsinfektionen durch Coronaviren wie SARS und MERS, also auch durch SARS-CoV-2. Auch bei der Vogelgrippe 2005 wurde die hohe Sterblichkeit

mit aus dem Ruder gelaufenen Zytokinreaktionen in Zusammenhang gebracht. Das Phänomen wird auch bei Infektionen mit dem Zytomegalievirus, dem Epstein-Barr-Virus, dem Variolavirus, A-Streptokokken und anderen Mikroorganismen festgestellt.^{41 42} Selbst bei klinischen Studien, in denen neue Arzneimittel an Probanden getestet wurden, haben Patienten schon Zytokinstürme erlitten.⁴³

Dies ist einer der Gründe, warum bei der Entwicklung neuer Impfstoffe besonders auf deren Sicherheit geachtet werden muss. Impfstoffe sollen keine Überreaktion des Immunsystems verursachen. Von einem Impfstoff erwarten wir eine wirksame, aber kontrollierte Abwehrreaktion, die ausreichend Schutz bietet, aber nicht zu gefährlichen immunologischen Entgleisungen führt.

5 Die Technologie hinter Impfstoffen

Die Art und Weise der Zusammenstellung und Produktion von Impfstoffen hat im Laufe der Jahre eine umfangreiche Entwicklung durchlaufen. Die Zeiten, in denen Kinder mit ungereinigten Rinderviren aus Pusteln von den Händen einer Kuhmagd infiziert wurden (wie es Edward Jenner im 18. Jahrhundert tat), liegen lange hinter uns. Dennoch werden auch heute noch sogenannte Lebendimpfstoffe mit abgeschwächten Varianten des echten Krankheitserregers eingesetzt. Das Konzept hinter derartigen Impfstoffen geht auf die Grundannahmen Jenners zurück.

Inzwischen sind jedoch noch viele weitere Techniken für die Entwicklung und Produktion von Impfstoffen hinzugekommen. Alle heute auf dem Markt erhältlichen Impfstoffe müssen darüber hinaus unabhängig von der zugrundeliegenden Technologie identischen Kriterien im Hinblick auf Sicherheit und Wirksamkeit genügen. Hier eine häufig verwendete Einteilung historischer und aktueller Impfstoffe anhand der jeweils zugrundeliegenden Technologie:⁴⁴

IMPfung – EINE ZEITLEISTE¹



Lebende, abgeschwächte Krankheitserreger

Das Konzept, lebende, aber abgeschwächte Varianten eines Virus oder eines Bakteriums für einen Impfstoff zu verwenden, findet auch heute noch breite Anwendung. Beispiele dafür sind die Impfstoffe gegen Cholera, Tuberkulose, Gelbfieber, Masern, Mumps, Polio, Röteln und das Rotavirus.

Wichtig ist bei diesen Impfstoffen, dass der virulente (krankmachende) Charakter des Virus bzw. Bakteriums von der Fähigkeit zum Hervorrufen einer Abwehrreaktion entkoppelt werden kann. Häufig gelingt dies durch Selektion mutierter Stämme. Andere Methoden bestehen darin, pathogene Stämme über viele Generationen hinweg zu kultivieren und unschädliche Varianten zu selektieren.

Impfstoffe mit lebenden, abgeschwächten Stämmen rufen in den meisten Fällen eine breite Immunreaktion sowohl der Makrophagen, als auch der Antikörper produzierenden B-Zellen hervor (siehe Kapitel 4). Außerdem werden durch diesen Impfstofftyp die normalen Infektions- und Reproduktionszyklen des virulenten Krankheitserregers am besten nachgebildet. Diese Kombination von Eigenschaften sorgt dafür, dass Lebendimpfstoffe zu einer lang anhaltenden, in einigen Fällen sogar lebenslangen Immunität führen.

Andererseits kann die Impfung mit lebenden, abgeschwächten Erregern Sicherheitsprobleme verursachen, wie etwa beim Lebendimpfstoff gegen Polio. Bei einigen Patienten mutieren die verimpften harmlosen Viren zurück zum virulenten Wildtyp, der eine Polioerkrankung auslösen kann. Dies ist natürlich eine absolut unerwünschte Nebenwirkung. Darum ist man in einigen Ländern (zum Beispiel in Belgien) auf einen „toten“ Polioimpfstoff übergegangen (siehe unten).

Da Lebendimpfstoffe dennoch Vorteile bieten, sucht ein Konsortium von Forschern und Sponsoren nach einem abgewandelten Polioimpfstoff, der genetisch stabiler ist als der alte (siehe Box in Kapitel 4: „Poliopolis-Projekt in Antwerpen arbeitet mit an der Erforschung eines neuen Polioimpfstoffs“ auf Seite 27).

Die Verimpfung von Lebendimpfstoffen an Menschen mit einer geschwächten Immunabwehr kann auch ein Risiko einer erhöhten Vermehrung und/oder einer invasiven Infektion durch den Mikroorganismus im Impfstoff bedeuten, auch wenn er abgeschwächt ist. Dies kann zu Komplikationen führen. Beispiele für Impfstoffe, die für Menschen mit einem geschwächten Immunsystem gefährlich sein können, sind die gegen Masern und gegen Gelbfieber.

1927

TUBERKULOSE (BCG-IMPSTOFF, BACILLE CALMETTE-GUÉRIN)

1935

GELBFIEBER

1936

GRIPPE (INFLUENZA)

1937

FRÜHSOMMER-MENINGOENZEPHALITIS (FSME)

1938

FLECKTYPHUS

1900

Inaktivierte und abgetötete Krankheitserreger

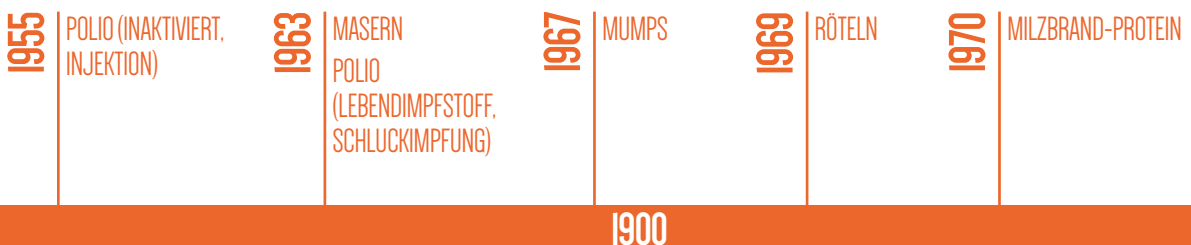
Eine zweite, häufig eingesetzte Methode für die Herstellung von Impfstoffen ist die Inaktivierung oder Abtötung des jeweiligen Virus oder Bakteriums. Alle Antigene des Krankheitserregers bleiben vorhanden und können eine Abwehrreaktion hervorrufen, während das abgeschwächte bzw. getötete Virus bzw. Bakterium selbst unschädlich ist. Beispiele für Krankheiten, für die solche Impfstoffe vorliegen, sind Keuchhusten, Hepatitis A, Tollwut und Grippe.

Die Komponenten in diesen Impfstoffen können sich im Körper des Impflings nicht vermehren. Dies führt zu einer in der Regel weniger starken Abwehrreaktion als bei Lebendimpfstoffen. Um das Immunsystem dennoch ausreichend anzuregen, werden bei diesem Impfstofftyp meistens Hilfsstoffe, sogenannte Adjuvantien (siehe weiter unten) hinzugefügt, zum Beispiel Aluminiumsalze. Doch auch dann noch werden zum Beispiel kaum zytotoxische T-Zellen gebildet, die sich gegen das Impfstoffantigen richten (siehe Kapitel 4).

Bei Impfstoffen gegen Viren entscheidet man sich häufig für diese Technologie, weil die Viren sich leicht aus den Zellen, in denen sie produziert werden, absondern und reinigen lassen. Darüber hinaus bleiben die Hüllen- und anderen äußeren Proteine des Virus bei der Inaktivierung intakt. So rufen sie nach wie vor eine sehr spezifische Abwehrreaktion hervor, aber mit geringerem Nebenwirkungsrisiko als bei Lebendimpfstoffen.

Die Produktion von inaktivierten Impfstoffen läuft meistens gleich ab wie die von Lebendimpfstoffen. Nach der Reinigung wird das Virus bzw. Bakterium jedoch durch Behandlung mit Chemikalien wie zum Beispiel Formaldehyd oder 1,3-Propiolacton inaktiviert/abgetötet.

IMPFUNG – EINE ZEITLEISTE¹



Untereinheitenimpfstoffe

Wenn das spezifische Antigen bekannt ist, dass nach der Impfung eine optimal schützende Immunreaktion auslöst, entscheidet man sich häufig für Impfstoffe, die statt des gesamten Krankheitserregers nur dieses Antigen enthalten. Solche Impfstoffe werden als Untereinheitenimpfstoffe bezeichnet. Man unterscheidet dabei verschiedene Arten:

Toxoidimpfstoffe

Die Bakterien *Clostridium tetani* und *Corynebacterium diphtheriae*, die Tetanus bzw. Diphtherie verursachen, produzieren Giftstoffe (Toxine) und scheiden sie aus. Diese Toxine sind es, die die Krankheitssymptome verursachen, nicht das Bakterium selbst. Schon lange ist bekannt, dass spezielle Antikörper in der Lage sind, diese Giftstoffe zu neutralisieren, wodurch keine Tetanus- bzw. Diphtheriesymptome mehr auftreten. Auf Basis dieser Erkenntnis wurden Impfstoffe entwickelt, die „ungiftige“ Varianten dieser Toxine enthalten. Sie haben keine krankmachenden Eigenschaften mehr, sind aber in der Lage, eine schützende Immunreaktion hervorzurufen. Solche Impfstoffe werden als Toxoidimpfstoffe bezeichnet.

Polysaccharide und konjugierte Impfstoffe

Auch Antikörper gegen komplexe Zuckermoleküle an der Oberfläche bestimmter Bakterien haben einen antibakteriellen Effekt. Der chemische Fachbegriff für diese Zuckermoleküle ist „Polysaccharide“. Unter anderem basieren Impfstoffe gegen Meningokokken und Pneumokokken auf extrahierten Polysacchariden der krankmachenden Bakterien (*Neisseria meningitidis* bzw. *Streptococcus pneumoniae*).

Polysaccharidimpfstoffe sind in der Regel bei Erwachsenen gut wirksam, weniger jedoch bei Kindern unter zwei Jahren. Der Grund dafür ist das bei Kleinkindern noch nicht vollständig entwickelte Immunsystem und der Umstand, dass Polysaccharide keine Reaktion der T-Zellen hervorrufen. Diesen Einschränkungen kann begegnet werden, indem man die Polysaccharide an Proteine koppelt, um eine Reaktion der T-Zellen anzuregen. In einem solchen Fall spricht man von einem konjugierten Impfstoff. Im Impfstoff gegen *Haemophilus influenzae B* zum Beispiel werden gereinigte Polysaccharide chemisch an ein Trägerprotein gebunden, was zu einer robusten Immunreaktion auch bei sehr jungen Kleinkindern führt.⁴⁵

1974	MENINGOKOKKEN (POLYSACCHARIDE)	1977	PNEUMOKOKKEN (POLYSACCHARIDE)	1980	ADENOVIRUS	1981	HEPATITIS B (AUS BLUTPLASMA)	1983	PNEUMOKOKKEN (POLYSACCHARIDE, 23-WERTIG)
------	-----------------------------------	------	----------------------------------	------	------------	------	---------------------------------	------	---

1900

Impfstoffe auf Basis rekombinanter Proteine

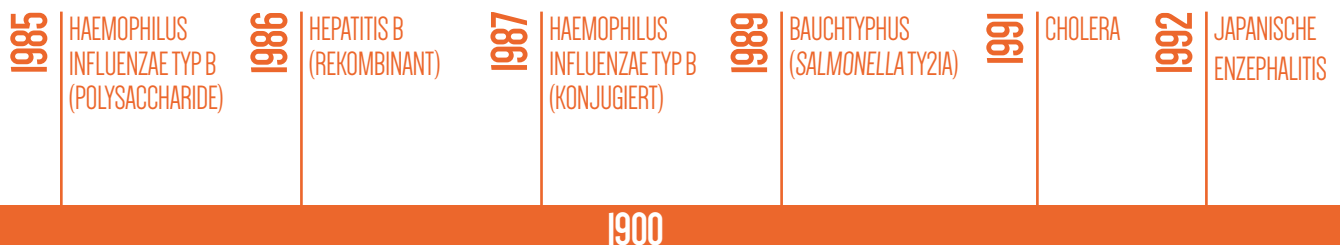
Ein Teil der Untereinheitenimpfstoffe basieren auf rekombinanten Proteinen. Sie werden mithilfe rekombinanter DNA hergestellt. Dabei werden Teile des genetischen Materials des Virus bzw. Bakteriums in eine andere Zelle eingebaut, zum Beispiel ein anderes Bakterium, aber ebenso gut auch in eine Hefezelle oder Zellen eines Insekts. In der Regel wählt man Zellen aus, die sich einfach und in großen Mengen im Labor heranziehen lassen. Es werden Genabschnitte des Krankheitserregers verwendet, die für ein Antigen oder eine Gruppe von Antigenen kodieren, die für das Hervorrufen einer effektiven Abwehrreaktion gegen den gesamten Erreger entscheidend sind. Danach kultiviert man die Wirtszellen, die das Antigen in Massen produzieren. Danach wird das Antigen gereinigt, es bildet dann die Basis für den Impfstoff.

Es handelt sich also um einen reinen Proteinimpfstoff, der Impfstoff selbst enthält keinerlei DNA. Beispiele für solche rekombinanten Impfstoffe sind der azelluläre Keuchhustenimpfstoff sowie die Impfstoffe gegen HPV und Hepatitis B. Die Gründe für die Entwicklung von rekombinanten Untereinheitenimpfstoffen als Ergänzung oder Ersatz für bestehende Impfstoffe sind vielfältig. Sie sind besser gereinigt und haben weniger Nebenwirkungen wie lokale Reaktionen an der

Injektionsstelle. Auch können sie so modifiziert werden, dass sie eine stärkere, aber dennoch kontrollierte Abwehrreaktion hervorrufen (wie beim Impfstoff gegen Milzbrand). Sie sind besser charakterisiert, das heißt, dass der gesamte Aufbau bekannt/sequenziert ist, und es lassen sich leichter sogenannte mehrwertige oder polyvalente Impfstoffe gegen mehrere Varianten desselben Erregers herstellen (Beispiel: HPV).

Seit einiger Zeit hat die Forschung sich den rekombinanten Impfstoffen vermehrt zugewendet. Aktuell wird zum Beispiel ein Impfstoff gegen das Bakterium *Francisella tularensis* getestet, das die Tularämie oder Hasenpest verursacht. Diese seltene, aber gefährliche Krankheit kann durch Säugetiere, Fliegen, Zecken oder Oberflächenwasser übertragen werden. Mithilfe rekombinanter DNA konnte das O-Antigen von *Francisella tularensis* mit dem ExoA-Trägerprotein von *Pseudomonas*-stämmen gekoppelt und so ein konjugierter Impfstoff entwickelt werden, der im Tierversuch einen Schutz gegen das Bakterium bewiesen hat. Ähnliche experimentelle Impfstoffe gegen *Streptococcus pneumoniae*, *Staphylococcus aureus*, *Shigella dysenteriae*, *Shigella flexneri*, *Escherichia coli* und *Burkholderia pseudomallei* befinden sich in der Entwicklung.⁴⁵

IMPFGUNG – EINE ZEITLEISTE¹



Hilfsstoffe/Adjuvanzien

Der französische Impfstoffforscher Gaston Leon Ramon entdeckte 1925, dass sich durch die Hinzufügung eines Hilfsstoffs zu dem von ihm entwickelten Toxoidimpfstoff gegen Diphtherie eine stärkere Abwehrreaktion erzielen ließ. Für solche Stoffe, die die Wirkung von Impfstoffen verstärken, führte er den Namen Adjuvanzien ein. Nicht lang nach Ramons Entdeckung stellten auch andere Forscher fest, dass unter anderem Aluminiumsalze, aber auch Emulsionen von Wasser und Öl einen positiven Effekt auf die von inaktivierten Lebendimpfstoffen sowie Untereinheiten- und Proteinimpfstoffen hervorgerufenen Abwehrreaktionen haben.⁴⁶

Adjuvanzien können die Wirksamkeit von Impfstoffen auf unterschiedliche Weise verbessern. Sie können zum Beispiel durch ihre physikalischen Eigenschaften dafür sorgen, dass die Antigene im

Impfstoff verzögert abgegeben werden und so einen Depoteffekt erzeugen, der für eine länger anhaltende Stimulation des Abwehrsystems sorgt. Auch können sie eine lokale Entzündungsreaktion hervorrufen, die vermehrt weiße Blutzellen zur Injektionsstelle lockt.⁴⁷

Heutzutage werden zahlreiche Stoffe auf ihre Eignung als Adjuvanzien hin untersucht, um eine zielgerichtetere und stärkere Immunität zu ermöglichen, die Verabreichungsmöglichkeiten von Impfstoffen zu erweitern (zum Beispiel über die Mundschleimhaut, die Lungen oder die Haut statt per Injektion) oder die Impfdosis zu verkleinern und so zu einer kosteneffizienteren Produktion zu führen. Neuartige Adjuvanzien bestehen unter anderem aus Komponenten der Zellwand von Bakterien, synthetischen Polymeren oder winzigen Fetttröpfchen usw.⁴⁸

Gen-Impfstoffe

Eine breite Abwehrreaktion, bei der sowohl zytotoxische T-Zellen als auch B-Gedächtniszellen gebildet werden, kommt vor allem dann zustande, wenn die Antigene in den körpereigenen Zellen

des Impflings selbst gebildet werden. Genau dies geschieht auch bei einer „normalen“ Virusinfektion: Die Viren schleusen ihr genetisches Material in die Zellen ihres Wirts ein, die dann mit ihrem eigenen

1993	CHOLERA (REKOMBINANT)	1994	CHOLERA (LE- BENDIMPfstoff, ABGESCHWÄCHT)	1995	WINDPOCKEN	1996	HEPATITIS A KEUCHHUSTEN (AZELLULÄR)	1998	LYME- BORRELIOSE	1999	MENINGOKOKKEN GRUPPE C (KONJUGIERT) ROTAVIRUS
------	--------------------------	------	---	------	------------	------	---	------	---------------------	------	--

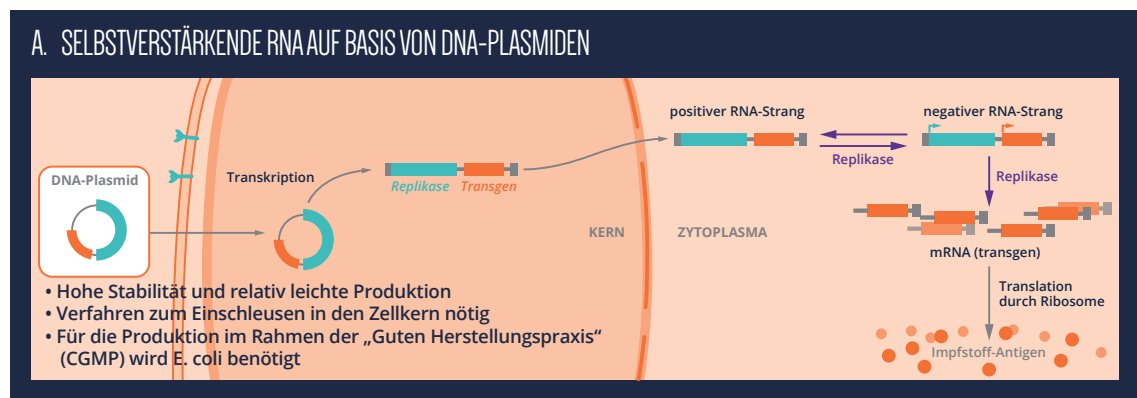
1900

Produktionsapparat weitere Viren herstellen. Bei Lebendimpfstoffen gegen Virenerkrankungen bleibt diese Eigenschaft erhalten. Auch Gen-Impfstoffe, die ein Stück DNA oder RNA des Krankheitserregers enthalten, versuchen, dieses Verhalten nachzubilden.^{49 50 51}

Die Genmaterialstücke des Virus oder Bakteriums werden in einen Vektor (ein anderes Wort dafür ist Genfähre) eingebaut. Dabei handelt es sich um ein künstliches DNA- oder RNA-Molekül, das die für die Produktion von Antigenen im menschlichen Körper nötigen Informationen enthält. Einige Gen-Impfstoffe werden in „nackter“ Form injiziert (Abbildung A), andere werden in einen Proteinmantel gehüllt (zum Beispiel eine leere Virushülle, siehe Abbildung B) oder in ein Bakterium eingeschleust.

Bei „nackten“ Gen-Impfstoffen wird das Genmaterial in Form von RNA oder DNA in ein sogenanntes Plasmid eingebaut. In beiden Fällen ist die Effizienz der Aufnahme durch unsere Körperzellen jedoch eher gering. Aus diesem Grunde wird zum Beispiel mit Gen-Impfstoffen experimentiert, deren mRNA in winzig kleine Fettbläschen gehüllt wird, die wesentlich leichter aufgenommen werden (siehe Abbildung auf Seite 69).

Genbasierte Vektorvirenimpfstoffe schleusen ihr eigenes Genmaterial mit hoher Effizienz in ihre Zielzellen (zum Beispiel Lungenzellen) ein. Der virale Vektor fungiert somit wie eine Art Kurierdienst oder eine Fähre, die das Genpaket bei der Wirtszelle abliefern. Bei Gen-Impfstoffen, die in ein Bakterium gehüllt sind, baut man darauf, dass das Bakterium die Antigene produziert und sie an ihrer Oberfläche produziert. Das Immunsystem erkennt diese Antigene als körperfremd und bekämpft sie.



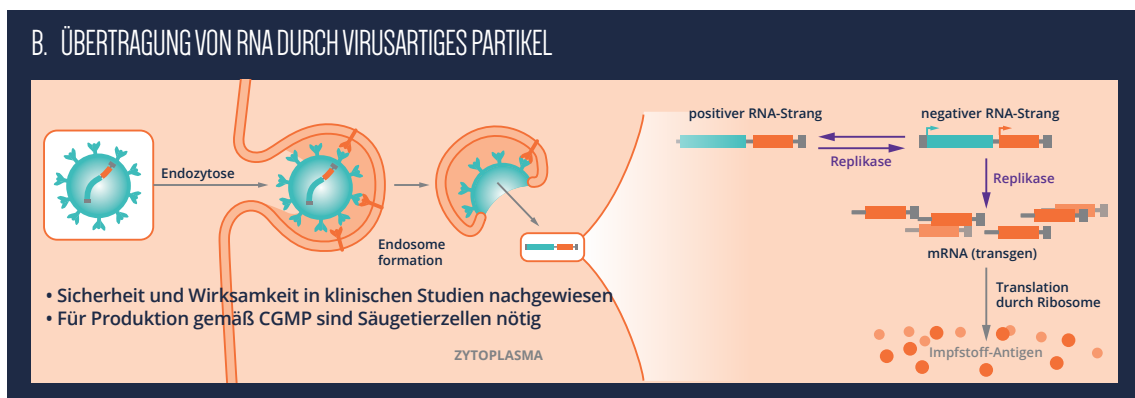
IMPfung – EINE ZEITLEISTE¹

2006	HUMANES PAPILLOMAVIRUS, HPV (REKOMBINANT)	2008	ROTAVIRUS (LEBENDIMPSTOFF, ABGESCHWÄCHT)	2009	MENINGOKOKKEN TYP A (EINWERTIG)	2010	PNEUMOKOKKEN (KONJUGIERT, 13-WERTIG)	2014	HUMANES PAPILLOMAVIRUS, HPV (9-WERTIG)
	GÜRTELROSE								MENINGOKOKKEN TYP B

2000

Auch wenn diese Impfstoffe auf einer in der Impfstoffentwicklung bislang vollkommen neuen Substanz beruhen, ahmen sowohl nackte als auch virale oder in Bakterien gehüllte Gen-Impfstoffe eine natürliche Infektion soweit möglich nach. Gegenwärtig sind bis auf den Ebolaimpfstoff von Janssen Pharmaceutica (siehe Kapitel 6) noch keine Gen-Impfstoffe behördlich zugelassen. Es wird jedoch mit Hochdruck mit ihnen experimentiert, und zumindest im Tierversuch sind sie auf jeden Fall erfolgreich. Aktuell befinden sich Gen-Impfstoffe gegen HIV, Tollwut, Masern und Grippe in der Entwicklung. Auch bei der aktuellen COVID-19-Pandemie wird vollständig auf Gen-Impfstoffe gesetzt (siehe Kapitel 7).

Gen-Impfstoffe bieten eine Vielzahl von Vorteilen: DNA- und RNA-Moleküle sind mit wenig Aufwand herzustellen, und dank der verfeinerten rekombinanten DNA-Technologie heutzutage (siehe unter anderem VIB-Faktenreihe, Ausgabe CRISPR-Cas *genoombewerking in de geneeskunde* (Medizinische Genomchirurgie mit CRISPR-Cas)) kann die Entwicklung und Produktion neuer Impfstoffe stark beschleunigt werden. Darüber hinaus sind DNA-Gen-Impfstoffe bei normalen und höheren Umgebungstemperaturen stabiler als herkömmliche Impfstoffe, wodurch die Notwendigkeit einer ununterbrochenen Kühlkette bei der Verteilung entfällt. Gen-Impfstoffe lassen es auch zu, die Spezifität und Stärke der Immunreaktion flexibler in die gewünschte Richtung zu verändern. Kurzum: Die Plattform für die Entwicklung von Gen-Impfstoffen sieht sehr interessant aus, auch wenn es noch Hindernisse zu überwinden gilt.



6 Von der Entwicklung bis zum Einsatz

Wie die Entwicklung eines Impfstoffs abläuft

Die Nachfrage nach einer kurzfristigen Entwicklung von Impfstoffen gegen SARS-CoV-2, den Erreger von COVID-19, kommt zu einem Zeitpunkt, in dem die wissenschaftliche Forschung eine enorme Beschleunigung erlebt. Diese wurde dank einer Reihe technologischer Durchbrüche in Bereichen wie Genomik, strukturelle Biologie, Systembiologie, biomedizinische Datengenerierung und -verarbeitung, funktionelle Analyse auf Ebene individueller Zellen usw. ermöglicht. Durch das Zusammentreffen dieser Entwicklungen ist auch für die Impfstoffentwicklung ein neues Zeitalter angebrochen. Das ist auch notwendig, denn im vergangenen Jahrzehnt waren Forschung und Impfstoffindustrie gefordert, schnell und auf geeignete Weise nicht nur auf die COVID-19-Pandemie, sondern auch auf Epidemien wie die Mexikanische Grippe (H1N1-Influenza), Ebola, SARS, Zika-Fieber und MERS zu reagieren.

Dennoch ist festzustellen, dass die Impfstoffentwicklung trotz der explosionsartigen

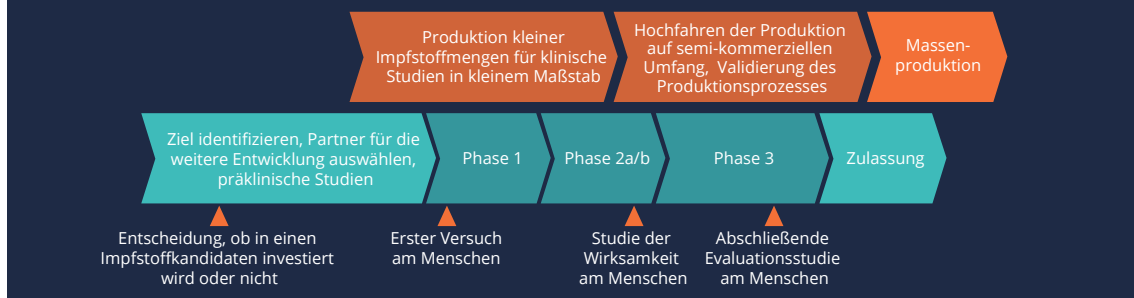
Vermehrung von Forschungswissen und technischen Möglichkeiten für einen Teil der Erkrankungen sehr mühsam verläuft und einen langen Atem erfordert. So steht ungeachtet jahrzehntelanger Forschung noch immer kein Impfstoff gegen HIV/AIDS oder Malaria für die breite Anwendung zur Verfügung, obwohl diese beiden Krankheiten global Jahr für Jahr tausende, wenn nicht hunderttausende Leben fordern und eine enorme Belastung für Patienten, Familien und Gesellschaft darstellen.

Bei der Entwicklung von Arzneimitteln und Impfstoffen gibt es zwar einige Ähnlichkeiten, aber auch inhaltliche und methodische Unterschiede: Mit Arzneimitteln behandeln wir Menschen, die bereits erkrankt sind, während wir mit Impfstoffen eine medizinische Intervention am gesunden Menschen durchführen, um ihn vor dem Risiko einer späteren Ansteckung und einer möglicherweise schweren Erkrankung zu schützen. Daher rührt die – zumindest gefühlsmäßige – Ansicht, dass die Sicherheit bei Impfstoffen deutlich größer sein muss als bei Arzneimitteln.

Der herkömmliche Weg der Impfstoffentwicklung gleicht dennoch dem von Medikamenten. Die Entwicklung lässt sich in verschiedene Phasen einteilen, nämlich Screening- und präklinische Phase, klinische Phase, Zulassung und Registrierung und schließlich die Produktion und Markteinführung (siehe Illustration „Das traditionelle Paradigma der Impfstoffentwicklung“ auf Seite 45). Nach jeder Phase folgen eine Evaluationsperiode und Beratungen, um entscheiden zu können, ob zur nächsten Phase übergegangen werden kann oder die Entwicklung gestoppt werden muss.

Dies macht die Impfstoffentwicklung zu einem langwierigen und kostspieligen Prozess, der viele

DAS TRADITIONELLE PARADIGMA DER IMPFSTOFFENTWICKLUNG 5 BIS 10 JAHRE ⁵²



Jahre in Anspruch nimmt und hunderte Millionen Euro kostet – ohne Garantie auf Erfolg. Unter normalen Umständen dauert es zehn bis fünfzehn Jahre, bis ein neuer Impfstoff auf den Markt gebracht werden kann.

Screening- und präklinische Phase

Die Entwicklung eines neuen Impfstoffs beginnt stets mit der grundlegenden wissenschaftlichen Erforschung des krankmachenden Virus oder Bakteriums, um einen vollständigen Überblick über dessen Eigenschaften und Funktionen sowie seine Interaktionen mit dem menschlichen Körper zu gewinnen. Heutzutage stehen Techniken zur Verfügung, mit denen das vollständige Genmaterial (das Genom) des Virus oder Bakteriums ausgelesen werden kann. Mit Hilfe von Computeranalysen kann direkteinguter Überblick über die Eigenschaften des potentiellen Krankheitserregers gewonnen werden. Dieser erste Überblick ermöglicht es, ergänzt um die Ergebnisse von chemischen und biologischen Laborexperimenten, eine Auswahl von Antigenen zu treffen, die für eine Impfstoffentwicklung in Betracht kommen (Screeningphase).

Auf Basis dieser Erkenntnisse erfolgt eine Abwägung, welche zugrundeliegende Technologie

(siehe Kapitel 5) die größten Chancen für die Produktion eines sicheren und optimal wirksamen Impfstoffs verspricht. Dabei wird auch untersucht, welche Hilfsstoffe, Trägerproteine und Vektoren die Qualität des Impfstoffs erhöhen können. Danach werden ein oder mehrere Impfstoffkandidaten entwickelt, die einen rigorosen Auswahlprozess auf Basis von Labor- und Tierversuchen durchlaufen (präklinische Phase).

Der Einsatz von Tierversuchen ist dabei unvermeidlich (siehe Box auf Seite 48). Ohne Tierversuche ist eine einwandfreie Beurteilung eines neuen Impfstoffs nicht möglich, wenn wir nicht wollen, dass mit Risiken behaftete Impfstoffkandidaten ohne ausreichende Testung direkt auf Menschen losgelassen werden. Darüber, dass dies nicht hinnehmbar wäre, dürfte kein Zweifel bestehen.

In der präklinischen Phase fällt ein großer Teil der Impfstoffkandidaten durch: Geschätzt wird, dass weniger als die Hälfte der Impfstoffe diese Phase überlebt.⁵³

Klinische Phase

Ein Impfstoffkandidat, der sich in der präklinischen Phase als sicher und erfolgversprechend erwiesen hat, tritt in die klinische Phase über, in der er am Menschen getestet wird. Hierbei werden wiederum drei verschiedene Phasen unterschieden:

- In Phase 1 werden Sicherheit und Wirksamkeit des Impfstoffs an einer kleinen Zahl freiwilliger Probanden untersucht. Dabei wird überprüft, ob schwere Nebenwirkungen auftreten.
- Wenn sich dabei keine Sicherheitsbedenken ergeben, wird der Impfstoff in Phase 2 an einer größeren Gruppe von Menschen getestet. In erster Linie wird dabei untersucht, welche Dosis und welches Impfschema zu einem optimalen Schutz führen. Dabei geht es um Fragen wie: Werden die richtigen Abwehrzellen stimuliert? Werden neutralisierende Antikörper gebildet? Wie lange bleiben diese messbar und aktiv? Darüber hinaus wird auch in dieser Phase überwacht, ob Nebenwirkungen auftreten.

- Wenn ein Impfstoff in einer Phase-2-Studie vielversprechende Ergebnisse zeigt, wird in Phase 3 eine deutlich größere Gruppe von Menschen geimpft. Diese Phase ist der Lackmustest bei der Impfstoffentwicklung: Sind geimpfte Personen besser vor einer Infektion geschützt als ungeimpfte? Um diese Frage zu beantworten, wird der Impfstoff an einigen tausend bis einigen zehntausend Personen getestet. Die Studien sind dabei in der Regel placebokontrolliert (eine Gruppe der Probanden erhält den echten Impfstoff, die andere ein unwirksames Placebo) und doppelblind (weder die Studienteilnehmer noch die Ärzte oder das sonstige Personal wissen, wer echten Impfstoff und wer ein Placebo erhalten hat). Diese Informationen stehen nur den Forschern zur Verfügung. Auch hier bleibt die Sicherheit die erste Priorität.

An klinischen Studien nehmen stets Freiwillige teil, die über ihre Teilnahme eine informierte Entscheidung treffen können.



Zulassungs-, Registrierungs- und Produktionsphase

Nur wenn die Ergebnisse in allen Phasen der Studie positiv sind, kann ein Impfstoffkandidat von den zuständigen Behörden für den allgemeinen Einsatz zugelassen werden. In der EU erteilt die Europäische Arzneimittel-Agentur EMA diese Zulassung, in den USA ist es die Food and Drug Administration (FDA), und für Afrika spricht die WHO einen Präqualifikationsstatus aus.

Nach der Zulassung muss der Produzent in Belgien beim Hohen Gesundheitsrat Unterlagen einreichen. Dieser prüft, ob der Impfstoff für bestimmte Zielgruppen empfohlen und/oder in den Basisimpfplan aufgenommen wird. Auch über die Kostenübernahme müssen Unterlagen eingereicht werden, ohne die die Kosten für die Impfung vom Impfling selbst zu tragen sind.

Ferner muss der Hersteller dafür sorgen, die Impfstoffproduktion hochzufahren, um ausreichende Mengen für alle zu impfenden Personen herstellen zu können. Schließlich findet auch nach Markteinführung des Impfstoffs eine Überwachung statt, die zum Ziel hat, weitere, in der Regel äußerst seltene Nebenwirkungen aufzuspüren und zu überprüfen, ob der Impfstoff auch langfristig einen ausreichenden Schutz bietet. Diese Phase wird mitunter auch als klinische Studie der Phase 4 bezeichnet.

TIERVERSUCHE IN DER IMPFSTOFFFORSCHUNG

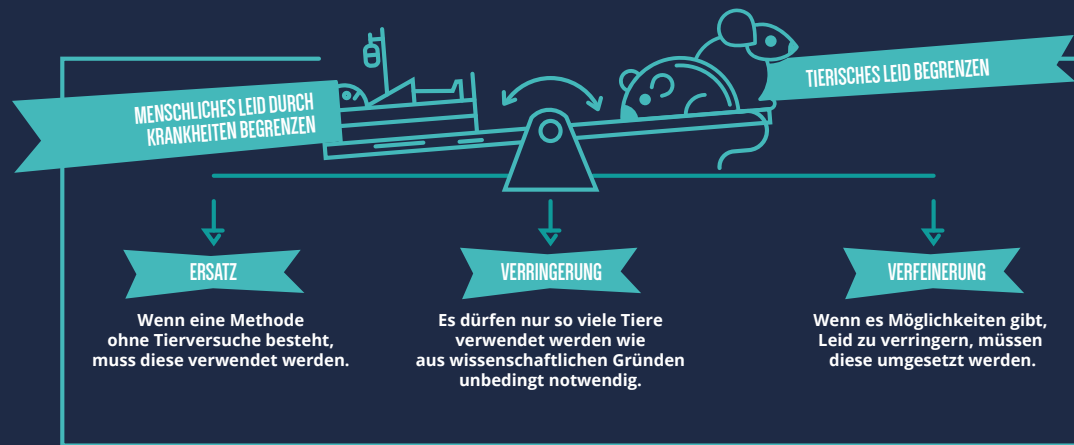
Notwendigkeit

Ein großer Teil der Erforschung der Sicherheit und Wirksamkeit von Impfstoffen kommt ohne Tierversuche aus und stützt sich auf Experimente im Reagenzglas oder an Zellkulturen (in-vitro-Forschung) sowie Computermodelle. Dennoch sind Tierversuche (in-vivo-Forschung) nicht nur wichtig, sondern sogar unvermeidlich, um die Mechanismen der Impfung besser zu verstehen und die Sicherheit und Wirksamkeit neuer Impfstoffe beurteilen zu können, bevor zu klinischen Studien am Menschen übergegangen werden kann.

Wohlerwogener Einsatz

Forscher führen Tierversuche auf wohlerwogene Weise durch (siehe VIB-Faktenreihe, Ausgabe Tierversuche). Bei jedem neuen Projekt wägen sie den Einsatz von Tierversuchen sorgfältig gegen die gesundheitlichen Interessen des Menschen ab. Darüber hinaus steht die Maximierung des Tierwohls auf Platz eins der Prioritätenliste:

- Forscher dürfen nur dann mit Versuchstieren arbeiten, wenn sie eine entsprechende Ausbildung und Schulung zum Thema Tierwohl und zur ethischen Verwendung von Versuchstieren in Experimenten absolviert haben.
- Tierversuche dürfen nur nach Zulassung durch die Ethikkommission der betreffenden Universität durchgeführt werden. Dabei müssen die Forscher begründen, warum Tierversuche für ihr Forschungsvorhaben erforderlich sind und detailliert die geplanten Experimente beschreiben. Auch müssen sie angeben, wie viele Tiere benötigt werden (und warum diese Anzahl erforderlich ist) sowie nachweisen, dass bisher noch keine gleichartigen Experimente durchgeführt worden sind.
- Von den Forschern wird erwartet, dass sie sich strikt an das 3R-Prinzip halten: „Replacement“ (Ersatz), „Reduction“ (Verringerung) und „Refinement“ (Verfeinerung). Dies bedeutet, dass sie sich konkret darum bemühen müssen, Tierversuche soweit möglich durch Experimente im Reagenzglas oder mit Zellkulturen bzw. durch Computermodelle zu ersetzen. Ferner müssen sie die Anzahl der Versuchstiere auf ein striktes Minimum begrenzen und die Experimente so durchführen, dass die Tiere so wenig wie möglich leiden und das Tierwohl maximal gefördert wird. Auch muss für alle Experimente stets das Tier mit dem geringstmöglichen Bewusstseinsniveau gewählt werden. Man geht davon aus, dass ein Tier umso mehr leidet, je höher sein Bewusstseinsniveau ist. Affen stehen in dieser Rangfolge höher als Mäuse, die ihrerseits höher stehen als Zebrafische.
- Es gibt nun einmal wichtige medizinische und wissenschaftliche Fragen, die Ärzte und Forscher ausschließlich durch den Versuch am lebenden Tier beantworten können, da in ihm alle komplexen Interaktionen zwischen Zellen, Gewebe und Organen stattfinden. Es kann nicht ausreichend betont werden, dass Tierversuche heutzutage eine der am strengsten regulierten Forschungstätigkeiten sind. Viele denken beim Begriff Tierversuch zuerst an Affen, Katzen und Hunde, doch die am häufigsten verwendeten Versuchstiere sind Mäuse, Fruchtfliegen und Zebrafische, die speziell für die Forschung gezüchtet und unter optimalen Umständen beherbergt werden. Ihr Wohlergehen wird sogar bis auf Ebene des einzelnen Tiers überwacht (zum Beispiel bei Mäusen).



Wohlerwogene Tierversuche haben ihren Platz bei der Suche nach neuen Impfstoffen

Durch die Täler des Todes

Wenn die Forschung erfolglos bleibt

Manche betrachten die Entwicklung eines Impfstoffs als eine Wanderung durch mindestens vier Täler des Todes – vier Phasen, in denen auch erfolgversprechende Kandidaten noch scheitern können.^{1 54} Die Screening- und präklinische Phase ist das erste Tal des Todes. Hier können Impfstoffkandidaten scheitern, weil die Entscheidung auf falsche Antigene, Hilfsstoffe oder Vektoren gefallen ist, weil unvorhergesehene Sicherheitsprobleme auftauchen oder weil sich die Wirksamkeit im Tierversuch als unzureichend herausstellt. Rückblickend zeigt sich oft, dass mangelndes Wissen über das Immunsystem, den Mikroorganismus oder die Interaktion zwischen beiden die Ursache für solche Probleme ist.

In den vergangenen Jahren wurden auf diesem Gebiet jedoch dank privater und öffentlicher Initiativen, die helfen, diese erste große Hürde

zu überwinden, große Fortschritte gemacht. Ein Beispiel dafür ist die Coalition for Epidemic Preparedness Innovation (CEPI). Diese innovative weltweite Partnerschaft zwischen öffentlichen, privaten, wohltätigen und gesellschaftlichen Organisationen wurde nach der Ebola-Epidemie in Westafrika (2014/2015) ins Leben gerufen.⁵⁵ Die Partner arbeiten gemeinsam daran, die Entwicklung von Impfstoffen gegen kommende Infektionskrankheiten zu beschleunigen und Menschen bei Ausbrüchen einen fairen Zugang zu diesen Impfstoffen zu verschaffen. Neben einigen anderen europäischen Ländern ist auch Belgien Sponsor der CEPI.

Wenn die finanziellen Mittel für die (teure) klinische Phase nicht ausreichen

Das zweite Tal des Todes sind die klinischen Studien, in denen der Impfstoff an immer größer werdenden Probandengruppen getestet wird.

Diese Phase ist bei Weitem die teuerste in der Impfstoffentwicklung und verursacht mehr als zwei Drittel der Gesamtkosten. Vor allem die letzte klinische Phase erfordert erhebliche Investitionen.

Die Zahlen sprechen Bände: Eine aktuelle Analyse der Kosten für Impfstoffe gegen elf der wichtigsten Infektionskrankheiten hat gezeigt, dass die Investitionskosten vom ersten Screening bis einschließlich Phase 2 zwischen 14 und 159 Millionen Dollar (13 bis 145 Millionen Euro) pro Impfstoff betragen.⁵³ Dabei wurde jedoch die sogenannte „attrition rate“ nicht berücksichtigt, also die Abschreibung für die Impfstoffkandidaten, in die zwar investiert wurde, die jedoch das Endziel nicht erreicht haben.

Berücksichtigt man die Abschreibung dieser Investitionen und die Kosten über den gesamten Entwicklungsprozess einschließlich der Phase-3-Studien, so steigen die geschätzten Investitionen auf 137 Mio. bis 1,1 Mrd. Dollar (125 Mio. bis mehr als 1 Mrd. Euro) pro Impfstoff, der es bis in die Zulassungsphase schafft.⁵³

Die klinischen Studien sind so teuer, weil:

- der Impfstoff in dieser Phase unter hochgradig kontrollierten Bedingungen in eigens dafür eingerichteten Produktionsanlagen hergestellt werden muss;
- Phase-3-Studien in verschiedenen Ländern durchgeführt werden müssen;
- dabei immer größer werdende Gruppen von Probanden geimpft werden müssen, was die Beteiligung zahlreicher im Gesundheitswesen tätiger Personen (zum Beispiel Pflegekräfte und Ärzte), Datenanalysten und Forscher erfordert;
- mehrere unabhängige Partner an den Studien beteiligt werden müssen.

Häufig übersteigen derartig große finanzielle Anstrengungen die Mittel akademischer Forschungszentren oder kleinerer Biotechunternehmen bei Weitem. Im Allgemeinen verfügen lediglich große pharmazeutische Unternehmen, große Stiftungen und öffentliche Einrichtungen (Behörden) über die finanzielle Schlagkraft, solche klinischen Tests auszuführen.

Pharmaunternehmen jedoch sind keine wohltätigen Einrichtungen: Eines ihrer Ziele ist es, Gewinne zu erwirtschaften. Darum stehen sie häufig vor einem Dilemma: Wenn eine derartig große Investition für einen neuen Impfstoff notwendig ist, erwarten sie bei dessen Erfolg auch einen ausreichend hohen Ertrag, um die Investition wieder hereinzuholen. Wenn ein Impfstoff sich an einen begrenzten Markt richtet oder auf eine Infektionskrankheit abzielt, die vor allem in weniger kapitalkräftigen Ländern auftritt, ist eine Amortisation schwer zu erreichen. Solange nicht Behörden oder wohltätige Organisationen wie die Bill & Melinda Gates Foundation eine helfende Hand reichen, sind nur wenige privatwirtschaftliche Unternehmen bereit, sich für solche Impfstoffe stark zu machen⁵⁶ (siehe auch Box „Impfstoffe auf dem Abstellgleis“ auf Seite 51).

IMPFSTOFFE AUF DEM ABSTELLGLEIS

Die Suche nach Impfstoffen für das Schwere Akute Respiratorische Syndrom (SARS) und das Zika-Virus wurde vorzeitig gestoppt, weil die jeweiligen Epidemien abgeklungen waren, bevor die Impfstoffe an großen Probandengruppen getestet werden konnten. In der Bevölkerung bestand kein Infektionsrisiko mehr, denn die Viren waren „spontan“ ausgestorben, und so stand auch keine Population mehr für eine Impfung und die Überprüfung der Wirksamkeit der Impfstoffkandidaten zur Verfügung. Und auch nach einer möglichen Zulassung hätte es niemand mehr gegeben, der hätte geimpft werden müssen.

In verschiedenen Ländern hatte die öffentliche Hand Budgets freigemacht, um die Bevölkerung gegen diese Erkrankungen zu impfen, doch die Gelder wurden zurückgezogen. Unternehmen, die sich mit der Entwicklung der Impfstoffe beschäftigt hatten, hatten große Investitionen getätigt, konnten aber keine Einnahmen generieren.

Beim Ebola-Impfstoff lief es hingegen anders. Während der Ebola-Ausbrüche, die sich zwischen 2013 und 2016 in Westafrika ereigneten, suchten wohltätige Organisationen, Behörden und Pharmaunternehmen Hand in Hand nach einem wirksamen Impfstoff. Auch hier war der Ausbruch bereits größtenteils bezwungen, bevor die Wirksamkeit der Impfstoffe umfangreich getestet werden konnte, sodass diese auch hier auf einem Abstellgleis zu landen drohten.

Einige Unternehmen setzten ihre Forschungsanstrengungen jedoch fort, sodass bei späteren Ausbrüchen in Zentralafrika (vor allem im Kongo und den benachbarten Ländern) zwei Impfstoffe in der Praxis eingesetzt werden konnten. Dies geschah zu einem Zeitpunkt, als noch wenig großangelegte Studien über die Wirksamkeit der Impfstoffe vorlagen und noch keine einzige Behörde eine formale Zulassung für einen breiten Einsatz erteilt hatte. Selbstverständlich wurden die Impfungen stets auf freiwilliger Basis und erst nachdem dies mit den lokalen Behörden abgesprochen wurde und diese ihre Zustimmung erteilt hatten durchgeführt, und zwar unter Aufsicht unabhängiger Experten und in Zusammenarbeit mit medizinischen Hilfsorganisationen, die bereits zuvor im Gebiet tätig waren (unter anderem Ärzte ohne Grenzen).

Einer der Impfstoffe war ein rekombinanter Impfstoff des amerikanischen Pharmaunternehmens Merck⁵⁷, bei dem ein Oberflächenprotein des Ebolavirus in einem lebenden abgeschwächten Virus verpackt wurde. Der andere war ein Gen-Impfstoff des belgischen Unternehmens Janssen Pharmaceutica, der zum amerikanischen Konzern Johnson & Johnson (J&J) gehört.^{58 59} Die Suche nach dem Impfstoff hatte Janssen Pharmaceutica elf Jahre und gut 700 Mio. Dollar (630 Mio. Euro) gekostet. Die Hälfte dieses Betrags wurde von der Europäischen Kommission und den USA übernommen. Im Gegenzug schenkte das Unternehmen dem Kongo und anderen afrikanischen Ländern eine Million Impfdosen.⁶⁰

Ende 2019 schließlich wurden die Ebola-Impfstoffe von der EMA, der Europäischen Arzneimittel-Agentur, zugelassen. Später folgten die amerikanische Zulassungsbehörde und verschiedene afrikanische Länder. Es darf gehofft werden, dass diese Impfstoffe kommende Ebola-Ausbrüche verhindern können.

Verzögerungen bei der Einführung

Ist ein neuer Impfstoff bereit für den Einsatz, muss er ein drittes Tal des Todes hinter sich bringen, nämlich die Zurückhaltung nationaler Behörden bei der breiten Einführung, ohne das Verhältnis zwischen dem medizinischen und gesellschaftlichen Mehrwert einerseits und den Kosten andererseits im Blick zu haben. Es reicht heutzutage nicht mehr aus, Sicherheit und Wirksamkeit eines neuen Impfstoffs eingehend zu testen. Die öffentliche Hand will gute Ware für ihr Geld und erwartet von den Herstellern, dass sie die Kosteneffizienz ihrer neuen Impfstoffe nachweisen. Dies beinhaltet einerseits eine Berechnung des geschätzten gesundheitlichen Gewinns in Form von hinzugewonnenen Lebensjahren und verbesserter Gesundheit, aber andererseits auch die dafür von der Gesellschaft zu tragenden Kosten. Sind die Kosten nach Einschätzung der Behörden im Vergleich zum Gesundheitsgewinn zu hoch, werden sie für den Impfstoff keine Kostenerstattung anbieten und/oder ihn nicht in die Liste der empfohlenen Impfungen aufnehmen. Andererseits versuchen Obrigkeiten, die Kosten zu drücken, indem sie Produzenten gleichwertiger Impfstoffe durch Ausschreibungen, für die diese Angebote abgegeben können, gegeneinander auszuspielen.

Selbst wenn die Kosten-Nutzenanalyse günstig ausfällt, kann eine breite Einführung lange auf sich warten lassen, auch in Industrieländern. So wurde zum Beispiel im Vereinigten Königreich der Menigokokken-B-Impfstoff im Januar 2013 zugelassen. Im März 2014 wurde eine allgemeine Empfehlung für die Impfung ausgesprochen. Erst im Mai 2015 wurde angekündigt, dass der Impfstoff in das Standardimpfprogramm aufgenommen werden sollte. Auch dann dauerte es noch einmal zwölf Monate, um das Ausschreibungsverfahren abzuschließen und die Einführung zu ermöglichen.⁶¹

Ein anderes Beispiel ist die Impfung gegen das Rotavirus in Flandern. Bei Säuglingen verursacht Rota einen ansteckenden Durchfall. Bis zur Einführung des Impfstoffs wurden jährlich mehr als 5.000 Kinder mit schweren Rotavirusinfektionen ins Krankenhaus eingewiesen. 2006 wurden in der EU zwei Lebendimpfstoffe zugelassen. Belgische Studien von 2010 und 2011 haben gezeigt, dass die Impfstoffe eine 91%igen Schutz vor einer Krankenhauseinweisung bieten.⁶² Obwohl der belgische Impfkalender diese Impfung für alle Säuglinge vorsieht, werden die Kosten, anders als bei allen anderen empfohlenen Impfungen, nur zum Teil erstattet. Daher ist es nicht verwunderlich, dass der Impfgrad gegen das Rotavirus deutlich niedriger ist als bei anderen Kinderkrankheiten.²⁸

Ob ein zugelassener Impfstoff letztlich den Weg zum Bürger findet, ist tatsächlich häufig eine Frage von wenigen Cent. Länder, die nicht genug Geld haben, Impfstoffe zum gängigen Marktpreis zu beschaffen, werden von der Impfallianz Gavi unterstützt. Gavi ist eine öffentlich-private Partnerschaft von UNICEF, Weltbank, der Bill & Melinda Gates Foundation sowie verschiedenen Einzelstaaten. Mithilfe von Gavi wurden inzwischen bereits mehr als 760 Millionen Kinder in den ärmsten Ländern der Welt geimpft. Die Kampagnen haben bis jetzt schätzungsweise 13 Millionen Leben gerettet.⁶³

Viele Länder kämpfen nicht nur mit den Kosten für den Impfstoff selbst, sondern auch mit einer begrenzten Kapazität für die Erweiterung ihrer Impfprogramme. Die Aufnahme eines weiteren Impfstoffs erfordert zusätzliches Gesundheitspersonal und einen Ausbau der Infrastruktur, was in Ländern mit einer mangelhaften Gesundheitsversorgung oft ein Problem darstellt. Die Erweiterung von Impfprogrammen hat trotz der Unterstützung durch Gavi daher oft keine Priorität.

Lokale Probleme, die Sand im Getriebe verursachen

Das vierte Todestal, häufig auch als „letzte Meile“ bezeichnet, ist lokal und mehrdimensional. So können zum Beispiel logistische Aufgaben wie Produktion, Beschaffung, Transport und Organisation Probleme verursachen, besonders in schwer zugänglichen Gebieten. Viele Impfstoffe haben nur eine begrenzte Haltbarkeitsdauer und müssen bei sehr niedrigen Temperaturen gelagert und transportiert werden. Die Aufrechterhaltung einer ununterbrochenen Kühlkette kann in tropischen Regionen oder in Gebieten, in denen keine zuverlässige Versorgung mit elektrischem Strom gewährleistet ist, schwierig sein.

Darüber hinaus ist eine intensive Zusammenarbeit mit lokalen Gemeinschaften nötig, um die Akzeptanz von Impfungen zu erhöhen und Missverständnisse auszuräumen. So gab es zum Beispiel Fälle, in denen Impfkampagnen gegen Ebola in Zentralafrika dadurch behindert wurden, dass die Bevölkerung sich in der Überzeugung, dass diese die Ursache für die Krankheit seien, gegen Ärzte, Pflegepersonal und andere im Gesundheitswesen tätige Personen wendete. Solche Vorfälle untergraben den Erfolg von Impfkampagnen.

Auch auf Ebene der Politik können sich lokale Probleme ergeben. Nicht selten werden Impfkampagnen als politisches Instrument eingesetzt, was ihrer breiten Akzeptanz selten zugutekommt. Auch politische Unruhen infolge (bewaffneter) Konflikte und Kriege haben immer wieder negative Auswirkungen auf den Impfgrad, was mitunter zu katastrophalen Ausbrüchen von Infektionskrankheiten unter den verwundbarsten Bevölkerungsgruppen führt. Häufig machen die an der Auseinandersetzung beteiligten Parteien es dem Gesundheitspersonal sogar unmöglich, ihre Arbeit zu verrichten. Auf diese Weise können Impfstoffe, deren Aufgabe es ist, Kinder und Erwachsene vor Erkrankungen und einem vorzeitigen Tod zu schützen, in Kriegswaffen verwandelt werden.

7 Brennpunkte der Impfstoff- forschung

Eine universelle Grippeimpfung

Symptome, Epidemien und Pandemien

Von einem „grippeartigen Krankheitsbild“ spricht man bei einer akuten Infektion der Atemwege mit allgemeinen Symptomen wie Fieber, Kopfschmerzen und/oder Muskelschmerzen sowie allgemeinem Unwohlsein. Spezifischere Krankheitssymptome der Atemwege sind Husten, Halsschmerzen, Kurzatmigkeit und Schnupfen. Doch nicht nur das Influenzavirus verursacht ein solches grippeartiges Krankheitsbild, sondern auch das Adenovirus, das Parainfluenzavirus, RSV (Respiratorisches Synzytial-Virus) oder das Rhinovirus. Eine echte Grippe liegt nur vor, wenn das Grippevirus beim Patienten mithilfe eines Tests nachgewiesen werden kann.^{64 65}

Eine Grippeepidemie liegt vor, wenn mindestens 15 von 10.000 Personen ein grippeartiges Krankheitsbild zeigen. Üblicherweise ereignet sich eine solche Epidemie bei uns jährlich zwischen Oktober und April, wobei der Höhepunkt im Januar

und Februar liegt. Die Saison 2009/2010 bildete hier eine Ausnahme: Damals hatte die sogenannte „Schweinegrippe“ im Oktober und Anfang November ihren Höhepunkt.

Von einer Grippepandemie spricht man, wenn eine Grippevirusvariante die Population an einem bestimmten Ort befällt und sich von dort aus schnell über den gesamten Globus ausbreitet. Wenn die jeweilige Variante darüber hinaus auch noch wenig immunologische Gemeinsamkeiten mit den bereits zirkulierenden Virusstämmen hat, dann hat der Großteil der Menschen noch keine Immunität gegen das neue Virus, und Pandemien führen zu einer großen Zahl von Erkrankten und Toten.

Beispiele für Grippeepidemien sind die Spanische Grippe (1918), die Asiatische Grippe (1957), die Hongkong-Grippe (1968), die Russische Grippe (1977) und die Mexikanische Grippe („Schweinegrippe“, 2009). Während Letztere zum Glück eher mild verlief, forderte die Spanische Grippe 1918 mehr Opfer als der gesamte Erste Weltkrieg.

GRIPPE IN BELGIEN⁶⁶

- *Jahr für Jahr leiden in Belgien 500.000 Menschen an einem Grippeyndrom, also etwa 2 bis 8 % der Bevölkerung.*
- *Eine starke Grippeepidemie trifft etwa 10 % der Bevölkerung (also in Belgien etwa 1.100.000 Personen).*
- *Im Durchschnitt gibt es bei 1 von 1.000 Grippepatienten Komplikationen, die eine Einweisung ins Krankenhaus notwendig machen (im Jahresdurchschnitt also bei etwa 500 Belgiern).*
- *Über 90 % der Menschen, die an Grippe versterben, sind 65 Jahre oder älter.*
- *Das Europäische Zentrum für die Prävention und die Kontrolle von Krankheiten (ECDC) schätzt, dass ein wenig virulenter Grippestamm 8 zusätzliche Todesfälle pro 100.000 Menschen verursacht. Bei einem virulenten Stamm kann diese Zahl auf 25 bis 45 zunehmen.*

Das Grippevirus

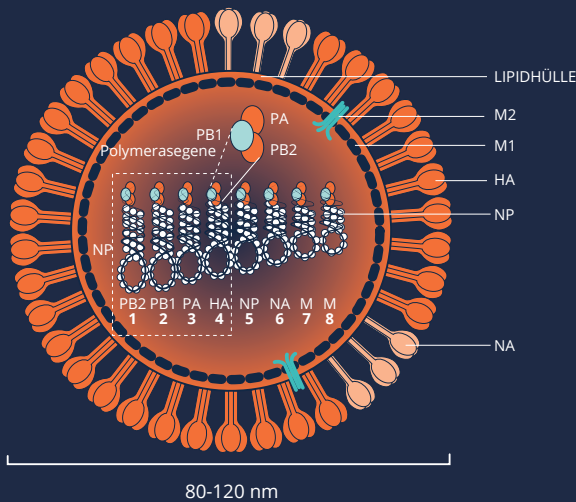
Das Erbgut des Grippevirus besteht aus 8 RNA-Molekülen. Diese sind in einen Proteinhülle eingehüllt, der seinerseits von einer äußerst dünnen Fettschicht, der sogenannten Lipidhülle oder Lipidmembran⁶⁴ umgeben ist (siehe Illustration „Aufbau des Grippevirus“ auf Seite 56). Innerhalb dieser Lipidhülle sind drei Proteine verankert, nämlich das Hämagglutinin (HA), die Neuraminidase (NA) und das M2-Protein, das eine Kanalstruktur bildet. Die Proteine befinden sich also an der Oberfläche des Grippevirus.

Beim Menschen kommen drei verschiedene Typen des Grippevirus vor (A, B und C). Influenzaviren vom Typ A werden entsprechend den Variationen bei den Proteinen Hämagglutinin und Neuraminidase nochmals in Untertypen eingeteilt. Bei Vögeln kommt HA in 16 verschiedenen Untertypen vor (H1 bis H16), bei der NA sind es 9 (N1 bis N9). Beim Menschen kommt nur begrenzte Anzahl dieser Untertypen vor. Die Spanische, die Russische und die Mexikanische Grippe waren allesamt vom

Typ H1N1. Die Asiatische Grippe von 1957 war vom Typ H2N2, bei der Hongkong-Grippe von 1968 war es der Typ H3N2.

Der Mensch ist bei Weitem nicht das einzige Lebewesen, das vom Grippevirus geplagt wird: Auch Enten, Hühner, Schweine, Pferde, Hunde und Katzen können es mit der Influenza zu tun bekommen. Das Virus kann sogar vom Tier auf den Menschen und vom Menschen auf Schweine überspringen.

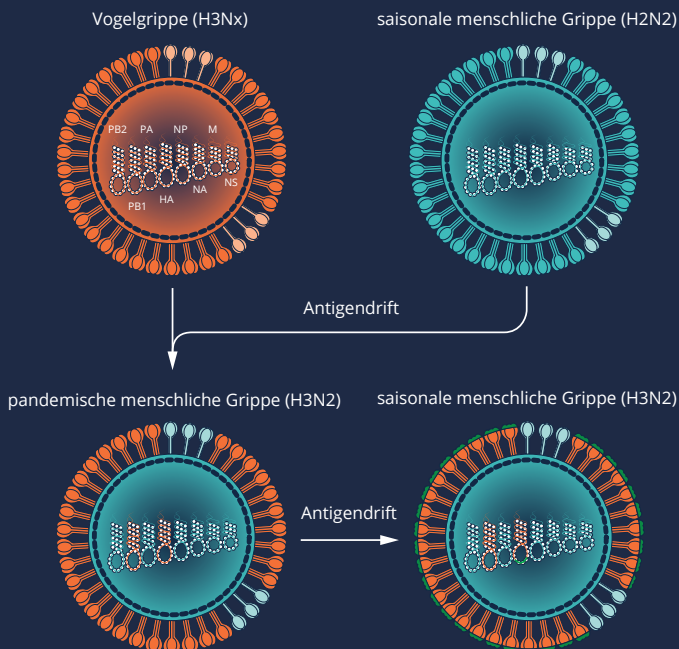
AUFBAU DES GRIPPEVIRUS



DRIFT UND SHIFT

Menschliche Grippeviren evolvieren sehr schnell, weil sie häufig mutieren (Antigendrift) oder ganze Gensegmente zwischen Virusstämmen austauschen (Antigenshift).

- Antigendrift ist der Vorgang, bei dem die RNA-Moleküle des Virus sich infolge spontaner Mutationen, die zu geringfügigen Änderungen der Hämagglutinin- und Neuraminidase-Proteine führen, verändern. Die Mutationen entstehen durch Kopierfehler bei der Vermehrung der viralen RNA. Die meisten dieser Fehler helfen dem Virus nicht oder schaden ihm sogar. Fehler, die in die Gene eingebaut werden, die für HA oder NA kodieren, können dem Virus jedoch einen Selektionsvorteil verschaffen, indem sie ihm helfen, das Immunsystem zu umgehen. Dieses muss dann jedes Mal eine neue Abwehrreaktion gegen das leicht veränderte Virus aufbauen. Dies ist einer der wichtigsten Gründe dafür, dass wir jedes Jahr aufs Neue an der Grippe erkranken können, auch wenn das Virus immer noch demselben Untertyp (zum Beispiel H1N1) angehört, denn es sind lediglich leichte Veränderungen in den H1- und N1-Proteinen aufgetreten, die dazu führen, dass unser Immunsystem sie nicht mehr zuverlässig erkennt.



Quelle: Siehe Quellenverzeichnis, Eintrag 64.

- Beim Antigenshift hingegen entstehen durch den Austausch von RNA-Molekülen zwischen zwei verschiedenen Grippeviren neue Kombinationen dieser Moleküle. Dies kann zum Beispiel geschehen, wenn ein Mensch oder ein Tier gleichzeitig von zwei verschiedenen Grippevirustypen infiziert ist. Wenn das Erbgut zweier unterschiedlicher Viren in derselben Wirtszelle landet, vermischen sich die Erbinformationen spontan miteinander und es entstehen neue Grippeviren mit einer neuen Kombination der 8 RNA-Moleküle. Solche Genshifts sind häufig die Ursache von Pandemien.

- Die Illustration links zeigt beispielhaft, wie 1968 eine Doppelinfektion mit einem Vogelgrippevirus (H3Nx) und einem humanen Grippevirus (H2N2) stattfand. Durch den Austausch von Chromosomen ist ein H3N2-Virus entstanden, das sowohl Bestandteile des Vogelgrippevirus als auch solche des menschlichen Grippevirus enthält. Das fast vollständige Fehlen einer Immunität gegen dieses Virus sorgte 1968 für eine Pandemie, die zuerst in Hongkong festgestellt wurde und darum auch als Hongkong-Grippe bezeichnet wird, obwohl sie ihren Ursprung aller Wahrscheinlichkeit nach irgendwo auf dem chinesischen Festland hatte. Auch heute noch kehrt der H3N2-Virusstamm jedes Jahr mit einer durch Antigendrift jeweils leicht geänderten Zusammensetzung als saisonale Grippe zurück.

Die Grippeimpfung, Jahr für Jahr

Die einfachste Methode zur Vermeidung einer Infektion mit dem Grippevirus ist die Impfung. Ein Komitee der WHO tritt jedes Jahr erneut zusammen, um die Zusammensetzung des Impfstoffs für die kommende Saison zu besprechen. Auf Grundlage der Informationen des Global Influenza Surveillance Network, eines Netzwerks von Grippeforschungszentren in weltweit 112 Ländern, identifiziert und charakterisiert das Komitee die Stämme, die im vorangegangenen Jahr die Epidemie verursacht haben, und versucht, zu prognostizieren, welche Stämme im laufenden Jahr verantwortlich werden könnten.⁶⁶ Heutzutage wird die Auswahl der Virusstämme umfangreich durch die Erweiterung von molekularen Technologien zur detaillierten Charakterisierung zirkulierender Virusstämme unterstützt.⁶⁷

Der Impfstoff für die Saison 2020/2021 deckt zum Beispiel vier Virusstämme ab: zwei Influenza-A-Stämme (H3N2 und H1N1) und zwei Influenza-B-Stämme (Victoria und Yamagata). Alle in Belgien verfügbaren Grippeimpfstoffe für diese Saison sind inaktivierte Impfstoffe.⁶⁸ Im Normalfall wird ein Grippeimpfstoff nur einmal pro Saison verabreicht, da die Immunreaktion dann ausreicht, um die Grippezeit zu überstehen. In den meisten Fällen bietet eine Grippeimpfung nicht länger als sechs bis neun Monate lang Schutz.

Für die Herstellung eines Grippeimpfstoffs werden in großen Mengen Viren produziert. Dies kann auf zwei verschiedene Arten geschehen, nämlich in befruchteten Hühnereiern oder in Zellkulturen. Die Hühnereimethode geht auf die Vierzigerjahre zurück und wird bis heute in industriellem Maßstab eingesetzt, doch nimmt die Impfstoffproduktion mithilfe von Zellkulturen an Bedeutung zu. Der Vorteil dieses Systems ist, dass die für die Entwicklung eines neuen Impfstoffs benötigte Zeit kürzer und

das Produktionssystem zuverlässiger ist. Nach der Anzucht nach einem der beiden Verfahren werden die Viren inaktiviert.^{64 67}

In einigen Ländern werden auch Lebendimpfstoffe mit abgeschwächten Grippeviren eingesetzt. 2013 wurde in den USA ein völlig neuer Grippeimpfstoff zugelassen, der mithilfe rekombinanter DNA hergestellt wird.⁶⁹ Der genetische Code des HA der ausgewählten Influenza-A- und Influenza-B-Stämme wird in das Genom von Baculoviren eingebaut, mit denen dann Zelllinien infiziert werden. Die infizierten Zellen, die nun HA bilden, werden herangezogen, und schließlich werden die gewonnenen HA-Proteine gereinigt und zum Impfstoff weiterverarbeitet. Bei der Herstellung dieses Impfstoffs brauchen keine Grippeviren mehr herangezogen zu werden, und auch der massenhafte Verbrauch von befruchteten Hühnereiern ist nicht mehr notwendig.

Ein universeller Impfstoff für jeden – und nicht mehr jährlich

Grippeimpfstoffe ließen sich in mehrerlei Hinsicht verbessern,⁶⁷ doch der größte Durchbruch wäre zweifellos ein universeller Impfstoff, der über lange Zeit einen Schutz vor allen Grippeviren bietet, unabhängig vom jeweiligen HA- und NA-Subtyp,⁷⁰ der sich also genauso verwenden ließe wie die aktuellen Impfstoffe gegen Keuchhusten, Mumps oder Masern.⁶⁵

Verschiedene Forschungsgruppen, unter anderem auch Wissenschaftler des VIB, beschäftigen sich mit der Entwicklung eines universellen Impfstoffs. Statt sich auf die stark immunogenen, aber sich fortlaufend verändernden Bestandteile der viralen Proteine HA und NA zu konzentrieren, sucht man dabei nach Influenza-Antigenen, die deutlich stabiler sind, aber ebenfalls eine gute Abwehrreak-

tion hervorrufen. Entsprechende Möglichkeiten scheint es im Überfluss zu geben: den Stamm des HA; den Bereich, mit dem das HA den Kontakt zur Wirtszelle herstellt; die extrazelluläre Domäne des M2-Proteins oder bestimmte Teile der M1- und NP-Proteine.⁷¹ Jeder dieser Kandidaten hat Fürsprecher und Gegner und wird in mehreren Laboren intensiv untersucht.^{67 72}

Die Forscher des VIB in Gent haben bis jetzt ihre Anstrengungen vor allem auf das M2-Protein gerichtet.⁷³ Dieses bildet einen Ionenkanal, der die Lipidhülle des Virus durchdringt. Es steckt mit anderen Worten einen extrazellulären Teil aus der Lipidhülle nach außen und ist so für das Immunsystem erreichbar. Das M2-Protein ist jedoch in viel geringerer Menge vorhanden als NA und vor allem HA. Darüber hinaus liegt es nahezu wortwörtlich im Schatten jener anderen Proteine, was den Zugriff des Immunsystems beschränkt.

Dennoch konnte gezeigt werden, dass Antikörper gegen diesen äußeren Bestandteil des M2-Proteins die Vermehrung des Virus zuverlässig verzögern. Durch die Bindung an das M2-Protein aktivieren die Antikörper andere Teile des Immunsystems (unter anderem Alveolarmakrophagen), die die Viruspartikel neutralisieren.⁷⁴ Dennoch ist die Immunreaktion deutlich schwächer und weniger robust als die gegen NA- oder HA-Antigene. Um die Abwehrleistung des M2-Proteins zu erhöhen, werden alternative Strategien erwogen, etwa die Fusion mit Trägerproteinen, die Umhüllung mit Nanopartikeln, die Verwendung von rekombinanter DNA, die Kopplung mehrerer M2-Proteine aneinander usw. (siehe Kapitel 5).^{75 76}

Mit dem M2-Protein geimpfte Versuchstiere wie zum Beispiel Mäuse, Frettchen, Hühner, Schweine oder Affen bauen eine Abwehr sowohl gegen den Virusstamm, aus dem das M2-Protein stammt, als auch gegen andere Stämme auf.⁷⁷ Mehrere M2-Impfstoffe haben bereits erste klinische Studien am Menschen durchlaufen.⁷⁸ Über dieses Stadium ist jedoch noch kein einziger M2-Impfstoff hinausgekommen. Es wird darüber nachgedacht, das M2-Antigen mit anderen, ebenfalls konservierten Antigenen⁶⁷ oder sogar mit dem Antigen, das aktuell für den Impfstoff gegen die saisonale Grippe verwendet wird, zu mischen.⁷⁷

Dies könnte sich bei einer zukünftigen Pandemie positiv auswirken, und dass wir früher oder später einer solchen wieder gegenüberstehen werden, ist sicher. Allein schon deshalb bleibt die Suche nach einem langfristig schützenden Impfstoff ein Brennpunkt der Impfstoffforschung.

HIV – ein äußerst cleveres Virus

Bezwungene Abwehr

Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV) richtet sich gegen die sogenannten CD4+-Zellen, eine Gruppe von T-Helferzellen (siehe Box in Kapitel 4 auf Seite 32). Das Virus dringt in die CD4+-Zellen ein und kapert ihre molekulare Fabrik für seine eigene Reproduktion (siehe Illustration auf Seite 60). Letztlich führt diese Übernahme zur Vernichtung der CD4+-Zellen. Der Rückgang der Anzahl dieser Zellen führt zu einer Verschlechterung der Funktion des Immunsystems, sodass der Patient anfälliger für Infektionskrankheiten wird. Dieser Prozess erfolgt nicht von einem Tag auf den nächsten, sondern kann mehrere Jahre dauern.⁷⁹

Die letzte Phase einer HIV-Infektion ist das sogenannte erworbene Immunschwächesyndrom: AIDS. Körper und Immunsystem sind dann so stark angegriffen, dass der Patient keinerlei Schutz mehr vor anderen Viren, Bakterien, Pilzen und nicht einmal vor Krebs hat. Selbst eigentlich banale Infektionen können dann lebensbedrohend sein.

Dennoch ist die Diagnose HIV heute kein Todesurteil mehr. Die heutigen HIV-Medikamente geben den Betroffenen die Chance, das AIDS-Stadium gar nicht erst zu erreichen und ein langes und gesundes Leben zu führen. Die antivirale Therapie begrenzt die Vermehrung der HI-Viren sehr effektiv und unterbindet sie oft sogar vollständig. Dazu müssen die Patienten jedoch Zugang zu diesen Arzneimitteln haben und sich strikt an den Einnahmeplan halten.⁷⁹

Bei optimalem Einsatz der viralen Arzneimittel kann sogar eine Weitergabe der HI-Viren an andere Menschen nahezu ausgeschlossen werden. So stellt die medikamentöse Behandlung gleichzeitig eine Form der Prävention dar.

Aufgrund des Mangels an gängigen HIV-Tests und eines begrenzten Zugangs zu wirksamen Medikamenten bleibt ein großer Teil der Weltbevölkerung jedoch von einem optimalen Screening und einer Behandlung ausgeschlossen (siehe Box „HIV und AIDS in Belgien und der Welt“). Dies erschwert den Kampf gegen die HIV-Pandemie. Um diese zurückzudrängen, sind bessere Präventions- und Behandlungsmethoden nötig, und eine vermehrte Informationsvermittlung bleibt ein Stützpfeiler jeder effektiven Präventionspolitik.⁷⁹

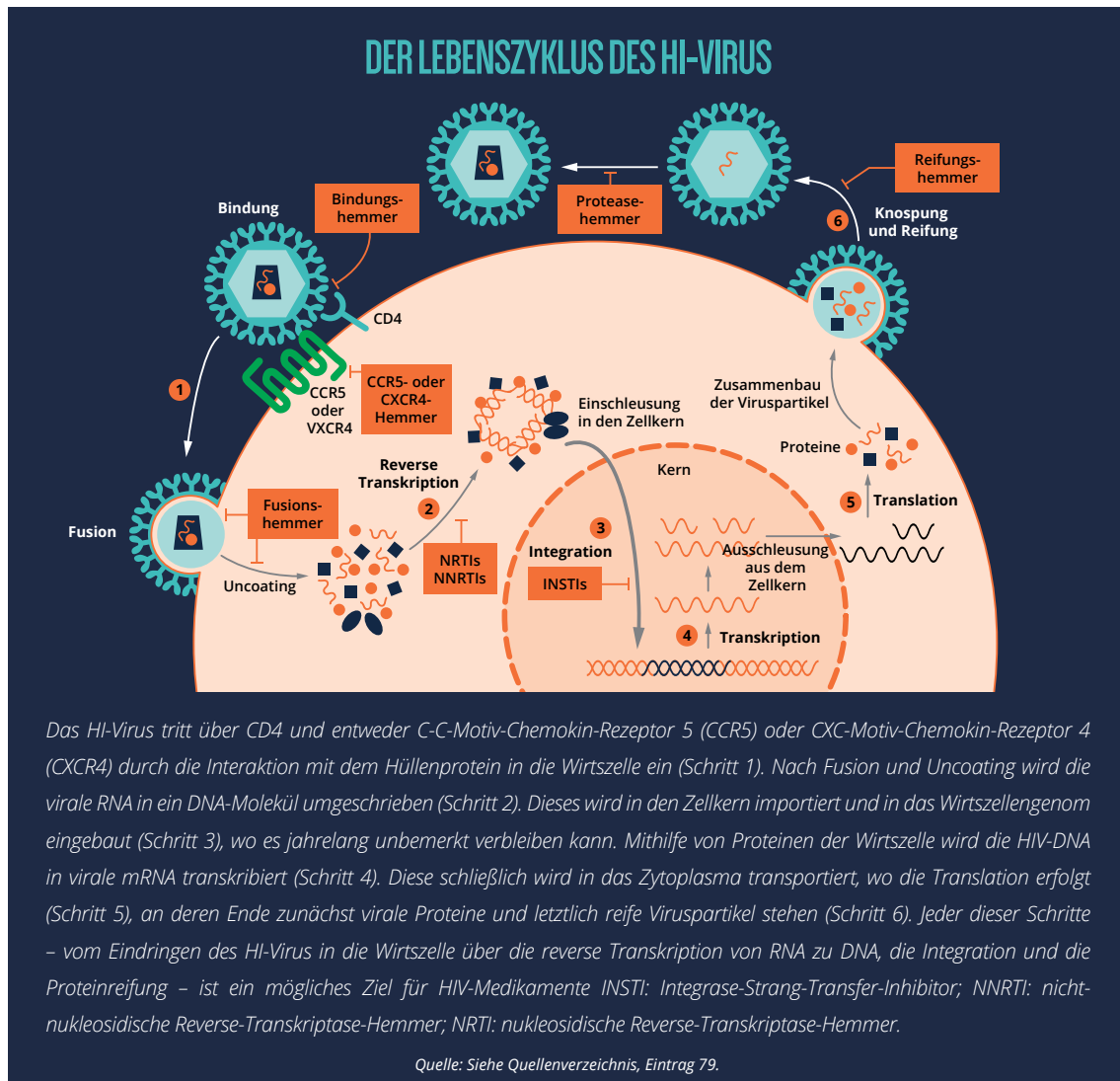
HIV UND AIDS IN BELGIEN UND DER WELT ^{80 81 82}

- *Sciensano hat im Jahr 2017 in Belgien 890 diagnostizierte Fälle von HIV-Infektionen registriert, was einem Rückgang von 2 % gegenüber 2016 und von 27,5 % gegenüber 2012 entspricht.*
- *2017 betreffen 49 % der Diagnosen Männer, die gleichgeschlechtlichen Sex haben, während 48 % Heterosexuelle betreffen. Die Übertragung über intravenösen Drogengebrauch ist in Belgien eine Ausnahme, dieser Übertragungsweg war 2017 nur für 1 % der gemeldeten HIV-Diagnosen verantwortlich.*
- *Die Anzahl der im Jahr 2017 in Belgien lebenden Menschen mit HIV wurde auf etwas weniger als 19.000 geschätzt. Dies entspricht einer Prävalenz von 1,7 pro 1.000 Einwohner. 17.000 dieser Personen waren 2017 diagnostiziert, geschätzte weitere 2.000 nicht. Mit anderen Worten: 10,9 % aller Menschen, die das HI-Virus in sich trugen, wussten nichts von ihrer Infektion.*
- *2019 lebten weltweit 38 Millionen Menschen mit HIV, 1,7 Millionen weitere wurden im Laufe jenes Jahres neu infiziert. Fast 700.000 der Infizierten sind 2019 an AIDS-assoziierten Erkrankungen verstorben. Die Zahl der Todesopfer seit Beginn der Epidemie beträgt mehr als 30 Millionen.*
- *Ende 2019 hatten 67 % der HIV-Infizierten Zugang zu einer Behandlung mit antiviralen Medikamenten, was gegenüber 2009 einer Steigerung von 33 % entspricht. Dennoch steht 13 Millionen Menschen mit HIV keine antivirale Behandlung zur Verfügung.*

Im Genom verborgen

HIV ist ein RNA-Virus, das sein RNA-Genom in ein DNA-Molekül umschreibt, sobald es in die Wirtszelle eingedrungen ist. Virologen sprechen von einem „Retrovirus“, das seine RNA über die sogenannte „reverse Transkription“ in DNA verwandelt. Diese DNA kann dann in das Genom der Wirtszelle eingebaut werden, von wo aus es abgeschrieben wird, um neue Viruspartikel herzustellen. Der Einbau in das Genom der Gastzelle macht es besonders schwierig, das Virus aus dem Körper des Infizierten zu vertreiben.⁸³

Die modernen Arzneimittel zielen darauf ab, die Bindung des Virus an die Wirtszelle zu verhindern, um die reverse Transkription zu unterbinden und/oder die Vermehrung des Virus zu bremsen. Hat das Virus seine DNA einmal in eine Zelle eingebaut, kann es mit den Medikamenten der aktuellen Generation von dort nicht mehr vertrieben werden. Um die virale Gensequenz zu tilgen, wäre eine Form von Genomchirurgie notwendig. Eine solche Technologie ist Gegenstand umfangreicher Forschungstätigkeit (siehe VIB-Faktenreihe, Ausgabe: *CRISPR-Cas Genoombewerking in de geneeskunde* [Medizinische Genomchirurgie mit CRISPR-Cas]).



Meister der Mutation

Ein wichtiger Grund, warum die Suche nach einem Impfstoff für HIV/AIDS so mühsam ist, ist die große Varianz des Virus infolge von Mutationen.^{84 85} Schätzungen zufolge tritt im Mittel bei jedem Replikationszyklus je ein Fehler auf. Diese hohe Fehlerquote führt zusammen mit der großen Zahl der replizierten Viruspartikel zu einer großen Anzahl von Varianten des Virus, sowohl innerhalb des Körpers einer einzelnen infizierten Person, als auch bei der Übertragung von Mensch zu Mensch.

Untersuchungen haben gezeigt, dass die Proteinsequenz des am meisten ins Auge springenden viralen Antigens (nämlich des Hüllproteins env) bei ein und derselben infizierten Person sich von Jahr zu Jahr um 0,6 % bis 1 % ändert.^{86 87} Von Mensch zu Mensch können die Hüllproteine um bis zu 35 % voneinander abweichen. Diese große Variabilität ist zweifellos die größte Hürde bei der Entwicklung vorbeugender Impfstoffe.⁸⁸

Zusätzliche Hürden

Neben der großen Variation der Gensequenz des Hüllproteins hat HIV noch andere Asse im Ärmel, die die Impfstoffentwicklung erschweren. Das Virus ist in der Lage, stabilere Proteinsequenzen seiner äußeren Hüllproteine zu schützen, indem es sie um veränderliche Saccharidgruppen ergänzt. Darüber hinaus gibt es Anzeichen dafür, dass das Immunsystem kontinuierlich angeregt werden muss, um eine ausreichend flexible und dynamische Abwehr zu organisieren.⁸⁹

Es stellt sich ferner die Frage, welche Antwort des Immunsystems zum Schutz vor HIV erwünscht ist. Eine Standardreaktion reicht bei Weitem nicht aus, denn mit HIV infizierte Menschen zeigen in den ersten Monaten der Infektion ohnehin eine robuste Antikörper-Abwehr, die jedoch langfristig die Vermehrung des Virus nicht verhindern kann.⁷⁹

Vielleicht kann ein Impfstoff nur dann einen ausreichenden Schutz bieten, wenn es ihm gelingt, die Fusion des Virus mit der Wirtszelle zu verhindern. Dann könnten die Viren nicht mehr in die Wirtszelle gelangen und dort ihr Genmaterial in das Wirtszellengenom einzubauen.⁷⁹

In der klinischen Phase

Trotz all dieser Hürden ist es Forschern dennoch gelungen, Makaken durch eine Impfung langanhaltend vor einer HIV-Infektion zu schützen.⁹⁰ Darüber hinaus wurden bereits einige klinische Studien am Menschen vorgenommen. Der bemerkenswerteste Erfolg wurde in der RV144-Studie in Thailand mit einem rekombinanten Impfstoff erzielt, bei dem der Gencode für die HIV-Proteine gag, env und pol in das Genom des Kanarienvirus eingebaut wurde. Dieses Virus kann sich in menschlichen Zellen nicht vermehren und ist daher für uns harmlos.

An der Studie nahmen 16.000 Thailänderinnen und Thailänder teil. Die Probanden erhielten vier Injektionen mit dem Impfstoff, gefolgt von zwei Injektionen des env-Proteins des HI-Virus. Nach 3,5 Jahren bewirkte die mehrfache Impfung einen Rückgang der Infektionen um 31 %.⁹¹ Vor allem Probanden mit IgG-Antikörpern waren besser geschützt (48 %) als solche, die nur IgA-Antikörper bildeten. Ergänzende Analysen haben gezeigt, dass diese beiden Antikörpertypen miteinander im Wettbewerb stehen. Die IgG-Antikörper jedoch waren effektiver bei der Stimulation einer die Viren abtötenden Reaktion durch Abwehrzellen als IgA-Antikörper. Durch die Bindung an das Virus blockierten IgA-Antikörper ferner den Zugang für IgG-Antikörper.⁹²

Die Studie bietet zwei wichtige Erkenntnisse: Erstens erfahren wir immer noch jeden Tag etwas Neues über die Interaktion zwischen dem HI-Virus und dem menschlichen Immunsystem. Diese Zunahme des Wissens ist unentbehrlich für die erfolgreiche Entwicklung eines HIV-Impfstoffs. Zweitens war die Studie, obwohl der erzeugte Impfschutz begrenzt war, ein grundsätzlicher Nachweis dafür, dass eine Impfung gegen das HI-Virus möglich ist. Auf Basis dieses grundsätzlichen Beweises wurden und werden weitere klinische Studien mit alternativen Strategien zur Anregung einer robusteren Immunreaktion durchgeführt, zum Beispiel mit anderen und späteren Boost-Impfungen, dem Einsatz neutralisierender Antikörper und der Fokussierung auf eine ausgewogenere Abwehrreaktion.⁹³

Die letzten Kapitel im Buch der HIV-Impfstoffforschung sind also noch lange nicht geschrieben. HIV ist und bleibt eines der „cleversten“ Viren, mit denen der Mensch konfrontiert ist. Es gelingt ihm nicht nur, die natürliche Immunabwehr des Menschen über viele Jahre hinweg zu umgehen, sondern es stellt uns auch bei der Suche nach einem sicheren und wirksamen Impfstoff vor immense Herausforderungen.

Eine COVID-19-Impfung gegen die rasante Ausbreitung der Pandemie

Ein Markt in Wuhan

Am 30. Dezember 2019 meldete die Gesundheitsbehörde in Wuhan, der Hauptstadt der chinesischen Provinz Hubei, einen Cluster von Patienten mit einer Lungenentzündung unbekannter Ursache. Beinahe alle dieser Patienten hatten denselben lokalen Lebensmittelmarkt besucht. Man stand vor einem Rätsel. Der Markt wurde schnell geschlossen, aber die Erkrankung breitete sich weiter aus, von Mensch zu Mensch. Wodurch wurde sie verursacht? Möglicherweise ein neues Virus?

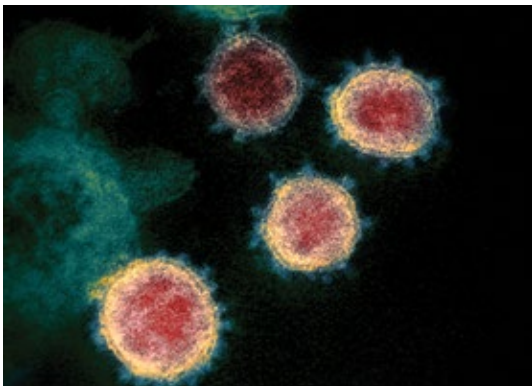
Schon wenige Tage später stellten Virologen aus Shanghai die vollständige Gensequenz des Virus aus Wuhan auf GenBank⁹⁴ zur Verfügung, einer öffentlich zugänglichen internationalen Datenbank für Gen- und Genomdaten. Diese Informationen waren unglaublich wichtig, denn sie waren das Startsignal für die Entwicklung diagnostischer Tests, die Suche nach Medikamenten und den Wettlauf zu einem Impfstoff.

Der Krankheitserreger gehörte zur Gruppe der Coronaviren.^{95 96} Dabei handelt es sich um einzeltsträngige RNA-Viren, die ihren Namen der Krone (lat. *corona*) verdanken, die unter dem Elektronenmikroskop an jedem Virus zu erkennen ist. Hier lag jedoch ein neues, bisher unbekanntes Virus mit

einem 29.903 RNA-Buchstaben umfassenden Genom vor.

Ganz so unbekannt war das Virus dann allerdings doch nicht: Es wurde als Bruder der bereits isolierten SARS- und MERS-Viren identifiziert⁹⁷ und erhielt daher den Namen SARS-CoV-2. Die von diesem Virus verursachte Krankheit nennen wir seitdem COVID-19 („Coronavirus disease 2019“). Man nimmt an, dass SARS-CoV-2 vom Tier auf den Menschen überggesprungen ist. Vermutlich ist das Virus in einer Fledermaus entstanden, denn bei diesen Tieren sind bereits mehrere Coronaviren bekannt. Möglicherweise gab es auch Zwischenwirte, die den Sprung von der Fledermaus auf den Menschen erleichtert haben. Molekulare Daten deuten auf Schuppentiere hin.⁹⁸

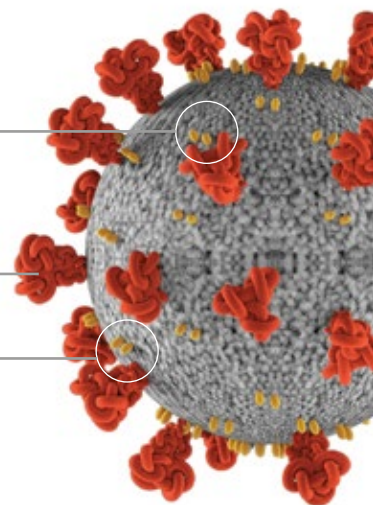
Die Gensequenz bot auch direkt einen Einblick in die Eigenschaften des Virus. Unmittelbar nach der Veröffentlichung der Genomsequenz konnten Forscher nachweisen, dass das Virus über sein wichtigstes Oberflächenprotein (das Spike- oder S-Protein) an die sogenannten ACE2-Rezeptoren der Lungenzellen andockt und so in die Zelle eindringt.⁹⁸



E-Protein

S- oder Spike-Protein

M-Protein



Von China bis ins eigene Wohnzimmer

Den weiteren Verlauf der Ereignisse haben wir alle aus nächster Nähe erlebt. Durch das Fehlen jeglicher Immunität unter der lokalen Bevölkerung in Wuhan breitete sich das Virus rasend schnell in der Umgebung aus. Flugreisende (Wuhan ist eine Weltstadt mit 11 Millionen Einwohnern) haben das Virus zunächst nach ganz China und Asien, später auch nach Europa und in den Rest der Welt gebracht.

Da SARS-CoV-2 sich durch Tröpfchen von Mensch zu Mensch überträgt, ist es wichtig, so wenig andere Menschen wie möglich zu treffen, Abstand zu halten, eine Mund- und Nasenbedeckung zu tragen und die Hände zu desinfizieren. Ab März 2020 begab sich die halbe Welt in eine Art kollektiver Quarantäne, um die Ausbreitung des Virus abzubremsen.

Die Symptome von COVID-19 ähneln denen der Grippe: Fieber, trockener Husten, Müdigkeit, Kurzatmigkeit, Halsschmerzen, Kopfschmerzen, Muskelschmerzen, Schüttelfrost, Übelkeit, verstopfte Nase und Durchfall. Typisch für COVID-19 ist der – meist nur vorübergehende – Verlust des Geruchs- und Geschmackssinns. Die anfänglich milden Symptome können sich verschlechtern, es drohen Lungenentzündung, Bluthusten, Thrombosen, Nierenversagen, Sepsis, Herzinfarkt, Hirnschlag und sogar der Tod.

Einige Betroffene bemerken kaum etwas von der Infektion, während bei anderen, vor allem älteren Patienten ein großes Risiko besteht, Komplikationen zu entwickeln und eine intensivmedizinische Behandlung zu benötigen oder sogar an der Krankheit zu versterben. Dennoch: COVID-19 kann jeden treffen. Auch junge Menschen sind bereits an den Folgen einer SARS-CoV-2-Infektion verstorben.

Ein Impfstoff nach 12 Monaten

Von Beginn der Epidemie (bzw. späteren Pandemie) an war es klar, dass Impfstoffe eine zentrale Rolle bei der Bekämpfung des Virus spielen würden. Die Entwicklung eines solchen Impfstoffs nimmt jedoch, wie wir in Kapitel 6 gezeigt haben, im Normalfall zehn Jahre in Anspruch, und so viel Zeit stand nicht zur Verfügung. Deshalb wurde der Druck auf Forscher, Impfstoffentwickler und Behörden unwahrscheinlich groß, die normalen Prozeduren zu beschleunigen.

Schnell entstanden internationale Kooperationen, und die Behörden ergriffen Maßnahmen, um die Entwicklungszeit von COVID-19-Impfstoffen drastisch zu verkürzen. Dabei wurde auf mehr als ein Pferd gesetzt: Dutzende akademische Labore, Forschungsinstitute, Krankenhäuser, Biotechnologie- und Pharmaunternehmen machten sich an die Arbeit, es begann ein wahres Wettrennen um die Entwicklung eines Impfstoffs. Einige Forschungseinrichtungen und Pharmaunternehmen hatten bereits Erfahrungen mit SARS und MERS gesammelt, andere nutzten alternative Plattformen aus eigener Entwicklung.

Wie stark würde sich die Entwicklungszeit für einen vollwertigen COVID-19-Impfstoff verkürzen lassen? Die Coalition for Epidemic Preparedness Innovation (CEPI) machte sich für eine Verkürzung um 90 % stark.⁵⁵ Wenn alles gut verlief, sollte es möglich sein, innerhalb von 12 Monaten einen Impfstoff zu haben, also im Laufe des Frühjahrs 2021, so die Prognose von CEPI. Dies sei jedoch nur dann möglich, wenn die traditionellen, normalerweise nacheinander ablaufenden Phasen der Impfstoffentwicklung und der Produktion nun parallel durchgeführt würden (siehe Illustration auf Seite 66). Darüber hinaus würden Forscher, Industrie und Behörden eng zusammenarbeiten



müssen, um keine Zeit mit unnötigen administrativen Formalitäten zu vergeuden.⁵²

Und in der Tat: Die Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen ging besonders schnell voran. Laut eines WHO-Berichts befanden sich Mitte November 2020 bereits über 212 Impfstoffkandidaten in der Entwicklung.¹⁰⁰ Die meisten davon, nämlich 164, befanden sich noch in der präklinischen Phase, doch 48 hatten bereits den Schritt in die klinische Phase gemacht. 11 Impfstoffe (siehe Tabelle unten) befanden sich Mitte November schon in Phase 3 der klinischen Forschung. In dieser Phase wird die Wirksamkeit eines Impfstoffs an großen Probandengruppen getestet (mehrere tausend bis mehrere zehntausend Menschen). Es handelt sich um placebokontrollierte Studien: Ein Teil der Freiwilligen erhält den echten Impfstoff, während ein anderer Teil ein unwirksames Placebo erhält. Durch den Vergleich des Infektionsgrads und der Krankheitssymptome zwischen den beiden Gruppen kann ermittelt werden, wie wirksam der Impfstoff ist.

Unter den elf am weitesten fortgeschrittenen Impfstoffen finden sich unter anderem vier aus China (davon zwei desselben chinesischen Staatsbetriebs Sinopharm), einer aus Russland und einige von europäischen oder amerikanischen Unternehmen und Forschungseinrichtungen. Zu Letzteren gehören die Impfstoffe von Oxford University Hospitals/AstraZeneca, Moderna/US-Forschungszentrum NIAID, BioNTech/Pfizer und Janssen Pharmaceutica (JNJ).

BioNTech/Pfizer, Moderna und Gamaleya haben in der ersten Novemberhälfte 2019 bereits Zwischenergebnisse ihrer Phase-3-Studien veröffentlicht. Aus diesen geht hervor, dass die Impfstoffe einen Schutz von 90 % bis 95 % bieten. Der Impfstoff von Oxford/AstraZeneca bot je nach verabreichter Dosis einen Schutz zwischen 60 % und 90 %.

Die einzelnen Impfstoffe verwenden unterschiedliche Technologien. Vor allem die chinesischen Impfstoffe basieren auf inaktivierten SARS-CoV-2-Viren, während der russische und die westlichen Impfstoffe rekombinante DNA und/oder Gen-Impfstofftechnologie verwenden.

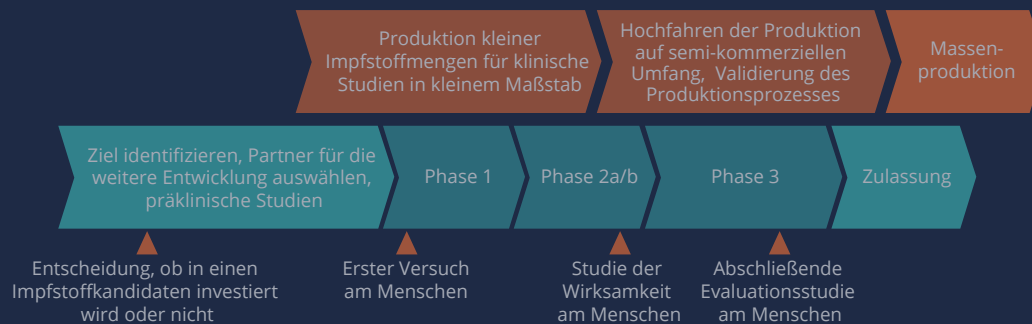
Die Zusammensetzung und der Entwicklungsweg der Impfstoffe von BioNTech/Pfizer und Janssen Pharmaceutica werden in den Boxen auf den Seiten 68 und 69 beispielhaft dargestellt.

Welchen dieser Impfstoffe Sie als Leser erhalten oder inzwischen bereits erhalten haben, ist zum Zeitpunkt der Erstellung dieses Dokuments (November 2020) schwer zu sagen. Vieles wird von den Ergebnissen der umfangreichen Phase-3-Studien, der Produktionskapazität der Unternehmen, der Wahl der Impfstoffhersteller durch die Europäische Union sowie der Art und Weise der Verteilung der Impfstoffe in der Bevölkerung abhängen.¹⁰⁴

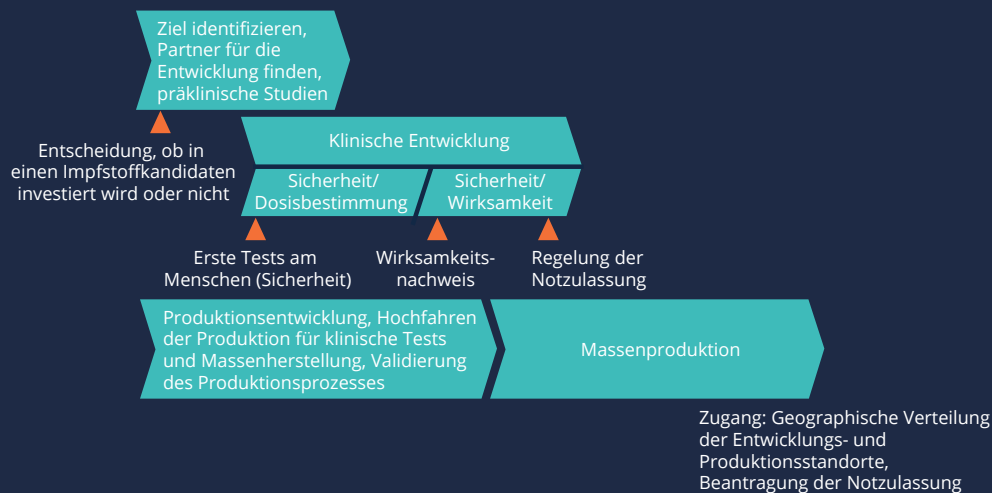
Doch dass alle, die an der Entwicklung beteiligt sind, ihr Bestes geben, um so schnell wie möglich einen Impfstoff gegen COVID-19 zur Verfügung stellen zu können, liegt auf der Hand.

Da der Fortschritt bei der COVID-19-Forschung rasend schnell verläuft, möchten wir Sie auf eine Website des VIB hinweisen, die Sie laufend über die neuesten Entwicklungen informiert: <https://vib.be/nl/covid-19-onderzoek-vib>.

DAS TRADITIONELLE PARADIGMA DER IMPFSTOFFENTWICKLUNG 5 BIS 10 JAHRE ⁵²



PANDEMIEPARADIGMA: ÜBERLAPPENDE PHASEN, ENTWICKLUNG < 1 JAHR



Unterschied zwischen der herkömmlichen Impfstoffentwicklung und der Entwicklung unter Pandemiebedingungen

Unter Pandemiebedingungen ist es notwendig, mehrere Aktivitäten gleichzeitig durchzuführen, was ein finanzielles Risiko für Entwickler und Produzenten bedeutet, da sie im Voraus nicht wissen, ob sich der Impfstoffkandidat als sicher und wirksam erweisen wird. Auch ein sehr frühes Hochfahren der Produktion bis auf ein industrielles Niveau ist nötig, bevor ein klinischer Wirksamkeitsnachweis vorliegt.

BELGIEN IN DER LANDSCHAFT DER COVID-19-IMPfstOFFE

Der Impfstoff von Oxford/AstraZeneca erblickte das Licht der Welt in der Universitätsklinik Oxford, die vom Belgier Bruno Holthof geleitet wird. Ferner bedient sich der britisch-schwedische Pharmariese AstraZeneca bei der Massenproduktion des Impfstoffs der Technologie und der Inhaltsstoffe des belgischen Unternehmens Novasep.¹⁰¹

Das amerikanische Pharmaunternehmen Pfizer arbeitet zusammen mit BioNTech aus Deutschland und Fosun Pharma aus China an einem Gen-Impfstoff gegen COVID-19. Dieser wird voraussichtlich in großem Umfang in der Pfizer-Niederlassung in Puurs produziert.¹⁰¹ An der Entwicklung des Impfstoffs von Janssen Pharmaceutica/JNJ sind verschiedene JNJ-Niederlassungen in Benelux beteiligt. Das Unternehmen hat eine lehrreiche Videoserie mit dem Titel The Road to a Vaccine (Der Weg zu einem Impfstoff) produziert, in der die beteiligten Wissenschaftler zu Wort kommen.¹⁰²

Das Universitätsklinikum Gent war eines der europäischen Krankenhäuser, in denen der deutsche RNA-Impfstoff von CureVac in einer Phase-2b-Studie an gesunden Freiwilligen getestet wurde. Ab der zweiten COVID-19-Welle war das Krankenhaus auch an mehreren anderen klinischen Studien beteiligt.¹⁰¹

DIE AM WEITESTEN FORTGESCHRITTENEN COVID-19-IMPfstOFFE (WHO, 17. NOVEMBER 2020)¹⁰⁰

Hersteller	Impfstoffplattform	Impfstofftyp Name	Zahl der Dosen; ggf. zweite Impfung	In Phase-3-Studien erzielter Schutz (Stichtag 17.11.2020)
BioNTech/Pfizer	RNA	3 LNP-mRNA BNT162b2	2; nach 28 Tagen	95 % (Zwischenergebnisse)
Moderna/NIAID	RNA	in LNP eingekapselte mRNA; mRNA-1273	2; nach 28 Tagen	95 % (Zwischenergebnisse)
Universität Oxford/AstraZeneca	Gen-Impfstoff	ChAdOx1-S AZD 1222	2; nach 28 Tagen	60 % bis 90 % (Zwischenergebnisse)
Janssen Pharmaceutica	Gen-Impfstoff	Vektorimpfstoff (Vektor: Adenovirus Typ 26)	1 2; nach 56 Tagen	Ergebnisse stehen noch aus
Novavax	Untereinheitenimpfstoff (Protein)	SARS-CoV-2-Glykoprotein-Nanopartikel mit Adjuvans	2; nach 12 Tagen	Ergebnisse stehen noch aus
Sinovac	inaktiviert	inaktiviert	2; nach 14 Tagen	Ergebnisse stehen noch aus
Sinopharm/Wuhan Institute of Biological Products	inaktiviert	inaktiviert	2; nach 21 Tagen	Ergebnisse stehen noch aus
Sinopharm/Beijing Institute of Biological Products	inaktiviert	inaktiviert	2; nach 21 Tagen	Ergebnisse stehen noch aus
Bharat Biotech	inaktiviert	vollständig inaktivierte Viruspartikel	2; nach 28 Tagen	Ergebnisse stehen noch aus
CanSino Biological Inc./ Beijing Institute of Biological Products	Gen-Impfstoff	Vektorimpfstoff (Vektor: Adenovirus Typ 5)	1	Ergebnisse stehen noch aus
Gamaleya Research Institute	Gen-Impfstoff	adenobasiert (rAd26-S+rAd5-S) Sputnik V	2; nach 21 Tagen	92,5 % (Zwischenergebnisse)

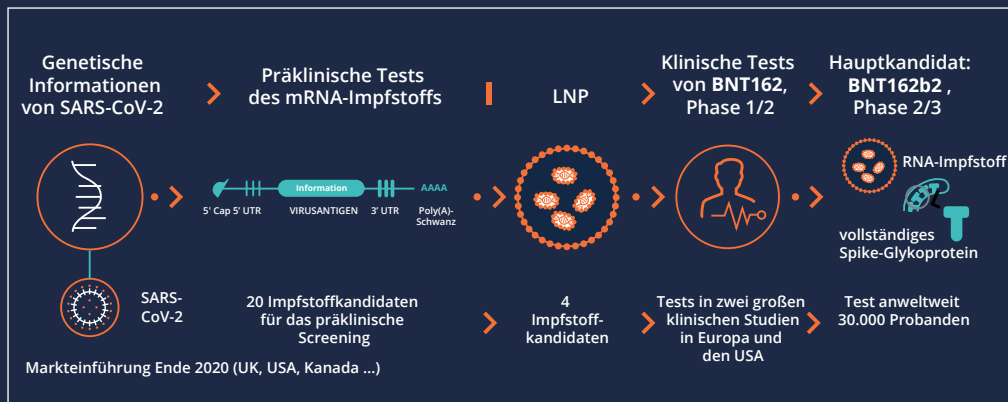
WIE KAM DER IMPFSTOFF BNT162B2 VON BIONTECH/PFIZER ZUSTANDE?

SARS-CoV-2 sind runde Viruspartikel, die mit von der Oberfläche abstehenden Proteinen (den sogenannten Spike-Proteinen) bedeckt sind (siehe Abbildung „SARS-CoV-2: Mikroskopische Aufnahme“ auf Seite 63). Diese Spikes (englisch für „Stachel“ oder „Dornen“) verleihen dem Virus das Aussehen einer Krone. Mit diesen hervorstehenden Proteinen bindet das Virus an menschliche Zellen, um sich einen Weg in deren Inneres zu bahnen. In der Zelle wird ihr Genmaterial (ein RNA-Molekül) abgeschrieben, sodass neue Viren produziert werden.

Der Impfstoff von BioNTech/Pfizer besteht aus einem kurzen Abschnitt des Erbguts (Boten-RNA), der den Bauplan einer harmlosen Version dieser Spike-Proteine enthält. Die Boten-RNA wird in extrem kleine Fetttröpfchen (sogenannte Lipid-Nanopartikel oder LNPs) gekapselt. Die LNPs schützen die RNA vor dem Zerfall, sorgen aber auch dafür, dass die RNA leichter von den menschlichen Körperzellen aufgenommen wird. In der Zelle angekommen werden durch Translation der Boten-RNA Spike-Proteine produziert, gegen die dann die Abwehrzellen vorgehen. Bei einer späteren Infektion mit dem echten Virus SARS-CoV-2 erkennen die Abwehrzellen dann die Spike-Proteine auf dessen Oberfläche und blockieren sie.

Anders als bei Lebendimpfstoffen enthalten derartige RNA-Impfstoffe selbst keine Viren. Der Impfstoff von Moderna arbeitet nach derselben Methode.

Die Entwicklung des Impfstoffs BNT162b2



Ausgehend von der Gensequenz von SARS-CoV-2 wurden 20 RNA-Impfstoffkandidaten entwickelt. Diese durchliefen präklinische Studien, wonach vier Kandidaten in Lipid-Nanopartikel (LNPs) eingekapselt und in klinischen Studien (Phase 1/2) getestet wurden. Mit einem dieser Kandidaten, nämlich BNT162b2, wurden schließlich die klinischen Studien der Phase 2/3 gestartet.¹⁰³

WIE KAM DER IMPFSTOFF VON JANSSEN PHARMACEUTICA/J&J ZUSTANDE?

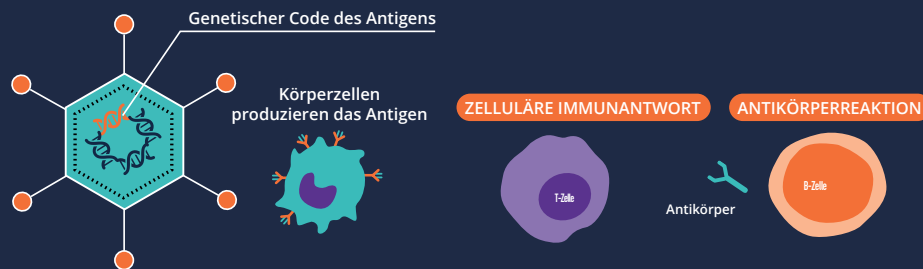
Janssen Pharmaceutica hat für den Impfstoff gegen SARS-CoV-2 die sogenannte AdVac-Plattform genutzt, die das Unternehmen ursprünglich für seinen Ebolaimpfstoff entwickelt hatte. Der genetische Code für das Spike-Protein wurde dabei von den Forschern in ein genetisch verändertes Adenovirus eingebaut. Das Adenovirus dient also als sogenannter Vektor, als ein Transportmittel, der ein Stück Gencode vom Virus SARS-CoV-2 in die Zellen des menschlichen Körpers transportiert.

Adenoviren kennen wir als Auslöser von Erkältungs- und anderen eher harmlosen Erkrankungen. Das verwendete Adenovirus wurde ferner noch durch einige genetische Modifikationen weiter abgeschwächt.

Nach der Injektion in den menschlichen Körper produzieren die Körperzellen die Spike-Proteine, gegen die das Immunsystem vorzugehen beginnt. Von der AdVac-Plattform ist bekannt, dass sie nicht nur eine Antikörperreaktion hervorruft, sondern auch die Bildung von B-Gedächtniszellen, T-Helferzellen und zytotoxischen T-Zellen (siehe Kapitel 5).

Aufgrund dieser breit aufgestellten Immunreaktion ist es denkbar, dass bei diesem Impfstoff schon eine einzige Impfung ausreicht. Der Impfstoff AZD 1222 von AstraZeneca und der Universität Oxford sowie der russische Sputnik-V-Impfstoff nutzen ebenfalls Adenoviren als Vektor.

DIE ADVAC-PLATTFORM ALS BASIS FÜR DEN IMPFSTOFF VON JANSSEN



Fazit

Ganz gleich, welches Geschichtsbuch man aufschlägt, es ergibt sich stets das gleiche Bild: Das Schicksal der Menschheit wird durch Kampf, Krieg, Aufstände, Revolutionen und Politik geprägt – mit anderen Worten durch das Schwert, die Kugel und die Macht. Aber stimmt das wirklich? Diese Frage stellen Rudy Burgmeijer und Karel Hoppenbrouwers in ihrem „Handbuch Impfungen – Theorie und Praxis“¹⁰⁵, das im niederländischen Sprachraum das Standardwerk zu diesem Thema ist. Ihre Antwort lautet nein. Verhängnisvolle Pandemien haben einen mindestens ebenso großen Anteil an der Geschichte der Menschheit.

Ihre Begründung: „Die berühmte Han-Dynastie in China fand 220 n. Chr. auch durch die von Eindringlingen aus dem Norden ins Land gebracht Pest ihr Ende. Eine bedeutende Ursache für den Niedergang des Römischen Reichs war die Antoninische Pest von 160 n. Chr., bei der sieben Millionen Römer von einer Kombination aus Pest, Pocken und Masern dahingerafft wurden. Anfang des 12. Jahrhunderts starb ein Viertel bis die Hälfte der Bevölkerung Europas an der Pest, sodass niemand mehr übrig geblieben war, um noch Kriege zu führen oder das wirtschaftliche und soziale Leben aufrechtzuerhalten. Dann sind da noch Christoph Kolumbus und seine Mannschaft, die den Einwohnern der Karibik als Geschenk die Pocken, Influenza, Tuberkulose und Gonorrhoe mitbrachten und damit acht Millionen Todesopfer verursachten. Hernán Cortés schleppte Pocken und Masern in Südamerika ein und führte so den Tod von 95 % der aztekischen Bevölkerung herbei. Doch man braucht gar nicht so weit in die Ferne zu schauen: Der Erste Weltkrieg hat 9 Millionen Menschenleben gekostet, mehr als jemals ein anderer Krieg, doch die Spanische Grippe von 1918 hat diesen Blutzoll um ein Vielfaches übertroffen. Sie forderte weltweit schätzungsweise 22 bis 40 Millionen Opfer.“¹⁰⁵

Sauberes Wasser, sanitäre Einrichtungen und Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten haben dafür gesorgt, dass die Geschichte der Menschheit sich nachhaltig zum Besseren gewendet hat. Damit schlagen wir den Bogen zum ersten Satz des Vorworts von Prof. Dr. Peter Piot, dem weltweit wohl bekanntesten Virologen Belgiens, mit dem er unumwunden feststellt, dass Impfungen gegen Infektionskrankheiten einen wichtigen Beitrag zur Geschichte der Menschheit geleistet haben.

COVID-19 jedoch zeigt, dass wir auf der Hut bleiben müssen. Der Kampf ist noch lange nicht gewonnen. Neue Viren, Bakterien und andere Mikroorganismen bringen neue Gefahren mit sich. In weniger als einem Jahr ist es SARS-CoV-2 gelungen, 53,7 Millionen Menschen zu infizieren und 1,3 Millionen Tode zu verursachen.¹⁰⁶ Und diese Zahlen steigen weiter. Unsere größte Hoffnung, dieses Virus zu besiegen und zum „normalen Leben“ zurückzukehren, liegt in einer außergewöhnlich schnellen Entwicklung von COVID-19-Impfstoffen. Und während der Entstehung dieser Ausgabe scheint Forschern, Ärzten, Pharmaunternehmen und Behörden diese Aufgabe auch zu gelingen. Vor COVID-19 hätte es als unmöglich gegolten, einen Impfstoff in nur ein bis anderthalb Jahren zu entwickeln und zu verteilen.

Der Grund dafür wurde in dieser Ausgabe umfassend dargelegt. Die Bemühungen von weltweit hunderten, vielleicht sogar tausenden Experten, hat dafür gesorgt, dass das Unmögliche doch erreicht werden konnte.

Während die COVID-19-Impfstoffe im Rampenlicht stehen, vergessen wir vielleicht zu leicht, wie viel Gutes andere Impfstoffe uns gebracht haben, von der weltweiten Ausrottung der Pocken (und in nicht allzu ferner Zukunft auch der Kinderlähmung) bis zur Eindämmung von Krankheiten wie Masern, Diphtherie, Meningitis, Tetanus, Gelbfieber, Pneumokokken usw. Diese Erfolge haben nicht nur zu weniger Erkrankungen und weniger Leiden und einem längeren Leben mit mehr Lebensqualität geführt, sondern auch zu geringeren Krankheitskosten und einer höheren wirtschaftlichen Leistungsfähigkeit durch weniger Fehlzeiten in der Schule und am Arbeitsplatz. Kurzum: Zahlreiche Impfstoffforscher, Epidemiologen, Virologen und Gesundheitsökonominnen kommen angesichts der Zahlen zu dem Schluss, dass die Impfung eine der besten Investitionen in die medizinische Versorgung aller Zeiten ist.

Die Geschichte der Impfstoffforschung, die wir hier in groben Zügen in den einzelnen Textboxen beschrieben haben, macht nicht nur deutlich, dass Impfungen in den vergangenen hundert Jahren Krankheit und Tod zurückgedrängt haben, sondern auch, dass dieser Zweig der Gesundheitsfürsorge im selben Zeitraum von einer „handwerklichen“ Heilkunde zu einer hochinnovativen Wissenschaft herangewachsen ist, in der modernste Techniken aus den Bereichen Genetik, Immunologie, Chemie und Pharmakologie Anwendung finden.¹⁰⁵

Gleichwohl liegen noch sehr große Herausforderungen vor uns.¹ Wollen wir jeden erreichen, der von einer Impfung profitiert, dann müssen alle Länder und internationale Organisation, die sich mit Gesundheit beschäftigen, Impfstoffe zu einer Priorität machen. Nicht nur eine strukturiertere Finanzierung für die Impfstoffforschung ist nötig, sondern wichtige Impfstoffe müssen auch besser verteilt werden, besonders in Ländern, denen dafür die notwendigen Mittel und Infrastrukturen fehlen. Dazu sind die Führung der Entscheidungsträger, der gute Wille der Impfstoff- und Pharmaindustrie und die Kreativität von Forschern, Ärzten und Gesundheitspersonal nötig.

Impfprogramme können effektiver durchgeführt werden, wenn sie den lokalen Kontext, spezielle Bedürfnisse, kulturelle Besonderheiten und die charakteristischen Umstände, in denen verwundbare Bevölkerungsgruppen sich befinden, berücksichtigen. Dies macht eine feingliedrige Planung, eine adaptive Herangehensweise und innovative Anstrengungen nötig. Nur so ist eine durchdachte Integration von Impfprogrammen in Gesundheitswesen, Schule und Altenfürsorge möglich. Dass bei Impfungen eine integrierte Vorgehensweise in bestimmten Sektoren außerhalb des Gesundheitswesens erfolgreich sein kann, beweisen unsere eigenen Impfprogramme für Kinder

und Jugendliche, die über die Zentren für Schülerbetreuung in das Schulwesen integriert sind und hohe Impfgrade erzielen. Ein anderes Beispiel sind Alten- und Pflegeheime, in denen ein deutlich höherer Impfgrad gegen die saisonale Grippe erreicht wird als bei Senioren, die noch in der eigenen Wohnung leben.

Die Erreichung eines hohen Impfgrads ist nötig, um zu einer Herdenimmunität zu gelangen, die Menschen auch dann schützt, wenn sie sich – aus welchem Grund auch immer – nicht impfen lassen können oder wollen. So stellt eine Impfung eine Form der Solidarität mit verwundbaren Mitmenschen dar. Auch dieses Konzept müssen wir breiter in die Öffentlichkeit tragen.

Damit sind wir beim sensibelsten Handlungsfeld angelangt: der Steigerung des Vertrauens in das Impfen. Trotz der zahlreichen Erfolge des Impfens nimmt in der Öffentlichkeit ein gewisses Misstrauen gegenüber Impfstoffen immer mehr zu. Dieser bemerkenswerten Entwicklung liegen vermutlich zahlreiche verschiedene Faktoren zugrunde, die wir in dieser Ausgabe nur oberflächlich behandelt haben, da über dieses Thema bereits zahlreiche Bücher geschrieben wurden. Wenn wir die aktuellen Impfgrade in Belgien und weltweit steigern (oder zumindest erhalten) wollen, müssen wir die soziale, historische und politische Realität innerhalb der verschiedenen Zielgruppen deutlich stärker berücksichtigen. Bloße Information reicht als Gegenmittel gegen die Zurückhaltung der Menschen, sich rechtzeitig impfen zu lassen, nicht aus. Stattdessen bedarf es einer neuen Sprache und eines neuen Modells für den Austausch mit der Öffentlichkeit. Dies beginnt damit, den Menschen besser zuzuhören sowie prompt und angemessen auf Sorgen, Fragen, Unsicherheiten und falsche Vorstellungen zu reagieren.

Ein solches neues Verhältnis zur Öffentlichkeit beinhaltet auch, dass wir lokale, stadtteil- und bürgerbezogene Kapazitäten aufbauen, digitale Kommunikation mit einschließen und neue Partner einbeziehen. Dabei müssen wir uns trauen, kreativ neue Wege zu beschreiten. So ist zum Beispiel beim Kampf gegen die Zurückhaltung gegenüber der Polioimpfung die Unterstützung religiöser und kultureller Führungspersonlichkeiten von unschätzbarem Wert gewesen. In einigen europäischen Ländern hat die Unterstützung von Teenagerinnen und Influencern in den sozialen Medien sich positiv auf die Zustimmung zur HPV-Impfung ausgewirkt. Es kann also funktionieren, aber es erfordert eine andere Art von Engagement, als wir sie heute gewohnt sind.

Beenden möchten wir diese Ausgabe mit den Worten von Prof. Dr. Peter Piot, mit denen wir sie begonnen haben: „Impfungen sind eine der besten Investitionen in die Gesundheit und müssen dies auch in Zukunft bleiben. Dies ist nur möglich, wenn sie für Forschung, Industrie, öffentliches Gesundheitswesen und Gesellschaft zu einer dauerhaften Priorität gemacht werden.“

Und dies bedeutet, dass jeder Einzelne dabei eine Verantwortung trägt.

Quellenverzeichnis

- 1 Piot P, Larson HJ, O'Brien KL, N'kengasong J, Ng E, Sow S, Kampmann B. Immunization: vital progress, unfinished agenda. *Nature*. 2019 Nov;575(7781):119-129. doi: 10.1038/s41586-019-1656-7.
- 2 World Health Organization. Vaccines and Diseases. <https://www.who.int/immunization/diseases/en/>, Aug. 2020.
- 3 Akkaya M, Kwak K, Pierce SK. B cell memory: building two walls of protection against pathogens. *Nat Rev Immunol*. 2020 Apr;20(4):229-238. doi: 10.1038/s41577-019-0244-2.
- 4 Engelen F. De bijzondere geschiedenis van het vaccin. (Die besondere Geschichte des Impfstoffs). *EOS Wetenschap*. 13 April 2020.
- 5 Kapikian AZ, Mitchell RH, Chanock RM, Shvedoff RA, Stewart CE. An epidemiologic study of altered clinical reactivity to respiratory syncytial (RS) virus infection in children previously vaccinated with an inactivated RS virus vaccine. *Am J Epidemiol*. 1969 Apr;89(4):405-21. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a120954.
- 6 Acosta PL, Caballero MT, Polack FP. Brief History and Characterization of Enhanced Respiratory Syncytial Virus Disease. *Clin Vaccine Immunol*. 2015 Dec 16;23(3):189-95. doi: 10.1128/CVI.00609-15.
- 7 Flämische Regierung. Basisvaccinatieschema (Basisimpfplan). <https://www.laatjevaccineren.be/basisvaccinatieschema>
- 8 Munoz FM, Van Damme P, Dinleyici E, Clarke E, Kampmann B, Heath PT, Levy O, Leuridan E, Cutland C, Sobanjo-Ter Meulen A, Marchant A. The Fourth International Neonatal and Maternal Immunization Symposium (INMIS 2017): Toward Integrating Maternal and Infant Immunization Programs. *mSphere*. 2018 Nov 7;3(6):e00221-18. doi: 10.1128/mSphere.00221-18.
- 9 Flämische Regierung. Vaccins en ziektes (Impfungen und Krankheiten). <https://www.laatjevaccineren.be/ziektes>
- 10 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Nederland (Behörde für öffentliche Gesundheit und Umweltschutz). Beschermen tegen infectieziekten (Schutz vor Infektionskrankheiten). <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/infectieziekten>
- 11 Guerra FM, Bolotin S, Lim G, Heffernan J, Deeks SL, Li Y, Crowcroft NS. The basic reproduction number (R0) of measles: a systematic review. *Lancet Infect Dis*. 2017 Dec;17(12):e420-e428. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30307-9.
- 12 Parlement der Region Flandern und vWTA. Dossier 15. Een prik voor het leven (Ein Stich für das Leben). 2008.
- 13 Lernout T, Theeten H, Leuridan E, Van Damme P. Do vaccines save lives? Yes they do! *Acta Med Port*. 2014 Mar-Apr;27(2):160-2.
- 14 World Health Organization (WHO) Poliomyelitis. <https://www.who.int/health-topics/poliomyelitis>
- 15 The Centers for Disease Control and Prevention. Impact of vaccines universally recommended for children--United States, 1900-1998. *JAMA*. 1999 Apr 28;281(16):1482-3.
- 16 Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Impact of vaccines universally recommended for children--United States, 1990-1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999 Apr 2;48(12):243-8.
- 17 World Health Organization. Global Vaccine Action Plan 2011-2020 https://www.who.int/immunization/global_vaccine_action_plan/GVAP_doc_2011_2020/en/ (2013).
- 18 Bill & Melinda Gates Foundation. The Goalkeepers Report <https://www.gatesfoundation.org/goalkeepers/report> (2018).
- 19 World Health Organization. Children: reducing mortality. Key facts. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/children-reducing-mortality>
- 20 Reed G, Galindo MA. Cuba's National Immunization Program. *MEDICC Review*, 2007 Fall, 9 (1): 5-7.
- 21 Ambrón LL, Torres LIE, Carreras AP, Santana BMG, Sardiña MÁG, Aguirre SR, Fuentes AT. Experiencia cubana en inmunización, 1962-2016 [Cuban experience in immunization, 1962-2016] *Rev Panam Salud Publica*. 2018 Apr 24;42:e34. Spanish. doi: 10.26633/RPSP.2018.34.
- 22 Hammit LL, Akech DO, Morpeth SC, Karani A, Kihuha N, Nyongesa S, Bwanaali T, Mumbo E, Kamau T, Sharif SK, Scott JA. Population effect of 10-valent pneumococcal conjugate vaccine on nasopharyngeal carriage of *Streptococcus pneumoniae* and non-typeable *Haemophilus influenzae* in Kilifi, Kenya: findings from cross-sectional carriage studies. *Lancet Glob Health*. 2014 Jul;2(7):e397-405. doi: 10.1016/S2214-109X(14)70224-4.

- 23 Ojal J, Flasche S, Hammit LL, Akech D, Kiti MC, Kamau T, Adetifa I, Nurhonen M, Scott JAG, Auranen K. Sustained reduction in vaccine-type invasive pneumococcal disease despite waning effects of a catch-up campaign in Kilifi, Kenya: A mathematical model based on pre-vaccination data. *Vaccine*. 2017 Aug 16;35(35 Pt B):4561-4568. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.07.019.
- 24 Gessner BD, Kaslow D, Louis J, Neuzil K, O'Brien KL, Picot V, Pang T, Parashar UD, Saadatian-Elahi M, Nelson CB. Estimating the full public health value of vaccination. *Vaccine*. 2017 Nov 1;35(46):6255-6263. doi: 10.1016/j.vaccine.2017.09.048.
- 25 Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Brenzel L, Walker DG. Return On Investment From Childhood Immunization In Low- And Middle-Income Countries, 2011-20. *Health Aff (Millwood)*. 2016 Feb;35(2):199-207. doi: 10.1377/hlthaff.2015.1086.
- 26 Ozawa S, Clark S, Portnoy A, Grewal S, Stack ML, Sinha A, Mirelman A, Franklin H, Friberg IK, Tam Y, Walker N, Clark A, Ferrari M, Suraratdecha C, Sweet S, Goldie SJ, Garske T, Li M, Hansen PM, Johnson HL, Walker D. Estimated economic impact of vaccinations in 73 low- and middle-income countries, 2001-2020. *Bull World Health Organ*. 2017 Sep 1;95(9):629-638. doi: 10.2471/BLT.16.178475.
- 27 Andre FE, Booy R, Bock HL, Clemens J, Datta SK, John TJ, Lee BW, Lolekha S, Peltola H, Ruff TA, Santosham M, Schmitt HJ. Vaccination greatly reduces disease, disability, death and inequity worldwide. *Bull World Health Organ*. 2008 Feb;86(2):140-6. doi: 10.2471/blt.07.040089.
- 28 Vandermeulen C, Hoppenbrouwers K, Roelants M, Theeten H, Braeckman T, Maertens K, Blaizot S, Van Damme P. Studie van de vaccinatiegraad in Vlaanderen. 2016. <https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/Vaccinatiegraadstudie%202016.pdf>
- 29 Devos C, Cordon A, Lefèvre M, Obyn C, Renard F, Bouckaert N, Gerkens S, Maertens de Noordhout C, Devleeschauwer B, Haelterman M, Léonard C, Meeus P. Performance of the Belgian health system - report 2019 - Supplement. Health Services Research (HSR) Brussels: Belgian Health Care Knowledge Centre (KCE). 2020. p. 379-385. KCE Reports 313S. D/2020/10.273/36.
- 30 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Umwelt (niederländische Behörde für öffentliche Gesundheit und Umweltschutz). Bijwerkingen van vaccinaties (Nebenwirkungen von Impfungen). <https://rijksvaccinatieprogramma.nl/bijwerkingen>
- 31 Hervé C, Laupèze B, Del Giudice G, Didierlaurent AM, Tavares Da Silva F. The how's and what's of vaccine reactogenicity. *NPJ Vaccines*. 2019 Sep 24;4:39. doi: 10.1038/s41541-019-0132-6.
- 32 Schenk J, Abrams S, Theeten H, Van Damme P, Beutels P, Hens N. Immunogenicity and persistence of trivalent measles, mumps, and rubella vaccines: a systematic review and meta-analysis. *The Lancet Infectious Diseases*. 2020 Sept 1. doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30442-4
- 33 Kew OM, Wright PF, Agol VI, Delpeyroux F, Shimizu H, Nathanson N, Pallansch MA. Circulating vaccine-derived polioviruses: current state of knowledge. *Bull World Health Organ*. 2004 Jan;82(1):16-23. Epub 2004 Feb 26.
- 34 Jorba J, Diop OM, Iber J, Henderson E, Zhao K, Sutter RW, Wassilak SGF, Burns CC. Update on Vaccine-Derived Polioviruses - Worldwide, January 2017-June 2018. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2018 Oct 26;67(42):1189-1194. doi: 10.15585/mmwr.mm6742a5.
- 35 Van Damme P, De Coster I, Revets H, Bandyopadhyay AS. Poliopolis. *Lancet*. 2019 Jul 13;394(10193):115. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31516-8.

- 36 Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Umwelt (niederländische Behörde für öffentliche Gesundheit und Umweltschutz). Mazelen in Nederland en in Europa (Masern in den Niederlanden und in Europa). <https://www.rivm.nl/mazelen/mazelen-in-nederland> und <https://www.rivm.nl/mazelen/mazelen-in-europa>
- 37 Sciensano. Tussentijdse analyse mazelen in België. (Zwischenanalyse Masern in Belgien) 1/1-30/09/2019. <https://www.sciensano.be/nl/biblio/tussentijdse-analyse-mazelen-belgie-1-1-30-09-2019>
- 38 Larson HJ. Stuck - how vaccine rumours start, and why they don't go away. Oxford University Press. 2020.
- 39 Kurosaki T, Kometani K, Ise W. Memory B cells. *Nat Rev Immunol*. 2015 Mar;15(3):149-59. doi: 10.1038/nri3802.
- 40 Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sanchez E, Tattersall RS, Manson JJ; HLH Across Speciality Collaboration, UK. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet*. 2020 Mar 28;395(10229):1033-1034. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0.
- 41 Tisoncik JR, Korth MJ, Simmons CP, Farrar J, Martin TR, Katze MG. Into the eye of the cytokine storm. *Microbiol Mol Biol Rev*. 2012 Mar;76(1):16-32. doi: 10.1128/MMBR.05015-11.
- 42 Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, López-Guillermo A, Khamashta MA, Bosch X. Adult haemophagocytic syndrome. *Lancet*. 2014 Apr 26;383(9927):1503-1516. doi: 10.1016/S0140-6736(13)61048-X.
- 43 Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, Brett SJ, Castello-Cortes A, Brunner MD, Panoskaltis N. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. *N Engl J Med*. 2006 Sep 7;355(10):1018-28. doi: 10.1056/NEJMoa063842.
- 44 Ulmer JB, Valley U, Rappuoli R. Vaccine manufacturing: challenges and solutions. *Nat Biotechnol*. 2006 Nov;24(11):1377-83. doi: 10.1038/nbt1261.
- 45 Kay E, Cuccui J, Wren BW. Recent advances in the production of recombinant glycoconjugate vaccines. *NPJ Vaccines*. 2019 May 1;4:16. doi: 10.1038/s41541-019-0110-z.
- 46 Burgmeijer R, Hoppenbrouwers K. Handboek vaccinaties. Theorie en uitvoeringspraktijk (Handbuch Impfungen. Theorie und Praxis). Van Gorcum Uitgeverij. 2011.
- 47 HogenEsch H, O'Hagan DT, Fox CB. Optimizing the utilization of aluminum adjuvants in vaccines: you might just get what you want. *NPJ Vaccines*. 2018 Oct 10;3:51. doi: 10.1038/s41541-018-0089-x.
- 48 Reed SG, Orr MT, Fox CB. Key roles of adjuvants in modern vaccines. *Nat Med*. 2013 Dec;19(12):1597-608. doi: 10.1038/nm.3409.
- 49 Porter KR, Raviprakash K. DNA Vaccine Delivery and Improved Immunogenicity. *Curr Issues Mol Biol*. 2017;22:129-138. doi: 10.21775/cimb.022.129.
- 50 Li L, Petrovsky N. Molecular mechanisms for enhanced DNA vaccine immunogenicity. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(3):313-29. doi: 10.1586/14760584.2016.1124762.
- 51 Fuller DH, Berglund P. Amplifying RNA Vaccine Development. *N Engl J Med*. 2020 Jun 18;382(25):2469-2471. doi: 10.1056/NEJMcibr2009737.
- 52 Lurie N, Saviell M, Hatchett R, Halton J. Developing Covid-19 Vaccines at Pandemic Speed. *N Engl J Med*. 2020 May 21;382(21):1969-1973. doi: 10.1056/NEJMp2005630.
- 53 Gouglas D, Thanh Le T, Henderson K, Kaloudis A, Danielsen T, Hammersland NC, Robinson JM, Heaton PM, Røttingen JA. Estimating the cost of vaccine development against epidemic infectious diseases: a cost minimisation study. *Lancet Glob Health*. 2018 Dec;6(12):e1386-e1396. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30346-2.
- 54 Butler D. Translational research: crossing the valley of death. *Nature*. 2008 Jun 12;453(7197):840-2. doi: 10.1038/453840a.
- 55 Coalition for Epidemic Preparedness Innovation (CEPI). New vaccines for a safer world. www.cepi.net
- 56 Kaslow DC, Black S, Bloom DE, Datla M, Salisbury D, Rappuoli R. Vaccine candidates for poor nations are going to waste. *Nature*. 2018 Dec;564(7736):337-339. doi: 10.1038/d41586-018-07758-3.
- 57 Henao-Restrepo AM, Camacho A, Longini IM, Watson CH, Edmunds WJ, Egger M, Carroll MW, Dean NE, Diatta I, Doumbia M, Draguez B, Duraffour S, Enwere G, Grais R, Gunther S, Gsell PS, Hossmann S, Wattle SV, Kondé MK, Kéïta S, Kone S, Kuisma E, Levine MM, Mandal S, Maugé T, Norheim G, Riveros X, Soumah A, Trelle S, Vicari AS, Røttingen JA, Kieny MP. Efficacy and effectiveness of an rVSV-vectored vaccine in preventing Ebola virus disease: final results from the Guinea ring vaccination, open-label, cluster-randomised trial (Ebola Ça Suffit!). *Lancet*. 2017 Feb 4;389(10068):505-518. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32621-6.

- 58 Anywaine Z, Whitworth H, Kaleebu P, Praygod G, Shukarev G, Manno D, Kapiga S, Grosskurth H, Kalluvya S, Bockstal V, Anumendem D, Luhn K, Robinson C, Douoguih M, Watson-Jones D. Safety and Immunogenicity of a 2-Dose Heterologous Vaccination Regimen With Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola Vaccines: 12-Month Data From a Phase 1 Randomized Clinical Trial in Uganda and Tanzania. *J Infect Dis.* 2019 Jun 5;220(1):46-56. doi: 10.1093/infdis/jiz070.
- 59 Mutua G, Anzala O, Luhn K, Robinson C, Bockstal V, Anumendem D, Douoguih M. Safety and Immunogenicity of a 2-Dose Heterologous Vaccine Regimen With Ad26.ZEBOV and MVA-BN-Filo Ebola Vaccines: 12-Month Data From a Phase 1 Randomized Clinical Trial in Nairobi, Kenya. *J Infect Dis.* 2019 Jun 5;220(1):57-67. doi: 10.1093/infdis/jiz071.
- 60 Schoofs N. Half Miljoen Congolezen krijgen gratis Belgisch ebolavaccin (Eine halbe Million Kongolesen erhalten kostenlos einen belgischen Ebola-Impfstoff). *De Standaard*, 6. November 2019.
- 61 Findlow J. Vaccines for the prevention of meningococcal capsular group B disease: What have we recently learned? *Hum Vaccin Immunother.* 2016;12(1):235-8. doi: 10.1080/21645515.2015.1091131.
- 62 Agentschap Zorg en Gezondheid (Agentur für Pflege und Gesundheit). Vaccinatie tegen rotavirus (Impfung gegen das Rotavirus). <https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/atoms/files/vaccinatie%20tegen%20rotavirus%2008072013.pdf>
- 63 Gavi, the Vaccine Alliance. www.gavi.org.
- 64 Krammer F, Smith GJD, Fouchier RAM, Peiris M, Kedzierska K, Doherty PC, Palese P, Shaw ML, Treanor J, Webster RG, García-Sastre A. Influenza. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Jun 28;4(1):3. doi: 10.1038/s41572-018-0002-y.
- 65 VIB-Faktenreih, Ausgabe Grippe: <https://www.yumpu.com/nl/document/read/31159666/facts-series-griep-vib>
- 66 Sciensano. Influenza, cijfers (Grippe in Zahlen). <https://www.sciensano.be/nl/gezondheidsonderwerpen/influenza/cijfers>
- 67 Yamayoshi S, Kawaoka Y. Current and future influenza vaccines. *Nat Med.* 2019 Feb;25(2):212-220. doi: 10.1038/s41591-018-0340-z.
- 68 Hoher Gesundheitsrat. Vaccinatie tegen seizoensgebonden griep. Winterseizoen 2020-2021 (Impfung gegen die saisonale Grippe. Wintersaison 2020-2021). Mai 2020. HGR-Nr. 9581.
- 69 Centers for Disease Control and Prevention. Flublok seasonal influenza (flu) vaccine. CDC https://www.cdc.gov/flu/prevent/qa_flublok-vaccine.htm (2017).
- 70 Paules CI, Marston HD, Eisinger RW, Baltimore D, Fauci AS. The Pathway to a Universal Influenza Vaccine. *Immunity.* 2017 Oct 17;47(4):599-603. doi: 10.1016/j.immuni.2017.09.007.
- 71 Rajão DS, Pérez DR. Universal Vaccines and Vaccine Platforms to Protect against Influenza Viruses in Humans and Agriculture. *Front Microbiol.* 2018 Feb 6;9:123. doi: 10.3389/fmicb.2018.00123.
- 72 Wei CJ, Crank MC, Shiver J, Graham BS, Mascola JR, Nabel GJ. Next-generation influenza vaccines: opportunities and challenges. *Nat Rev Drug Discov.* 2020 Apr;19(4):239-252. doi: 10.1038/s41573-019-0056-x. Epub 2020 Feb 14.
- 73 Neirynck S, Deroo T, Saelens X, Vanlandschoot P, Jou WM, Fiers W. A universal influenza A vaccine based on the extra-cellular domain of the M2 protein. *Nat Med.* 1999 Oct;5(10):1157-63. doi: 10.1038/13484.
- 74 El Bakkouri K, Descamps F, De Filette M, Smet A, Festjens E, Birkett A, Van Rooijen N, Verbeek S, Fiers W, Saelens X. Universal vaccine based on ectodomain of matrix protein 2 of influenza A: Fc receptors and alveolar macrophages mediate protection. *J Immunol.* 2011 Jan 15;186(2):1022-31. doi: 10.4049/jimmunol.0902147.
- 75 Kolpe A, Schepens B, Fiers W, Saelens X. M2-based influenza vaccines: recent advances and clinical potential. *Expert Rev Vaccines.* 2017 Feb;16(2):123-136. doi: 10.1080/14760584.2017.1240041.
- 76 Tao W, Hurst BL, Shakya AK, Uddin MJ, Ingrole RS, Hernandez-Sanabria M, Arya RP, Bimler L, Paust S, Tarbet EB, Gill HS. Consensus M2e peptide conjugated to gold nanoparticles confers protection against H1N1, H3N2 and H5N1 influenza A viruses. *Antiviral Res.* 2017 May;141:62-72. doi: 10.1016/j.antiviral.2017.01.021.
- 77 Saelens X. The Role of Matrix Protein 2 Ectodomain in the Development of Universal Influenza Vaccines. *J Infect Dis.* 2019 Apr 8;219(Suppl_1):S68-S74. doi: 10.1093/infdis/jiz003.
- 78 Ramos EL, Mitcham JL, Koller TD, Bonavia A, Usner DW, Balaratnam G, Fredlund P, Swiderek KM. Efficacy and safety of treatment with an anti-m2e monoclonal antibody in experimental human influenza. *J Infect Dis.* 2015 Apr 1;211(7):1038-44. doi: 10.1093/infdis/jiu539.

- 79 Deeks SG, Overbaugh J, Phillips A, Buchbinder S. HIV infection. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Oct 1;1:15035. doi: 10.1038/nrdp.2015.35.
- 80 Sciensano. Hiv en aids in België (°HIV und AIDS in Belgien). <https://www.sciensano.be/nl/gezondheidsonderwerpen/hiv-en-aids/cijfers>
- 81 Sasse A, Deblonde J, Jamine D, Van Beckhoven D. Epidemiologie van aids en hiv-infecties in België. Toestand op 31 december 2017 (Epidemiologie von AIDS und HIV-Infektionen in Belgien. Sachstand zum 31. Dezember 2017). Sciensano.
- 82 UNAIDS. Global HIV & AIDS statistics - 2020 fact sheet. <https://www.unaids.org/en/resources/fact-sheet>.
- 83 Engelman A, Cherepanov P. The structural biology of HIV-1: mechanistic and therapeutic insights. *Nat Rev Microbiol*. 2012 Mar 16;10(4):279-90. doi: 10.1038/nrmicro2747.
- 84 Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, Lifson JD, Bonhoeffer S, Nowak MA, Hahn BH, et al. Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. *Nature*. 1995 Jan 12;373(6510):117-22. doi: 10.1038/373117a0.
- 85 Overbaugh J, Bangham CR. Selection forces and constraints on retroviral sequence variation. *Science*. 2001 May 11;292(5519):1106-9. doi: 10.1126/science.1059128.
- 86 Shankarappa R, Margolick JB, Gange SJ, Rodrigo AG, Upchurch D, Farzadegan H, Gupta P, Rinaldo CR, Learn GH, He X, Huang XL, Mullins JL. Consistent viral evolutionary changes associated with the progression of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol*. 1999 Dec;73(12):10489-502. doi: 10.1128/JVI.73.12.10489-10502.1999.
- 87 Piantadosi A, Chohan B, Panteleeff D, Baeten JM, Mandaliya K, Ndinya-Achola JO, Overbaugh J. HIV-1 evolution in gag and env is highly correlated but exhibits different relationships with viral load and the immune response. *AIDS*. 2009 Mar 13;23(5):579-87. doi: 10.1097/QAD.0b013e328328f76e.
- 88 Korber B, Gaschen B, Yusim K, Thakallapally R, Kesmir C, Detours V. Evolutionary and immunological implications of contemporary HIV-1 variation. *Br Med Bull*. 2001;58:19-42. doi: 10.1093/bmb/58.1.19.
- 89 Haynes BF, Bradley T. Broadly Neutralizing Antibodies and the Development of Vaccines. *JAMA*. 2015 Jun 23-30;313(24):2419-20. doi: 10.1001/jama.2015.2427.
- 90 Hansen SG, Piatak M Jr, Ventura AB, Hughes CM, Gilbride RM, Ford JC, Oswald K, Shoemaker R, Li Y, Lewis MS, Gilliam AN, Xu G, Whizin N, Burwitz BJ, Planer SL, Turner JM, Legasse AW, Axthelm MK, Nelson JA, Früh K, Sacha JB, Estes JD, Keele BF, Edlefsen PT, Lifson JD, Picker LJ. Immune clearance of highly pathogenic SIV infection. *Nature*. 2013 Oct 3;502(7469):100-4. doi: 10.1038/nature12519.
- 91 Rerks-Ngarm S, Pitisuttithum P, Nitayaphan S, Kaewkungwal J, Chiu J, Paris R, Premsri N, Namwat C, de Souza M, Adams E, Benenson M, Gurunathan S, Tartaglia J, McNeil JG, Francis DP, Stablein D, Birx DL, Chunsuttiwat S, Khamboonruang C, Thongcharoen P, Robb ML, Michael NL, Kunasol P, Kim JH; MOPH-TAVEG Investigators. Vaccination with ALVAC and AIDSVAX to prevent HIV-1 infection in Thailand. *N Engl J Med*. 2009 Dec 3;361(23):2209-20. doi: 10.1056/NEJMoa0908492.
- 92 Haynes BF, Gilbert PB, McElrath MJ, Zolla-Pazner S, Tomaras GD, Alam SM, Evans DT, Montefiori DC, Karnasuta C, Sutthent R, Liao HX, DeVico AL, Lewis GK, Williams C, Pinter A, Fong Y, Janes H, DeCamp A, Huang Y, Rao M, Billings E, Karasawas N, Robb ML, Ngaay V, de Souza MS, Paris R, Ferrari G, Bailer RT, Soderberg KA, Andrews C, Berman PW, Frahm N, De Rosa SC, Alpert MD, Yates NL, Shen X, Koup RA, Pitisuttithum P, Kaewkungwal J, Nitayaphan S, Rerks-Ngarm S, Michael NL, Kim JH. Immune-correlates analysis of an HIV-1 vaccine efficacy trial. *N Engl J Med*. 2012 Apr 5;366(14):1275-86. doi: 10.1056/NEJMoa1113425.
- 93 AVAC, Global Advocacy for HIV Prevention. Trial design in focus. <https://www.avac.org/blog/trial-design-focus>.
- 94 Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 isolate Wuhan-Hu-1, complete genome. NCBI Reference Sequence: NC_045512.2. www.ncbi.nlm.nih.gov/nucleotide/NC_045512.
- 95 Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, Hu Y, Tao ZW, Tian JH, Pei YY, Yuan ML, Zhang YL, Dai FH, Liu Y, Wang QM, Zheng JJ, Xu L, Holmes EC, Zhang YZ. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Mar;579(7798):265-269. doi: 10.1038/s41586-020-2008-3.

Viele Menschen haben wertvolle Beiträge zum Zustandekommen dieser Ausgabe geleistet. Unser aufrichtiger Dank für ihre Zeit und Expertise gebührt Peter Piot (London School of Hygiene & Tropical Medicine), Luc Debruyne (CEPI), Xavier Saelens (VIB-UGent Center for Medical Biotechnology), Mark Stoops (Hausarzt in Kasterlee) und Rupert Mayer (VIB-UGent Center for Medical Biotechnology).

Grundlagenforschung in den Lebenswissenschaften, das ist die Kerntätigkeit des VIB. Das VIB ist eine unabhängige Forschungseinrichtung, in der etwa 1.500 Spitzenforscher aus dem In- und Ausland bahnbrechende Grundlagenforschung betreiben. Sie erweitern die Grenzen unseres Wissens über die molekularen Mechanismen, die das Funktionieren des menschlichen Körpers, der Pflanzen und der Mikroorganismen regeln.

Dank einer engen Zusammenarbeit mit den flämischen Universitäten (UGent, KU Leuven, UAntwerpen, Vrije Universiteit Brussel en UHasselt) sowie einem umfangreichen Investitionsprogramm bündelt das VIB die kollektive wissenschaftliche Expertise aller seiner Forschungsgruppen in einem einzigen Institut. Die Forschungsergebnisse werden durch Technologietransfer in konkrete Anwendungen überführt, die der Gesellschaft zugutekommen, zum Beispiel neue diagnostische Verfahren, Arzneimittel und Behandlungsmethoden sowie Innovationen in der Landwirtschaft. Häufig werden solche Anwendungen von Start-up-Unternehmen entwickelt, die aus dem VIB heraus gegründet werden oder durch eine Zusammenarbeit mit bestehenden Unternehmen entstehen. Auf diese Weise werden zusätzliche Arbeitsplätze geschaffen und eine Brücke zwischen Forschung und Wirtschaft geschlagen.

Das VIB beteiligt sich durch das Zusammentragen und Verbreiten von wissenschaftlich gesicherten Informationen aktiv an der öffentlichen Debatte über die Biotechnologie.

Weitere Informationen erhalten Sie unter www.vib.be.

VIB

Rijvisschestraat 120

9052 Gent

Belgien

Tel. +32 9 244 66 11

Fax +32 9 244 66 10

info@vib.be

Weitere Informationen erhalten Sie unter www.vib.be.

R.E. Jo Bury, Rijvisschestraat 120, 9052 Gent, Belgien – D/2019/12.267/4