

SYNAPSEN-PODCAST

FOLGE 20

- 1 **KORINNA HENNIG**
WISSENSCHAFTSREDAKTEURIN, NDR INFO
- 2 **FLORIAN KRAMMER**
MIKROBIOLOGE, ICAHN SCHOOL OF MEDICINE

Korinna Hennig

Mehr als 200 Impfstoffprojekte gegen das Coronavirus listet die Weltgesundheitsorganisation WHO. 48 davon sind in der entscheidenden dritten Phase und zwei haben jetzt die Zulassung auch in Europa beantragt. Stand 2. Dezember. Wie sicher sind die neuen Verfahren? Wie werden Impfstoff überhaupt geprüft? Und was bedeutet all das für uns, wenn die Zulassung einmal da ist? Es ist heute ein bisschen anders bei uns im Synapsen-Podcast. Wir haben ja hier schon hin und wieder Corona-Themen gehabt. Nun gibt es aber eine echte Corona-Sonderfolge außer der Reihe und aus aktuellem Anlass. Wie ist das eigentlich mit den Impfstoffen gegen das Virus? Es gibt viele Fragen dazu zu klären. Und dazu begrüße ich einen Mann, der wohl zu den meist Gefragten gehört, wenn es um Impfstoffe gegen das Coronavirus geht. Aus New York per App zugeschaltet ist Florian Kramer, der dort an der Icahn School of Medicine at Mount Sinai eine Professur für Impfstoffforschung hat.

„Dear world, we have a vaccine“, das war Ihr Tweet vor dreieinhalb Wochen, als die deutsche Firma BioNTech gemeinsam mit Pfizer die ersten vorläufigen Ergebnisse der letzten klinischen Erprobungsphase ihres Impfstoffs bekannt gegeben hat. Da ging es um eine Erfolgsquote von mehr als 90 Prozent. Die hat sich dann später mit einer Aktualisierung der Daten mit einer weiteren Auswertung noch ein bisschen erhöht. Wie war das, als Sie diese Meldung gelesen haben, die erste richtige Erfolgsmeldung in der Corona-Impfstoffforschung?

Florian Kramer

Ich habe mich sehr gefreut. Es war nicht klar, welche Effizienz man da bekommt. Die Zulassungsbehörde hier (in den USA), also die FDA, wäre ja schon mit 50 Prozent zufrieden gewesen. Die haben gesagt, ab 50 Prozent würden sie einen Impfstoff vermutlich zulassen. 90 Prozent, das ist ein guter Impfstoff. Viel besser kann es nicht werden.

Korinna Hennig

Dass alles schneller gehen würde mit der Entwicklung in der Corona-Pandemie als normalerweise, das ist ja schon länger klar. Trotzdem, haben Sie mit diesem Tempo gerechnet?

Florian Kramer

Eigentlich schon. Es ist eine Ausnahmesituation. Geld spielt eigentlich keine Rolle in der Entwicklung dieser Coronavirus-Impfstoffe. Das ist ein Riesenfaktor. Teilweise sind die Technologien sehr, sehr gut. Das erlaubt auch, dass man schnell Impfstoffe herstellt. Das hilft natürlich schon, das schneller zu entwickeln. Es kommt es bei solchen Phase-drei-Impfstoffstudien darauf an, wie viele Fälle es gibt. Man muss eine gewisse Anzahl an Fällen haben, um statistisch aussagekräftig festzustellen, ob der Impfstoff jetzt funktioniert oder nicht. Und dadurch, dass es viele Fälle gibt, hat man die Daten viel schneller. Also ich habe gehofft, dass das so schnell geht. Aber es hätte natürlich auch sein können, dass das zwei Jahre dauert.

Korinna Hennig

Viele Fälle. Was das genau bedeutet, da können wir gleich im Detail noch mal darauf eingehen. Trotzdem noch mal kurz im Zulassungsverfahren. BioNTech und Pfizer haben mit ihrem Impfstoff jetzt eine erste Zulassung schon bekommen in Großbritannien. Das sind andere Strukturen, die da jetzt genutzt werden wegen des Brexits als in der EU. Aber auch für Europa und für die USA ist eine Zulassung beantragt. In Europa heißt das eine bedingte Zulassung, in den USA, wenn ich richtig informiert bin, eine Notfallzulassung. Was bedeutet das? Und worin unterscheiden sich diese Zulassungen?

Florian Kramer

Na ja, das ist noch keine normale Zulassung. Die kommt dann wahrscheinlich später für die Impfstoffe. Die unterscheidet sich eben in dem, dass man die Gesamtsituation in Betracht zieht. Wir haben eine Pandemie. Wir haben in den USA täglich etwa 2000 Tote. Es hat gerade eine starke zweite Welle in Europa gegeben. Viele Leute sind infiziert, viele liegen auf Intensivstationen. Das wird mit einbezogen. Dann nimmt man dann in Kauf, dass man eben nur Effizienzdaten für ein paar Monate hat. Nicht für sagen wir mal ein Jahr oder zwei Jahre, das wird dann in Kauf genommen. Und aufgrund der Risikoabschätzung sieht man sich dann halt einen Impfstoff an.

Korinna Hennig

Eine der Ihnen wahrscheinlich auch meistgestellten

Fragen ist ja aber sicherlich: Wie wird denn trotzdem noch sichergestellt, dass diese Schnelligkeit, man hat eben noch nicht so viele Daten, nicht auf Kosten der Sicherheitsstandards geht?

Florian Krammer

Das ist natürlich die Frage, die hauptsächlich gestellt wird. Und die Frage auch nach Langzeitnebenwirkungen. Aber man muss im Auge behalten, da gibt es jetzt für zwei Monate Sicherheitsdaten, teilweise länger. Die Phase-drei-Studien haben schon im Juli begonnen. Und die meisten schwerwiegenden Impfschäden, das sind ja die Sachen, auf die man schaut. Man schaut da jetzt nicht, ob man einen schmerzenden Arm hat. Das ist im Endeffekt unangenehm, aber relativ egal, was die Sicherheit betrifft. Die meisten schwerwiegenden Dinge treten ja relativ kurz nach der Impfung auf. Wenn man da zum Beispiel an Impfschäden wie Narkolepsie denkt oder Guillain-Barré-Syndrom, da geht es ja nicht darum, dass man da vielleicht nach 15 Jahren ein Problem bekommt. Also wenn es da zwei Monate nach der Impfung in 40.000 Leuten nicht zu schweren Nebenwirkungen gekommen ist, kann man schon sagen, dass solche Nebenwirkungen wahrscheinlich relativ selten sind. Und das ist eigentlich ausreichend, um mit dem fortzufahren und den Impfstoff zu verwenden.

Korinna Hennig

Phasen haben sich auch teilweise überlappt. Also man hat schon mit der nächsten Phase angefangen, bevor die andere abgeschlossen war.

Florian Krammer

Ja, das ist richtig. Also bei Phase 1, Phase 2 hat man überhaupt in einigen Fällen ein adaptives Verfahren verwendet. Man hat mit einer Phase 1 angefangen, hat die dann erweitert. Und nachdem man quasi Daten von Phase 2 hatte, die im Prinzip darauf hingewiesen haben, dass der Impfstoff sicher ist, dass der Impfstoff immunogen ist, also dass man die Immunantwort bekommt, die man bekommen will, hat man mit Phase 3 begonnen. Also das ist etwas, was man auch in der normalen Impfstoffentwicklung machen könnte, aber eben nicht macht, weil es auch ein hohes finanzielles Risiko hat.

Korinna Hennig

Das heißt, das Risiko liegt vor allen Dingen bei den Herstellern. Aber wie viel Monate sammelt man denn Daten bei anderen Impfstoffen in einer normalen Zeit?

Florian Krammer

Diese Phase 1, Phase 2, Phase 3 laufen normalerweise für zwei bis drei Jahre. Diese Impfstoffstudien, die jetzt für SARS-CoV-2 begonnen wurden, werden auch für diesen Zeitraum laufen. Die werden jetzt nicht eingestellt, nur weil man Effizienzdaten hat. Ich bin selbst in der Pfizer-Studie. Mein letzter Datenpunkt ist 24 Mo-

nate nach der zweiten Impfung. Also die laufen weiter. Aber wie gesagt, schwere Vorkommnisse erwartet man relativ schnell nach der Impfung.

Korinna Hennig

Sie sind in der Pfizer-Studie. Damit meinen Sie, Sie haben als Proband teilgenommen. Wie engmaschig werden Sie da überwacht?

Florian Krammer

Ich habe da eine App am Handy. Ich muss da immer wieder ausfüllen, ob ich erkrankt bin. Da gibt es natürlich im Prinzip Check-ups. Zuerst nach drei Wochen, wenn man die zweite Impfung bekommt, dann nach einem Monat, dann nach drei Monaten, sechs Monaten, zwölf Monaten und 24 Monaten. Und natürlich, wenn man irgendein Vorkommnis hat, wenn man krank wird, gibt es da eine Telefonnummer. Man ruft da an, man sagt jemandem Bescheid und die kontaktieren einen dann. Also es ist schon relativ engmaschig.

Korinna Hennig

Sie wissen aber nicht, ob Sie den Impfstoff bekommen haben oder ein Placebo?

Florian Krammer

Natürlich nicht. Diese Studien sind alle doppelblind. Das heißt, ich weiß nicht, ob ich den Impfstoff oder Placebo bekommen habe. Und die Person, die mich geimpft hat, weiß das auch nicht.

Korinna Hennig

Und wann erfahren Sie das?

Florian Krammer

Das ist eine gute Frage. Pfizer hatte ursprünglich vor, dass sobald zu einer Notzulassung kommt, man den Probanden Bescheid sagt, die in der Placebo-Gruppe waren, und denen dann den Impfstoff anbietet. Was ethisch richtig wäre. Weil wenn man weiß, der Impfstoff funktioniert, kann man den Leuten, die sich da zur Verfügung gestellt haben, den Benefit geben. Die Frage ist jetzt, ob die FDA, die amerikanische Zulassungsbehörde, mit dem einverstanden ist, weil da verliert man natürlich Daten. Wenn man jetzt allen Placebo-Probanden den Impfstoff gibt, dann kann man natürlich keine Aussage mehr über die Effizienz nach sagen wir mal einem Jahr treffen.

Korinna Hennig

Haben Sie denn irgendetwas gemerkt nach der Impfung? So eine Impfreaktion am Abend zum Beispiel?

Florian Krammer

Ja, ich habe eine Ahnung. Ich kann mir schon vorstellen, was ich bekommen habe. Ich rede aber öffentlich nicht darüber.

Korinna Hennig

Fachlich können Sie das ja auch besser beurteilen als wir. Lassen Sie uns mal bei diesem Impfstoff bleiben. Das ist einer von diesen mRNA-Impfstoffen. Das ist einer von den beiden, bei denen es auch um die ersten Zulassungen geht. BioNTech/Pfizer, ich habe es schon gesagt, der zweite kommt von Moderna. Messenger-RNA ist da das Stichwort. Da geht es um gentechnische Verfahren bei der Herstellung. Ich sage es mal plastisch: Auf unserem Wochenmarkt stand kürzlich ein Mann mit einem Schild, auf dem stand: „Warum seid ihr bei Lebensmittel gegen Gentechnik, beim Impfstoff aber nicht?“ Da werden Ängste geweckt. Weshalb ist das nicht das Gleiche?

Florian Krammer

Na ja, das ist ein komplexes System, vor allem in Europa. Das fängt bei anderen Dingen an. Wenn man zum Beispiel zuckerkrank ist, muss man sich Insulin spritzen, das wird auch gentechnisch hergestellt. Es gibt sehr viele Produkte im Medizinbereich, die gentechnisch hergestellt werden. Ich glaube nicht, dass der mRNA-Impfstoff mit einer Gefahr verbunden ist, nur weil er gentechnisch hergestellt wird.

FUNKTION MESSENGER-RNA

Korinna Hennig

Vielleicht können wir einmal in Kürze das Prinzip erklären. Also es gibt eine Messenger-RNA, eine Ribonukleinsäure, die eben künstlich hergestellt wird und die dem Körper den Bauplan für einen Teil des Virus vermittelt. Und der stellt dann das Virusprotein selbst her, richtig?

Florian Krammer

Genau, richtig.

Korinna Hennig

Viele Leute sind verunsichert, weil das ein neues Verfahren ist. Da gibt es verschiedene Vorentwicklungen, auf die man zurückgreifen konnte, das haben Sie eben schon erwähnt, aber es gibt noch keinen fertigen zugelassenen Impfstoff, bei dem dieses Prinzip zum Einsatz gekommen ist. Viele meinen jetzt, diese RNA könnte doch ins Erbgut der menschlichen Zellen eindringen und das langfristig verändern. Warum ist man so sicher, dass das nicht passiert?

Florian Krammer

Ihre Zellen sind zu jedem Zeitpunkt Ihres Lebens voll mit dieser Messenger-RNA oder Boten-RNA. Die wird von der Zelle verwendet, um Informationen aus dem Zellkern vom Genom raus ins Zellplasma zu bringen, wo die Ribosomen sitzen, die Proteine herstellen. Das ist ein ganz normaler Prozess, ein ganz normaler biologischer Prozess. Das Virus macht es übrigens auch. Wenn Sie sich infizieren mit SARS-CoV-2, übernimmt

das Virus die Kontrolle über Ihre Zellen und über 60 Prozent der codierenden RNA kommt dann vom Virus. Also das ist jetzt nicht etwas Künstliches in dem Sinne. Messenger-RNA ist für Zellen essenziell. Und man verwendet eben diesen biologischen Prozess, um Zellen das Antigen oder das Oberflächenprotein des Virus herstellen zu lassen.

Korinna Hennig

Aber es ist etwas, was von außen reinkommt, so wie das mit dem Virus auch passieren würde, wenn wir uns auf natürlichem Wege infizieren. Was passiert mit dieser Messenger-RNA langfristig im Organismus, die da einem injiziert wird?

Florian Krammer

Langfristig wird die abgebaut.

Korinna Hennig

Ganz automatisch?

Florian Krammer

Richtig, die sie nicht besonders stabil. Man verwendet bei dieser Messenger-RNA eine modifizierte. Man hat vier Basen, vier Buchstaben, die man für RNA verwendet, und eine davon ist modifiziert, damit es ein bisschen länger stabil ist, weil RNA relativ instabil ist. Es wird schnell abgebaut. Diese Modifikation kommt aber in Zellen natürlich auch vor. Also das ist jetzt nicht was, was man komplett künstlich herstellt und dann verwendet. Wie gesagt, das verwenden Zellen selbst auch. Aber da geht es um Tage. Nach ein paar Tagen ist das weg.

Korinna Hennig

Trotzdem noch mal gefragt, ein bis vor einem Jahr noch unbekanntes Virus und ein neues, in der Praxis noch unerprobtes Verfahren, gibt es da noch andere Unwägbarkeiten?

Florian Krammer

Das ist schwierig zu sagen. Natürlich gibt es Unwägbarkeiten. Man weiß nicht genau, wie lang die Immunantwort anhalten wird. Das weiß man jetzt bei keinem dieser Impfstoffe. Ich glaube, das ist für mich die größte Frage: Wie lange wird die Immunität anhalten? Inwieweit haben wir eine Immunität, die uns vor Infektionen schützt? Inwieweit haben wir Immunität, die uns vor Erkrankungen schützt? Ich glaube, das sind eher die Fragen. Ich muss ehrlich sagen, ich mache mir da bei der Messenger-RNA-Technologie sehr wenig Sorgen.

Korinna Hennig

Wie lange die Immunantwort bleibt, das kann man natürlich in diesem kurzen Zeitraum noch nicht sagen. Hängt das hauptsächlich davon ab, wie lange die Antikörper überhaupt bleiben? Das ist ja auch bei einer natürlichen Infektion so. Oder geht es da auch um

die Frage, ob sich das Virus verändert? Ob der Impfstoff das tatsächlich so breit greifen kann wie bei der Gripeschutzimpfung, wo immer wieder aktualisiert geimpft werden muss?

Florian Krammer

Das sind beides Faktoren. Es ist anzunehmen, dass die Immunantwort für lange Zeit bestehen bleibt. Es gibt keinen Grund anzunehmen, dass das nicht der Fall ist. Aber natürlich muss man sich das anschauen. Man muss das quasi über Jahre verfolgen und sich auch die Effizienz des Impfstoffs über Jahre hinweg anschauen. Also das sind Daten, die wir brauchen, die sind jetzt nicht essenziell für eine Zulassung, aber das muss man natürlich wissen. Die Frage nach den Mutationen ist natürlich auch wichtig. Grundsätzlich ist Influenza eine Ausnahme. Also Influenza macht etwas, das nennt man Antigenic drift. Also das verändert sich, um eben einer Immunantwort zu entkommen. Andere Viren, vor allem RNA-Viren, mutieren natürlich auch, aber nicht in so gezielter Weise. Masern-Viren sind ja auch RNA-Viren, und da hat man in den 60er-Jahren einen Impfstoff entwickelt. Und mittlerweile ist das Virus ja natürlich mutiert und der Impfstoff funktioniert nach wie vor sehr gut. Also ich glaube nicht, dass wir in einer Situation enden wie bei Influenza, wo man jedes Jahr die Impfung verändern und updaten muss und wiederverwenden muss. Das kann ich mir nicht vorstellen.

Korinna Hennig

Wenn man in diese lange Entwicklung des mRNA-Prinzips so reinliest, die Anfänge reichen ja weit zurück, wie das oft ist in der Forschung, bis in die 90er-Jahre. Da ging es noch gar nicht um Impfstoffe. Dann erfährt man, dass es hier lange Zeit auch ein Problem mit der Immunabwehr gab gegen den Impfstoff, die sich gegen so einen molekularen Baustein der Messenger-RNA in Stellung gebracht hat und dagegen angekämpft. Ist das Problem endgültig gelöst?

Florian Krammer

Es sieht eigentlich so aus: Die Impfstoffe funktionieren gut. Ich glaube, da kommt es auch wirklich auf die Formulierung mit diesen „lipid membrane particles“, also den Fett-Partikeln, die man dafür braucht, um die RNA in eine Zelle reinzubringen. Das funktioniert recht gut.

Korinna Hennig

So kleine Kügelchen sind das im Prinzip, Fettkügelchen.

Florian Krammer

Genau, das kann man sich wie ein kleines Fettkügelchen vorstellen.

Korinna Hennig

Es gibt übrigens ein sehr gutes YouTube-Video, das

mithilfe einer Nelken gespickten Orange das Prinzip anschaulich erklärt. Martin Moder heißt der Autor, ein Mikrobiologe, der kommt auch aus Österreich wie Sie, das verlinken wir hier auch. Kennen Sie dieses Video?

Florian Krammer

Nein, leider nicht. Das muss ich mir anschauen.

ABLAUF VON IMPFSTUDIEN

Korinna Hennig

Ich würde gern noch mal einen Schritt zurückgehen zum Verständnis und angucken, wie genau so eine Impfstudie überhaupt funktioniert. Wir müssen da nicht zu sehr ins Detail gehen. Es gibt verschiedene Phasen, das haben viele sicher schon gelesen. Die präklinische, ganz ohne Menschen. Dann Phase 1 und 2, in denen es zunächst mal um die Verträglichkeit geht, um die Dosierung und so weiter, mit kleineren Probandenzahlen. Und dann in der dritten Phase geht es ganz ernsthaft um die Wirksamkeit eines potenziellen Impfstoffs. Sie haben eben schon über die Zahl der Fälle gesprochen. Im Fall von BioNTech/Pfizer waren das mehr als 40.000 Menschen, die geimpft wurden. Zur Hälfte mit Placebo, zur anderen Hälfte mit dem neuen Impfstoff. Und dann wartet man im Prinzip ab, ob sich einer von denen auf natürlichem Weg infiziert. Wie werden solche Probanden ausgewählt in so einer Studie?

Florian Krammer

Normalerweise macht man diese Studien an gesunden Erwachsenen. Normalerweise werden zu einer Phase 3 am Anfang keine Schwangeren zugelassen, Kinder natürlich auch nicht. Da geht es dann eher darum, dass man Probanden findet. Man macht Werbung dafür. Da gibt es Ein- und Ausschlusskriterien. Das kommt immer darauf an, was man in der Studie haben will. Normalerweise hat man da keine Leute mit unterdrückten Immunsystemen, weil man wirklich wissen will, wie gut der Impfstoff funktioniert, wenn man ein funktionierendes Immunsystem hat. In dem Fall hat man auch ältere Personen mit in die Studie genommen, also in der Altersgruppe 65 bis 85, vor allem, weil das die wichtigsten Daten sind. Diese Altersgruppe ist am meisten gefährdet, was die Virusinfektion betrifft.

Korinna Hennig

Die waren in diesem Fall auch aus ganz verschiedenen Ländern.

Florian Krammer

Das macht man bei vielen dieser Studien, dass man die in verschiedenen Ländern durchführt. In verschiedenen Kliniken, die geografisch verteilt sind, um da eine bessere Abdeckung zu bekommen und nicht nur in einer Stadt oder in einer Bevölkerung den Impfstoff zu testen.

Korinna Hennig

Macht es nicht auch Sinn, die so auszuwählen, dass eine hohe Wahrscheinlichkeit da ist, dass sie sich auf natürlichem Weg infizieren?

Florian Krammer

Ja, sicher. Das ist auch einer der Gründe, warum das so aufgeteilt wurde. Weil nicht klar war, wo es Fälle geben wird. Man hat jetzt, ich will das nicht so ausdrücken, aber man hat jetzt den Vorteil, dass es eben überall viele Infektionen gab. Deswegen hat man die Anzahl an Infektionen, die man erreichen wollte, schnell erreicht. Das ist bei Phase-3-Impfstoffstudien oft ein Problem. Wenn es keine Fälle gibt, dann ziehen sich diese Studien oft über lange Zeit hin, weil mal eben die Effizienzdaten nicht bekannt. Das ist wirklich auch ein Problem für gewisse Impfstoffe. Man tut sich zum Beispiel sehr schwer, einen Zika-Impfstoff zu entwickeln. Wenn es keine Zika-Fälle gibt, oder wenig davon gibt, dann kann man keine Phase 3 machen. Beziehungsweise die Phase 3 müsste so groß sein, dass das finanziell nicht mehr möglich ist.

Korinna Hennig

Sie haben schon gesagt, dass Sie selbst teilgenommen haben. Verhält man sich dann als Proband ganz normal? Eigentlich sollte man sich selbst und andere in der Pandemie schützen. Andererseits wäre es eigentlich wünschenswert, dass Sie sich dann infizieren, um die Wirksamkeit zu überprüfen.

Florian Krammer

Nein. In der Pfizer-Studie musste man einige Risikofaktoren haben. Ich habe Risikofaktoren. Ich trage natürlich eine Maske, aber ich bin jeden Tag im Büro. Ich arbeite mit einem großen Team zusammen, ich arbeite mit dem Virus. Ich bin natürlich in New York in öffentlichen Verkehrsmitteln unterwegs. Ich gehe in den Supermarkt einkaufen. Also man hat schon viele Berührungspunkte, wo man sich infizieren könnte. Ich glaube, das ist nicht wirklich ein Problem. Man will natürlich nicht den Leuten sagen: Ja, ihr seid jetzt in der Impfstoffstudie, ihr müsst euch jetzt so verhalten, dass ihr euch so schnell wie möglich ansteckt. Das wäre natürlich unethisch, das kann man nicht machen. Aber das Problem ist, dass das sowieso passiert.

Korinna Hennig

Stichwort unethisch, da gibt es einen Diskussionspunkt, der immer mal wieder aufkommt, was ja nicht gemacht wird, ist, Probanden zu impfen und dann gezielt mit dem Virus zu infizieren, was streng genommen ja der kürzeste Weg wäre. Human challenge trials heißt das. Und in England will man das angeblich auch Anfang des Jahres doch machen, an Freiwilligen herrscht da offenbar kein Mangel. Warum ist das aber im Prinzip ein Tabu?

Florian Krammer

Das ist kein Tabu, das ist nur schwierig. Bei gewissen Impfstoffen ist das gemacht worden und hat dazu beigetragen, dass die Impfstoffe zugelassen wurden. Im Normalfall will man dann aber trotzdem eine Phase 3 haben. Wir haben diese Diskussion schon lange im Influenza-Bereich. Ich arbeite an neuen Influenza-Impfstoffen, die einen breiten Schutz bieten. Da gibt es diese Diskussion auch. Die Zulassungsbehörden sagen: Ja, schön, ihr könnt eine solche Studie machen. Wir wollen aber trotzdem eine Phase 3 und Effizienz in einer Feldstudie sehen. Das macht die Entwicklung nicht wirklich schneller. Und das Problem, das man da auch hat, zum Beispiel, wenn man wissen will, ob der Impfstoff in der Altersgruppe funktioniert, in der ein hohes Risiko einer schweren Erkrankung besteht, eben 65 bis 85, da kann man keine solche Studie machen, weil das Risiko zu hoch ist. Wir haben eigentlich jetzt momentan noch keine Medikamente, wo man dann wirklich sagen könnte: Na ja, wenn da wer einen schweren Verlauf bekommt, dann kann man den behandeln. Es ist momentan nicht besonders hilfreich, weil es genügend Fälle gibt, um Phase-3-Studien durchzuführen. Und in einem gewissen Ausmaß ist es natürlich auch unethisch, wenn es keine Behandlung gibt. Da kann jederzeit etwas schiefgehen. Und natürlich ist die Rate an Leuten unter 50, die am Virus sterben, niedriger als in der älteren Gruppe. Aber es kann natürlich auch passieren und das kann man dann nicht aufhalten.

Korinna Hennig

In der präklinischen Phase, also bevor Menschen ins Spiel kommen, macht man ja aber Tierversuche. Also Tiere werden infiziert, gezielt. Die müssen ja aber eigentlich auch am Virus erkranken können, damit das wirklich aussagekräftig ist. Welches Tiermodell nimmt man denn da jetzt und wird es bei allen Impfstoffentwicklungen gemacht zu Corona?

Florian Krammer

Da gibt es unterschiedliche Modelle. Es gibt Modelle, vor allem Affenmodelle, in Rhesus-Makaken, Rhesus-Affen und Cynomolgus-Makaken, die im Prinzip gutes Modell für leichte Erkrankung sind. Also die sterben normalerweise nicht an der Infektion. Die kriegen eine Lungenentzündung, die haben Virusreplikation in den oberen Atemwegen. Und in dem Modell hat man die meisten Impfstoffe getestet. Dann gibt es zusätzlich noch ein paar andere Modelle, Frettchen, Hamster. Das Hamstermodell ist auch recht gut. Da kommt es wirklich zu schweren Erkrankungen. In diesen Tiermodellen hat sich gezeigt, vor allem im Affenmodell, dass diese Impfstoffe eigentlich alle recht gut sind darin, vor Krankheit zu schützen und die Lunge zu schützen.

Korinna Hennig

Mäuse erkranken aber eher nicht?

Florian Krammer

Mit dem Mausmodell ist es etwas schwieriger. Weil der Rezeptor, den das Virus verwendet, also ACE2, das Virus kann nicht besonders gut an die Maus-Variante binden. Da muss man Tricks anwenden. Man kann schon ein Mausmodell verwenden. Aber entweder muss man die Mäuse dazu bringen, dass sie in der Lunge die menschliche Variante herstellen. Das kann man machen, indem man die entweder genetisch verändert oder indem man die vorher mit einem anderen Virus infiziert, das eben dann die humane Variante dieses Rezeptors exprimiert. Beziehungsweise man kann das Virus auch an Mäuse adaptieren. Das macht man jetzt auch. Aber es ist komplizierter. Und das Mausmodell ist im Prinzip nicht besonders gut, um jetzt wirklich späte, präklinische Studien zu machen.

Korinna Hennig

Gibt es auch Entwicklungen, die ganz ohne Tierversuche auskommen?

Florian Krammer

Ich glaube, dass das schwierig ist. Also teilweise wurden Phase-1-Studien gestartet, wo man auf Tierversuche zurückgegriffen hat, die mit ähnlichen Impfstoffen gemacht wurden, Dann hat man im Nachhinein die Versuche mit dem Affenmodell durchgeführt und im Mausmodell. Das ist normalerweise nicht der Fall. Man hätte schon gerne Daten von einem oder zwei Tiermodellen, bevor man in klinische Studien mit Menschen geht.

Korinna Hennig

Zurück zur Studienphase 3. Also weiter vorwärts in der Entwicklung, in der wir jetzt ja schon sind bei 48 Impfstoffen. BioNTech und Pfizer haben nach dieser Phase eine Wirksamkeit von 95 Prozent angegeben. Sie haben am Anfang schon mal gesagt, es gibt eine relativ hohe Erkrankten Zahl. Im Vergleich zu 41.000 klingt das für den Laien aber wiederum relativ niedrig, 170 Fälle wurden da insgesamt gezählt. Wie genau wird jetzt die Wirksamkeit errechnet?

Florian Krammer

Man schaut sich im Prinzip an, wie viele Fälle es in der Kontrollgruppe gab und wie viele Fälle es in der geimpften Gruppe gab. Daraus kann man die Wirksamkeit errechnen. Es wird natürlich normalisiert auf die Gruppengröße.

Korinna Hennig

172 Fälle waren das hier in der Placebo-Gruppe, bei der Impfung, und acht in der mit Impfung. Warum ist so eine aus Laiensicht betrachtet geringe Zahl von 170 trotzdem aussagekräftig. Können Sie uns das erklären?

Florian Krammer

Natürlich. Man macht davor eine Analyse, wie viele

Fälle man braucht, um statistisch aussagekräftige Daten zu bekommen. Da führt man eine, ich weiß gar nicht, wie das auf Deutsch heißt, eine Bow-Tie-Analyse durch, um zu schauen, wie viele Leute man braucht. Dann sagt man: Wir müssen 160 Fälle haben, um akute Aussagen treffen zu können. Dann nimmt man Verteilungen an, wenn man sich das ausrechnet. Wenn der Endpunkt getroffen wird, also wenn es die 160 Fälle gibt, dann analysiert man das. Das ist statistisch aussagekräftig. Und um das geht es, es muss statistisch aussagekräftig sein. Das ist jetzt nicht eine besonders geringe Anzahl an Fällen, das klingt zwar wenig, wenn man das in Betracht zieht, dass da 40.000 Menschen geimpft wurden oder 40.000 Menschen in der Studie sind, aber das sind eigentlich ganz normale Zahlen.

Korinna Hennig

Ganz normale, Sie sagten am Anfang sogar, es sind eigentlich relativ hohe. Wo geht es denn los? Was kann man zum Vergleich heranziehen bei anderen Impfindwicklungen?

Florian Krammer

Phase-3-Studien für Impfstoffe – da beginnt man bei 2000, 3000 Leuten. Das kann aber schon raufgehen zu über 70.000, 80.000 Leuten, die in einer solchen Studie drin sind. Wie gesagt, es hängt davon ab, was man sich erwartet, wie oft die Erkrankung auftritt. Je weniger oft die Erkrankung auftritt, desto mehr Leute muss man in der Studie haben. Das hängt auch damit zusammen, für wie lange man die Studie durchführen will. Wenn man mehr Leute hat, ist die Chance, dass man schneller Daten bekommt, auch höher.

Korinna Hennig

Klar. Wenn die Probanden jetzt geimpft wurden, egal ob mit Placebo oder mit dem neuen Impfstoff, werden die dann symptomgerichtet untersucht? Wie führt man da den Nachweis? Man wartet, bis jemand Symptome zeigt?

Florian Krammer

Richtig, man wartet, bis jemand Symptome zeigt. Dann wird ein Abstrich genommen. Und dann schaut man eben, ob die Person wirklich mit dem Virus infiziert ist. Es gehen auch andere Atemwegserkrankungen um. Man muss wirklich zeigen, dass das jetzt SARS-CoV-2 war. Und dann ist das ein Fall. Und es geht von relativ milden Symptomen bis zu schweren Erkrankungen natürlich.

STERILISIERENDE IMMUNITÄT

Korinna Hennig

Dann sprechen wir jetzt aber tatsächlich über Erkrankung, im Unterschied zu Infektion. Bei allen drei Impfstoffen, die da jetzt auf der Zielgeraden sind, heißt es, dass sie offenbar gegen eine Erkrankung schützen,

ganz besonders gegen mittlere oder schwere Verläufe. Aber es ist eben noch nicht sicher, ob sie auch dagegen schützen, dass sich Geimpfte unbemerkt dennoch infizieren und das Virus weitergeben können. Da spricht man von sterilisierender Immunität, die man erreichen möchte, also die eigentliche Bremse, die wir gegen die Pandemie brauchen. Kann man das im Rahmen einer solchen Impfstoffstudie überhaupt nachweisen und überprüfen? Und wenn ja, wie?

Florian Krammer

Könnte man schon, mit viel Aufwand. Ich würde aber da gerne widersprechen. Es ist kein Ja oder Nein, man kann da nicht Schwarz-Weiß denken. Es ist durchaus möglich, dass diese Impfstoffe, vor allem weil sie in den Muskel verabreicht werden, man dann Antikörper im Blut, im Serum macht, aber nicht unbedingt auf den Schleimhäuten, den oberen Atemwegen, dass diese Impfstoffe vor allem vor symptomatischen Infektionen schützen, zu einem geringeren Prozentsatz vor asymptomatischen Infektionen. Und dass es eben noch zu Infektionen kommen. Das ist schon richtig. Das hat man auch im Affenmodell gesehen. Was man im Affenmodell auch gesehen hat, ist, wenn diese Tiere geimpft und dann infiziert wurden, hatten die zwar das Virus in den oberen Atemwegen, aber es war weniger und für kürzere Zeit. Das hat schon auch einen Einfluss darauf, wie infektiös man ist, ob man das Virus weitergeben kann und so weiter und so fort. Also das mit der Bremse, dass man die jetzt nicht hat, das stimmt so nicht, das muss man sich jetzt anschauen. Wir haben die Daten dazu nicht. Aber es ist schon anzunehmen, dass das natürlich auch einen Einfluss darauf hat, ob jemand das Virus weitergeben kann oder nicht. Wenn Sie weniger Virus in den Atemwegen haben und nur für kurze Zeit, ist es natürlich um einiges unwahrscheinlicher, dass jemand anderen ansteckt. Natürlich könnte man das in diese Impfstoffstudien einbauen. Man könnte Leute die ganze Zeit monitoren und die ganze Zeit schauen, ob es da zu asymptomatischen Infektionen kommt, indem man Abstriche nimmt und PCRs laufen lässt. Ich glaube, AstraZeneca macht es auch teilweise. Das Problem ist, das muss man in Intervallen machen. Man kann das nicht jeden Tag machen. Die Frage ist dann: Wie aussagekräftig ist das? Da gibt es noch andere Möglichkeiten. Also diesen Probanden, auch in der Pfizer-Studie, wird natürlich Blut abgenommen. Der Impfstoff induziert eine Immunantwort gegen das Oberflächenprotein. Das ist das Einzige, was da im Impfstoff an Informationen vorhanden ist.

Korinna Hennig

Dieses Spike-Protein.

Florian Krammer

Richtig, genau dieses Spike-Protein. Aber natürlich machen Leute, wenn sie sich infizieren, auch Antikörper gegen andere Proteine des Virus, inklusive gegen das Nukleoprotein. Das sitzt ihm Virus drin. Man

könnte jetzt im Nachhinein eine Analyse machen. Man könnte schauen, wer hat da jetzt zusätzlich zu den Antikörpern gegen dieses Oberflächenprotein auch Antikörper das Nukleoprotein? Man kann die Daten schon analysieren. Man kann sich das anschauen und man wird da wahrscheinlich auch irgendwann Daten haben. Nur war das jetzt nicht die oberste Priorität. Und das dauert natürlich. Man muss sich das vorstellen, wenn man jetzt 40.000 Leute hat, dann hat man unterschiedliche Zeitpunkte, wo Proben genommen wurden. Wir reden von 100.000, 200.000 Proben. Das dauert eine Zeit, bis man sich das anschaut. Aber im Grunde ist es möglich. Ich glaube auch, dass es da relativ viele Studien geben wird in der nahen Zukunft von akademischen Wissenschaftlern, von Spitälern, die sich das eben auch anschauen werden.

Korinna Hennig

Das klingt Hoffnung machend. Ich halte fest, wir wissen es einfach noch nicht. Aber es heißt nicht, dass es das nicht gibt. „Absence of evidence is not evidence of absence“, sagt die Fachwelt. Sie haben es eben schon angesprochen: Für den Schutz vor Übertragung des Virus an andere, ist immer wieder auch die Rede von dem Weg, auf dem ein Impfstoff verabreicht wird. Nämlich nicht unbedingt nur als Spritze in den Muskel, wo wir jetzt von sprechen, sondern die Möglichkeit in Form eines Nasensprays. Auch da gibt es Impfstoffentwicklungen, die aber noch viel früher in der Entwicklung sind. Also noch nicht so weit sind. Ist das ein Weg, der nur für bestimmte Impfprinzipien, für bestimmte Impf-Plattformen, wie es heißt, infrage kommt, um eben auf den Schleimhäuten auch Antikörper zu bilden?

Florian Krammer

Nein, also da gibt es einige Möglichkeiten. RNA-Impfstoffe hat man jetzt in dem Sinn noch nicht erprobt. Da gibt es auch im Tiermodell kaum Daten dazu. Aber man kann zum Beispiel virale Vektoren über die Schleimhäute verabreichen. Da gibt es Daten dazu. Und es gibt auch ein oder zwei Entwicklungen, wo Adenoviren, diese viralen Vektoren, die man da verwendet, wirklich oral verwendet werden. Die werden im Prinzip fast als Schluckimpfung verwendet. Natürlich kann man unterschiedliche entweder adenoide Lebendimpfstoffe beziehungsweise Proteinimpfstoffe auch über die Schleimhäute geben. Das ist immer komplizierter, das so zu machen. Aber das wäre natürlich möglich, dass wir vielleicht in ein paar Monaten, vielleicht in einem Jahr oder zwei, einen Impfstoffkandidaten sehen, der so verabreicht wird. Der dann vielleicht besser ist, um eine sterilisierende Immunantwort hervorzurufen. Ich glaube, man muss das auch im Auge behalten. Viele Impfstoffe sind in der Entwicklung. Wir haben jetzt mal die ersten, die wirklich gut aussehen und wahrscheinlich zugelassen werden. Das sind sehr gute Werkzeuge, um die Situation zu entschärfen. Aber es sind wahrscheinlich nicht die letzten Impfstoffe, die wir da

sehen werden. Das kann schon sein, dass Impfstoffe, die später zugelassen werden, ein besseres Profil haben und Dinge tun, die diese ersten Impfstoffe nicht konnten. Und es kann sein, dass sich das dann verändert, was man eben verwendet.

VEKTORIMPFSTOFF

Korinna Hennig

Stichwort Vektorimpfstoff, haben Sie eben schon angesprochen und auch den Namen AstraZeneca fallen lassen. Das ist der Impfstoff, der in Zusammenarbeit mit der University of Oxford entwickelt wird. Mal weg von den mRNA-Impfstoffen, also zu einem anderen Prinzip. Insgesamt sind 48 in der letzten klinischen Phase, Stand Dezember 2020. Auch AstraZeneca und Oxford haben zusammen eine Erfolgsmeldung bekannt gegeben. Da hieß es: Wir erreichen eine Wirksamkeit von 70 Prozent. Aber diese Quote wirft Fragen auf. Weil das ist das Gesamtergebnis aus zwei Studienarmen, zwei verschiedenen Teilen der Studie. Und ein Teil hatte eine deutlich höhere Erfolgsquote, nämlich über 90. Da haben die Probanden bei der ersten Impfung nur eine halbe Dosis bekommen, dann bei der zweiten eine ganze. Und siehe da, das schien viel besser zu schützen, nämlich über 90 Prozent gegenüber 62 Prozent bei dem Teil mit zwei vollen Dosen. Das klingt erst einmal toll, weil man da sogar insgesamt natürlich weniger Impfstoff bräuchte. Kurze Zeit später kam dann aber raus, das war eigentlich eine Panne. Und die beiden Studienarme sind auch in unterschiedlichen Ländern von unterschiedlichen Teams mit unterschiedlich großen Gruppen durchgeführt worden. Haben wir da zu früh gejubelt?

Florian Krammer

Na ja, zu früh gejubelt... Das ist ein Datensalat. Und es ist ein riesiges Public-Relations-Problem, das sich da aufgebaut habe. Das Einzige, was man wirklich sagen kann zu diesen Impfstoffen, ist: Sie funktionieren. Ich vertraue den Daten aus Brasilien, die auf einem relativ großen Datensatz passieren, eigentlich schon. Das ist die Studie, die 62 Prozent Effizienz hatte. Die Studie, die in Großbritannien durchgeführt wurde, das waren nicht mal 3000 Leute.

Korinna Hennig

Das sind die mit der halben Dosis.

Florian Krammer

Richtig, das sind die mit der halben Dosis. Die hatten 90 Prozent Effizienz. Man kann da jetzt natürlich anfangen zu spekulieren, warum die halbe Dosis besser war. Bei diesen Vektorimpfstoffen hat man immer das Problem, dass wir auch eine Immunantwort gegen den Vektor machen. Wenn man denn jetzt zweimal hintereinander gibt, beim zweiten Mal funktioniert es oft nicht mehr so gut, weil das Immunsystem den Vektor schon

neutralisiert. Da könnte man spekulieren, dass die erste Dosis, weil nur halb so viel Impfstoff gegeben wurde, weniger von dieser Vektorimmunität hervorgerufen hat. Dann hat die zweite Impfung besser funktioniert – könnte man spekulieren. Es kann aber auch sein, dass aufgrund der kleinen Gruppengröße einfach die statistische Aussagekraft hier noch nicht so gegeben ist und dass es im Endeffekt auch eine Effizienz von etwa 60, 70 Prozent gibt. Das kann man nicht ausschließen. Es tut natürlich weh, zu sehen, dass eine große Firma wie AstraZeneca so einen Fehler macht. Die haben eben die halbe Dosis gegeben. Nicht absichtlich, da hat man sich verrechnet. Und ich glaube, das hilft eben nicht, um das Vertrauen der Bevölkerung zu gewinnen. Was man da jetzt machen muss: Man muss warten, bis da mehr Daten da sind, auf deren Basis man bessere Analysen durchführen kann. Die einzige Aussage, die man Moment treffen kann, ist: Der Impfstoff funktioniert. Aber wir wissen nicht, wie gut er funktioniert.

Korinna Hennig

Noch mal zur Erklärung, weil Sie jetzt auch Vektorvirus schon erwähnt haben, das ist ein anderes Impfprinzip, also ein anderes Virus funktioniert als Träger für die Impfinformation, in diesem Fall bei AstraZeneca war es ein Adenovirus, das bei Schimpansen vorkommt, ein Schnupfenvirus. Was sind die Vor- und Nachteile dieses Prinzips in der Corona-Pandemie, dieses Prinzips der Vektorimpfung? Auch das, was hier angewandt wurde, ist ja noch vergleichsweise neu.

Florian Krammer

Ja, es ist vergleichsweise neu, aber die sind nicht mehr so neu. Es gibt in der EU einen Impfstoff, der für Ebola zugelassen ist. Es gibt zwei eigentlich, die beide auf viralen Vektoren basieren. End einer davon hat eine Komponente, die auch ein Adenovirus ist, in dem Fall ein Adenovirus Serotyp 26. Es ist neu, aber es ist nicht so neu. Man hat diese viralen Vektoren für viele verschiedene Krankheiten entwickelt. Da gibt es Impfstoffentwicklungen für Malaria, auch für MERS zum Beispiel, dieses Middle Eastern Respiratory Syndrome Virus, und Influenza natürlich auch. Da gibt es teilweise schon gute klinische Daten. Da hat man recht solide Datensätze. Der Vorteil ist – wie bei den RNA-Impfstoffen auch – dass der Prozess, um diese Vektoren herzustellen, immer der gleiche ist. Und im Prinzip nimmt man diesem Schnupfenvirus ein Teil des Genoms weg. Das kann sich dann selber nicht mehr vermehren. Das tauscht man aus gegen Informationen für das Oberflächenprotein des SARS-CoV-2. Da passiert im Prinzip so was Ähnliches wie bei diesen Messenger-RNA-Impfstoffen. Dieses Adenovirus dockt an unsere Zellen an, geht in unsere Zellen rein und liefert im Prinzip die Informationen dafür, wie man das SARS-CoV-2-Oberflächenprotein, das Spike-Protein, herstellt. Die Zellen stellen das dann her und da kriegt man dann eine Immunantwort dagegen.

REKOMBINANTE PROTEINIMPFSTOFFE

Korinna Hennig

Wir haben zwei verschiedenen Wirkweisen angesprochen, es gibt aber noch andere Herangehensweisen. Das differenziert sich dann auch so ein bisschen aus, auch beim Vektor-Prinzip. Dann gibt es ja auch herkömmliche, wie wir sie kennen, schon lange von der Masern-Mumps-Röteln-Impfung zum Beispiel mit Lebendimpfstoffen oder auch mit Totimpfstoffen wie bei Tetanus oder der Gripeschutzimpfung. Wo lohnt es sich aus Ihrer Sicht, noch besonders hinzugucken jetzt in der Pandemie? Bei welchen Impfplattformen?

Florian Krammer

Ich glaube, bei rekombinanten Proteinimpfstoffen lohnt es sich, genauer hinzuschauen. Das ist eine Technologie, die man eigentlich auch schon länger verwendet. In den USA ist ein Influenza-Impfstoff zugelassen, bei dem man das Oberflächenprotein des Influenzavirus, das Hämagglutinin, rekombinant herstellt. Das heißt, man lässt Zellen dieses Proteins produzieren. Dann reinigt man das auf und das wird dann als Impfstoff verwendet. Das macht man für SARS-Coronavirus, wieder fokussiert auf dieses Oberflächen- oder das Spike-Protein. Das macht zum Beispiel die Firma Novavax. Aber auch die Firma Sanofi. Novavax hatte sehr, sehr gute Daten im Affenmodell. Also die haben wahnsinnig hohe Antikörpertiter, Antikörperlevel bekommen, als die die Affen geimpft haben, sehr starke neutralisierende Titer. Die haben das gleiche auch in ihrer Phase 1 gezeigt, es hat im Menschen auch sehr gut funktioniert. Die haben eine Phase 3 in Großbritannien laufen und eine andere in Südafrika. Die sind ein bisschen hinten nach. Der Vorteil hier ist aber, dass diese unangenehmen Nebenwirkungen, die man beim mRNA-Impfstoff oder bei den Vektorimpfstoffen haben kann, dass der Arm schmerzt hat, dass man vielleicht eine leicht erhöhte Temperatur hat, müde ist oder Kopfschmerzen hat für kurze Zeit, das ist bei diesen rekombinanten Proteinimpfstoffen weniger der Fall. Die haben eine bessere Verträglichkeit. Und ich glaube, verbunden mit den starken Antikörper-Antworten könnte die zu guten Kandidaten längerfristig machen. Also da habe ich große Hoffnungen.

Korinna Hennig

Das heißt aber, das wird in der Zellkultur, in vitro, hergestellt. Wenn wir auf die Pandemie gucken und darauf, dass wir auch einen globalen Impfstoff brauchen oder mehrere verschiedene idealerweise, wie verhält es sich da mit der Herstellung und mit der Lagerung? Bei den mRNA-Impfstoffen haben wir gelernt, dass die sehr tiefgekühlt gelagert werden müssen. Kann man ein rekombinantes Proteinprinzip in großer Zahl herstellen und lagern?

Florian Krammer

Ja, da gibt es große Unterschiede. Natürlich ist es schwierig, solche rekombinanten Proteine herzustellen. Die Produktionskapazität ist zwar vorhanden für Millionen von Dosen, aber es ist natürlich schwieriger, als zum Beispiel einen Vektorimpfstoff herzustellen. Von der Lagerung her reden wir da auch von zwei bis acht Grad, also so wie normalerweise Impfstoffe gelagert werden. Das ist nicht so problematisch wie bei den RNA-Impfstoffen, die wirklich eingefroren werden müssen. Es gibt auch sehr klassische Impfstoffherstellungsverfahren, die auch angewandt werden für SARS-CoV-2. Das sind inaktivierte Impfstoffe. Da gibt es einige in Phase 3. Die werden vor allem in China und Indien hergestellt. Da gibt es eben auch sehr, sehr große Produktionskapazität. Also das könnte natürlich auch helfen, die globale Nachfrage zu stillen.

Korinna Hennig

Das sind die Totimpfstoffe, also unter dem Begriff kennen wir sie.

Florian Krammer

Genau. Da werden einfach Viren gezüchtet, die Viren werden isoliert gezüchtet und dann abgetötet.

Korinna Hennig

In der H1N1-Pandemie vor gut zehn Jahren, die sogenannte Schweinegrippe, da gab es eine heftige Diskussion in Deutschland, weil die Adjuvantien, die Impfstoffverstärker, offenbar bei einem kleinen Teil von Geimpften große Nebenwirkungen hervorgerufen haben. Von Narkolepsie war da die Rede, die also wirklich krank gemacht haben, auch längerfristig. Bei welchen Impfstoffen werden überhaupt Adjuvantien gebraucht? Und kann das jetzt auch noch passieren?

Florian Krammer

Solche Dinge, solche seltenen Nebenwirkungen können immer wieder auftreten. Das kann man nicht vorhersagen. Dann muss man eben Phase-4-Studien durchführen und beobachten, was passiert, wenn man den Impfstoff in Hunderttausenden oder Millionen Menschen verwendet. So hat man auch herausgefunden, dass in Jugendlichen und Kindern der H1N1-Impfstoff zusammen mit dem Adjuvans Narkolepsie hervorrufen kann. Ich glaube, die Rate war eins zu 18.000. Das ist schwierig herauszufinden in einer Phase 3, da braucht man wirklich eine Phase 4 dafür.

Korinna Hennig

Also nach der Zulassung.

Florian Krammer

Genau, richtig. Weil man so viele Leute in einer Phase 3 nicht testen könnte. Und auch wenn es da einen Fall gibt, kann man das nicht zuordnen. Da braucht man im Prinzip mehr Daten. Für die inaktivierten Impfstoffe wird Alum verwendet, das ist ein Aluminiumhydroxid.

Es ist ein Adjuvans, das man eigentlich schon sehr lange verwendet für viele Impfstoffe. Für die rekombinanten Proteinimpfstoffe wird einerseits Matrix-M verwendet, das ist das Haponin, ein Adjuvans, ein Extrakt aus einer Pflanze. Und möglicherweise Sanofi Pasteur wird ein Adjuvans verwendet, das von GSK, von GlaxoSmithKline kommt, das AS03. Die RNA-Impfstoffe und natürlich die Vektorimpfstoffe, da kommt man ohne Adjuvantien aus.

Korinna Hennig

Rechnen Sie mit einer europäischen Zulassung für die beiden, zumindest für die beiden mRNA-Impfstoffe in diesem Jahr?

Florian Krammer

Ja, das kommt darauf an, ob Sie Großbritannien noch zu Europa zählen oder nicht. Der Impfstoff ist heute in Großbritannien zugelassen worden. Ich glaube, die europäische Zulassungsbehörde hat einen Termin für Pfizer/BioNTech am 29. Dezember. Also wenn die das dann am 30. zulassen würden, wäre es noch dieses Jahr. Ich glaube, Moderna hat einen Termin für 12. Januar, also das wird sicher nächstes Jahr werden. Aber wir sind knapp davor.

Korinna Hennig

Nun ist die Zulassung eines Impfstoffs ja noch nicht das Ende vom Lied. Phase 4 ist eben schon gefallen, das Stichwort. Es wird weiter beobachtet danach. Da ist insbesondere die Frage offen, wie lange ein Impfstoff wirksam bleibt und was längerfristige dann doch auftretende Nebenwirkungen angeht. Wie geht das dann vor sich? Wer überprüft das?

Florian Krammer

Man darf sich das nicht so vorstellen, dass die Hersteller das prüfen. Auch bei Phase-3-Studien sind ja nicht die Hersteller die, die auf den Daten sitzen. Da gibt es ein unabhängiges Komitee, das das monitort. Das wird unabhängig gemacht. Da gibt es viele, viele Möglichkeiten. Erstens laufen die Phase-3-Studien weiter, wie gesagt. Auch wenn Pfizer jetzt die Studienteilnehmer in der Placebo-Gruppe impfen würde, würden die trotzdem in der Studie bleiben. Man würde Sicherheits-Follow-ups für zwei Jahre machen. Dann kann man Phase 4 initiieren. Dann kann man auch monitoren außerhalb einer Phase 4. Was passiert? Es gibt überall nationale Ansprechstellen für Impfschäden. Wo man sich melden kann. Wo man sagen kann: Da ist jetzt was passiert ist, was möglicherweise auf die Impfung zurückzuführen ist. Das wird von vielen verschiedenen Institutionen unabhängig und in vielen verschiedenen Ländern gemonitort.

Korinna Hennig

Was bedeutet denn eine Zulassung einzelner Impfstoffe für die anderen, die noch in der Entwicklung sind? Müssen sie sich dann an den bereits zugelasse-

nen messen? Also ihre Wirksamkeit mit denen vergleichen und werden gar nicht mehr gegen ein Placebo kontrolliert?

Florian Krammer

Das sind gute Fragen. Es ist eine komplexe Situation. Erstens haben wir jetzt Impfstoffstudien, die von der Effizienz her abgeschlossen sind. Und wir sehen, die Impfstoffe wirken, während andere Phase-3-Studien noch im Laufen sind. Und das ist natürlich eine schwierige Situation. Weil jemand, der sich für eine AstraZeneca-Studie gemeldet hat und glaubt, dass es ein Placebo ist, könnte natürlich jetzt sagen: Nein, ich will da nicht mehr mitmachen. Ich lasse mich jetzt mit der zugelassenen Impfung impfen. Da verliert man im Prinzip in diesen klinischen Studien Probanden. Und danach, also nach der Zulassung, wenn neue Impfstoffe getestet werden in Phase 3, kann es dazu kommen, dass man es wirklich mit dem zugelassenen Impfstoff vergleichen muss und nicht mit einer Kontrollgruppe. Das kommt darauf an, wie die nationalen Zulassungsbehörden das sehen, aber das kann natürlich auch zum Problem werden. Ja, es ist schwierig.

Korinna Hennig

Normalerweise in der Impfstoffentwicklung, ist das so, oder?

Florian Krammer

Ja, das ist oft der Fall. Das kommt aufs Land an. Und es kommt darauf an, ob der Impfstoff für alle empfohlen wird oder nicht. Also eine Placebo-Kontrollgruppe für eine Influenza-Impfung wäre in den USA nicht mehr möglich. Weil die Empfehlung ist, dass sich jeder mit dem Influenza-Impfstoff impfen lassen soll. Dadurch, dass es die Empfehlung gibt, kann man in den USA keine Phase 3 mit dem Influenza-Impfstoff mehr durchführen, in der man Placebo gibt. Das könnte natürlich auch für SARS-CoV-2 der Fall sein. Aber das kann man umgehen. Wir haben da jetzt auch das Problem, das viele der Impfstoffkandidaten, die in der Entwicklung sind, die hinten nach sind, zwar nach wie vor gebraucht werden, aber dass es dann eben schwierig sein wird, dass man da Probanden für Phase-3-Studien findet. Da kann man anfangen, mit correlates of protection zu arbeiten. Also mit Immunantworten, von denen man weiß, dass sie mit dem Schutz zusammenhängen. Wenn man zum Beispiel weiß, dass ein bestimmter Antikörper-Titer neutralisierende Antikörper für ein bestimmtes Level Schutz hervorruft, dann kann man sich anschauen, ob diese neuen Impfstoffe jetzt genau diesen Titer induzieren. Ob man, wenn man geimpft ist, genauso viele Antikörper oder mehr davon macht. Man kann dann natürlich Impfstoffe auf diesem Prinzip zulassen. Das ist für Influenza oft der Fall. Also das wäre ein Ausweg aus dieser Situation.

Korinna Hennig

Das heißt, diese Frage ist noch nicht abschließend

geklärt. Und da sind die zulassenden Behörden gefragt und die Politik.

Florian Krammer

Richtig. Es kommt dann auf die unterschiedlichen Nationalstaaten drauf an. In der EU gibt es da vermutlich eine übergreifende Regelung. Aber in anderen Ländern kann es sehr unterschiedlich sein. Es ist eine sehr komplexe Situation. Das sind natürlich jetzt offene Fragen.

Korinna Hennig

Rechnen Sie damit, dass es in der Corona-Pandemie auch Impfstoffe für Menschen geben kann, deren Immunsystem unterdrückt ist, wegen einer chronischen Erkrankung, wegen Medikamenten oder nach einer Organtransplantation zum Beispiel? Gibt es für die überhaupt eine Chance, sich impfen zu lassen?

Florian Krammer

Ich glaube schon. Da muss man immer aufpassen mit Lebendimpfstoff natürlich, weil ein abgeschwächtes Virus in einer Person, die ein schlechtes Immunsystem hat, nach wie vor Krankheiten hervorrufen kann. Das ist aber bei diesen RNA-Impfstoffen, bei den Vektorimpfstoffen und den rekombinanten Proteinimpfstoffen nicht der Fall. Was wir oft sehen, ist, dass die Immunantwort nicht besonders gut ist. Aber es kann trotzdem helfen, wenn jemand geimpft ist. Vielleicht funktioniert der Impfstoff dann nicht so gut wie er in einem gesunden Erwachsenen funktioniert, aber man könnte nach wie vor einen Effekt haben. Ich glaube schon, dass es eine Empfehlung geben wird, dass sich solche Personen impfen lassen. Speziell auch, weil viele Leute, die ein unterdrücktes Immunsystem haben, natürlich auch ein hohes Risiko haben, einen schweren Verlauf von Covid-19 zu haben.

KINDER IMPFEN

Korinna Hennig

Ein eher nicht so hohes Risiko haben ja Kinder. Kann man davon ausgehen, dass es vielleicht für Kinder gar keinen Impfstoff geben wird und man dann sagt, man müsste hauptsächlich die Eltern impfen, weil die Kinder das weitertragen könnten?

Florian Krammer

Das ist eine sehr schwierige und sehr wichtige Frage. Diese RNA-Impfstoffe und auch die Vektorimpfstoffe haben eben diese hohe Reaktogenität, diese Nebenwirkungen, die unangenehm sind. Die sind meistens in Kindern um einiges stärker. Wir haben jetzt auch überhaupt keine Daten in Phase 3 für Kinder und Jugendliche. So lange man die Daten nicht hat, kann man, das ist zumindest meine Meinung, den Impfstoff in Kindern nicht zulassen. Man weiß, dass die stärker auf Impfstoffe reagieren. Das kann schon sein, dass

man dann sagt: Nein, die Reaktogenität, diese Reaktion ist zu stark. Das kann man in Altersgruppen unter 14 nicht zulassen, während es vielleicht für Jugendliche passend ist. Das wird man sehen. Und wie gesagt, da habe ich auch Hoffnungen für Impfstoffkandidaten, die ein bisschen später kommen, die eben leichter verträglich sind.

Korinna Hennig

Wie viele Menschen müssten denn geimpft sein, um eine Herdenimmunität gegen das Virus zu erreichen, also wie man das bei anderen Infektionskrankheiten, bei Masern zum Beispiel, ja erreicht hat oder fast erreicht hat?

Florian Krammer

Das ist schwierig zu sagen. Man weiß nicht genau, wie gut der Impfstoff vor Infektionen beziehungsweise vor Weitergabe von Infektionen schützt. Ich glaube, man sollte sich da nicht so auf das Konzept der Herdenimmunität versteifen. Was wichtig ist und was die Situation normalisieren wird, ist, dass man Hochrisikogruppen impft und die davor schützt, dass sie schwere Krankheitsverläufe haben beziehungsweise sterben. Ich glaube, das ist das Wichtigste. Ich glaube, man darf nicht denken, dass das Virus einfach verschwinden wird. Ich glaube, das Virus wird uns bleiben. Aber die Impfstoffe werden dazu beitragen, dass erstens sehr wenig Virus zirkuliert und zweitens die Auswirkungen der Viruszirkulation minimal sind, dass man zum normalen Leben zurückkehren kann. Aber ich glaube nicht, dass man jetzt darüber spekulieren sollte, wie viele müssen wir impfen, bis wir Herdenimmunität haben? Das ist nicht sehr hilfreich, vor allem am Anfang. Es wird eine Zeit lang dauern, bis man viele Leute geimpft hat. Und vor allem gibt es ja auch relativ viel Widerstand gegen Impfungen, vor allem im deutschsprachigen Raum. Es kann schon sein, dass sich ein großer Teil der Bevölkerung gar nicht impfen lassen will.

Korinna Hennig

Zu der Frage, wie lange eine Antikörper-Antwort bleibt, gibt es ein bisschen immunologische Daten schon bei einer natürlichen Infektion. Mal aus Ihrem Bauchgefühl als Forscher gefragt, rechnen Sie eher damit, dass das so eine Impfung sein wird, die man jährlich erneuern muss?

Florian Krammer

Jährlich kann ich mir nicht vorstellen. Kann schon sein, dass man nach ein paar Jahren eine Auffrischungsimpfung braucht. Das sieht man auch bei vielen anderen Impfungen, also Tetanus zum Beispiel. Oder im süddeutschen Bereich FSME, also Zecken-Impfung. Das ist durchaus was Normales. Aber die Annahme ist, dass es schon für einige Jahre anhält.

Korinna Hennig

Wenn die nächsten sechs Monate jetzt entscheidend

sind, auch für die Beobachtung von weiteren Nebenwirkungen. Raten Sie Ihren Eltern zum Beispiel, sich möglichst schnell impfen zu lassen oder doch lieber noch ein bisschen zu warten?

Florian Krammer

Nein, denen habe ich das schon geraten, auch meinen Großeltern. Ich mache mir da relativ wenig Sorgen. Ich glaube, die sollten die Impfung so schnell wie möglich bekommen. Es wird eben auch das Leben innerhalb von Familien relativ schnell zur Normalität zurückkehren lassen. Wahrscheinlich schneller als in der Öffentlichkeit. Wenn man jetzt weiß: Die Eltern sind geimpft, die Großeltern sind geimpft, da muss man dann nicht mehr wirklich aufpassen im familiären Bereich. Und ich glaube, das normalisiert die Lage auch.

Korinna Hennig

Wie schätzen Sie das ein, welcher Impfstoffe wird der nächste sein, für den eine Zulassung beantragt wird? Ist das im Bereich der rekombinanten Proteine denkbar?

Florian Krammer

Ja, das ist eine gute Frage, was der nächste Impfstoff sein wird. Ich nehme mal an, dass es der AstraZeneca-Impfstoff sein wird. Ich glaube auch, dass man hier bald etwas von den inaktivierten Impfstoffen aus China hören werden. Die werden wahrscheinlich eben nicht auf dem europäischen Markt landen. Aber es wäre natürlich schön, wenn man da auch Daten sehen würde. Ich nehme mal an, für Europa und Nordamerika ist der nächste, der zugelassen wird, vermutlich der AstraZeneca-Impfstoff. Aber ich hoffe natürlich, dass es auch bald Daten für die rekombinanten Impfstoff gibt.

Korinna Hennig

Ich möchte abschließend noch mal kurz persönlich fragen, wenn Sie nicht gerade eines der zahlreichen Interviews zu Corona-Vakzinen geben, woran arbeiten Sie denn aktuell?

Florian Krammer

Wir haben wahnsinnig viele Studien laufen, wo wir uns die Immunantwort gegen das Virus anschauen. Wir haben Langzeitstudien, wo wir im Prinzip alle zwei Wochen Leute in die Klinik reinholen, denen Blut abnehmen, schauen, wie sich die Antikörper über Zeit verändern. Wir haben eine recht große Studie, wo wir uns anschauen, ob Leute sich reinfizieren können beziehungsweise mit welcher Rate. Wie häufig ist es, dass das vorkommt? Wir schauen uns an, wie hoch neutralisierende Antikörper-Titer sein müssen, damit man geschützt ist. Also wir haben da wahnsinnig viele Studien am Laufen momentan.

Korinna Hennig

Wir haben im Hintergrund jetzt eben schon eigentlich

New-York-typische Polizeisirenen gehört. Man hört aber, Sie kommen aus Österreich. Sie haben sogar noch Großeltern. Haben Sie die Chance, Weihnachten mit Ihrer Familie zu feiern trotz Pandemie?

Florian Krammer

Ja. Ich war schon seit über einem Jahr nicht mehr zu Hause, habe meine Eltern schon seit über einem Jahr nicht mehr gesehen. Ich werde vermutlich im Dezember nach Österreich fliegen, mich dann in Quarantäne begeben. Und dann eben schauen, dass ich ein paar Tage mit meiner Familie verbringen kann.

Korinna Hennig

Das heißt dann 14 Tage Quarantäne. Aber dann sind Sie ja auf der relativ sicheren Seite, auch im Kontakt mit älteren Menschen.

Florian Krammer

Richtig. Wir haben da ein Haus im Wald gemietet, wo wir uns aufhalten werden, meine Frau und ich, quasi uns abschotten. Und danach sollte es eigentlich kein Problem sein.

GLOSSAR

Erklärungen zu den Fachausdrücken finden Sie hier:

[ndr.de/coronaglossar](https://www.ndr.de/coronaglossar)

WEITERE INFORMATIONEN

[ndr.de/coronaupdate](https://www.ndr.de/coronaupdate)

PODCAST-TIPP

Aktuelle Entwicklungen zum Corona-Virus bietet der NDR-Podcast „[Corona-Virus-Update](#)“ mit Christian Drosten und Sarah Ciesek. Und welche Entwicklungen gerade in der Impfstoffforschung geschehen, das aktualisiert der Blog [ndr.de/impfstoff](https://www.ndr.de/impfstoff).