

**Diplomarbeit**

**Covid-19 Impfung: Übersetzung des Standes der  
Wissenschaft in Laiensprache**

eingereicht von

**Marco Brabant**

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde**

**(Dr. med. univ.)**

an der

**Medizinischen Universität Graz**

ausgeführt an der

**Klinischen Abteilung für Endokrinologie und Diabetologie**

unter der Anleitung

von Betreuerin Priv.-Doz.<sup>in</sup> Dr.<sup>in</sup> med.univ. Karin Amrein, MSc

und Zweitbetreuerin Dr.<sup>in</sup> scient.med Mag. Magdalena Hoffmann, MBA, MSc

Graz, am 17.06.2021

## **Eidesstattliche Erklärung**

*Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.*

Graz, am 17.06.2021

Marco Brabant eh.

## **INHALTSVERZEICHNIS**

<b><u>EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG</u></b>	<b>2</b>
<b><u>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</u></b>	<b>6</b>
<b><u>TABELLENVERZEICHNIS</u></b>	<b>8</b>
<b><u>ZUSAMMENFASSUNG</u></b>	<b>9</b>
<b><u>1. EINLEITUNG</u></b>	<b>11</b>
<b><u>2. MATERIAL UND METHODEN</u></b>	<b>12</b>
<b><u>3. GESCHICHTE DER IMPFUNG</u></b>	<b>13</b>
3.1. ERSTE ANFÄNGE: CHINA, 16. JAHRHUNDERT	13
3.2. GROßBRITANNIEN, FRÜHES 18. JAHRHUNDERT	14
3.3. 1774: BENJAMIN JESTY	14
3.4. 1796: EDWARD JENNER	15
3.5. LOUIS PASTEUR, SPÄTES 19. JAHRHUNDERT	16
3.6. DIE ERSTEN TOTIMPFSTOFFE: ENDE DES 19. JAHRHUNDERTS	16
3.7. ALBERT CALMETTE UND CAMILLE GUERIN, FRÜHES 20. JAHRHUNDERT	17
3.8. ZELLKULTUREN, AB 1950: EINE REVOLUTION	17
3.9. IMPFUNGEN AUS UNTEREINHEITEN VON ERREGERN, AB 1970	18
3.10. DAS ZEITALTER DER GENETIK, SPÄTES 20. JAHRHUNDERT BIS HEUTE	18
<b><u>4. ARTEN VON IMPFSTOFFEN</u></b>	<b>19</b>
4.1. LEBENDIMPFSTOFFE	19
4.2. TOTIMPFSTOFFE	20
4.3. VEKTORIMPFSTOFFE	21
4.4. NUKLEINSÄUREIMPFSTOFFE	22
<b><u>5. WIE SCHÜTZEN IMPFUNGEN?</u></b>	<b>24</b>
5.1. AKTIVE IMMUNISIERUNG:	24
5.2. PASSIVE IMMUNISIERUNG	25
<b><u>6. IMPFSTOFFENTWICKLUNG</u></b>	<b>26</b>

<b>6.1. DAS PATHOGEN: EIGENSCHAFTEN, AUSWIRKUNGEN AUF DAS IMMUNSYSTEM UND EPIDEMIOLOGIE</b>	<b>26</b>
<b>6.2. DEFINITION DES ANTIGENS UND IMPFSTOFFZUSAMMENSETZUNG</b>	<b>27</b>
<b>6.3. PRÄKLINISCHE TESTUNGEN</b>	<b>28</b>
<b>6.4. KLINISCHE TESTUNGEN</b>	<b>29</b>
<b>6.5. ZULASSUNG</b>	<b>31</b>
<b><u>7. DER ÖSTERREICHISCHE IMPFPLAN</u></b>	<b><u>33</u></b>
<b>7.1. IMPFSTOFFE, DIE ZUR ANWENDUNG KOMMEN</b>	<b>35</b>
<b><u>8. COVID-19-IMPFSTOFFE</u></b>	<b><u>36</u></b>
<b>8.1. BIONTECH/PFIZER: BNT162B2 (COMIRNATY)</b>	<b>37</b>
<b>8.2 MODERNA: MRNA1273</b>	<b>41</b>
<b>8.3. ASTRAZENECA/ UNIVERSITY OF OXFORD: CHADOX1 (VAXZEVRIA)</b>	<b>45</b>
<b>8.4. JOHNSON &amp; JOHNSON: AD26.CO.V.S</b>	<b>50</b>
<b>8.5. CUREVAC: CVNCOV</b>	<b>53</b>
<b>8.6 NOVAVAX: NVX-COV2373</b>	<b>55</b>
<b>6.7. RUSSLAND: SPUTNIK V (GAM-COVID-VAC)</b>	<b>57</b>
<b><u>9. KRITIK AN IMPFUNGEN</u></b>	<b><u>59</u></b>
<b>9.1. GRÜNDE VON KRITIKERN</b>	<b>59</b>
<b>9.2. EINSTELLUNG ZU IMPFSTOFFEN IN ÖSTERREICH ANHAND AKTUELLER UMFRAGEN</b>	<b>61</b>
<b><u>10. PROGNOSE: WAS BRINGT DIE ZUKUNFT?</u></b>	<b><u>64</u></b>
<b>10.1. VERLAUF DER IMPFUNGEN UND NEUINFEKTIONEN IN ISRAEL</b>	<b>65</b>
<b>10.2. IMPFUNGEN IN ÄRMEREN LÄNDERN: DIE COVAX-INITIATIVE</b>	<b>67</b>
<b>10.3. EINSATZ DER IMPFSTOFFE BEI SCHWANGEREN</b>	<b>67</b>
<b>10.4. HETEROLOGES IMPFSHEMA</b>	<b>67</b>
<b><u>11. DISKUSSION</u></b>	<b><u>68</u></b>
<b><u>12. LITERATURVERZEICHNIS</u></b>	<b><u>70</u></b>
<b><u>13. ANHANG</u></b>	<b><u>77</u></b>
<b>13.1. FACTSHEET „SARS-COV-2 VS. INFLUENZA“</b>	<b>77</b>
<b>13.2. FACTSHEET „SARS-COV-2 VS. EBOLA“</b>	<b>78</b>
<b>13.3. FACTSHEET „SARS-COV-2 UND DIE BÖSEN AEROSOLE“</b>	<b>79</b>
<b>13.4.FACTSHEET „MODERNA-IMPFSTOFF: DIE ZULASSUNGSSTUDIE“</b>	<b>80</b>
<b>13.5. FACTSHEET „5 FRAGEN ZUR MRNA-IMPfung“</b>	<b>81</b>

<b>13.6. FACTSHEET „ASTRAZENEKAS COVID-19 IMPFUNG“</b>	<b>83</b>
<b>13.7. NÜTZLICHE LINKS</b>	<b>84</b>

## Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b> ein an Pocken erkrankter Mann.....	13
<b>Abbildung 2:</b> Benjamin Jesty .....	14
<b>Abbildung 3:</b> Kuhpocken-Infektion an einem Euter .....	14
<b>Abbildung 4:</b> Edward Jenner .....	15
<b>Abbildung 5:</b> Louis Pasteur .....	16
<b>Abbildung 6:</b> Anzahl der Impfstoffe in klinischen Testungen, nach Impfstoffart lt. WHO .....	19
<b>Abbildung 7:</b> Wirkungsweise eines Vektorimpfstoffs .....	22
<b>Abbildung 8:</b> Wirkungsweise eines mRNA-Impfstoffs .....	23
<b>Abbildung 9:</b> Stadien der Impfstoffentwicklung und -zulassung.....	26
<b>Abbildung 10:</b> 3D-Grafik des SARS-CoV-2-Virus .....	27
<b>Abbildung 11:</b> Eintrittsweg von SARS-CoV-2 über den ACE-Rezeptor .....	28
<b>Abbildung 12:</b> Schritte des Zulassungsverfahrens für Arzneimittel .....	31
<b>Abbildung 13:</b> Vergleich der Zulassungsverfahren von Standard-Impfstoffen und COVID-19-Impfstoffen .....	32
<b>Abbildung 14:</b> Anzahl an COVID-19- Impfstoffen, die sich im jeweiligen Abschnitt befinden .....	32
<b>Abbildung 15:</b> Vertraglich vereinbarte Liefermengen den Europäischen Union.....	36
<b>Abbildung 16:</b> Impfbereitschaft für Impfstoffe verschiedener Hersteller in Österreich ....	61
<b>Abbildung 17:</b> Einstellung zur Impfung im Zeitraum Mai 2020 bis März 2021 in Österreich.....	62
<b>Abbildung 18:</b> Impfbereitschaft in Österreich nach Alter, Geschlecht, Bildungsabschluss und Parteipräferenz.....	63
<b>Abbildung 19:</b> Maßnahmen zur Eindämmung von SARS-CoV-2 .....	64
<b>Abbildung 20:</b> Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 in Israel pro 100000 Personen pro Tag65	
<b>Abbildung 21:</b> Anteil der Bevölkerung Israels, der zumindest die Erstimpfung gegen SARS-CoV-2 erhalten hat .....	65
<b>Abbildung 22:</b> Maßnahmen in Israel, Stand April 2021 .....	66
<b>Abbildung 23:</b> Factsheet "SARS-CoV-2 vs. Influenza" .....	77
<b>Abbildung 24:</b> Factsheet "SARS-CoV-2 vs. Ebola" .....	78
<b>Abbildung 25:</b> Factsheet „, SARS-CoV-2 und die bösen Aerosole" .....	79
<b>Abbildung 26:</b> Factsheet " Moderna-Impfstoff: Die Zulassungsstudie" .....	80

<b>Abbildung 27:</b> Factsheet "5 Fragen zur mRNA-Impfung" Seite 1.....	81
<b>Abbildung 28:</b> Factsheet "5 Fragen zur mRNA-Impfung" Seite 2.....	82
<b>Abbildung 29:</b> Factsheet"AstraZenecas Covid-19 Impfung" .....	83

**Copyright-Information:** Bei allen verwendeten Abbildungen wurde im Vorhinein eine Erlaubnis zur Verwendung eingeholt. Abbildungen ohne Quellenangabe sind free-to-use.

## Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b> Personenkollektiv und Ziele der einzelnen Phasen der Impfstoffprüfung.....	30
<b>Tabelle 2:</b> Phasen des österreichischen Impfplans.....	35
<b>Tabelle 3:</b> Bestellte Covid-19- Impfstoffe der Europäischen Union .....	35
<b>Tabelle 4:</b> Eckdaten von COVID-19-Impfstoff BNT162b2 .....	37
<b>Tabelle 5:</b> Wirksamkeit von COVID-19-Impfstoff BNT162b2 .....	38
<b>Tabelle 6:</b> Risikoreduktion durch COVID-19-Impfstoff BNT162b2 .....	39
<b>Tabelle 7:</b> Antikörpertiter nach Impfung mit COVID-19 Impfstoff BNT162b2, nach Alter .....	40
<b>Tabelle 8:</b> Antikörpertiter nach Impfung mit COVID-19 Impfstoff BNT162b2, zuvor infiziert mit SARS-CoV-2 .....	40
<b>Tabelle 9:</b> Eckdaten von COVID-19 Impfstoff mRNA-1273.....	41
<b>Tabelle 10:</b> Antikörpertiter 28 Tage nach Zweit-Impfung mit COVID-19 Impfstoff mRNA-1273 .....	42
<b>Tabelle 11:</b> Antikörpertiter 90 Tage nach Zweit-Impfung mit COVID-19 Impfstoff mRNA-1273 .....	42
<b>Tabelle 12:</b> Wirksamkeit von COVID-19 Impfstoff mRNA-1273.....	43
<b>Tabelle 13:</b> Eckdaten von COVID-19 Impfstoff ChAdOx-1 .....	45
<b>Tabelle 14:</b> Wirksamkeit von Covid-19 Impfstoff ChAdOx-1 .....	46
<b>Tabelle 15:</b> Reduktion der Hospitalisierungsraten 4 Wochen nach Erstimpfung mit COVID-19 Impfstoff ChAdOx-1/BNT162b2 .....	47
<b>Tabelle 16:</b> Eckdaten von COVID-19 Impfstoff Ad26.CoV.S.....	50
<b>Tabelle 17:</b> Antikörpertiter nach Impfung mit COVID-19- Impfstoff Ad26.CoV.S.....	51
<b>Tabelle 18:</b> Schutz vor Infektion/schwerem Verlauf durch COVID-19 Impfstoff Ad26.CoV.S nach Lokalisation .....	52
<b>Tabelle 19:</b> Eckdaten von COVID-19 Impfstoff CVnCoV .....	53
<b>Tabelle 20:</b> Eckdaten von COVID-19 Impfstoff NVX-CoV2373 .....	55
<b>Tabelle 21:</b> Wirksamkeit von COVID-19 Impfstoff NVX-CoV2373 gegen verschieden Varianten von SARS-CoV-2 .....	56
<b>Tabelle 22:</b> Eckdaten von COVID-19 Impfstoff Sputnik V .....	57
<b>Tabelle 23:</b> Wirksamkeit von COVID-19 Impfstoff Sputnik V .....	58

## Zusammenfassung

SARS-CoV-2 nahm seinen Ursprung gegen Ende 2019 in Wuhan, der Hauptstadt der Provinz Hubei in China. In den darauffolgenden Monaten breitete sich das Virus, das die Infektionskrankheit Covid-19 auslöst, explosionsartig über die ganze Welt aus: Bis April 2021 infizierten sich laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) über 140 Millionen Menschen, 3 Millionen verstarben an der Erkrankung. Die Dunkelziffer an Erkrankten wird weitaus höher geschätzt, was dem teilweise symptomarmen bis symptomlosen Verlauf geschuldet ist. Bereits kurz nach der vollständigen Sequenzierung des Virus im Januar 2020 startete die Entwicklung wirksamer Impfstoffe, erste Erprobungen am Menschen fanden im Frühjahr 2020 statt. Über 270 Impfstoffkandidaten befanden sich seitdem in präklinischen Testungen, > 90 davon schafften es in die klinische Entwicklung, davon wiederum wurden bis Stand April 2021 in Österreich vier Impfstoffe zur Nutzung durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) für sicher und wirkungsvoll erachtet und zugelassen. Die Hürden, die Covid-19 Pandemie zu beenden, liegen allerdings nicht nur in den Händen der Forschung, sondern auch in den Köpfen der Menschen: In Zeiten, in denen sich Falschmeldungen und Teilinformationen wie ein Lauffeuer über soziale Medien verbreiten, gibt es auch eine hohe Skepsis gegenüber den Impfstoffen in der Bevölkerung, sozusagen eine zweite Pandemie der Fehlinformation. Nicht immer ist diese Skepsis sachlich begründet und rational überlegt, das Verhältnis von Nutzen zu Risiko der verschiedenen Impfstoffkandidaten wird von Laien häufig ausschließlich emotional bewertet. In dieser Diplomarbeit wird das nötige Basiswissen über Impfungen vermittelt: Die Themen Geschichte, Wirkungsweise, Impfstofftypen und Entwicklung werden anschaulich vermittelt. Im speziellen Teil wird auf die einzelnen zugelassenen und vielleicht bald zugelassenen Impfstoffe eingegangen und der derzeitige Stand der Wissenschaft laiengerecht erklärt. Dieser Überblick soll dem oder der Einzelnen helfen, eine Entscheidung in einer Kernfrage der Pandemie („Lasse ich mich impfen?“) zu treffen. Die Akzeptanz der Bevölkerung gegenüber den Impfstoffen stellt einen wichtigen Pfeiler in der Bekämpfung von SARS-CoV-2 durch „Herdenimmunität“ und damit der Rückkehr zur Normalität dar.

## **Abstract**

SARS-CoV-2 originated in 2019 in Wuhan, the capital of the province Hubei in China. In the following months, the virus causing the disease COVID-19 spread rapidly around the globe: until April 2021, more than 140 million people were infected, and more than three million died of the disease, as documented by the World Health Organization (WHO). The undiagnosed cases could be much higher, most likely due to the relevant percentage of infected people that show few or no symptoms. Shortly after the full genome of SARS-CoV-2 was sequenced in January of 2020, the search for an effective vaccine started. First clinical trials on humans took place in Spring 2020. There are > 270 potential candidates that made it to preclinical testing, >90 proceeded to clinical trials on humans and so far, four were authorized in Austria/ by the European Medicines Agency (EMA). To overcome the COVID-19 pandemic, not only scientific progress is critical, but also what's going on in people's minds: In times of fake news spreading rapidly over social media, there is much skepticism about the vaccines in our population – a second pandemic of misinformation. This is largely an emotional debate. This thesis attempts to provide essential basic knowledge about vaccines: The chapters history, how vaccines work, different types of vaccines and development are covered. The specific part of the thesis will provide scientific information about different vaccine candidates for the lay public. This overview should help to decide on the question “Should I get vaccinated against COVID-19?” which is of central interest to society to reach herd immunity and to stop this pandemic.

# 1. Einleitung

Das Virus SARS-CoV-2 und die dadurch verursachte Infektionskrankheit Covid-19 entwickelte sich rasch zu einem Problem für die globale Gesundheit. Im Zentrum der Bewältigung dieser Krise stehen wirksame Impfstoffe, die seit dem Beginn des Jahres 2020 entwickelt, umfangreich getestet und teilweise bereits zugelassen wurden. Obwohl dieser Schlüssel zum Sieg über die Pandemie greifbar nahe liegt und in den nächsten Wochen jede Person in Österreich die Möglichkeit haben wird, sich gegen SARS-CoV-2 impfen zu lassen, ist die Skepsis in der Bevölkerung groß. Gründe für die Bildung dieser Skepsis oder Ablehnung sind vielfältig, oft nicht rational begründet und meist auf einen Mangel an Grundwissen in den Themen Impfen und Gesundheit zurückzuführen.

Hier geht es um das Thema Gesundheitskompetenz: Sie umfasst das Wissen, die Motivation und die Fähigkeiten von Menschen, relevante Gesundheitsinformationen zu finden, zu verstehen, zu beurteilen und für sich selbst gesundheitsfördernd anzuwenden.

Die Gesundheitskompetenz ist in Zeiten wie diesen enorm wichtig, sie beeinflusst den Umgang mit der Pandemie, die Akzeptanz von medizinischen Leistungen und die Einstellung zur Impfung. Um die Gesundheitskompetenz zumindest im Bereich Impfungen zu verbessern, versucht diese Diplomarbeit, Grundwissen über Impfungen zu vermitteln und nimmt die verfügbaren Impfstoffkandidaten näher unter die Lupe. Die für Laien sonst schwer verständliche Fachinformation soll geordnet, bündig und in einfacher Sprache dargestellt werden. Es soll auch die Fähigkeit verbessert werden, sich mit Informationen kritisch auseinanderzusetzen: Besonders was die Impfung und SARS-CoV-2 betrifft kursieren massenweise Fehl- und Falschinformationen, die Laien verunsichern und zu einer emotionalen Bewertung der Problematik führen. Personen, die in medizinischen Bereichen arbeiten, nehmen eine zentrale Rolle im Kampf gegen diese Flut aus ungeordneten Informationen und Fehlinformationen ein.

Aus diesem Grund wurden in Zusammenarbeit mit anderen Studierenden der Humanmedizin factsheets entworfen: Hier sollen schnell, auf einen Blick, graphisch ansprechend und dem wissenschaftlichen Stand entsprechend laiengerecht Informationen präsentiert werden.

## 2. Material und Methoden

Um die Diplomarbeit zu verfassen wurde umfangreiche Literaturrecherche durchgeführt und die gefundene Fachinformation in laiengerechte Sprache umformuliert. Die Basis bildeten Standard-Lehrbücher über Impfungen und Infektionskrankheiten, für detailliertere Fragestellungen wurde auf medizinischen Datenplattformen wie pubmed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>), biorxiv (<https://www.biorxiv.org>) und medrxiv (<https://www.medrxiv.org>) nach Informationen gesucht. Die dort publizierten Studien bilden gleichzeitig die Grundlage für die Zulassung der Impfstoffe und gaben Einsicht in den Entwicklungsprozess. Aufgrund der Aktualität der Studien und Publikationen ist ein Teil der zitierten Quellen noch nicht durch ein Peer-Review bestätigt.

Einige Daten stammen von Websites mit live-Updates der dort präsentierten Zahlen. Das betrifft vor allem Statistiken rund um Neuinfektionen mit SARS-CoV-2, verabreichte Impfungen und Übersicht über die Impfstoffkandidaten.

Um ein Bild über die Firma hinter dem jeweiligen entwickelten Impfstoff zu bekommen, wurde die Website der Firma (z.B. AstraZeneca: <https://www.astrazeneca.com>) des betreffenden Impfstoffs durchforstet. Einige Literaturangaben stützen sich auf dort publizierte Presseinformationen oder auf Herstellerangaben.

Nationale und internationale Institutionen wie die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA), die AGES, die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und das Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK) lieferten Informationen zu Produktbeschreibungen, der Zulassung von Impfstoffen, den Verträgen zwischen Impfstoffhersteller und der Europäischen Union und dem österreichischen Impfplan.

Um die factsheets zum Thema COVID-19 und die Impfung zu entwickeln wurde vermehrt auf graphische Darstellung in Form von Icons und Diagramme gesetzt. Bei der Übersetzung der wissenschaftlichen Informationen orientierte sich der Autor dieser Arbeit an den 15 Kriterien der Guten Gesundheitsinformation (<https://oepgk.at/wp-content/uploads/2018/11/15-qualitaetskriterien-der-guten-gesundheitsinformation-oesterreich.pdf>).

### 3. Geschichte der Impfung

Infektionskrankheiten begleiten den Menschen schon seit jeher. Während diese heute aufgrund medizinischer Standards meistens gut therapiert und eingedämmt werden können, war das vor hunderten von Jahren völlig anders: Beispielsweise forderten die Pest, die Spanische Grippe und die Pocken Opfer in Millionenhöhe. Bereits damals versuchte der Mensch Infektionskrankheiten durch aktives Handeln einzudämmen und eine Ausbreitung der Erkrankung zu verhindern. Unsere Vorfahren versuchten dies mit Isolation, Behandlung und Abschirmung von Erkrankten, nicht immer jedoch waren die Maßnahmen, die sie setzten, auch zielführend. Die Geschichte der Impfung kann man nicht anhand eines einzelnen Stranges erklären, viel eher sind es mehrere Episoden unterschiedlichen Ursprungs, in verschiedenen Epochen der Menschheit, die sich teilweise auch wieder irgendwann im Sand verlaufen.

#### 3.1. Erste Anfänge: China, 16. Jahrhundert

Die Geschichte der Impfung geht weit zurück; die Pocken (eng.: smallpox) spielen dabei eine zentrale Rolle. Erste Dokumentationen reichen bis nach China und Indien ins 16. Jahrhundert zurück. Die chinesische Methode wurde bekannt als Inokulation, wenn diese mit dem Pockenerreger durchgeführt wurde, sprach man von Variolation: Von einem Pockenerkrankten entnahm man mit einer Lanzette Material aus einer Pustel, dieses wurde über einen Monat lang aufbewahrt und mit Hitze oder Kräutern behandelt. Das Verfahren hatte einen abschwächenden Effekt auf die Erreger, welche in weiterer Folge über die Nase eingebracht wurden. Durch die abgeschwächten Erreger bildete sich nur eine leichte Infektion und die Behandelten waren eine Zeit lang gegen die Pocken immun. (1)



**Abbildung 1:** ein an Pocken erkrankter Mann

Quelle: Centers for Disease Control and Prevention (CDC)

## 3.2. Großbritannien, frühes 18. Jahrhundert

Den Weg nach Europa fand diese erste „Schutzimpfung“ durch Lady Mary Wortley Montagu, einer britischen Schriftstellerin, die den Effekt der Variolation 1717 in Konstantinopel beobachtete. Sie berichtete dem britischen Königshaus von ihrer Entdeckung, woraufhin George I das Verfahren an zu Tode verurteilten Gefängnisinsassen testen ließ. Alle überlebten und eine der Gefangenen wurde willentlich körperlichem Kontakt mit einem Pockeninfizierten ausgesetzt – nach 6 Wochen war die Frau immer noch gesund. Die Variolation wurde in Großbritannien breit angewendet, war aber noch alles andere als sicher – ein Preis den man jedoch zahlte, um die Pocken zu bekämpfen.

Verschiedene Rechnungen der damaligen Zeit ergeben eine Mortalität für die Pocken von 10-20%, während durch die Folgen der Variolation 1-2% verstarben. (2)

## 3.3. 1774: Benjamin Jesty

Der nächste wichtige Schritt in der historischen Impfstoffentwicklung war die Entdeckung, dass eine Kuhpockeninfektion (eng.: cowpox) auch vor den echten Pocken schützte. Die Kuhpocken verursachen bei Übertragung auf den Menschen einen weitaus mildereren Verlauf als die echten Pocken, gekennzeichnet durch grippeähnliches Krankheitsgefühl, Papeln und Pusteln, die als Narben zurückbleiben können. Bekannt war dies durchaus bereits in der Mitte des 18. Jahrhunderts, der Übergang in den Nutzen für die medizinische Praxis ist vor allem zwei Männern geschuldet: Als 1774 in Downshay, im Süden von England, eine Pockenepidemie wütete, beobachtete Benjamin Jesty, dass zwei von seinen Milchmädchen nach durchgemachter Kuhpockeninfektion auch vor den echten Pocken geschützt waren, da sie trotz engem Kontakt zu Kranken nicht erkrankten. Er setzte daraufhin auch seine Familie einer Kuhpockeninfektion aus, die direkt von infizierten Kühen übertragen wurde. (3)



Abbildung 2: Benjamin Jesty

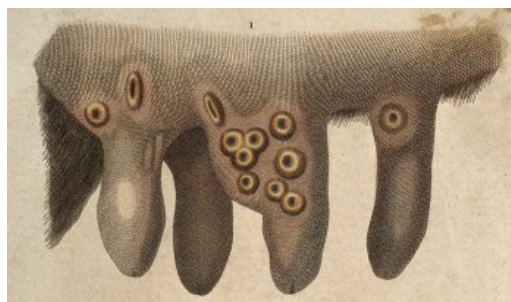


Abbildung 3: Kuhpocken-Infektion an einem Euter

### 3.4. 1796: Edward Jenner

1796 kombinierte Edward Jenner das Verfahren der Variolation mit den Erregern der Kuhpocken: Er entnahm aus einer Pustel eines mit Kuhpocken infizierten Milchmädchens Material und übertrug es durch einen Stich in die Haut eines Knaben. Der Knabe entwickelte leichte Symptome einer Infektion nach etwa einer Woche und wurde nach einiger Zeit auf die Immunität vor echten Pocken getestet. Er wurde mehrfach mit Pockenerregern inokuliert, entwickelte jedoch keinerlei Symptome. Damit hatte Jenner sozusagen ein Upgrade der Variolation geschaffen: War diese ursprünglich noch mit abgeschwächten Pockenerregern durchgeführt worden, die nicht selten schwere Symptome oder sogar den Tod der Person auslösten, wurde jetzt durch die abgeschwächten Kuhpocken ein nur äußerst geringes Risiko eingegangen. Die Sicherheit hatte sich also massiv erhöht und die Impfung (Vaccination) war erfunden (Latein: vacca= Kuh). Jenner impfte weitere Personen gegen die Pocken, veröffentlichte seine Arbeit und unterrichtete andere Ärzte.(4)

Auch damals schon war die Welt in zwei Lager gespalten: Diejenigen, die die Impfung herbeisehnten und diejenigen, die sie verteufelten. Nichtsdestotrotz wurden jedoch bis zum Jahr 1801 über 100.000 Menschen auf diese Weise geimpft. Jenner wurde für seine Arbeit fürstlich belohnt und setzte sie noch jahrzehntelang fort.

Im 19. Jahrhundert wurde sogar eine Impfpflicht in einigen Ländern eingeführt oder es wurde die Verweigerung unter Strafe gestellt. Die Impfung gegen die Pocken wurde weiterentwickelt, die Pockenerkrankung wurde im 20. Jahrhundert eine Rarität und 1980 von der WHO offiziell für ausgerottet erklärt.



**Abbildung 4:** Edward Jenner

### 3.5. Louis Pasteur, spätes 19. Jahrhundert

Der nächste Schritt in der Impfstoffentwicklung führt uns ins Frankreich der 19. Jahrhunderts, als Louis Pasteur eine Reihe von Entdeckungen machte: Er begründete die Keimtheorie, die besagt, dass Mikroorganismen für die Entstehung von Infektionskrankheiten verantwortlich sind und legte damit einen Grundstein für deren weiteres Verständnis. Pasteur forschte an dem Erreger von Milzbrand (Anthrax) und belegte in seinem Labor, dass durch Chemikalien oder Hitze abgeschwächte (attenuierte) Erreger eine milde Erkrankung und Resistenz gegen die sonst schwere Erkrankung bei Schafen bewirkten. Außerdem entwickelte er einen wirksamen Impfstoff gegen die Tollwut: Er trocknete Hirngewebe von infizierten Tieren über einen längeren Zeitraum und verabreichte das Mittel einem Knaben, der direkt zuvor von einem infizierten Hund gebissen worden war. Die Postexpositionsprophylaxe war somit geschaffen.(5)



*Abbildung 5: Louis Pasteur*

### 3.6. Die ersten Totimpfstoffe: Ende des 19. Jahrhunderts

Etwa zur gleichen Zeit wurde die Entdeckung gemacht, dass Immunität auch durch vollständig abgetötete Erreger vermittelt werden konnte. Durch Hitze und Chemikalien inaktivierte Erreger waren die ersten Vertreter der Totimpfstoffe.

1896 und 1897 wurden so Impfstoffe gegen Typhus, Cholera und die Pest geschaffen, viele weitere folgten.(6)

### **3.7. Albert Calmette und Camille Guerin, frühes 20. Jahrhundert**

1900 startete die Suche nach einem Impfstoff gegen Tuberkulose, welche zu der Zeit die häufigste Todesursache darstellte. Calmette und Guerin, zwei französische Forscher kultivierten den Wildtyp des Bakteriums, *Mycobacterium bovis*, in einer Zellkultur auf einem Nährmedium und produzierten Subkulturen in einem Intervall von 3 Wochen. Das Ziel der Forschung, den Erreger durch Kultivierung so zu verändern, dass er keine schwere Tuberkulose mehr hervorrief, war nach 11 Jahren und insgesamt 230 Subkulturen erreicht. Das veränderte Bakterium wurde nach den beiden Forschern benannt: Bazillus Calmette-Guerin (BCG) wurde ab 1921 breit angewandt und bleibt bis heute der einzige zugelassene Tuberkulose-Impfstoff. (7)

### **3.8. Zellkulturen, ab 1950: Eine Revolution**

Die Erkenntnis, dass Zellen in vitro (im Glas) kultiviert werden und als Boden für Viruswachstum dienen können, stellt einen nächsten Meilenstein in der Forschung dar.

Der Mechanismus dahinter ist, dass durch Wachstum und Adaptierung in dem speziellen Medium die Viren die eigentlich infektiös und gefährlich machenden Gene verlieren oder verändern. Die entstehenden Mutationen sind für den Menschen ungefährlich und können im Idealfall einen langfristigen Schutz auch gegen die ursprüngliche, gefährliche Virusvariante bewirken. Dieses Prinzip wurde angewandt, um Impfstoffe gegen Masern, Mumps, Röteln, Polio und Varizellen herzustellen. (8)

Bestimmte RNA-Viren besitzen ein segmentiertes Erbgut, das es möglich macht, sie in einer Zellkultur zu rekombinieren. Werden zwei oder mehr solcher ähnlichen Viren in einer Zellkultur parallel gezüchtet, vermehren sie sich in derselben Zelle und es findet ein Erbgut-Austausch statt. Das Ergebnis eines solchen „Reassortments“ ist das Zustandekommen einer genetisch kombinierten Variante aus den beiden Viren und dieses kann als Impfung genutzt werden.(9)

### **3.9. Impfungen aus Untereinheiten von Erregern, ab 1970**

Waren bislang immer ganze Viren oder Bakterien in abgeschwächter oder inaktivierter Form für die Impfungen verwendet worden, wurde um 1970 entdeckt, dass auch kleinere Bestandteile der Erreger eine Immunantwort auslösen können.

Aus der schützenden Hülle des Erregers wurden beispielsweise Impfungen gegen Meningokokken, Pneumokokken und *Hämophilus influenzae* Typ B hergestellt.

Auch aus Proteinen, die sich normalerweise im Erreger befinden, konnten so Impfstoffe hergestellt werden. (Protein-Based-Vaccines)

Der große Vorteil davon war, dass solche Impfungen bis dato die sichersten überhaupt darstellten, da von einzelnen Virusbestandteilen minimale Gefahr ausging. (10)

### **3.10. Das Zeitalter der Genetik, spätes 20. Jahrhundert bis heute**

Fortschritte in der Forschung haben auch der Impfstoffentwicklung neue Türen geöffnet.

Den ersten Meilenstein stellt die Impfung gegen Hepatitis B dar: Ein Teil des Virusgenoms (das Hepatitis B surface Antigen, HbS) wurde in Hefepilze eingebracht und so vielfach produziert.

Vektorimpfstoffe funktionieren ähnlich: Wieder wird ein Teil des Genoms eines Erregers, gegen den man impfen möchte, in das Genom eines ungefährlichen Erregers eingebracht. Der ungefährliche Erreger wirkt als Transporter, der den Teil des anderen Erregers in den Körper transportiert, gegen den Schutz aufgebaut werden soll. (8)

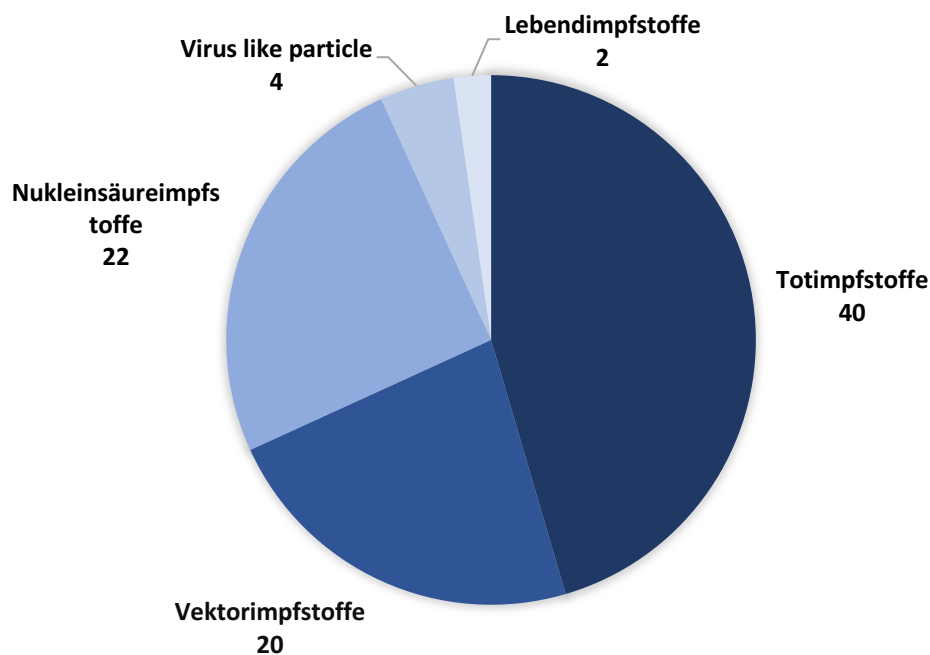
DNA- und RNA- Impfstoffe stellen einen relativ neuen Ansatz der Impfung dar. Genetische Information des Pathogens wird in den Körper eingebracht und anhand dieses Bauplans selbst hergestellt.

Während attenuierte oder inaktivierte Impfstoffe heute bei problematischen Erkrankungen wie Ebola, HIV, Malaria und SARS-CoV-2 aus verschiedensten Gründen wenig Aussicht auf schnellen Erfolg bieten, wird große Hoffnung in diese neuen Technologien der Impfstoffentwicklung gesetzt. Die Impfstoffe können rasch in großer Menge produziert werden. (11)

## 4. Arten von Impfstoffen

Um Immunität durch Impfung zu vermitteln, braucht es grob gesagt zwei Komponenten: Antigene des Zielerregers, gegen den Schutz aufgebaut werden soll und ein Infektionssignal für den Körper, das ihn alarmiert und das Immunsystem herbeiruft.

Der Punkt, in dem sich die Impfstoffe unterscheiden, betrifft primär das Antigen, genauer gesagt in welcher Form das Antigen in den Körper eingebracht und dem Immunsystem präsentiert wird.



**Abbildung 6:** Anzahl der Impfstoffe in klinischen Testungen, nach Impfstoffart lt. WHO

### 4.1. Lebendimpfstoffe

Bei Lebendimpfstoffen handelt es sich um abgeschwächte, aber prinzipiell vermehrungsfähige Erreger. Die Attenuierung (Abschwächung) wird durch wiederholte Züchtung erwirkt, bei der der Erreger seine krankmachenden Eigenschaften weitgehend verliert. Der Vorteil der Impfung mit Lebendimpfstoffen ist, dass der Schutz des Immunsystems sehr lange hält, der Impfschutz bleibt oft über Jahre oder sogar ein Leben lang erhalten. Der Nachteil dabei ist, dass die Erreger immer noch leichte Symptome der Erkrankung hervorrufen können, bei Schwächen des Immunsystems (HIV,

Transplantationen, Immunsuppressiva) können sie sogar eine echte Erkrankung auslösen und somit gefährlich werden.(12)

Typisch für die Nebenwirkungen einer Lebendimpfung sind die Symptome nach einer Masernimpfung: Fieber und Ausschlag sind häufig, schwere Nebenwirkungen wie bei einer richtigen Maserninfektion treten jedoch nicht auf. (13)

**Beispiele:** Pocken, Polio, Masern, Mumps, Röteln, Varizellen, Gelbfieber, Rotavirus (14)

**SARS-CoV-2:** Lebendimpfstoffe stehen zurzeit eher nicht im Fokus der Forschung gegen Covid-19. Unter den Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 gibt es 3 Kandidaten aus dieser Kategorie: COVI-VAC (Codagenix/Serum Institute of India) das sich aktuell in Phase 1 der klinischen Studien befindet und zwei weitere, die sich allerdings noch in der präklinischen Phase befinden. (15)

## 4.2. Totimpfstoffe

Unter den Totimpfstoffen wird eine ganze Gruppe von Impfstoffen zusammengefasst. Gemeinsam haben diese, dass die Erreger nicht mehr vermehrungsfähig und nicht mehr infektiös sind und nur noch in abgetöteter Form das Immunsystem stimulieren. Die Reaktion des Immunsystems fällt nicht so stark aus wie bei Lebendimpfstoffen, deshalb müssen Totimpfstoffe regelmäßig verabreicht werden. Für langfristigen Schutz sind also Auffrischungen notwendig, Nebenwirkungen der Impfung werden dafür aber seltener beobachtet. Dabei kann es sich um ganze Erreger handeln (inaktivierte Ganzpartikelimpfstoffe), Teile davon (Untereinheitenimpfstoffe) oder Teilen der Hülle des Erregers (Spaltimpfstoffe).

**Beispiele:** Pneumokokken, Meningokokken, FSME, Typhus, Colera, Hepatitis A+B, Influenza, Tollwut (16)

**SARS-CoV-2:** Einige Totimpfstoffe werden zur Anwendung kommen. Der von der chinesischen Firma Sinovac entwickelte Impfstoff CoronaVac befindet sich davon am weitesten in der Entwicklung. (17) Außerdem erwähnenswert sind der Impfstoff BBIBP-CorV (18), entwickelt von der Firma Sinopharm und NVX-CoV2373 (Novavax) (19).

Bei Toxoidimpfstoffen handelt es sich nicht um Impfstoffe gegen die Erreger selbst sondern gegen das von den Erregern produzierte Gift (Toxoid). Das Gift wird in der Herstellung extrahiert und beispielsweise mit Formaldehyd abgeschwächt. Dadurch verliert es seine für den Körper giftige Wirkung und kann das Immunsystem stimulieren, sodass bei erneutem Kontakt mit dem Toxoid gleich eine starke Immunantwort erfolgen kann. Beispiele für Toxoidimpfstoffe sind der Tetanus -, Diphtherie- und Pertussis-toxoidimpfstoff. (20)

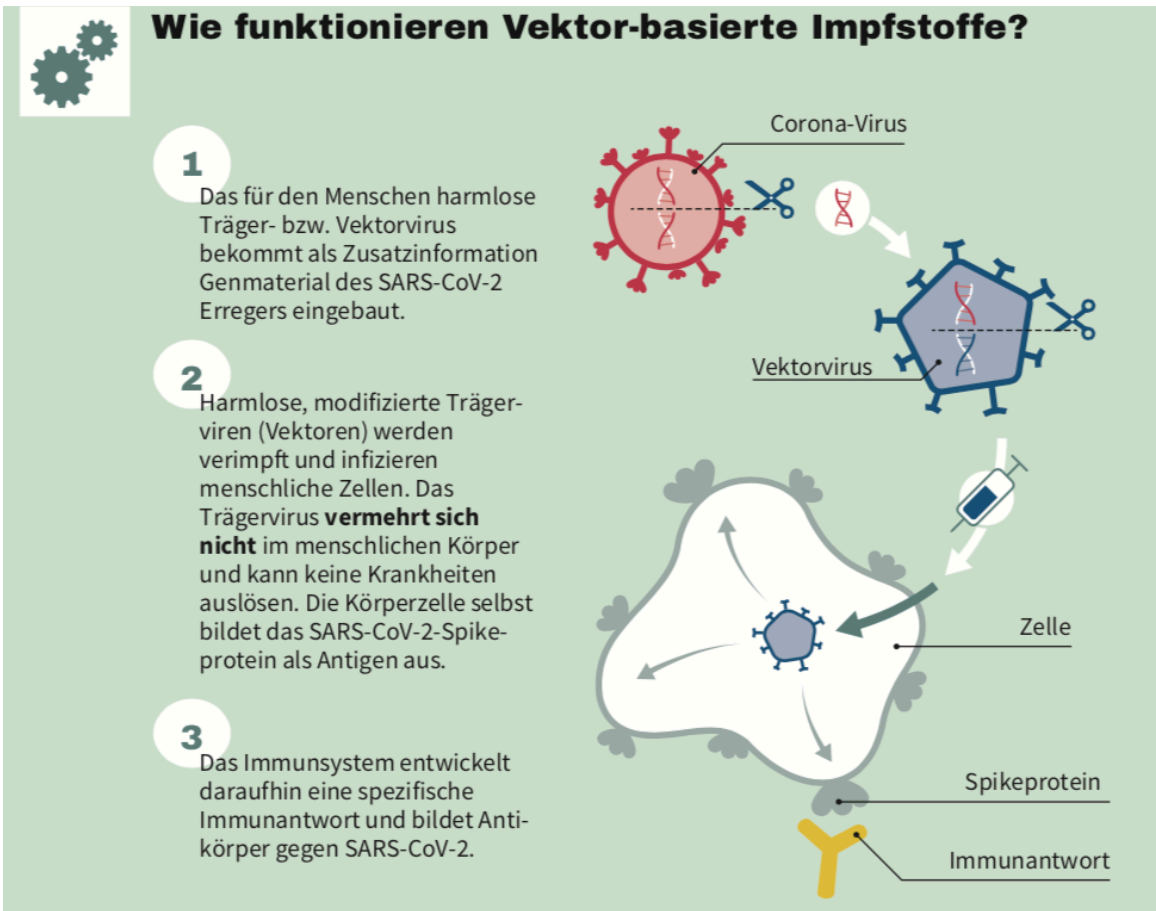
### 4.3. Vektorimpfstoffe

Unter einem Vektor versteht man in diesem Zusammenhang Viren, die dazu dienen, das Antigen in den Körper zu bringen. Dazu werden „große“ Viren wie beispielsweise Adenoviren, Flaviviren und Lentiviren verwendet, deren Genom genug Platz für weitere Gene bieten. Diese werden wie bei den Lebendimpfstoffen abgeschwächt (attenuiert) und verlieren dadurch ihre krankmachenden Eigenschaften. Der genetische Code für das Antigen, gegen das Schutz aufgebaut werden soll, wird in das Genom des Vektors eingebaut. Nachdem der Vektor in den menschlichen Körper eingebracht wurde, produziert er nun anhand des Bauplans in seinem Genom das Antigen. Das Immunsystem reagiert auf das fremde Antigen und startet die Koordination der Immunität.(21) Der Nachteil von Vektorimpfstoffen ist die Möglichkeit einer vorbestehenden Immunität gegen das Virus, das als Vektor dienen soll. Der Vektor würde bei bestehender Immunität sofort vom Immunsystem neutralisiert werden und keinen Impfschutz bewirken.(15)

**Beispiele:** Veterinärmedizin, Ebola (22)

**SARS-CoV-2:** Im Falle von SARS-CoV-2 ist das im Fokus stehende Antigen das Spike-Protein der Virusoberfläche. Der bislang bekannteste Vektorimpfstoff gegen SARS-CoV-2, ChAdOx1-nCoV19 (Astra Zeneca/University of Oxford, Vaxzevria) verwendet dazu nicht mehr vermehrungsfähige Schimpansen-Adenoviren, in die der genetische Code für das Spike-Protein eingebaut wurde.(23)

Außer ChAdOx1-nCoV-19 sind viele weitere Vektorimpfstoffe in klinischen Studien. Namhafte Vertreter sind Ad5-nCoV (CanSino/Beijing Institute of Biotechnology) und Sputnik V (Gamaleya Research Institute of Epidemiology and Microbiology/Russland).(24)



**Abbildung 7:** Wirkungsweise eines Vektorimpfstoffs

Quelle: Ausschnitt aus Faktenblatt „Kurz & Knapp: Faktenblätter zum Impfen; Covid-19 Impfung: Vektor-basierte Impfung“ (Robert-Koch Institut)

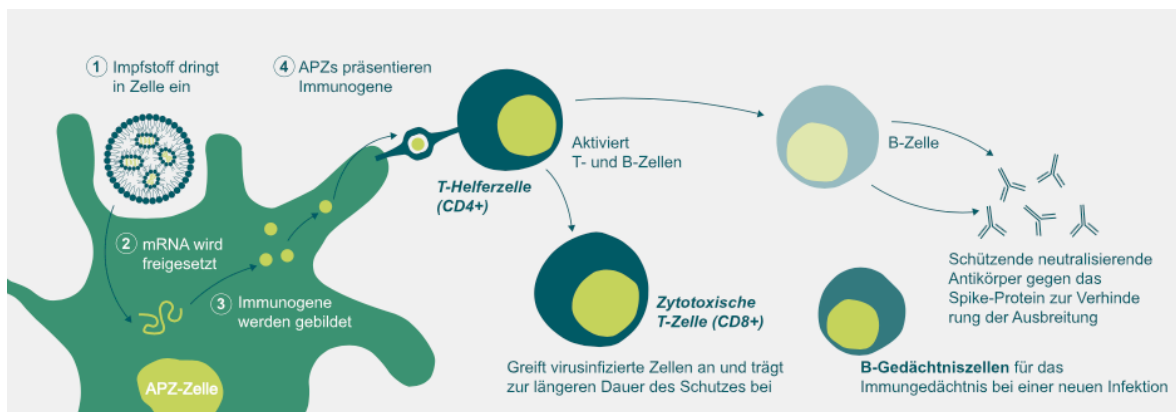
## 4.4. Nukleinsäureimpfstoffe

Zu den Nukleinsäureimpfstoffen zählen die mRNA und DNA-Impfstoffe. An und für sich ist der Ansatz nicht neu, bereits 1990 wurden erste Versuche in diese Richtung in Tieren erfolgreich durchgeführt.(25) In den letzten Jahren wurde diese innovative Technologie verfeinert und auch für den Menschen anwendbar gemacht.

Bei der Impfung wird genetisches Material, das für das Antigen codiert, in Lipid-Nanopartikeln in den Körper eingebracht. Es wird von den Zellen aufgenommen und dort verarbeitet (transkribiert), wodurch Antigene produziert werden. Die Antigene werden von den Zellen ausgestoßen oder auf ihrer Oberfläche präsentiert und kommen in Kontakt mit dem Immunsystem, das auf sie reagiert und eine langfristige Immunität bildet. In unserem Fall handelt es sich bei dem Antigen um das Spike-Protein. (26)

Nukleinsäureimpfstoffe haben eine ganze Reihe von Vorteilen gegenüber konventionellen Impfstoffen wie den Lebend- und Totimpfstoffen: Ihre Nebenwirkungen sind geringer, die Produktion ist einfacher, kann rascher adaptiert werden und die Wirksamkeit ist höher. (27)

**SARS-CoV-2:** Die beiden vielversprechendsten Impfstoffe gegen das neuartige Coronavirus stammen aus dieser Kategorie: BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) (28) und mRNA-1273 (Moderna/USA) (29). Abseits von diesen befinden sich noch 20 weitere in klinischen Studien, u.a. jener von CureVac.



**Abbildung 8:** Wirkungsweise eines mRNA-Impfstoffs

Quelle: BioNTech (<https://biontech.de/de/covid-19-portal/mRNA-impfstoffe>)

## 5. Wie schützen Impfungen?

### 5.1. Aktive Immunisierung:

Bei der aktiven Immunisierung werden Erreger oder Teile der Erreger in abgeschwächter oder abgetöteter Form in den Körper eingebracht. Dazu gibt es mehrere Möglichkeiten, die in Kapitel 2 aufgelistet sind. Folgende Erklärung ist stark vereinfacht, da eine umfassende Beschreibung den Rahmen sprengen würde:

Die Antigene (Erregerbestandteile) im Impfstoff bzw. die durch den Impfstoff produzierten Antigene werden durch körpereigene Zellen des Immunsystems entdeckt. Diese binden das Antigen an sich selbst und transportieren es in die nächstgelegenen Lymphknoten – bei Impfung in die Schulter wären das vor allem die Lymphknoten der Achselhöhle, weshalb es dort manchmal zu einer leichten Schwellung kommt. Im Lymphknoten befinden sich viele Lymphozyten, die auf die Zelle mit dem Antigen reagieren.

Durch den Kontakt mit dem Antigen vermehren sich die Lymphozyten und entwickeln sich in verschiedene Arten weiter, grob kann man drei abgrenzen:

- Antikörperproduzierenden B-Lymphozyten produzieren Antikörper gegen das Antigen im Sinne eines Schlüssel-Schloss-Prinzip. Für das spezielle Antigen gibt es genau eine spezielle Art von Antikörper. Die Antikörper werden in Masse produziert, strömen durch den Körper und binden an die Antigene. Wenn sie gebunden sind, locken sie andere Zellen des Immunsystems heran, sogenannte Fresszellen, die den Antigen-Antikörper-Komplex erkennen und vernichten.
- Andere Lymphozyten entwickeln sich zu T-Gedächtniszellen: Sie haben die Aufgabe, im Falle einer erneuten Infektion mit dem gleichen Erreger schnell zu handeln, sich weiterzuentwickeln und sofort eine gezielte Immunantwort zu bewirken. Sie zirkulieren noch für Jahre im Körper und sind immer wachsam.
- Die Natürlichen Killerzellen stehen an vorderster Front: Sie bekämpfen die Antigene und machen sie unschädlich. (30) Bei SARS-CoV-2 ist das im Fokus des Immunsystems stehende Antigen das Spike-Protein, das sich auf der Oberfläche des Erregers befindet. Das Immunsystem des menschlichen Körpers bildet also bei Antigenkontakt Antikörper und spezifische Lymphozyten gegen dieses Antigen und behält diese langfristig.(15)

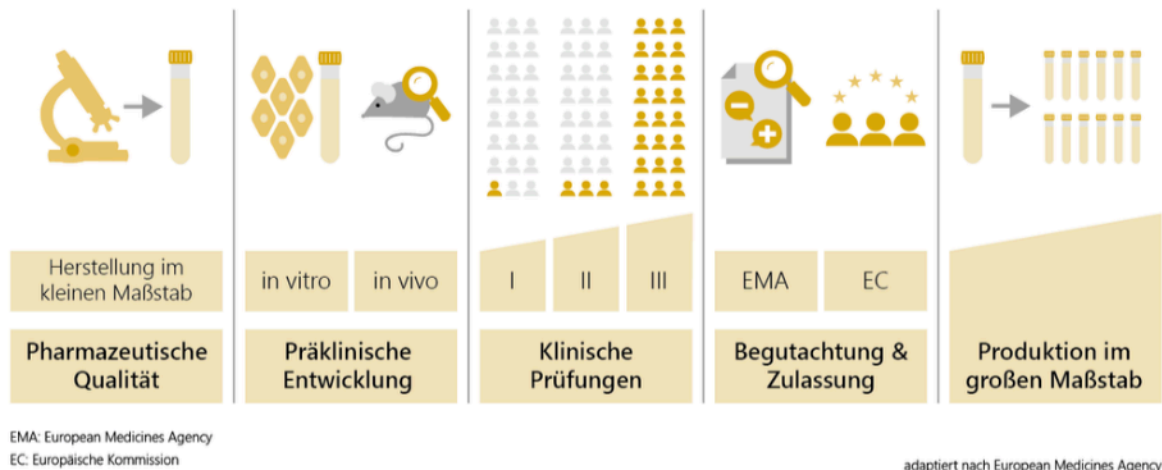
Es wird also eine Infektion nachgeahmt, die für den Körper wenige Risiken birgt und ihm die Mittel gibt, im Falle einer richtigen Infektion schnell zu handeln und die Krankheitserreger unschädlich zu machen. Der Nachteil der aktiven Immunisierung ist, dass sie eine gewisse Zeit braucht: Bei den Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 (und auch bei jedem anderen Impfstoff) beträgt die Zeit bis zur Ausbildung eines guten Schutzes zumindest 1-2 Wochen. Um gänzlich sicherzugehen, wird bei den meisten Impfstoffkandidaten nach 28 Tagen eine zweite Impfdosis verabreicht.(28) Die Zeit bis sich eine Immunantwort bildet und auch das Intervall zwischen erster und zweiter Dosis kann je nach Impfung variieren.

## **5.2. Passive Immunisierung**

Die passive Immunisierung wird angewandt, um Krankheitserreger, die sich bereits im Körper befinden und gegen die unmittelbar keine ausreichende körpereigene Immunantwort gebildet werden kann, schnell zu bekämpfen. Die Infektion breitet sich im Körper bereits rasch aus und es besteht keine Zeit, mehrere Tage auf eine ausreichende Antwort des Immunsystems zu warten. Also werden spezielle gegen das Antigen, das den Körper angreift, gerichtete Antikörper zugeführt, die zuvor von einem anderen Wirt des Virus produziert und gespendet worden sind. Die zugeführten Antikörper wirken im Körper gleich wie bei der aktiven Immunisierung. Diese Antikörper bleiben jedoch nicht lange im Körper: Nach einigen Wochen ist der Effekt vorüber. Eine Kombination der aktiven und passiven Impfung bildet die Simultanimpfung: Dabei werden sowohl Erregerbestandteile, als auch die spezifischen Antikörper geimpft. Der Körper bildet eine langfristige Immunantwort und bekämpft die Erreger sofort. Ein Beispiel für eine Simultanimpfung wäre die Hepatitis B-Immunisierung bei Neugeborenen, die verabreicht wird, wenn in der Schwangerschaft entdeckt wird, dass die Mutter mit Hepatitis B infiziert ist. Die Infektion würde sonst eventuell während der Geburt auf das Neugeborene übertragen werden.(31) Bei einer Infektion mit SARS-CoV-2 kann Plasma mit Antikörpern transfundiert werden, das von einem anderen mit SARS-CoV-2 Infizierten stammt. Dies stellt jedoch einen rein therapeutischen Ansatz dar und ist als eine generelle Vorbeugung nicht großflächig anwendbar. (32) AZD7442 ist ein von der Firma AstraZeneca entwickelter Passivimpfstoff gegen SARS-CoV-2. Er befindet sich zurzeit in Phase 3 der klinischen Studien und wird höchstwahrscheinlich in den USA bald Anwendung finden, allerdings in weit geringerem Umfang als aktiv wirkende Impfstoffe. (33)

## 6. Impfstoffentwicklung

Unter üblichen Umständen benötigt Impfstoffentwicklung sehr viel Zeit: Für Standard-Impfstoffe braucht es in der Regel 10-15 Jahre und ein Budget in Höhe von 0,5-1 Mrd. \$, bis diese breite Anwendung finden. Trotzdem gelangen im Endeffekt weniger als 10% der Impfstoffe wirklich auf den Markt, der Rest scheidet während der Entwicklung aus. (34) Für Pharmaunternehmen ist dieser Prozess also mit einem hohen finanziellen Risiko verbunden.



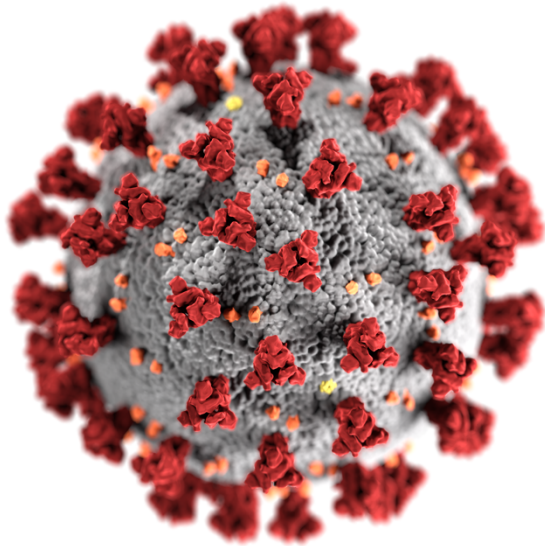
**Abbildung 9:** Stadien der Impfstoffentwicklung und -zulassung

Quelle: AGES, adaptiert nach European Medicines Agency

### 6.1. Das Pathogen: Eigenschaften, Auswirkungen auf das Immunsystem und Epidemiologie

Der erste Schritt beschäftigt sich mit dem Krankheitserreger: Seine grundlegende Struktur, biologische Eigenschaften und Interaktionen mit dem menschlichen Körper werden erforscht. Dadurch werden die Erregerbestandteile identifiziert, die primär für die krankmachenden Eigenschaften verantwortlich sind. Es steht im Fokus, wie der Erreger das Immunsystem umgeht und sich im Körper ausbreitet, um Ansatzpunkte für den jeweiligen Impfstoff zu bestimmen. Die Epidemiologie befasst sich mit der Entstehung, Verbreitung und Bekämpfung von Krankheiten und ist ebenfalls Bestandteil von grundlegenden Überlegungen. Sie ist wichtig, um abzuschätzen, wo und für welche Personen der Impfstoff zur Anwendung kommen soll. (35) Anhand dieser Daten wird die Entscheidung über die richtige Impfstrategie getroffen. Das Wissen, wie ein Erreger zusammengesetzt ist und welche Auswirkungen er auf den Körper hat, ist ganz essentiell für eine funktionierende Impfung.

SARS-CoV-2 wurde bereits am 10. Jänner 2020 voll sequenziert und in weiterer Folge seine Bausteine analysiert. Das Spike-Protein mit seiner RBD (Receptor Binding Domain) ist für die Übertragung verantwortlich, welches über den ACE-Rezeptor (Angiotensin-Converting-Enzym) in der Lunge Kontakt mit dem Körper aufnimmt. (36) Diese Strukturen des Virus wurden als Ziele der Impfstoffkandidaten definiert.



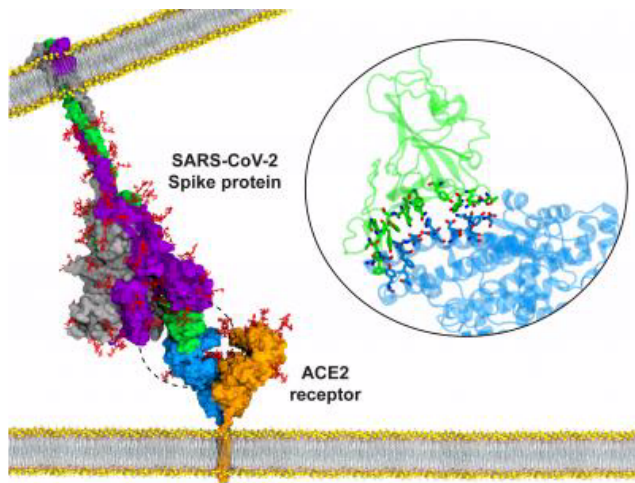
*Abbildung 10: 3D-Grafik des SARS-CoV-2-Virus*

Quelle: CDC

## **6.2. Definition des Antigens und Impfstoffzusammensetzung**

Das Antigen, gegen das eine bleibende Immunantwort hervorgerufen werden soll, wurde im vorigen Schritt identifiziert. Wie das Antigen nun aufbereitet und modifiziert wird, um sichere Anwendung zu gewährleisten, ist von der Art des Impfstoffs abhängig. Je nachdem ob es sich um Lebend-, Tot-, Vektor-, Nukleinsäureimpfstoffe oder eine andere Art von Impfstoff handelt, ist die Zusammensetzung unterschiedlich. Das Ziel der Formulierung ist jedoch gleich: Der Impfstoff soll schnell in großen Mengen produzierbar sein, eine hohe Wirksamkeit und gleichzeitig eine hohe Sicherheit beim Empfänger aufweisen.(35) Je nach Impfstoffart kann es notwendig sein, Adjuvantien beizusetzen, um die stimulierende Wirkung auf das Immunsystem zu erhöhen. Dazu können Aluminiumhydroxid oder Adjuvantensysteme verwendet werden, die aus mehreren immunsystemstimulierenden Stoffen bestehen und hohe Sicherheit in der Nutzung aufweisen. (37) Bei mRNA-Impfstoffen werden Lipid-Nanopartikel eingesetzt, um den fragilen genetischen Code sicher in die Zellen des Körpers einzuschleusen.(38) Viele weitere Zusätze zu Impfstoffen sind möglich und auch sinnvoll, denn ohne sie würden Impfstoffe nicht ausreichend oder gar nicht funktionieren. Hat man nun das Antigen mit den notwendigen zusätzlichen

Komponenten so verpackt, dass die Anwendung vielversprechend scheint, geht man zum nächsten Schritt über.



**Abbildung 11:** Eintrittsweg von SARS-CoV-2 über den ACE-Rezeptor

Quelle: Taka, Elhan, et al. "Critical Interactions Between the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein and the Human ACE2 Receptor." *bioRxiv* (2020). (39)

### 6.3. Präklinische Testungen

In der präklinischen Phase geht es vor allem um die Testung des Impfstoffs in Tierversuchen, je nach Krankheitserreger und Impfstoffart werden dabei unterschiedliche Tiere verwendet. Bei SARS-CoV-2 waren es vor allem Rhesusaffen und Javaneraffen, da diese dem Menschen relativ ähnlich sind und auch auf das Virus relativ ähnlich reagieren. Im Tierversuch wird der originale Wirkstoff verabreicht. Dabei wird untersucht, ob es zu lokalen Reaktionen, toxischen Wirkungen oder sonstigen bedenklichen Nebenwirkungen kommt. Nach erfolgreicher Impfung werden die Tiere dem Virus ausgesetzt und die Wirksamkeit des Impfstoffs ermittelt. (40) Ein gutes Beispiel für eine präklinische Testung lieferte Moderna: Der Impfstoff mRNA-1273 wurde an 24 Rhesusaffen getestet, erwirkte hohe Antikörpertiter, schützte sie vor einer Infektion und zeigte ein gutes Sicherheitsprofil. (41) Die WHO listet zurzeit 171 verschiedene Impfstoffe gegen SARS-CoV-2, die sich in der präklinischen Phase der Testung befinden. 70 weitere befinden sich in klinischen Studien und sind weiter fortgeschritten, die allermeisten Impfstoffkandidaten haben es aber gar nicht erst in die präklinische Phase geschafft. (42) Einige Impfstoffkandidaten haben die präklinische Phase der Testung übersprungen und haben direkt mit Phase 1 der klinischen Testung begonnen. Das birgt ein höheres Risiko, ist aufgrund des Zeitdrucks jedoch von der WHO (World Health Organization) und FDA (Food and Drug Administration/USA) bewilligt worden. (43)

## 6.4. Klinische Testungen

Im vorhergehenden Schritt wurde die Sicherheit und Wirksamkeit des Impfstoffs an Tieren erprobt. Wird dieser als effektiv und unbedenklich erachtet, geht es einen Schritt weiter: Der Impfstoffkandidat wird in 3 Phasen am Menschen erprobt. Die Phasen der klinischen Testung sind unterschiedlich aufgebaut und haben unterschiedliche Ziele.

### **Phase 1:**

In Phase 1 wird eine kleine Gruppe an Personen geimpft, in der Regel weniger als 50. Sie sind alle gesund und haben ein gut funktionierendes Immunsystem.

Es geht primär um die Sicherheit und Reaktionen auf den Impfstoff, sekundär um die Wirkung der Impfung auf das Immunsystem. Die Probanden bleiben für eine gewisse Zeit nach der Verabreichung in der Klinik und werden genau überwacht.

### **Phase 2:**

Sie beschäftigt sich mit der optimalen Impfstoffzusammensetzung, Dosierung und Verabreichung. Die Anzahl an Probanden wird deutlich größer: In der Regel sind es Hunderte bis Tausende Studienteilnehmer. Dies macht es möglich, herauszufinden, ob Alter, Geschlecht, Herkunft oder sonstige Faktoren Einfluss auf die Wirksamkeit und Sicherheit der Impfung nehmen.

### **Phase 3:**

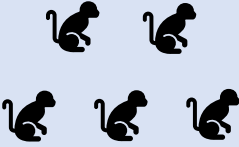

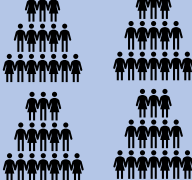
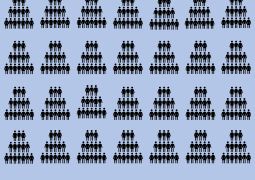
Im finalen Schritt geht es um die Effektivität und Sicherheit des Impfstoffs in einer sehr großen Gruppe an Personen. Bei Impfstoffen, die gegen SARS-CoV-2 zum Einsatz kommen, bewegt sich die Anzahl der Studienteilnehmer in Phase 3 um die 30000 - 40000 Personen.

Primär geht es um die Effektivität des Impfstoffs, also sein Potenzial, gegen die Erkrankung zu schützen und die Sicherheit: Nebenwirkungen werden genau dokumentiert.

Am besten ist es, wenn diese Studie randomisiert, doppel-blind und placebo-kontrolliert durchgeführt wird: Das bedeutet, dass die Studienteilnehmer zufällig in gleicher Anzahl entweder den Impfstoff oder ein Placebo erhalten und dass weder die Untersucher, noch die Probanden wissen, ob sie Placebo oder Impfstoff erhalten haben. Das soll gewährleisten, dass die Ergebnisse der Studie nicht verzerrt werden und auch wirklich repräsentativ sind.

Bei einigen Impfstoffkandidaten wurde die Studie nur einfach-blind durchgeführt, in diesem Falle wussten die Probanden Bescheid, ob sie nun Impfstoff oder Placebo erhalten hatten. Wenn die Studie erfolgreich war und der Impfstoff in einem großen Personenkollektiv als sicher und wirksam erachtet wurde, wird die Zulassung beantragt.(44)

**Tabelle 1:** Personenkollektiv und Ziele der einzelnen Phasen der Impfstoffprüfung

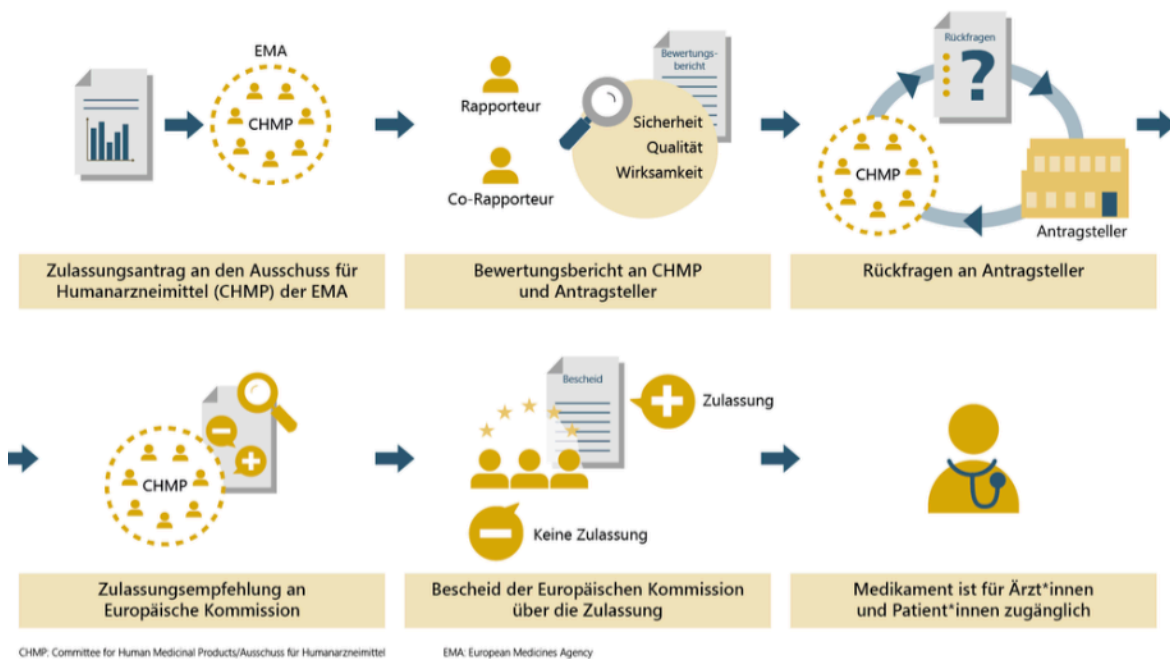
Präklinische Testung	Klinische Testung		
 <p data-bbox="319 824 454 857">~ 20 Tiere</p>	<p data-bbox="646 589 753 622"><b>Phase 1</b></p>  <p data-bbox="611 824 790 857">&lt;50 Personen</p>	<p data-bbox="938 589 1045 622"><b>Phase 2</b></p>  <p data-bbox="898 824 1090 857">&gt;100 Personen</p>	<p data-bbox="1217 589 1324 622"><b>Phase 3</b></p>  <p data-bbox="1153 824 1385 857">~30.000 Personen</p>
<p data-bbox="304 925 475 958">Wirksamkeit</p> <p data-bbox="323 981 456 1014">Sicherheit</p>	<p data-bbox="635 902 769 936">Sicherheit</p> <p data-bbox="627 958 777 992">Reaktivität</p> <p data-bbox="603 1014 801 1048">Immunantwort</p>	<p data-bbox="927 925 1061 958">Dosierung</p> <p data-bbox="927 981 1061 1014">Sicherheit</p>	<p data-bbox="1185 925 1356 958">Wirksamkeit</p> <p data-bbox="1201 981 1340 1014">Sicherheit</p>

## 6.5. Zulassung

Für die Zulassung von Impfstoffen in der EU und damit auch in Österreich ist der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) zuständig.

Die EMA stellt sicher, dass Arzneimittel hohe Standards in den Bereichen Qualität, Sicherheit und Effektivität aufweisen und der Nutzen das Risiko weit überwiegt.(45)

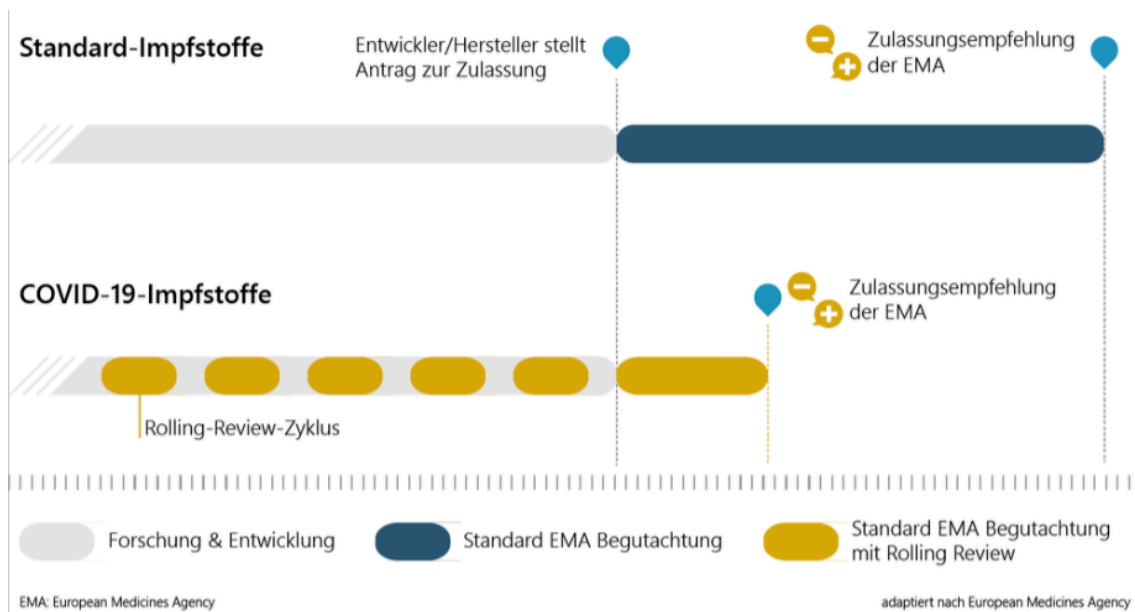
Die Evaluierung und Zulassung eines Arzneimittels in der EU ist in der Regel ein langwieriges Verfahren. Am Beginn des Verfahrens müssen alle Dokumente und Studienergebnisse in einem formellen Antrag eingereicht werden. Wie in Abbildung zu sehen ist, geschieht dies immer in Austausch mit der Herstellerfirma.



**Abbildung 12:** Schritte des Zulassungsverfahrens für Arzneimittel

Quelle: AGES, adaptiert nach European Medicines Agency

Um während der COVID-19 Pandemie Zeit im Zulassungsverfahren einzusparen, wurden Impfstoffe in sogenannten Rolling Review - Verfahren diskutiert. Das bedeutet, dass verschiedene Schritte nicht hintereinander, sondern nebeneinander erfolgen. Es werden Studiendaten eingereicht, sobald diese verfügbar sind und die EMA erteilt die Zulassung, sobald insgesamt genügend Daten vorhanden sind. (46)



**Abbildung 13:** Vergleich der Zulassungsverfahren von Standard-Impfstoffen und COVID-19-Impfstoffen

Quelle: AGES, adaptiert nach European Medicines Agency

Um eine Zulassung durch die Europäische Arzneimittelbehörde zu erhalten, muss der Impfstoffhersteller Studien über die Effektivität des Impfstoffs vorlegen. Die Effektivität wird gemessen, indem man die Häufigkeit des Eintritts eines Ereignisses (in diesem Fall eine Erkrankung an COVID-19) in der Impfstoffgruppe mit einer Placebogruppe vergleicht. Diese beiden Gruppen müssen ähnlich genug sein, um das Ergebnis nicht zu verzerren. Als Eckpunkte nennt die EMA eine Studiengröße von mindestens 30000 Teilnehmern, eine Effektivität von mindestens 50% und geringe Sicherheitsbedenken.

Für die Impfstoffe BNT162b2 (BioNTech/Pfizer), mRNA-1273 (Moderna), ChAdOx-1 (AstraZeneca/University of Oxford) und Ad26.CoV2.S (Johnson & Johnson) ist die Zulassung bereits erfolgt. Die Impfstoffe CVnCoV (CureVac), NVX-CoV-2373 (Novavax) und Sputnik V (Gamaleya Centre of Epidemiology and Microbiology, Russland) befinden sich zurzeit im Rolling Review. (47)



**Abbildung 14:** Anzahl an COVID-19- Impfstoffen, die sich im jeweiligen Abschnitt befinden

## 7. Der Österreichische Impfplan

Das Ziel der österreichischen Bundesregierung ist es, allen Menschen, die sich impfen lassen möchten, so schnell wie möglich einen effektiven und umfassend geprüften Impfstoff zur Verfügung zu stellen. Die Produktion der Impfstoffe läuft auf Hochtouren. Innerhalb von wenigen Monaten Milliarden von Impfstoffdosen für die ganze Welt zu produzieren, ist jedoch schlichtweg nicht möglich. Dieses Problem hat grundsätzlich jedes Land der Welt, manche konnten sich in der Frage der Impfstoffbeschaffung jedoch besser durchsetzen als andere. Aufgrund der großen Impfstoffknappheit besonders zu Beginn war es notwendig, innerhalb der Bevölkerung zu priorisieren, wer den Impfstoff früher bekommt.(48)

Dies hat den Grund, diejenigen zuerst zu schützen, die ein besonders hohes Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf oder eine Infektion haben.

Die wichtigsten Faktoren für die Reihung sind folgende:

- **Alter:** Aufgrund der hohen Sterberate durch COVID-19 im höheren Alter werden Personen ab 80 Jahren unabhängig von sonstigen Faktoren vorgereiht. Danach folgt die Gruppe der 75-79-jährigen, dann die der 70-74-jährigen, usw.
- **Vorerkrankungen:** Personen mit bestimmten Vorerkrankungen haben unabhängig vom Alter ein höheres Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf. Darunter fallen Adipositas, chronische Lungenerkrankungen, chronische Herzerkrankungen, Krebs, Immunsuppression, Transplantationen, bestimmte angeborene Erkrankungen, Leber- und Nierenschäden und viele weitere. Die Liste ist lang und aufgrund der Komplexität der Sache unvollständig.
- **Beruf:** Personen im medizinischen Bereich werden aufgrund der Nähe zu Risikogruppen zu Beginn geimpft. Vorgereiht werden auch systemrelevante Berufe und Berufsgruppen mit hohem Ansteckungsrisiko. Das betrifft beispielsweise Schulen, Polizei, öffentlichen Verkehr und Sozialberufe.

Der Impfplan für Österreich ist eine Kombination dieser drei Faktoren. Der Plan wird aufgeteilt in Phasen, in denen die unterschiedlichen Gruppen geimpft werden. Jeder Phase werden bestimmte Zielgruppen nach der Reihenfolge der Priorisierung zugeteilt. (49)

### **Phase 0: Vorbereitung**

Die Vorbereitung auf die kommenden Tätigkeiten lief seit Sommer 2020. Es wurde der Impfplan diskutiert und erstellt, Rahmenbedingungen für die breitflächige Verimpfung geschaffen und Verträge zur Impfstoffbeschaffung auf EU-Ebene abgeschlossen.

### **Phase 1: Start**

Den Beginn der Phase 1 kann man mit dem 27.12.2021 definieren. An diesem Tag wurden die ersten Impfungen gegen SARS-CoV-2 an der Medizinischen Universität Wien an mehrere SeniorInnen und MitarbeiterInnen des AKH verabreicht. (50)

Phase 1 war gekennzeichnet durch die gezielte Verimpfung des Impfstoffs an HochrisikopatientInnen und bestimmtes medizinisches Personal. Das betrifft Personal von Alten- und Pflegeheimen, BewohnerInnen von Alten- und Pflegeheimen, über 80-jährige, Personen mit schweren Vorerkrankungen sowie deren unmittelbare Angehörigen und medizinisches Personal der Kategorie 1 und 2, die ein besonders hohes Infektionsrisiko hatten.

### **Phase 2: Erweiterung**

Phase 1 und 2 überschneiden sich teilweise. Der Kreis der Personen mit Zugang zu Impfungen wird ausgeweitet auf 65- bis 79- jährige, Personen mit relevanten Vorerkrankungen und deren Angehörige, die restlichen Mitarbeiter im Gesundheitsbereich und der kritischen Infrastruktur wie Polizei, Schulen, Kindergärten, Strafvollzug oder dem Bundesheer. Mit Ende der Phase 2 sollten alle Personen aus diesen Gruppen, die sich impfen lassen möchten, eine Impfung erhalten haben, bevor es weiter zum nächsten Schritt geht.

Für Phase 1 und 2 rechnet man mit insgesamt ca. 3,5 Millionen Dosen.

### **Phase 3: Skalierung**

Nach Abschluss der Phase 2 bleibt ein großer Rest der Bevölkerung übrig, für diese wird aber auch deutlich mehr Impfstoff erwartet. Es soll weiterhin zu einer Priorisierung nach Alter und gegebenenfalls Vorerkrankungen kommen. Der Start der Phase 3 hat im April/Mai 2021 begonnen. Phase 3 ist mit der Impfung aller impfwilligen Personen in Österreich abgeschlossen.

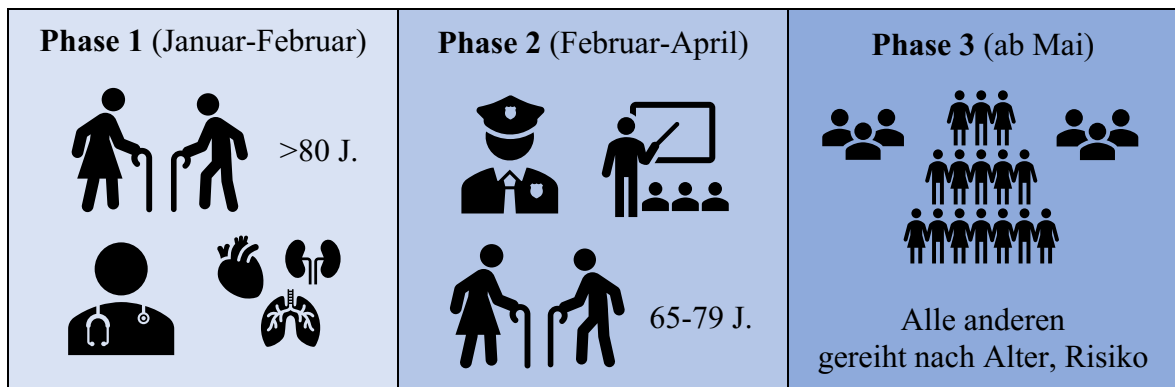


Tabelle 2: Phasen des österreichischen Impfplans

## 7.1. Impfstoffe, die zur Anwendung kommen

Die Bestellung der Impfstoffe läuft zentral über die Europäische Union. Diese werden dann ungefähr zeitgleich und anteilig an die 27 Mitgliedsstaaten ausgeliefert. Mit Stand von März 2021 leben in den Mitgliedsstaaten der Europäischen Union 446 Millionen Menschen. (51) Bislang wurden Vorverkaufsverträge mit 6 Impfstoffherstellern abgeschlossen, Gespräche mit weiteren Herstellern finden laufend statt:

Hersteller	Technologie	Zulassung	Dosen (mio.)
<b>BioNTech/Pfizer</b>	mRNA-Impfstoff	21.12.2020	600
<b>Moderna</b>	mRNA-Impfstoff	06.01.2021	460
<b>Astra Zeneca</b>	Vektorimpfstoff	29.01.2021	400
<b>Janssen Pharmaceutica NV</b>	Vektorimpfstoff	11.03.2021	400
<b>CureVac</b>	mRNA-Impfstoff	ausständig	405
<b>Sanofi-GSK</b>	Untereinheiten-Impfstoff	ausständig	300

Tabelle 3: Bestellte Covid-19- Impfstoffe der Europäischen Union



**Abbildung 15:**  
Vertraglich vereinbarte Liefermengen den Europäischen Union

Quelle: Europäische Union

Addiert ergibt das ca. 2,6 Milliarden Impfstoffdosen. Bis auf den Impfstoff der Firma Janssen Pharmaceutica NV (1 Dosis) sind von jedem bestellten Impfstoff 2 Dosen notwendig. Die EU hat also über das Maß hinaus bestellt – was gut ist, denn die Bestellung wurde vor der Zulassung und Produktion abgeschlossen und birgt darum ein Risiko. Sollte nach Durchimpfung der Bevölkerung Impfstoff übrigbleiben, hat die EU die Möglichkeit diesen an andere Länder zu spenden.

Sondierungsgespräche laufen zurzeit mit den Firmen Novavax (Untereinheiten-Impfstoff, 100-200 Mio. Dosen) und Valneva (Lebendimpfstoff, 30-60 Mio. Dosen). Das Geld für die Covid-19-Impfstoffe stammt aus dem Soforthilfefonds, in den die EU-Mitgliedsstaaten gemeinsam einzahlen und der 2,7 Milliarden Euro beträgt.(52)

## 8. Covid-19-Impfstoffe

Die WHO (World Health Organization) listet mit 27.04.2021 insgesamt 275 Impfstoffe gegen SARS-CoV-2. (42) Diese befinden sich großteils noch in präklinischen Testungen und werden im Labor oder an Tieren hinsichtlich ihrer Sicherheit und Effektivität erprobt. Ungefähr ein Viertel der Impfstoffkandidaten haben es bislang in die klinische Phase der Testung geschafft und werden am Menschen erprobt. In der Europäischen Union haben vier davon die dritte Phase abgeschlossen und eine Zulassung erhalten, drei weitere werden gerade im Rolling Review-Verfahren überprüft. (53)

## 8.1. BioNTech/Pfizer: BNT162b2 (Comirnaty)

Das deutsche Biotechnologie-Unternehmen BioNTech und das US-amerikanische Pharamunternehmen Pfizer gehören zu den erfolgreichsten in der Entwicklung eines sicheren COVID-19 Impfstoffs. BioNTech startete im Januar 2020 das „Project Lightspeed“, zu deutsch Projekt Lichtgeschwindigkeit, dem sich im März 2020 weitere Unternehmen, unter anderem Pfizer anschlossen. Die beiden Unternehmen hatten schon zuvor zusammengearbeitet: Seit 2018 läuft die gemeinsame Entwicklung eines mRNA-Impfstoffs gegen Influenza. (54)

<b>BNT162b2 (Comirnaty) (55)</b>	
<b>Art des Impfstoffs</b>	Messenger-RNA
<b>Dosis</b>	30 Mikrogramm (0,3 mL)
<b>Vorbereitung</b>	Eine Phiolen enthält 0,45ml Impfstoff. Dieser wird mit 1,8mL einer 0,9%igen Kochsalzlösung verdünnt. Dadurch ergibt sich ein Volumen von 2,25mL, das für 6-7 Dosen reicht.
<b>Injektion</b>	Intramuskulär (primär M. deltoideus)
<b>2. Dosis lt. Zulassungsstudie</b>	Nach 21 Tagen
<b>Zulassung (EU)</b>	21.12.2020, zugelassen für Personen ab 16 Jahren
<b>Lagerung</b>	-90 bis -60 Grad Celsius: 6 Monate haltbar +2 bis +8 Grad Celsius: 5 Tage haltbar Bis +30 Grad Celsius: 2 Stunden haltbar

*Tabelle 4: Eckdaten von COVID-19-Impfstoff BNT162b2*



### **Phase 1-Studie:** Dosis und Impfstoffkandidat

195 Teilnehmer wurden in 13 Gruppen aufgeteilt: Jede Gruppe bestand aus 12 Personen, die Impfstoff und drei Personen, die Placebo erhielten. Zwei Impfstoffkandidaten wurden beobachtet: BNT162b1 und BNT162b2, beide Kandidaten wurden in Dosierungen von 10, 20 und 30 Mikrogramm getestet, mit einer 2. Dosis nach 21 Tagen. Der Unterschied zwischen den beiden Impfstoffen war, dass BNT162b1 für die Rezeptorbindungsstelle des Virus codierte und BNT162b2 für das Spike-Protein. BNT162b2 zeigte in einer Dosierung von 30 Mikrogramm eine bessere Wirksamkeit bei gleichzeitig geringeren Nebenwirkungen und wurde deshalb als Kandidat für weitere klinische Studien bestimmt.(56)

**Phase 2/3-Studie:** Wirksamkeit und Sicherheit

Um Zeit zu sparen, wurden Phase 2 und 3 der klinischen Studien zusammengelegt. Insgesamt beteiligten sich 43000 Teilnehmer, die zu gleichen Teilen entweder 30 Mikrogramm BNT162b2 oder Placebo erhielten.

- **Wirksamkeit:** Nach der Verabreichung des Impfstoffes wurden die Teilnehmer hinsichtlich einer neu aufgetretenen COVID-19-Infektion beobachtet. Es zeigte sich, dass in der Impfstoffgruppe 8 Personen erkrankten und in der Placebogruppe 162. Die daraus errechnete Wirksamkeit des Impfstoffs beträgt 95%.

43.000 Personen	
Placebo: ~21.500 Personen	BNT162b2: ~21.500 Personen
 <p>162 Infektionen mit SARS-CoV-2</p>	 <p>8 Infektionen mit SARS-CoV-2</p>
<p><b>= 95% Wirksamkeit</b></p>	

*Tabelle 5: Wirksamkeit von COVID-19-Impfstoff BNT162b2*

- **Sicherheit:** Zu den häufigsten Nebenwirkungen gehören milde bis moderate Schmerzen an der Einstichstelle (66-83%), Müdigkeit und Kopfschmerz (39-59%), Fieber (11-16%) und eine kurzzeitige Schwellung der Lymphknoten (0,3%), insbesondere bei der zweiten Impfung. (28) Auch nach vorgängig durchgemachter COVID-19 Infektion scheint die Nebenwirkungsrate höher auszufallen.

**Anzahl der Impfdosen:** Es wird überlegt, statt den vorgesehenen zwei Impfdosen nur eine zu verabreichen. Grundlage der Überlegung ist, dass die meisten Neuinfektionen in der Impfstoffgruppe in den Tagen 1-11 nach der 1. Dosis auftraten, als der Körper noch keinen körpereigenen Schutz aufbauen konnte. Nach Tag 11 infizierte sich fast niemand mehr mit dem Virus und das Ergebnis konnte somit mit der 2. Dosis nur noch geringfügig verbessert werden. Das zu untersuchen, ist zurzeit Teil von klinischen Studien. Bevor es jedoch zu

einem Umschwung von zwei Dosen auf eine Dose kommen könnte, müssten handfeste Studiendaten vorliegen. (57)

**BNT162b2 in Israel:** Israel ist der EU weit voraus, was Impfungen gegen SARS-CoV-2 betrifft. Im Zeitraum zwischen 20. Dezember 2020 und 1. Februar 2021 wurden dort 596.618 Personen mit dem Impfstoff von BioNTech/Pfizer geimpft und in einer nationalen Impfstudie untersucht. Sie wurden mit einer gleich großen Gruppe verglichen, die keinen Impfstoff erhielt. Die Studie beurteilt die Wirksamkeit des Impfstoffs hinsichtlich mehrerer auf den ersten Blick ähnlich erscheinenden Punkten, die jedoch von großer Bedeutung sind. Die Daten entsprechen der Wirksamkeit des Impfstoffs 7 Tage nach der zweiten Dosis:

	<b>Risikoreduktion</b>
<b>SARS-CoV-2 Infektion</b>	92%
<b>Symptomatische SARS-CoV-2 Infektion</b>	94%
<b>Hospitalisierungsrate</b>	87%
<b>Schwere SARS-CoV-2 Infektion</b>	92%
<b>Mortalität (14-20 Tage nach 1. Dosis)</b>	72%

*Tabelle 6: Risikoreduktion durch COVID-19-Impfstoff BNT162b2*

Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie war die Häufigkeit der Variante B.1.1.7 (britische Variante) in Israel bereits 80% und hatte somit die ursprüngliche Form weitgehend verdrängt. Außerdem befand sich Israel mit rund 10000 Neuinfektionen pro Tag auf einem Höhepunkt der Pandemie. (58)

**Antikörpertiter nach der Impfung:** Eine zweite Studie aus Israel untersuchte rund 500 Bedienstete im medizinischen Bereich auf ihre Antikörpertiter 21 Tage nach der 1. Dosis. 92% der Geimpften bildeten Antikörper, der durchschnittliche Antikörpertiter betrug 68,6 AU/ml. Auf Basis der Studiendaten lässt sich die Aussage treffen, dass jüngere Personen höhere Antikörpertiter aufweisen als ältere. Personen, die zuvor eine SARS-CoV-2-Infektion durchgemacht hatten, wiesen deutlich höhere Titer auf als jene ohne durchgemachte Infektion.

Alter (Jahre)	Antikörpertiter (AU/ml)
<30	100,4
30-39	84,2
40-49	68,2
50-59	61,5
>60	49,8

**Tabelle 7:** Antikörpertiter nach Impfung mit COVID-19 Impfstoff BNT162b2, nach Alter

Zuvor infiziert	Antikörpertiter (AU/ml)
ja	573,6
nein	61,5

**Tabelle 8:** Antikörpertiter nach Impfung mit COVID-19 Impfstoff BNT162b2, zuvor infiziert mit SARS-CoV-2

Die Studie ist mit Vorsicht zu beurteilen: Ein Muster zeichnet sich ab, die Studienpopulation ist jedoch relativ klein. Vor allem der Anteil an zuvor mit SARS-CoV-2 infizierten Personen ist gering. Die altersabhängige Bildung von Antikörpern legt nahe, dass es in der älteren Generation öfter zu keiner Bildung von Antikörpern kommen könnte als in der jüngeren. Je nach Impfstoff gibt es einen Anteil an Personen, die gar keine Antikörper nach der Impfung bilden. Das kann verschiedene Gründe haben, eine Bestimmung der Antikörpertiter für geimpfte Personen aus der Risikogruppe erscheint daher sinnvoll. (59) Um diese Fälle zu untersuchen, gibt es von der CDC (Center for Disease Control and Prevention) ein zentrales Meldesystem. So soll herausgefunden werden, welche Gründe ein Nichtansprechen auf die Impfung hat und welche Virusvarianten den Impfschutz umgehen. (60)

**Einsatz des Impfstoffs bei Jugendlichen:** Am 30. April stellten BioNTech/Pfizer der Europäischen Arzneimittelbehörde den Antrag, ihren Impfstoff BNT162b2 auch für Jugendliche im Alter von 12-15 Jahren zuzulassen. Bisher ist der Impfstoff für alle Personen ab 16 Jahren freigegeben. Der Antrag basiert auf Studiendaten, die belegen, dass der Impfstoff auch bei jüngeren Personen umfangreich wirksam und gut verträglich ist. (61)

## 8.2 Moderna: mRNA1273

Moderna ist ein US-amerikanisches Pharmaunternehmen, das sich auf mRNA und dessen verschiedenen Einsatzgebiete spezialisiert hat. Es erforscht nicht nur die Impfung gegen Infektionskrankheiten mit mRNA-Impfstoffen, sondern auch den Einsatz von mRNA-Technologie gegen Krebs, Autoimmunerkrankungen und andere Krankheiten.

Bislang hält der Konzern 240 Patente für die Entwicklung von prophylaktisch oder therapeutisch einsetzbarer mRNA und kann als Pionier auf diesem Gebiet bezeichnet werden. Zurzeit befinden sich 24 mRNA-Impfstoffe des Unternehmens in Entwicklung, 13 davon werden aktuell in klinischen Studien untersucht. Dazu gehören Impfstoffe gegen das Cytomegalievirus (CMV), Humanes Respiratorisches Syncytial-Virus (HRSV), Flavivirus und Zikavirus. Impfstoffe gegen Melanome, andere bösartige Krebserkrankungen, Stoffwechselerkrankungen und kardiovaskuläre Erkrankungen befinden sich ebenfalls in Testungen. (62)

mRNA-1273 (63)	
<b>Art des Impfstoffs</b>	Messenger-RNA
<b>Dosis</b>	100 Mikrogramm (0,5 mL)
<b>Vorbereitung</b>	Eine Phiole enthält 5 ml Impfstoff. Dieser ist bereits fertig aufbereitet und muss nur noch in 10 Dosen zu je 0,5 ml aufgezogen werden.
<b>Injektion</b>	Intramuskulär (Schulter)
<b>2. Dosis lt. Zulassungsstudie</b>	Nach 28 Tagen
<b>Zulassung (EU)</b>	06.01.2021, zugelassen für Personen ab 18 Jahren
<b>Lagerung</b>	-25 bis -15 Grad Celsius: 7 Monate haltbar +2 bis +8 Grad Celsius: 30 Tage haltbar +8 bis +25 Grad Celsius: 12 Stunden haltbar

*Tabelle 9: Eckdaten von COVID-19 Impfstoff mRNA-1273*

### Phase 1-Studie: Sicherheit und Dosierung

Der erste Teil der klinischen Testungen wurde an 45 Probanden durchgeführt. Diese wurden in 3 Gruppen zu je 15 Personen aufgeteilt, die entweder 25 Mikrogramm, 100 Mikrogramm oder 250 Mikrogramm Impfstoff erhielten. Danach wurden die Antikörperbildung und die Nebenwirkungen als Reaktion auf die verschiedenen Impfdosen erhoben. Grundsätzlich zeigten sich höhere Antikörpertiter bei höheren Impfdosen, aufgrund der höheren Zahl an Nebenwirkungen entschied man sich für die 100 Mikrogramm-Variante. (64)

### Phase 2-Studie: Sicherheit und Immunogenität

Die Studie umfasste 600 Personen, davon gehörten 300 der Altersgruppe 18-54 und 300 der Altersgruppe der über 54-jährigen an. In jeder Gruppe von 300 Personen erhielten jeweils 100 Personen 50 Mikrogramm Impfstoff, 100 Mikrogramm Impfstoff oder Placebo. Eine Kontrolle wurde 14 Tage nach der 2. Dosis durchgeführt.

	50 Mikrogramm		100 Mikrogramm		St.p. COVID-19
Alter (Jahre)	18-54	>54	18-54	>54	
Ø Antikörpertiter (µg/mL)	189	153	239	162	48

**Tabelle 10:** Antikörpertiter 28 Tage nach Zweit-Impfung mit COVID-19 Impfstoff mRNA-1273

Während sich 28 Tage nach der 2. Dosis keine signifikante Änderung der vorhandenen Antikörper zeigten, sind Daten nach einem halben Jahr und einem Jahr nach der 2. Dosis noch ausständig. (65)

### Antikörper 90 Tage nach der 2. Dosis:

	100 Mikrogramm		
Alter (Jahre)	18-54	55-70	>70
Ø Antikörpertiter (µg/mL)	182	167	109

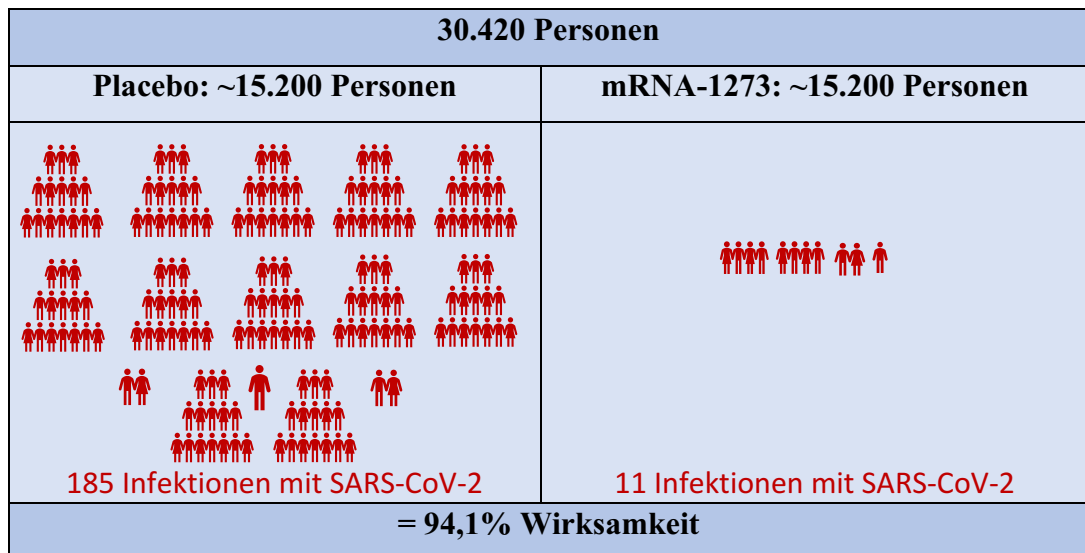
**Tabelle 11:** Antikörpertiter 90 Tage nach Zweit-Impfung mit COVID-19 Impfstoff mRNA-1273

Diese Studiendaten bestätigen eine mittelfristige Wirksamkeit des Impfstoffs. Antikörpertiter durch Impfungen fallen von Zeit zu Zeit ab, das ist ein natürlicher Prozess. (66)

**Phase 3-Studie:** Wirksamkeit und Sicherheit

30420 Personen beteiligten sich an der Studie und wurden zu gleichen Teilen in eine Impfstoffgruppe und eine Placebogruppe aufgeteilt. Die Impfstoffgruppe erhielt 2 Dosen zu je 100 Mikrogramm des Impfstoffs mRNA-1273 im Abstand von 28 Tagen. 14 Tage nach der 2. Dosis startete die Beobachtung, wie viele Personen aus beiden Gruppen neu an COVID-19 erkrankten.

- **Wirksamkeit:** 185 Teilnehmer der Placebogruppe erkrankten an Covid-19, während in der Impfstoffgruppe nur 11 Personen erkrankten. Die so errechnete Wirksamkeit des Impfstoffs beträgt 94,1%. In Summe wurden 30 schwere Covid-19 Verläufe und ein Todesfall verzeichnet, alle gehörten der Placebogruppe an.



*Tabelle 12: Wirksamkeit von COVID-19 Impfstoff mRNA-1273*

- **Sicherheit:** Die Nebenwirkungen des Impfstoffs sind milde bis moderate Schmerzen an der Einstichstelle (86%) und systemische Reaktionen wie Fieber (16%), Kopfschmerzen (60%), Muskelschmerzen (55%), Gliederschmerzen (45%) und Schüttelfrost (47%). Insgesamt fielen die Nebenwirkungen nach der 2. Dosis stärker aus als nach der 1. Dosis: Während nach der 1. Dosis nur 3% der Impfstoffkandidaten schwerere Nebenwirkungen verspürten, waren es nach der 2. Dosis 16%. Das ist der stärkeren Antwort des Immunsystems geschuldet und gilt als Zeichen, dass die Impfung anschlägt. (29)

**Wirksamkeit gegen Mutationen von SARS-CoV-2:** Es wurde untersucht, ob die durch mRNA-1273 gebildeten Antikörper auch gegen die neu aufgetretenen Mutationen Wirksamkeit zeigen. Bei den Varianten B.1.1.7 (britische Variante), B.1.1.298 (dänische Variante) und B.1.429 (kalifornische Variante) zeigte sich ein ähnlich guter Effekt wie beim ursprünglichen Virus. Bei B.1.351 (südafrikanische Variante), P.1 und P.2 (brasilianische und japanische Variante) zeigte sich eine mittel- bis hochgradige Reduktion der Antikörper. (67) Im Falle der B.1.351-Variante zeigte sich eine sechsfache Reduktion der neutralisierenden Antikörper. Aus diesem Grund wird seitens der Firma an einer veränderten zweiten bzw. dritten Dosis des Impfstoffs geforscht, die als Booster dienen und auch hohe Wirksamkeit gegen diese und andere Varianten aufweisen soll. Der Wirkstoff mRNA-1273.351 wird zurzeit in einer Phase-1 Studie in den USA untersucht, eine Einsatzfähigkeit bis Herbst 2021 wird erwartet.(68) Eine Kombination aus mRNA-1273 und mRNA-1273.351 stellt das Vakzin mRNA-1273.211 dar. Damit sollen sowohl der Wildtyp, als auch die Varianten mit Mutationen ähnlich der Variante B.1.351 in einer Dosis abgedeckt werden. (69)

**Einsatz des Impfstoffs bei Kindern:** Eine großangelegte Studie mit 6750 Kindern im Alter von 6 Monaten bis 12 Jahren startete am 16.03.2021. Erwartet werden Ergebnisse hinsichtlich veränderter Dosierung, Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern. Die teilnehmenden Kinder werden in den nächsten 12 Monaten regelmäßig untersucht. (70)

**mRNA-1283:** Moderna entwickelt zurzeit noch einen anderen Impfstoff gegen SARS-CoV-2. Unterschiede zu mRNA-1273 sollen die langfristige Lagerung bei Kühlschranktemperaturen ermöglichen. mRNA-1283 codiert anders als mRNA-1273 nur für zwei Teile des Spike-Proteins, die Receptor Binding Domain (RBD) und die N-Terminal-Domain (NTD). Eine Phase 1-Studie zur Dosisfindung und Sicherheitsprüfung hat begonnen.(71)

**Antikörpertiter nach Infektion mit SARS-CoV-2 und Erstimpfung:** Personen, die zuvor eine SARS-CoV-2 Erkrankung durchgemacht hatten, wiesen nach Erstimpfung mit einem mRNA-Impfstoff signifikant höhere Antikörpertiter auf als jene ohne vorhergehende Infektion. Die Impfung wirkt in diesem Fall als Booster für das Immunsystem. Auch nach Zweitimpfung war der Antikörpertiter im Vergleich zur nie infizierten Gruppe 6 mal höher.(72)

### 8.3. AstraZeneca/ University of Oxford: ChAdOx1 (Vaxzevria)

Die Universität von Oxford (England) gehört zu den besten und größten Universitäten weltweit. Das Jenner Institute nahm Anfang des Jahres 2020 die Forschung nach einem wirksamen Impfstoff gegen SARS-CoV-2 auf, für die Produktion und den Vertrieb des Impfstoffs musste man sich eine Firma mit ins Boot holen, die in dem Feld bereits etabliert war. Ab März 2020 wurde die Zusammenarbeit mit AstraZeneca beschlossen, einem britisch-schwedischen Pharmaunternehmen mit weltweit mehr als 20000 Mitarbeitern. Das Unternehmen stellt eine Vielzahl der Medikamente her, die derzeit im Einsatz in unseren Kliniken sind, vor allem Herz-, Lungen- und Krebserkrankungen stehen im Fokus, Impfstoffe waren bisher jedoch kein Schwerpunkt. (73) Studien zur Untersuchung eines Vektorimpfstoffs auf Basis eines Schimpansen-Adenovirus wurden bereits vor Ausbruch der Corona-Pandemie an einem Verwandten des im Fokus stehenden SARS-CoV-2 durchgeführt: Das Middle East Respiratory Syndrome (MERS) wurde so bereits im Tierversuch erfolgreich eingedämmt und lieferte eine wichtige Grundlage für den aktuellen Impfstoff. (74)

<b>ChAdOx-1 (Vaxzevria) (75)</b>	
<b>Art des Impfstoffs</b>	Vektorimpfstoff, auf Basis eines Schimpansen-Adenovirus (nicht-vermehrungsfähig)
<b>Dosis</b>	min. 25 Millionen Infektiöse Einheiten (0,5 mL)
<b>Vorbereitung</b>	Eine Phiolen enthält 4 oder 5 ml Impfstoff. Dieser ist bereits fertig aufbereitet und muss nur noch in 8 oder 10 Dosen zu je 0,5 ml aufgezogen werden.
<b>Injektion</b>	Intramuskulär (Schulter)
<b>2. Dosis</b>	nach 4-12 Wochen
<b>Zulassung (EU)</b>	29.01.2021, zugelassen für Personen ab 18 Jahren
<b>Lagerung</b>	+2 bis +8 Grad Celsius: 6 Monate haltbar Bis +30 Grad Celsius: 6 Stunden haltbar

**Tabelle 13:** Eckdaten von COVID-19 Impfstoff ChAdOx-1



**Phase 1/2 – Studie:** Sicherheit und Immunogenität

1077 Teilnehmer wurden zu gleichen Teilen mit ChAdOx-1 oder MenACWY, einem Konjugat-Impfstoff gegen Meningokokken, geimpft. Bei Vektorimpfstoffen sind Nebenwirkungen sehr häufig, deshalb verwendete man statt Placebo einen richtigen Impfstoff. Bei dieser Art des Impfstoffs wird die Dosierung in Infektösen Einheiten (Viruspartikel) angegeben, im Falle der Phase-1/2-Studie erhielten die Teilnehmer eine Dosis von  $5 \cdot 10^{10}$  Viruspartikeln. Nach 28 und 56 Tagen wurden die gebildeten Antikörper gemessen, nach 28 Tagen betragen diese 157 EU (ELISA Units), nach 56 Tagen noch 119 EU. Eine kleine Gruppe der Teilnehmer erhielt 2 Dosen und bildete Antikörper in Höhe von 639 EU. Die erhobenen Daten zur Sicherheit zeigten milde bis moderate Nebenwirkungen und erlaubten eine Fortführung der klinischen Studien. (76)

**Phase 2/3-Studie:** Sicherheit und Wirksamkeit

Die Studie umfasste 23848 Teilnehmer, diese erhielten zu annähernd gleichen Teilen entweder ChAdOx-1 oder Meningokokkenimpfstoff. Die Studie umfasst Daten aus Brasilien, Großbritannien und Südafrika – zu einem Zeitpunkt, als die Varianten B.1.1.7 und B.1.351 noch nicht dominant waren.

- Wirksamkeit:** Kombiniert man die üblichen Studiendaten, erhält man eine errechnete Wirksamkeit von 70,4%. In der Impfstoffgruppe erkrankten 30 Personen, in der Kontrollgruppe 101 Personen. Von den 10 Personen, die aufgrund einer schweren Covid-19-Erkrankung ins Krankenhaus mussten, befanden sich alle in der Kontrollgruppe. Später ausgewertete Studiendaten zeigten eine Wirksamkeit von 76% 22-90 Tage nach der ersten Dosis und 82,4% nach zwei Dosen. (77)

23.848 Personen	
Placebo: ~11.900 Personen	ChAdOx-1: ~11.900 Personen
 <p>101 Infektionen mit SARS-CoV-2</p>	 <p>30 Infektionen mit SARS-CoV-2</p>
<p><b>= 70,4% Wirksamkeit</b></p>	

**Tabelle 14:** Wirksamkeit von Covid-19 Impfstoff ChAdOx-1

- **Sicherheit:** Insgesamt kam es zu 84 schweren Nebenwirkungen in der Impfstoffgruppe und 91 in der Kontrollgruppe. Davon wurde bei einem Teilnehmer ein Zusammenhang mit der Impfung mit ChAdOx-1 festgestellt. Milde bis moderate Reaktionen auf die Impfung sind bei dieser Art von Impfstoff häufiger als bei anderen, ebenso kann die Schwere dieser Reaktionen stärker ausfallen. Häufige Nebenwirkungen sind Fieber, Kopfschmerz, Schüttelfrost, Glieder- und Muskelschmerzen, zumeist nach der ersten Teilimpfung. Bei Jüngeren fallen die Nebenwirkungen öfter stärker aus, als bei Älteren. (23)

**Impfintervall:** Ein längerer Abstand zwischen der 1. und 2. Dosis wirkt sich positiv auf die Wirksamkeit des Impfstoffs aus. Die Wirksamkeit des Impfstoffs erreichte bei einem Intervall von 12 oder mehr Wochen 81,3%, während sie bei einem Intervall von weniger als 6 Wochen nur 55,1% betrug. Das bestätigen auch gemessene Antikörpertiter in den jeweiligen Zeiträumen.(77) Auch bei anderen Impfstoffen wirkt sich ein verlängertes Intervall zwischen erster und zweiter Dosis positiv auf die Wirksamkeit des Impfstoffs aus, weshalb das Intervall auch im österreichischen Impfplan variabel verlängert wurde.

**ChAdOx-1 in Schottland:** Eine aktuelle Studie aus Schottland, die Gesundheitsdaten von 5,4 Millionen Personen ausgewertet hat, liefert Daten zur Reduktion der Hospitalisierungsrate durch Covid-19. Die Studie umfasst 1,14 Millionen geimpfte Personen, davon 650000 mit BNT162b2 und 490000 mit ChAdOx-1. Die Daten wurden ab der 4. Woche nach Impfung der 1. Dosis erhoben. Im Vergleich zur nicht geimpften Bevölkerung zeigten Personen, die mit einer Dosis von ChAdOx-1 geimpft wurden, eine Reduktion des Risikos für eine Hospitalisierung um 94%. Bei Personen, die mit BNT162b2 geimpft wurden, reduzierte sich das Risiko für eine Hospitalisierung durch Covid-19 um 85%. In der Gruppe der Über-80-Jährigen wurde über beide Gruppen hinweg eine Reduktion des Risikos um 81% festgestellt. (78)

Impfstoff	Reduktion der Hospitalisierungen
BNT162b2	85%
ChAdOx-1	94%

**Tabelle 15:** Reduktion der Hospitalisierungsraten 4 Wochen nach Erstimpfung mit COVID-19 Impfstoff ChAdOx-1/BNT162b2

**Impfstoffapplikation über die Nase:** An einem Weg, den ChAdOx-1-Impfstoff über die Nase zu verabreichen, wird derzeit geforscht. Im Tierversuch wurden bereits gute Erfolge erzielt, klinische Studien an Freiwilligen stehen noch aus. Für diese Art der Verabreichung müssen der Impfstoff und seine Komponenten modifiziert werden, das Grundprinzip bleibt jedoch gleich. (79)

**Thromboserisiko:** Im März 2021 geriet der von AstraZeneca hergestellte Impfstoff in Verruf, da sich Stimmen häuften, der Impfstoff würde das Thromboserisiko erhöhen. Mit Stichtag 16.03.2021 gab es in Österreich drei thrombembolische Ereignisse in zeitlichem Abstand mit der Impfung, in der Europäischen Union und Großbritannien waren es insgesamt 37 Ereignisse. Zu dem Zeitpunkt wurden bereits 17 Millionen Personen mit besagtem Impfstoff geimpft. (80) Einige Länder, unter anderem Deutschland und Frankreich, setzten die Impfungen vorübergehend aus. Das Paul-Ehrlich-Institut empfahl den Stopp bis zur weiteren Klärung, auf Basis einer ungewöhnlichen Häufung von seltenen Hirnvenenthrombosen in Zusammenhang mit Thrombozytopenie (Mangel an Blutplättchen) (81). Nach der Einschätzung der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) vom 11.03.2021 bestand kein signifikanter Zusammenhang mit der verabreichten Impfung und die Fortsetzung wurde empfohlen. Alle thrombembolischen Ereignisse werden genauestens überprüft, um einen möglichen Zusammenhang zu entdecken. Laut EMA traten klassische Thrombembolien wie tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolien bei geimpften Personen ungefähr gleich häufig auf wie bei ungeimpften Personen – somit würde die Impfung das Risiko, eine Thrombembolie zu erleiden, nicht erhöhen. Grundlage der Empfehlung der Fortsetzung des Impfens mit ChAdOx-1 ist ein positiv ausfallendes Verhältnis zwischen Nutzen und Risiko der Impfung. (82)

Mittlerweile ist gesichert, dass eine Impfung mit ChAdOx-1 sehr selten das Risiko einer vakzin-induzierten immunmedierten Thrombozytopenie mit ungewöhnlichen Thrombosen (Sinusvenenthrombosen, Splanchnikusthrombosen) birgt. Der Grund dafür ist die seltene Bildung von Antikörpern gegen PF4, ein Enzym, das wichtig für die Blutgerinnung ist. Eine kürzlich publizierte Studie untersuchte 11 Patientinnen aus Deutschland und Österreich, die innerhalb einer Woche nach der Impfung an einem solchen thrombembolischen Ereignis litten. Als Folge wurden Thrombozytopenie und Thrombembolie zu den möglichen, sehr seltenen Nebenwirkungen nach einer Impfung mit ChAdOx-1 im Nebenwirkungsprofil ergänzt. (83)

**Einsatz des Impfstoffs bei Kindern:** Zurzeit läuft eine Phase 2- Studie, die die Wirksamkeit und Sicherheit des Impfstoffs bei Kindern im Alter zwischen 6 und 17 Jahren untersucht. Insgesamt nehmen 300 Kinder an der Studie teil. (84)

**Wirksamkeit gegen Mutationen von SARS-CoV-2:** Ergebnisse der Studie aus Schottland zeigen gute Wirksamkeit gegen die B.1.1.7-Variante (britische Variante) des Virus, zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie war diese Variante bereits dominant. (78)

Eine Studie aus Südafrika zeigt keine bis geringe Wirksamkeit gegen die Variante B.1.351 (südafrikanische Variante), die errechnete Wirksamkeit eine Infektion mit SARS-CoV-2 zu verhindern betrug 10,4%. 2000 Teilnehmer wurden in die Studie eingebunden, es erkrankten in weiterer Folge jedoch ungefähr gleich viele Personen der Impfstoffgruppe und der Placebogruppe an Covid-19 mit der B.1.351-Variante. (85)

**Heterologes Impfschema - Kombination mit anderen Impfstoffen:**

Um breiteren Schutz und eventuell auch Schutz gegen neu auftretende Varianten des Virus bieten zu können, wird der Impfstoff in Kombination mit BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) getestet. Dabei soll statt einer zweiten Dosis desselben Impfstoffs eine Dosis des anderen Impfstoffs als Booster verabreicht werden. Die laufende Studie soll 800 Personen umfassen. Die Kombination von verschiedenen Impfstoffen zur Prävention einer Infektion mit SARS-CoV-2 stellt einen neuen und wenig untersuchten Aspekt der Impfstoffforschung dar. (86)

## 8.4. Johnson & Johnson: Ad26.CoV.S

Johnson & Johnson ist ein US-amerikanisches Pharma- und Konsumgüterunternehmen. Auf Basis ihrer bisherigen Arbeit konnte das Unternehmen rasch in die Forschung und Produktion des Impfstoffs einsteigen. Im März 2020 wurde der Impfstoffkandidat Ad26.CoV.S fixiert, es folgten Partnerschaften mit mehreren Firmen zur Massenproduktion des Impfstoffs.(87)

<b>Ad26.CoV.S (88)</b>	
<b>Art des Impfstoffs</b>	Vektorimpfstoff, auf Basis eines Adenovirus (nicht-vermehrungsfähig)
<b>Dosis</b>	$5 \cdot 10^{10}$ Infektiöse Einheiten (0,5 mL)
<b>Vorbereitung</b>	Eine Phiolen enthält 2,5 Impfstoff. Dieser ist bereits fertig aufbereitet und muss nur noch in 5 Dosen zu je 0,5 ml aufgezozen werden.
<b>Injektion</b>	Intramuskulär (Schulter)
<b>2. Dosis</b>	keine, der Impfstoff wird nur einmal appliziert
<b>Zulassung (EU)</b>	11.03.2021, zugelassen für Personen ab 18 Jahren
<b>Lagerung</b>	-25 bis -15 Grad Celsius: 2 Jahre haltbar +2 bis +8 Grad Celisus: 3 Monate haltbar Bis +25 Grad Celius: 3 Stunden haltbar

*Tabelle 16: Eckdaten von COVID-19 Impfstoff Ad26.CoV.S*

### **Phase 1/2-Studie:** Sicherheit, Dosierung und Immunogenität

805 Teilnehmer im Alter von 18-55 Jahren (Kohorte 1) und über 65 Jahren (Kohorte 3) wurden mit einem niedrig dosierten Präparat, hoch dosierten Präparat oder Placebo geimpft. Die eine Hälfte der Personen bekam nur eine Dosis der Impfung, die andere Hälfte eine zweite Dosis am 57. Tag verabreicht. Reaktionen auf die Impfung fielen bei jungen Personen stärker aus als bei älteren, nach der ersten Dosis zeigten sich stärkere Nebenwirkungen als nach der zweiten. In der Niedrigdosis-Gruppe erhielten die Teilnehmer  $5 \cdot 10^{10}$  virale Partikel/mL Impfstoff, in der Hochdosis-Gruppe erhielten sie die doppelte Menge von  $1 \cdot 10^{11}$  virale Partikel/mL.

1.Dosis	2.Dosis	Antikörpertiter (AU/mL)		
		Tag 29	Tag 57	Tag 71
Niedrig dosiert	Placebo	478	660	600
Niedrig dosiert	Niedrig dosiert	586	754	1677
Hoch dosiert	Placebo	625	873	951
Hoch dosiert	Hoch dosiert	788	1100	2292

**Tabelle 17:** Antikörpertiter nach Impfung mit COVID-19- Impfstoff Ad26.CoV.S

Anhand dieser Daten zur Antikörperbildung wurde die Verabreichung einer einzelnen Dosis Impfstoff als ausreichend erachtet. Zwar würden höhere Antikörpertiter automatisch auch besseren Schutz bedeuten, der Zugewinn an Schutz durch eine zweite Dosis würde aber nur gering ausfallen. (89)

### **Phase 3-Studie:** Sicherheit und Wirksamkeit

Die Studie wurde an 44000 Teilnehmern in den USA, Brasilien und Südafrika durchgeführt, davon erhielten die Hälfte der Teilnehmer eine Dosis des Impfstoffs, die andere Placebo. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie hatten sich die Varianten P.1 (brasilianische Variante) und B.1.351 (südafrikanische Variante) in den jeweiligen Ländern bereits zu 69% (Brasilien) und zu 95% (Südafrika) durchgesetzt. Die Studie liefert also auch Daten, die für diese Varianten herangezogen werden können, dazu wurden die Werte aus den einzelnen Ländern auch noch gesondert beurteilt.

- **Wirksamkeit:** Effekte der Impfung zeigten sich 14 Tage nach Verabreichung. Es liegen gesonderte Daten zur Infektion, schweren Verläufen/Hospitalisierungen und letalen Verläufen aus den USA, Brasilien und Südafrika vor. Global zeigte sich eine Wirksamkeit von 66,1% gegen Schutz vor einer SARS-CoV-2-Infektion, 85,4% Wirksamkeit, einen schweren Verlauf zu verhindern und eine Reduktion der Hospitalisierungsrate um 93,1%. Die vorliegenden Daten zur Reduktion der Hospitalisierungsrate sind zwar vielversprechend, zum jetzigen Zeitpunkt jedoch noch dürftig, da in die Berechnung nur eine geringe Anzahl von Personen einfluss: Mehr als 14 Tage nach der Impfung gehörten von 31 wegen Covid-19 hospitalisierten Personen 29 der Placebogruppe und zwei der Impfstoffgruppe an.

Lokalisation	Schutz vor Infektion	Schutz vor schwerem Verlauf
USA	72%	85,9%
Brasilien	68,1%	87,6%
Südafrika	64%	81,7%
global	66,1%	85,4%

**Tabelle 18:** Schutz vor Infektion/schwerem Verlauf durch COVID-19 Impfstoff Ad26.CoV.S nach Lokalisation

- **Sicherheit:** Die Hälfte der Teilnehmer berichtete über Schmerzen an der Einstichstelle, 10% zusätzlich über Rötung und Schwellung. Systemische Nebenwirkungen zeigten sich ebenfalls bei ungefähr der Hälfte der Teilnehmer: Abgeschlagenheit, Kopfschmerz, Muskelschmerz und Gliederschmerz wurden etwa gleich oft beobachtet, Fieber trat bei 20% der Teilnehmer auf. Fälle von seltenen Nebenwirkungen wurden in der Placebogruppe und Impfstoffgruppe etwa gleich häufig beobachtet.

Die Studie wird für die nächsten zwei Jahre weiterhin Daten bezüglich Immunogenität und Wirksamkeit des Impfstoffs sammeln. Bislang liegen Daten bis zum 56. Tag nach Verabreichung der Impfdosis vor, ein konstanter Anstieg der Wirksamkeit und Immunreaktion wurde beobachtet. (90)

## 8.5. CureVac: CVnCoV

CureVac ist ein mittelgroßes, deutsches Unternehmen, das sich auf die Nutzung von mRNA als Medizinprodukt spezialisiert hat. Mitbegründer und langjähriger Vorstandsvorsitzender Ingmar Malte Hoerr legte im Jahr 2000 mit seiner Dissertation zum Thema „RNA-Vakzine zur Induktion von spezifischen cytotoxischen T-Lymphozyten (CTL) und Antikörpern“ einen bedeutenden Grundstein in der Erforschung der mRNA. (91) Er impfte erfolgreich Labormäuse und konnte zeigen, dass mRNA stabilisiert werden kann, dass sie das Immunsystem anregt und zur Bildung von Antikörpern und T-Zellen führt. In einem Interview mit der Neuen Züricher Zeitung (NZZ) sagte er, im internationalen Wettrennen um einen Impfstoff gegen SARS-CoV-2 hätte sein Unternehmen mit der Entwicklung etwas länger gebraucht, da man sich mehr auf die Lagerung bei Kühlschranktemperaturen konzentrieren wollte. Das Potenzial der Technologie war ihm in den 2000ern bereits bewusst, die Firmengründung und die Suche nach Investoren gestaltete sich lange Zeit jedoch zäh. Ein großes Potenzial sieht er in dem Einsatz von mRNA-Technologie zur Prävention und Bekämpfung von Krebs: Zurzeit wird mit Tesla daran geforscht, mRNA-Drucker zu entwickeln. Diese sollen klein genug sein, um eine Apotheke damit auszurüsten und maßgeschneidert für die Patienten und Patientinnen produzieren. (92) Zurzeit befindet sich der Impfstoff im Rolling Review der Europäischen Arzneimittelbehörde, im Dezember startete eine Phase 3-Studie zur Bewertung der Sicherheit und Effektivität. Zur Produktion des Impfstoffs gibt es unter anderem Partnerschaften mit den bekannten Pharmaunternehmen Novartis und Bayer.

CVnCoV	
<b>Art des Impfstoffs</b>	Messenger-RNA
<b>Dosis</b>	12 Mikrogramm (0,5 mL)
<b>Vorbereitung</b>	Information ausständig
<b>Injektion</b>	Intramuskulär (Schulter)
<b>2. Dosis</b>	nach 28 Tagen
<b>Zulassung (EU)</b>	derzeit im Rolling Review, Beantragung der Zulassung voraussichtlich im zweiten Quartal 2021
<b>Lagerung</b>	+5 Grad Celsius: 3 Monate haltbar Raumtemperatur: 24 Stunden haltbar

**Tabelle 19:** Eckdaten von COVID-19 Impfstoff CVnCoV

**Phase 1-Studie:** Dosierung, Immunogenität, Sicherheit

245 Teilnehmer erhielten entweder 2, 4, 6, 8, 12, 16 oder 20 Mikrogramm Impfstoff oder Placebo. Sie wurden mit zwei Dosen CVnCoV im Abstand von 28 Tagen geimpft und dann miteinander verglichen. Die Reaktion des Immunsystems und die Nebenwirkungen der Impfung fielen stärker aus, je mehr Impfstoff appliziert wurde. Abseits von normalen Impfreaktionen zeigten sich keine schweren Nebenwirkungen, die mit der Impfung in Verbindung gebracht werden konnten. Antikörpertiter fielen ähnlich hoch aus wie bei einer natürlichen Infektion mit dem Virus.(93)

**Phase 2/3- Studie:** Sicherheit und Effektivität

Die Studie startete im Dezember 2020, mehr als 35000 Personen nehmen teil. Zwischenergebnisse werden im zweiten Quartal 2021 erwartet. Ist die Studie abgeschlossen, gelangen die Ergebnisse ins Rolling Review und werden dort evaluiert. In die Zwischenanalyse werden auch neue Varianten von SARS-CoV-2 einfließen und Rückschlüsse auf die Effektivität des Impfstoffs gegen diese zulassen. (94)

**Multivalenter Impfstoff:** In Zusammenarbeit mit GlaxoSmithKline (GSK) entwickelt das Unternehmen einen multivalenten Impfstoff gegen SARS-CoV-2, der 2022 verfügbar sein soll. Ziel ist die Entwicklung eines Impfstoffs, der in einem Vakzin mehrere Virusstämme abdeckt und umfassenden Schutz gegen neu auftretende Virusvarianten bietet, die sich der Wirkung der bisher zugelassenen Impfstoffe entziehen. (95)

## 8.6 Novavax: NVX-CoV2373

Novavax ist ein US-amerikanisches Pharmaunternehmen, das sich auf die Entwicklung von Impfstoffen spezialisiert hat. In der Produktpipeline des Unternehmens befinden sich unter anderem Impfstoffe gegen die saisonale Grippe, das Respiratorische Syncytial- Virus und Ebola. Der Impfstoff wird anders hergestellt als bisher vorgestellte Impfstoffe: Der genetische Code, der für das Spike-Protein codiert, wird in Baculoviren eingesetzt. Die Viren werden im Labor in Insektenzellkulturen eingebracht, vermehren sich und produzieren durch die Hilfe der Zellen das Antigen. Das Antigen wird aus der Zellkultur extrahiert, modifiziert und direkt vor der Impfung mit einem Adjuvans kombiniert.

NVX-CoV2373	
<b>Art des Impfstoffs</b>	Untereinheiten-Impfstoff
<b>Dosis</b>	5 Mikrogramm Impfstoff + 50 Mikrogramm Adjuvans (0,5 mL)
<b>Vorbereitung</b>	unbekannt
<b>Injektion</b>	Intramuskulär (Schulter)
<b>2. Dosis</b>	nach 21 Tagen
<b>Zulassung (EU)</b>	derzeit im Rolling Review, Beantragung der Zulassung im zweiten Quartal 2021
<b>Lagerung</b>	unbekannt

*Tabelle 20: Eckdaten von COVID-19 Impfstoff NVX-CoV2373*

### **Phase 1/2-Studie:** Sicherheit, Immunogenität und Dosierung

131 Personen nahmen teil und wurden aufgeteilt: 83 erhielten den Impfstoff mit dem Adjuvans, 25 Impfstoff ohne Adjuvans und 23 als Kontrolle Placebo. In der Impfstoffgruppe wurde nochmal unterteilt in eine 5 Mikrogramm und eine 25 Mikrogramm- Gruppe, die zweite Dosis wurde nach 21 Tagen verabreicht. Die Höhe der gebildeten Antikörper und T-Zellen war in der Gruppe der Personen, die Impfstoff und Adjuvans erhielten, ähnlich hoch wie in aufgrund von Covid-19 hospitalisierten Patienten und Patientinnen. Die Studie demonstrierte die Wirksamkeit des Impfstoffs und die Verstärkung der Wirkung durch das eingesetzte Adjuvans. (19)

### **Phase 2-Studie in Südafrika:**

4387 Personen nahmen teil und erhielten zu gleichen Teilen entweder 5 Mikrogramm NVX-CoV2373 + 50 Mikrogramm Adjuvans oder Placebo. Beide Gruppen erhielten eine zweite Dosis im Abstand von 21 Tagen. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie war B.1.351 bereits dominant in Südafrika. In den darauffolgenden Wochen erkrankten in der Impfstoffgruppe 51 Personen an Covid-19, in der Placebogruppe waren es 96 Personen. Die errechnete Wirksamkeit gegen die Variante B.1.351 betrug 48,6%. Aufgrund der Häufigkeit von HIV in Südafrika muss man unter den Teilnehmern weiter differenzieren. Eine HIV-Infektion bzw. AIDS-Erkrankung wirkt sich negativ auf die Wirksamkeit der Impfung und auf den Krankheitsverlauf durch Covid-19 aus. Unter HIV-negativen Personen betrug die Wirksamkeit des Impfstoffs 55,4%.

### **Phase 3-Studie in Großbritannien:**

Über 15000 Personen in Großbritannien nahmen teil und wurden gleich wie in der Südafrika-Studie aufgeteilt in Impfstoff- und Placebogruppe. Zum Zeitpunkt der Durchführung der Studie war die Variante B.1.1.7 bereits dominant. Während im darauffolgenden Zeitraum in der Placebogruppe 96 Personen erkrankten, waren es in der Impfstoffgruppe nur 10 Personen. Insgesamt ergab sich eine Wirksamkeit von 89,7%.

<b>Variante</b>	<b>Wirksamkeit</b>
Wildtyp	96,4%
B.1.1.7	86,3%
B.1.351	55,4%

**Tabelle 21:** Wirksamkeit von COVID-19 Impfstoff NVX-CoV2373 gegen verschieden Varianten von SARS-CoV-2

Die Nebenwirkungen des Impfstoffs fielen mild bis moderat aus, schwere Nebenwirkungen wurden in der Impfstoffgruppe und Placebogruppe ähnlich häufig beobachtet.

Insgesamt wurden 10 Fälle von schweren Covid-19 Verläufen verzeichnet, jeweils 5 in Südafrika und 5 in Großbritannien. Alle gehörten der Placebogruppe an, in der Impfstoffgruppe ergab sich kein schwerer Krankheitsverlauf. (96) Abseits der Studie aus Südafrika und Großbritannien laufen zurzeit Projekte in Mexiko und den USA (Phase 3, 30000 Teilnehmer) und Japan (Phase 1/2)

## 6.7. Russland: Sputnik V (Gam-COVID-Vac)

Der vom russischen Gamaleya-Institut für Epidemiologie und Mikrobiologie entwickelte Impfstoff befindet sich seit 04.03.2021 im Rolling Review der EMA. Sputnik V wirkt nach demselben Prinzip wie ChAdOx-1 und Ad26.CoV.S auf Basis eines viralen Vektors. Gleich wie Ad26.CoV.S verwendet Sputnik V humane Adenoviren vom Serotyp 26 bei der Erstimpfung, bei der Zweitimpfung wird jedoch der Serotyp 5 verwendet. Unter den Serotypen kann man sich verschiedene Arten einer Virusfamilie vorstellen, die kleine Unterschiede aufweisen. Die Verwendung der verschiedenen Serotypen hat den Grund, dass bei Erstimpfung in den meisten Fällen auch ein immunologisches Gedächtnis gegen den viralen Vektor gebildet wird. Wäre dies der Fall, würde der Effekt der Zweitimpfung erheblich geringer ausfallen, da das Immunsystem das Impfstoff-Virus sofort angreifen würde. Durch Verabreichung eines anderen viralen Vektors bei Zweitimpfung wird dies umgangen. Der Impfstoff wurde in Russland bereits am 11. August 2020 zugelassen, ab Dezember startete die Impfung im großen Stil. Besonders zu Beginn wurde der Impfstoff kritisiert, da publizierte Studienergebnisse fehlten und den russischen Behörden vorgeworfen wurde, sie würden Daten geheim halten. Zum Jahreswechsel waren laut russischen Angaben bereits etwa eine Million Menschen in Russland geimpft. Abseits von Sputnik V hat das Gamalaya-Institut für Epidemiologie und Mikrobiologie auch Impfstoffe gegen Ebola, MERS, Influenza und andere Impfstoffe auf Basis eines Adenovirus-Vektorimpfstoffs in seiner Pipeline. (97)

<b>Sputnik V</b>	
<b>Art des Impfstoffs</b>	Vektorimpfstoff auf Basis zweier humaner Adenoviren (Ad26, Ad5)
<b>Dosis</b>	10 <sup>11</sup> virale Partikel (0,5 mL)
<b>Vorbereitung</b>	Information ausständig
<b>Injektion</b>	Intramuskulär (Schulter)
<b>2. Dosis</b>	nach 21 Tagen
<b>Zulassung (EU)</b>	derzeit im Rolling Review, Beantragung der Zulassung voraussichtlich im zweiten Quartal 2021
<b>Lagerung</b>	Langfristig haltbar bei Temperaturen zwischen +2 und +8 Grad Celsius

**Tabelle 22:** Eckdaten von COVID-19 Impfstoff Sputnik V



**Phase 1/2- Studie:** Sicherheit, Dosierung und Immunogenität

120 Personen nahmen teil, jeweils 38 erhielten entweder Impfstoff in zuvor gefrorener oder in gefriergetrockneter Form. In jeder Gruppe erhielten 9 Teilnehmer nur eine Dosis von rAd26, 9 nur eine Dosis von rAd5 und 20 zwei Dosen mit jeweils einer von rAD26 und rAD5. Es wurde gezeigt, dass zwei Dosen unterschiedlicher viraler Vektoren eine bessere Immunantwort erzeugten als die Verwendung nur eines Vektors bei einer Dosis. Der gefrorene und gefriergetrocknete Impfstoff sind in ähnlichem Ausmaß wirksam. Die Antikörpertiter der geimpften Personen waren vergleichbar mit Titern von Personen, die bereits eine Covid-19-Erkrankung durchgemacht hatten. (98)

**Phase 3- Studie:** Sicherheit und Dosierung

22000 Personen nahmen teil und wurden in einem Verhältnis von 3:1 aufgeteilt in eine Impfstoffgruppe (16500 Personen) und eine Placebogruppe (5500 Personen). Die Impfstoffgruppe erhielt Sputnik V rAd26 und 21 Tage darauf die zweite Dosis mit rAd5.

- **Wirksamkeit:** Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 wurden ab dem 21. Tag nach Verabreichung der zweiten Dosis beurteilt. Im darauffolgenden Zeitraum ereigneten sich in der Placebogruppe 62 Infektionen, in der Impfstoffgruppe waren es 16. Nimmt man die Zahlen in Relation zur Gruppengröße, errechnet sich eine Wirksamkeit des Impfstoffs von 91,6%.

22.000 Personen	
Placebo: ~5.500 Personen	Sputnik V: ~16.500 Personen
 <p>62 Infektionen mit SARS-CoV-2</p>	 <p>16 Infektionen mit SARS-CoV-2</p>
<b>Bereinigt = 91,6% Wirksamkeit</b>	

*Tabelle 23: Wirksamkeit von COVID-19 Impfstoff Sputnik V*

- **Sicherheit:** Übliche Nebenwirkungen traten auch nach der Impfung mit Sputnik V auf. Zu 94% wurden diese als leicht beschrieben, zu 5,7% mittelmäßig und zu 0,4% schwer. Keine der schweren Nebenwirkungen konnte direkt mit der Impfung in Verbindung gebracht werden, da die Häufigkeit in der Placebogruppe und Impfstoffgruppe ähnlich war. (24)

## 9. Kritik an Impfungen

Impfkritiker und -skeptiker gibt es seit hunderten von Jahren, seit Einführung der Inokulation. Während Bedenken damals aufgrund nicht ausgereifter Impfpraktiken und schwammigen Hygienemaßnahmen durchaus gerechtfertigt waren, hat sich die Impfung bis heute zu einer der sichersten Maßnahmen zur Krankheitsprävention überhaupt entwickelt. Trotz wiederholt bewiesenem erheblichem Nutzen für die Gesellschaft bei gleichzeitig geringem Risiko und geringen Kosten werden Impfungen von einem wachsenden Teil der Bevölkerung abgelehnt oder gar verteufelt. Gründe für die Ablehnung sind vielfältig, oft rational nicht nachvollziehbar und widerlegbar. Während Impfskepsis vor Ausbruch von SARS-CoV-2 vor allem bei jungen Eltern, die ihre Kinder gegen klassische, vermeidbare Kinderkrankheiten wie Masern nicht impfen lassen wollten, ein Problem darstellte, wirkt diese sich in Zeiten von COVID-19 auf uns alle aus und kann den Verlauf der Pandemie stark beeinflussen oder zumindest verzögern. Die WHO listet Impfskepsis als eine der zehn größten Gefahren für die globale Gesundheit - auf gleicher Stufe mit HIV, Resistenzbildung gegen Antibiotika und Luftverschmutzung. (99)

### 9.1. Gründe von Kritikern

Argumente von Impfgegnern gegen den generellen Einsatz von Impfungen stützen sich vor allem auf drei Säulen (100):

#### 1. Impfungen seien überflüssig:

- Infektionserkrankungen würden von selbst wieder verschwinden
- andere Maßnahmen, wie Verbesserung der Hygiene, würden genug beitragen
- die Existenz von Viren bzw. ihre krankmachenden Eigenschaften sei generell fragwürdig
- auch Geimpfte könnten erkranken oder andere infizieren

#### 2. Impfungen seien schädlich:

- Sie würden das Immunsystem überfordern oder schwächen
- Sie seien der Grund für das Auftreten von chronischen Erkrankungen wie Autismus, Multipler Sklerose und plötzlichem Kindstod

- Sie würden dem Organismus die Chance auf eine natürliche Auseinandersetzung mit dem Krankheitserreger nehmen, welche für das Individuum wichtig wäre
- Die in Impfungen enthaltenen Mittel wie Aluminiumhydroxid oder Konservierungsmittel würden den Organismus schädigen
- Moderne Impfstoffe auf Basis von mRNA oder Vektoren würden in das menschliche Erbgut eingreifen oder die Fertilität beeinflussen

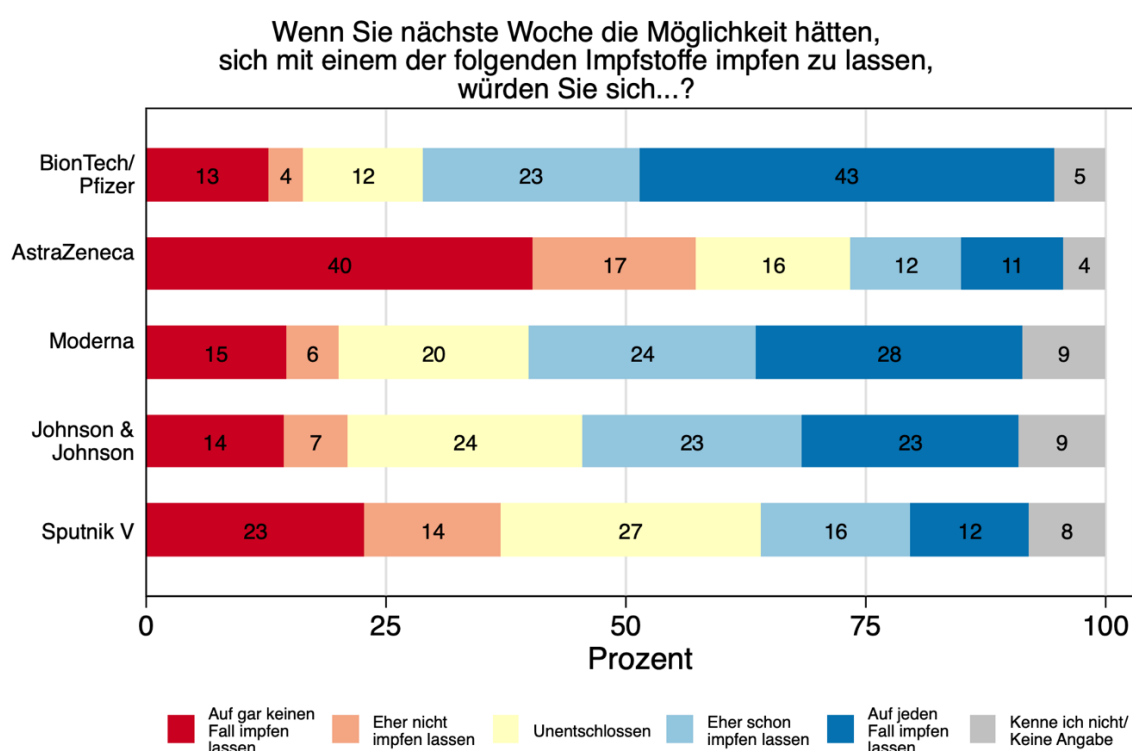
### **3. Impfungen würden anderen Interessen dienen:**

- Pharmaunternehmen wären nur an Profit interessiert
- Impfungen würden gegen Andersdenkende eingesetzt werden
- Impfungen würden Mikrochips einpflanzen oder unfruchtbar machen

Während der Covid-19-Pandemie wurde die Diskussion um den Einsatz von Impfungen wieder stärker medial spürbar. Täglich werden Informationen über soziale Medien oder in Bekanntenkreisen weitergegeben; die Grundlagen, diese Informationen zielführend zu verarbeiten und sich damit konstruktiv auseinanderzusetzen, fehlen jedoch oft. Kurz- und Falschmeldungen verbreiten sich in Zeiten von Facebook und Instagram rasend schnell und sind ebenso schnell wieder verschwunden, was einen wissenschaftlichen Diskurs erschwert. Nutzer befinden sich in einer Blase, bekommen von Gleichgesinnten Meldungen präsentiert und ihre eigenen bestätigt, was den Trugschluss generiert, die eigene Meinung wäre die einzig richtige. In einer US-amerikanischen Studie wurden die 87 meistgesehenen Videos der Plattform Youtube analysiert, die sich mit dem Thema „Sicherheit von Impfungen“ und „Impfungen bei Kindern“ befassten. Insgesamt wurden mit den 87 Videos bis 2017 Klicks in Millionenhöhe erzielt, das meistgesehene Video hatte über sechs Millionen Aufrufe. Ergebnis der Studie war, dass im Großteil (65%) der Videos negativ über Impfungen berichtet wurde, gleichzeitig aber keine wissenschaftlichen Grundlagen für die Aussagen geliefert wurden. (101) Negative Meldungen werden auch abseits von Youtube stärker propagiert: Auf Twitter erhielten Tweets, die sich negativ über Impfungen äußerten, im Durchschnitt eine 4 mal so große Anzahl an Retweets als positive oder neutrale Meldungen. Sie waren also stärker präsent und erreichten ein größeres Publikum. (102) Vor der Covid-19 Pandemie betrug der Anteil an Fehlinformationen in digitalen sozialen Medien über Impfungen etwa 43%. (103)

## 9.2. Einstellung zu Impfstoffen in Österreich anhand aktueller Umfragen

Das Austrian Corona Panel Project (ACPP) der Universität Wien führt in Österreich Umfragen zum Thema Covid-19, gesellschaftlichen Auswirkungen und der Impfung durch. Daten darüber, wie die verschiedenen Impfstoffe von der Bevölkerung Österreichs akzeptiert werden, sowie durch welche Faktoren die Impfstoffwahl beeinflusst wird, liegen vor.



**Abbildung 16:** Impfbereitschaft für Impfstoffe verschiedener Hersteller in Österreich

Quelle: Eberl, J., Patheymüller, J., Paul, K., Austrian Corona Panel Project (ACPP); Blog 104: Impfbereitschaft in Österreich stabil – Doch nicht jeder Impfstoff gleich beliebt (2021)

Wie in Abbildung 16 zu sehen, hat die mediale Berichterstattung gravierende Auswirkungen auf die Akzeptanz von verschiedenen Impfstoffen. Dabei dürfte wenig überraschen, dass BNT162b2 (BioNTech/Pfizer) die besten Umfragewerte verzeichnet und ChAdOx-1 (University of Oxford/AstraZeneca) die schlechtesten. mRNA-1273 (Moderna) und Ad26.nCoV-S (Johnson & Johnson) liegen knapp dahinter ungefähr gleichauf. Sputnik V schnitt immer noch um einiges besser ab als ChAdOx-1. (104)

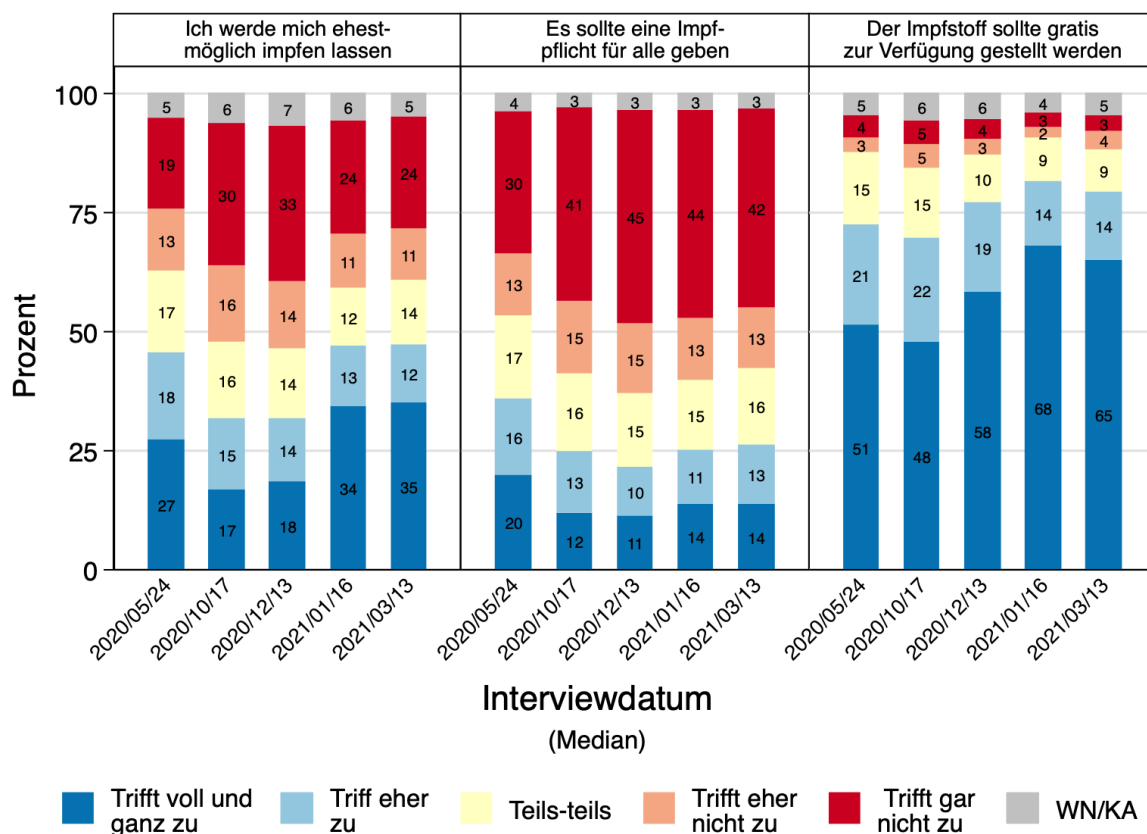
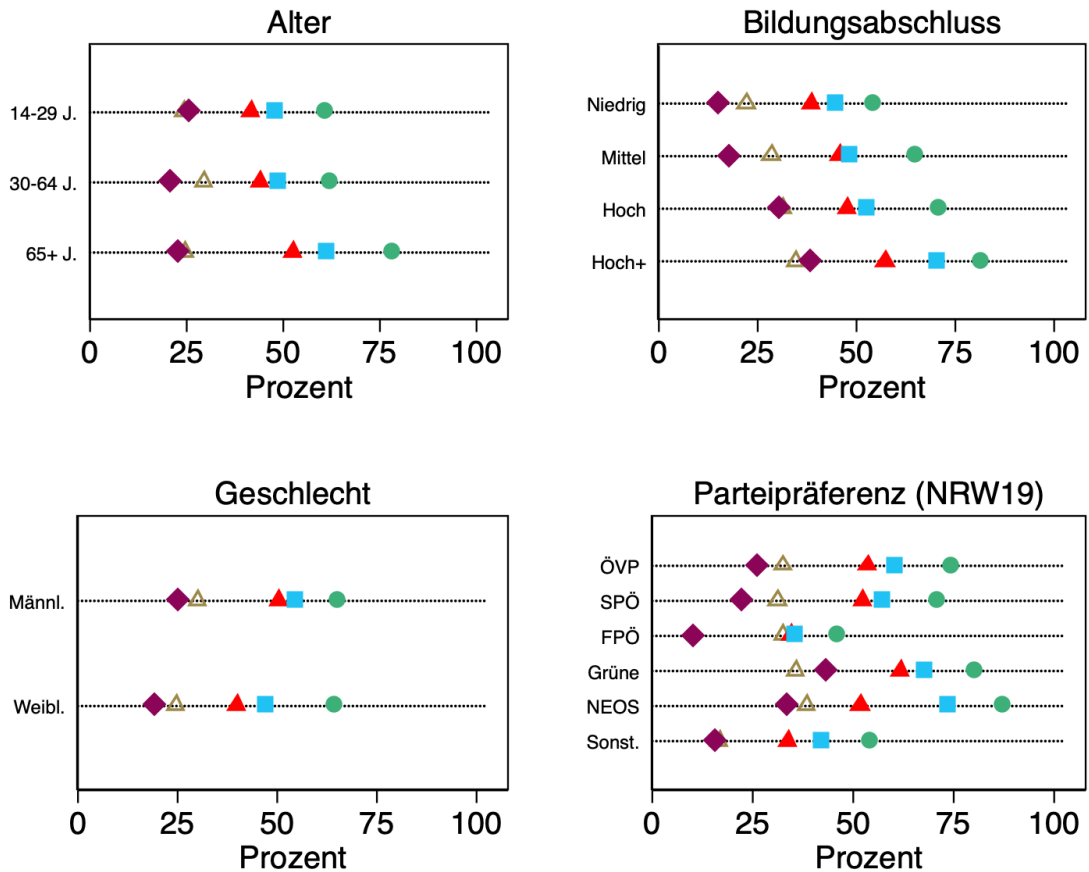


Abbildung 17: Einstellung zur Impfung im Zeitraum Mai 2020 bis März 2021 in Österreich

Quelle: Eberl, J., Patheymüller, J., Paul, K., Austrian Corona Panel Project (ACPP); Blog 104: Impfbereitschaft in Österreich stabil – Doch nicht jeder Impfstoff gleich beliebt (2021)

Abbildung 2 zeigt die Einstellung zur Covid-19 Impfung, einer möglichen Impfpflicht und den Kosten. Zu Beginn der Pandemie wurde mehr Vertrauen in die Impfstoffe gesteckt, aufgrund negativer medialer Berichterstattung schwand dieses gegen Ende 2020. Mit Start der Impfkampagne erlebte das Vertrauen wieder einen Aufschwung. Zum jetzigen Zeitpunkt würde sich ungefähr die Hälfte der Bevölkerung ehestmöglich impfen lassen. Eine Impfpflicht für alle wird eher kritisch angesehen – mehr als die Hälfte der Befragten hält das nicht für wünschenswert. Die Abkürzungen WN/KA bedeuten „weiß nicht/ keine Angabe“.(104)



**Anteil der Befragten:  
Eher schon/auf jeden Fall impfen lassen**

- BionTech/  
Pfizer
- ◆ AstraZeneca
- Moderna
- ▲ Johnson &  
Johnson
- ▲ Sputnik V

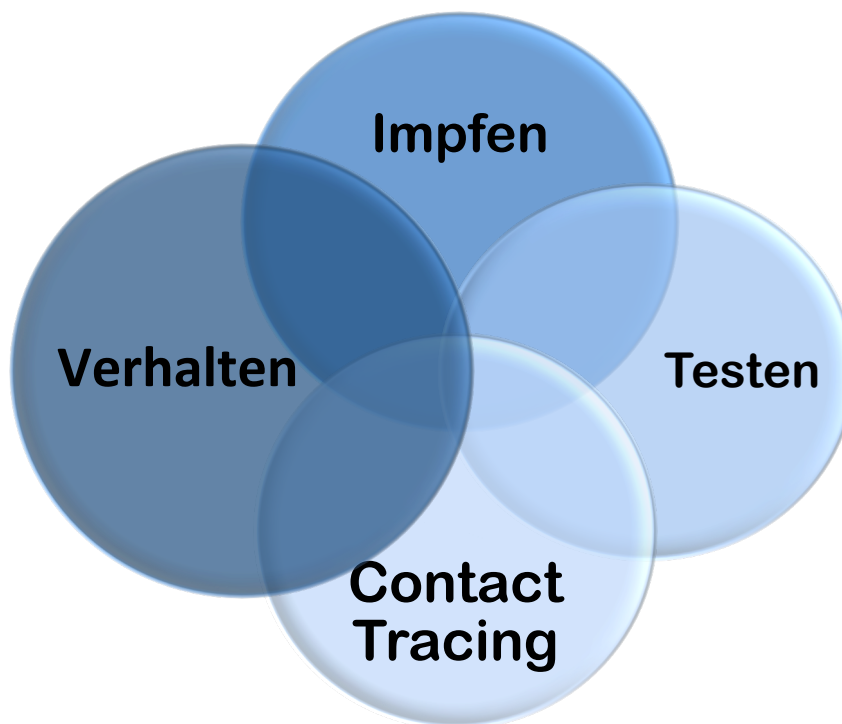
**Abbildung 18:** Impfbereitschaft in Österreich nach Alter, Geschlecht, Bildungsabschluss und Parteipräferenz

Quelle: Eberl, J., Patheymüller, J., Paul, K., Austrian Corona Panel Project (ACPP); Blog 104: Impfbereitschaft in Österreich stabil – Doch nicht jeder Impfstoff gleich beliebt (2021)

In Abbildung 18 werden persönliche Faktoren, die die Impfstoffwahl beeinflussen dargestellt. Dabei zeigt sich das übliche Muster der Impfstoffpräferenz ohne größere Abweichungen. Die Risikogruppe (65+) würde sich eher impfen lassen, genauso verhält es sich auch mit dem Grad des Bildungsabschlusses. Das Geschlecht der Befragten hatte geringe Auswirkungen, möglicherweise aufgrund der kursierenden Falschinformation, dass eine Covid-19 Impfung zu Unfruchtbarkeit führen würde. Die Parteipräferenz, hier dargestellt anhand des Wahlverhaltens der Nationalratswahl 2019, nimmt großen Einfluss auf die Impfbereitschaft. Wähler von Parteien, die sich häufiger negativ über Impfungen äußern, sowie von eher konservativ eingestellten Parteien würden sich eher nicht impfen lassen. (104)

## 10. Prognose: Was bringt die Zukunft?

Um abzuschätzen, mit welcher Impfquote Maßnahmen zur Eindämmung von Covid-19 zurückgestuft oder gänzlich verabschiedet werden können, lohnt sich ein Blick in andere Länder. Israel gilt dabei als erfolgreichstes Beispiel, Mitte April 2021 erreichte die Impfquote dort 60% und die täglich verzeichneten Neuinfektionen sanken von sehr hohen Werten kontinuierlich auf Werte unter 200. Um die Corona-Pandemie zu beenden, braucht es jedoch besonders bei zu Beginn niedriger Impfquote auch noch zusätzliche Maßnahmen, wie Maskenm Testungen, Contact Tracing und das allgemeine Verhalten der Menschen. Der nachfolgende Vergleich mit Israel soll als Veranschaulichung dienen. Die dort erreichte Impfquote von rund 60% wird für Österreich im Juli 2021 prognostiziert.



*Abbildung 19: Maßnahmen zur Eindämmung von SARS-CoV-2*

## 10.1. Verlauf der Impfungen und Neuinfektionen in Israel

### Daily new confirmed COVID-19 cases per million people

Shown is the rolling 7-day average. The number of confirmed cases is lower than the number of actual cases; the main reason for that is limited testing.



Source: Johns Hopkins University CSSE COVID-19 Data

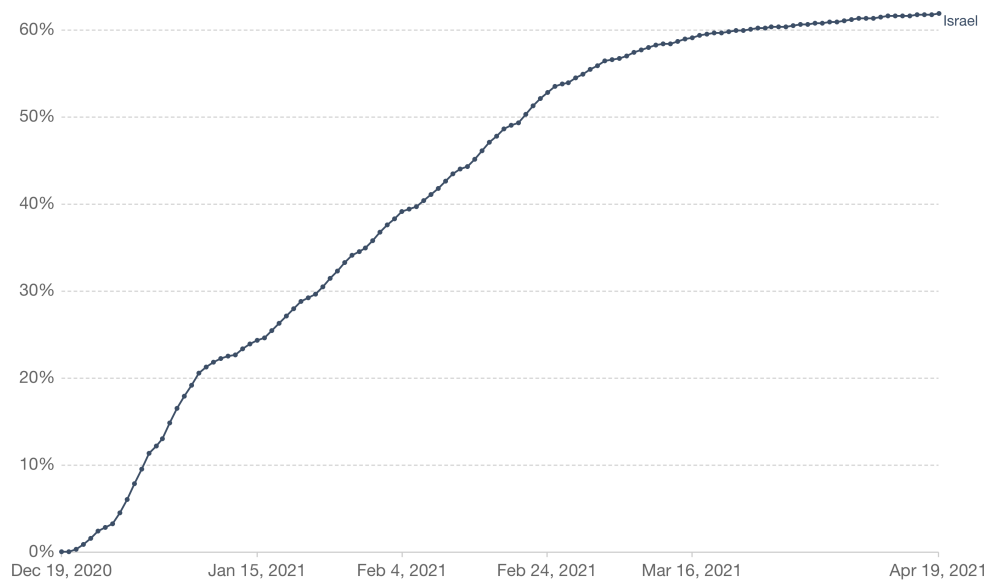
CC BY

**Abbildung 20:** Neuinfektionen mit SARS-CoV-2 in Israel pro 100000 Personen pro Tag

Quelle: ourworldindata.org , Johns Hopkins University

### Share of people who received at least one dose of COVID-19 vaccine

Share of the total population that received at least one vaccine dose. This may not equal the share that are fully vaccinated if the vaccine requires two doses.



Source: Official data collated by Our World in Data

CC BY

**Abbildung 21:** Anteil der Bevölkerung Israels, der zumindest die Erstimpfung gegen SARS-CoV-2 erhalten hat

Quelle: Quelle: ourworldindata.org , Johns Hopkins University

Das Beispiel Israels zeigt anschaulich, dass bereits eine Impfquote von über 50%, gepaart mit regelmäßigen Testungen und einem funktionierenden Contact-Tracing der infizierten Personen und deren Angehörigen einen großen Beitrag leistet, das Virus einzudämmen. Trotz schrittweisen Öffnungsschritten und Lockerung der Verhaltensregeln blieb die Zahl der Neuinfektionen konstant niedrig und sinkt immer weiter.

Die aktuell geltenden Regeln in Israel sind folgende (105):

<b>Gastronomie</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Innen: mit Grünem Pass, max. 100 Personen + max. 75% Auslastung</li> <li>• Außen: max. 100 Personen</li> </ul>
<b>Bildung</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Präsenzunterricht (außer "rote Gemeinden")</li> <li>• Universitäten: mit Grünem Pass, max. 300 Personen + max. 75% Auslastung</li> </ul>
<b>Kultur, Sport,...</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• mit Grünem Pass oder Schnelltest beim Eingang</li> <li>• fixe Sitzplätze: je nach Kapazität max. 1000-10000 Personen + max. 30-75% Auslastung</li> <li>• ohne fixe Sitzplätze: Innen max. 300 Personen + 50% Auslastung, draußen max. 750 Personen + 50% Auslastung</li> <li>• Fitnessstudios, Schwimmbäder: mit Grünem Pass oder Schnelltest</li> </ul>
<b>Reisen</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tourismusreisen nicht erlaubt</li> <li>• Nachweis von PCR-Test/Immunisierung</li> <li>• 14-tägige Quarantäne nach Einreise</li> </ul>

**Abbildung 22:** Maßnahmen in Israel, Stand April 2021

Ähnliches könnte in Österreich auch bald umgesetzt werden. Sinken die Neuinfektionen trotz Öffnungen weiterhin, kann schrittweise gelockert werden.

## **10.2. Impfungen in ärmeren Ländern: Die COVAX-Initiative**

COVAX ist die Abkürzung für „Covid-19 Vaccines Global Access“ und strebt eine weltweit möglichst gleiche Verteilung der verfügbaren Impfstoffdosen an. Sie soll sicherstellen, dass unabhängig von finanziellen Mitteln alle Länder über Zugang zu Covid-19 Impfstoffen verfügen. Geführt wird die Initiative von der WHO, CEPI, der Impfallianz Gavi und UNICEF. Sie soll Regierungen, Forscher, Pharmaunternehmen und Impfstoffhersteller zusammenbringen, um an einer Lösung für das finanzielle Problem, dem ärmere Länder in der Covid-19 Pandemie gegenüberstehen, zu arbeiten. Das Ziel ist, bis Ende 2021 zwei Milliarden Impfstoffdosen zu Verfügung zu stellen. Das ist nicht nur im Interesse von Entwicklungsländern, sondern auch von wohlhabenden Ländern: steigt die Virusausbreitung in fernen Teilen der Welt an, wird dies zu einem globalen Problem führen. (106)

## **10.3. Einsatz der Impfstoffe bei Schwangeren**

Der Einsatz von Covid-19 Impfstoffen an Schwangeren wurde, wie bei den allermeisten anderen Medikamenten und Impfstoffen, nicht in Phase 3 Studien überprüft. Deshalb gibt es auch keine Zulassung für diese Personengruppe, die Impfung wird jedoch empfohlen und „off-label“ verabreicht. In Tierstudien konnten keinerlei Auswirkungen auf die Schwangerschaft beobachtet werden. (107) In den Phase 3 Studien von BNT162b2 und mRNA1273 wurden auch Schwangere geimpft, zu diesem Zeitpunkt wussten jedoch weder die Frauen noch die Untersucher von der bestehenden Schwangerschaft. Alle Schwangerschaften verlaufen bisher unauffällig. (108) Um diese Informationen definitiv zu bestätigen, läuft seit Februar 2021 eine Phase 2/3 Studie mit BNT162b2 an Schwangeren. (109) Mittlerweile ist bekannt, dass eine COVID-19 Infektion sowohl für Mutter als auch Kind ein deutlich erhöhtes Risiko darstellt.

## **10.4. Heterologes Impfschema**

Bisher wird bei Zweitimpfung derselbe Impfstoff wie bei Erstimpfung verwendet (homolog). Bald könnte jedoch die Kombination von Impfstoffen verschiedener Hersteller angewandt werden, in Tierstudien wurde dies bereits erfolgreich erprobt. Es bildete sich bei Kombination verschiedener Impfstoffe eine robustere Immunantwort. Bis dies aber definitiv Anwendung findet, braucht es noch Studien am Menschen. (110)

## 11. Diskussion

Die Corona-Pandemie hat ab Ende 2019 in China und kurze Zeit später weltweit unser Leben auf den Kopf gestellt, eine Episode vergleichbar mit der Spanischen Grippe etwa 100 Jahre zuvor. Obwohl schon lange von Experten und Expertinnen vor einer neuen Pandemie gewarnt wurde, waren die meisten Länder und Menschen erstaunlich schlecht vorbereitet und überrascht über die Zerstörungskraft des Virus und der absoluten Notwendigkeit strikter Maßnahmen zur Eindämmung der Ausbreitung. In den letzten 1 ½ Jahren haben sich insbesondere in der Qualität und Schnelligkeit der Impfstoffherstellung die unglaublichen Möglichkeiten eines koordinierten und bestens finanzierten wissenschaftlichen Vorgehens gezeigt, die uns erstmal in der Geschichte die vorzeitige Beendigung einer Pandemie erlauben werden.

Bis Mai 2021 wurden weltweit mehr als 1 Milliarde Impfdosen gegen Covid-19 verabreicht, in Österreich hatten 2,3 Millionen Personen zumindest die Erstimpfung erhalten und etwa eine Million war vollständig immunisiert. Während in wohlhabenden Ländern durch die Impfung bereits Rückgänge im Infektionsgeschehen sichtbar sind, bilden sich in beispielsweise in Indien neue Hotspots, die schwer zu kontrollieren sind und Gefahr laufen, eine Mutation von SARS-CoV-2 hervorzubringen, gegen die zurzeit verfügbare Impfstoffe schlecht wirken. Hier gilt es in Zukunft, auch aus humanitären Gründen, weltweit die Impfkampagne schnell voranzubringen und global an der Impfstoffverteilung zu arbeiten.

Die derzeit zugelassenen Impfstoffe erwirken eine ähnlich starke Immunreaktion und einen wirksamen Schutz vor einer Infektion mit SARS-CoV-2, die Nebenwirkungen fallen bei Betrachtung des Nutzen-Risiko-Verhältnis gering aus. Sie wurden umfassend geprüft, an großen Studienpopulationen getestet und von qualifizierten Komitees zugelassen. Noch nie in der Geschichte der Menschheit wurden so viele Menschen gleichzeitig geimpft.

Trotz der Erfolge der Impfkampagnen, der umfangreichen Studiendaten und dem großen Aufwand, der zur Aufklärung von Impfungen, ihren Nebenwirkungen und ihrem Nutzen betrieben wird, ist jene Fraktion an Personen, die eine Impfung gegen SARS-CoV-2 ablehnen nach wie vor zu groß. Hier gilt es in Zukunft, verstärkt anzusetzen und objektive Überzeugungsarbeit bei Impfskeptikern zu leisten, wobei klar ist, dass strikte Impfgegner rationellen Argumenten in der Regel nicht zugänglich sind.

Ein Vergleich mit bisherigen Pandemien zeigt, dass SARS-CoV-2 der erste Erreger ist, gegen den strategisch in relativ kurzer Zeit durch Einsatz von Impfungen vorgegangen

werden kann. Durch die Pandemie rückten moderne Ansätze der Impfstoffentwicklung in den Vordergrund, die das Potenzial haben, in den nächsten Jahren auch bei anderen großen Problemen wie HIV oder Malaria große Fortschritte zu erreichen. Hier wurde ein Grundstein für die Zukunft gelegt, der sonst jahrzehntelange Forschung in Anspruch genommen hätte. SARS-CoV2 wird nicht verschwinden und endemisch werden. Laut aktuellen Umfragen und Daten aus anderen Ländern wird die bei uns erreichte Impfquote aber ausreichend sein, um der COVID-19 Pandemie die Stirn zu bieten und in absehbarer Zeiten wieder eine Annäherung an das Leben vor Corona ermöglichen wird – gemeinsam mit regelmäßigen Testungen und einem funktionierenden Contact Tracing.

Auf Basis der umfangreichen Literaturrecherche zum Thema „Covid-19 Impfung: Übersetzung des Standes der Wissenschaft in Laiensprache“ wurden factsheets erstellt. Diese sind nun im Anhang zu finden.

## 12. Literaturverzeichnis

1. Boylston A. The origins of vaccination: myths and reality. *J R Soc Med.* 2013;106(9):351-4.
2. Huth E. Quantitative evidence for judgments on the efficacy of inoculation for the prevention of smallpox: England and New England in the 1700s. *J R Soc Med.* 2006;99(5):262-6.
3. Gross CP, Sepkowitz KA. The myth of the medical breakthrough: smallpox, vaccination, and Jenner reconsidered. *Int J Infect Dis.* 1998;3(1):54-60.
4. Smith KA. Edward Jenner and the small pox vaccine. *Front Immunol.* 2011;2:21.
5. Pearce JM. Louis Pasteur and rabies: a brief note. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2002;73(1):82.
6. Wright AE, Semple D. Remarks on Vaccination against Typhoid Fever. *Br Med J.* 1897;1(1883):256-9.
7. Luca S, Mihaescu T. History of BCG Vaccine. *Maedica (Bucur).* 2013;8(1):53-8.
8. Plotkin SA. Vaccines: past, present and future. *Nat Med.* 2005;11(4 Suppl):S5-11.
9. McDonald SM, Nelson MI, Turner PE, Patton JT. Reassortment in segmented RNA viruses: mechanisms and outcomes. *Nat Rev Microbiol.* 2016;14(7):448-60.
10. Plotkin S. History of vaccination. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2014;111(34):12283-7.
11. Rauch S, Jasny E, Schmidt KE, Petsch B. New Vaccine Technologies to Combat Outbreak Situations. *Front Immunol.* 2018;9:1963.
12. Wendt C, Hof H, Schlüter D, Dörries R. Lebendimpfstoffe; Duale Reihe medizinische Mikrobiologie: Thieme; 2019.
13. Duclos P, Ward BJ. Measles vaccines: a review of adverse events. *Drug Saf.* 1998;19(6):435-54.
14. Minor PD. Live attenuated vaccines: Historical successes and current challenges. *Virology.* 2015;479-480:379-92.
15. Jeyanathan M, Afkhami S, Smaill F, Miller MS, Lichty BD, Xing Z. Immunological considerations for COVID-19 vaccine strategies. *Nat Rev Immunol.* 2020;20(10):615-32.
16. Wendt C, Hof H, Schlüter D, Dörries R. Totimpfstoffe: Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie: Thieme; 2019.
17. Zhang Y, Zeng G, Pan H, Li C, Hu Y, Chu K, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18-59 years: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(2):181-92.
18. Xia S, Zhang Y, Wang Y, Wang H, Yang Y, Gao GF, et al. Safety and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine, BBIBP-CorV: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 trial. *Lancet Infect Dis.* 2021;21(1):39-51.
19. Keech C, Albert G, Cho I, Robertson A, Reed P, Neal S, et al. Phase 1-2 Trial of a SARS-CoV-2 Recombinant Spike Protein Nanoparticle Vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383(24):2320-32.
20. Tetanus vaccines: WHO position paper – February 2017. *Wkly Epidemiol Rec.* 2017;92(6):53-76.
21. Draper SJ, Heeney JL. Viruses as vaccine vectors for infectious diseases and cancer. *Nat Rev Microbiol.* 2010;8(1):62-73.
22. Rghei AD, van Lieshout LP, Santry LA, Guilleman MM, Thomas SP, Susta L, et al. AAV Vected Immunoprophylaxis for Filovirus Infections. *Trop Med Infect Dis.* 2020;5(4).

23. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111.
24. Logunov DY, Dolzhikova IV, Shcheblyakov DV, Tukhvatulin AI, Zubkova OV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and efficacy of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine: an interim analysis of a randomised controlled phase 3 trial in Russia. *Lancet*. 2021;397(10275):671-81.
25. Wolff JA, Malone RW, Williams P, Chong W, Acsadi G, Jani A, et al. Direct gene transfer into mouse muscle in vivo. *Science*. 1990;247(4949 Pt 1):1465-8.
26. Wang F, Kream RM, Stefano GB. An Evidence Based Perspective on mRNA-SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Med Sci Monit*. 2020;26:e924700.
27. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines - a new era in vaccinology. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(4):261-79.
28. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-15.
29. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-16.
30. Bruder D, Dörries R, Hof H, Schlüter D. Die erworbene Immunabwehr: Duale Reihe Medizinische Mikrobiologie: Thieme; 2019.
31. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Effect of hepatitis B immunisation in newborn infants of mothers positive for hepatitis B surface antigen: systematic review and meta-analysis. *Bmj*. 2006;332(7537):328-36.
32. Liu X, Liu C, Liu G, Luo W, Xia N. COVID-19: Progress in diagnostics, therapy and vaccination. *Theranostics*. 2020;10(17):7821-35.
33. COVID-19 Long-Acting AntiBody (LAAB) combination AZD7442 rapidly advances into Phase III clinical trials [press release]. AstraZeneca, 09.10.2020 2020.
34. Rappuoli R, Hanon E. Sustainable vaccine development: a vaccine manufacturer's perspective. *Curr Opin Immunol*. 2018;53:111-8.
35. Cunningham AL, Garçon N, Leo O, Friedland LR, Strugnell R, Laupèze B, et al. Vaccine development: From concept to early clinical testing. *Vaccine*. 2016;34(52):6655-64.
36. Harrison AG, Lin T, Wang P. Mechanisms of SARS-CoV-2 Transmission and Pathogenesis. *Trends Immunol*. 2020;41(12):1100-15.
37. Laupèze B, Hervé C, Di Pasquale A, Tavares Da Silva F. Adjuvant Systems for vaccines: 13 years of post-licensure experience in diverse populations have progressed the way adjuvanted vaccine safety is investigated and understood. *Vaccine*. 2019;37(38):5670-80.
38. Kowalski PS, Rudra A, Miao L, Anderson DG. Delivering the Messenger: Advances in Technologies for Therapeutic mRNA Delivery. *Mol Ther*. 2019;27(4):710-28.
39. Taka E, Yilmaz SZ, Golcuk M, Kilinc C, Aktas U, Yildiz A, et al. Critical Interactions Between the SARS-CoV-2 Spike Glycoprotein and the Human ACE2 Receptor. *bioRxiv*. 2021:2020.09.21.305490.
40. Dagotto G, Yu J, Barouch DH. Approaches and Challenges in SARS-CoV-2 Vaccine Development. *Cell Host Microbe*. 2020;28(3):364-70.

41. Corbett KS, Flynn B, Foulds KE, Francica JR, Boyoglu-Barnum S, Werner AP, et al. Evaluation of the mRNA-1273 Vaccine against SARS-CoV-2 in Nonhuman Primates. *N Engl J Med.* 2020;383(16):1544-55.
42. Draft landscape and tracker of Covid-19 candidate vaccines: World Health Organization; 2021 [updated 05.03.2021. Available from: <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines>.
43. Deb B, Shah H, Goel S. Current global vaccine and drug efforts against COVID-19: Pros and cons of bypassing animal trials. *J Biosci.* 2020;45(1).
44. Singh K, Mehta S. The clinical development process for a novel preventive vaccine: An overview. *J Postgrad Med.* 2016;62(1):4-11.
45. Bighelli I, Barbui C. What is the European Medicines Agency? *Epidemiol Psychiatr Sci.* 2012;21(3):245-7.
46. EMA starts first rolling review of a COVID-19 vaccine in the EU: European Medicines Agency; 2020 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-starts-first-rolling-review-covid-19-vaccine-eu>.
47. COVID-19 vaccines: under evaluation: European Medicines Agency; 2021 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/overview/public-health-threats/coronavirus-disease-covid-19/treatments-vaccines/vaccines-covid-19/covid-19-vaccines-under-evaluation# covid-19-vaccines-under-rolling-review-section>.
48. Benka B, Druml C, Fischer K, Holzmann H, Karnthaler U, Klein J-P, et al. COVID-19-Impfungen: Priorisierung des Nationalen Impfgremiums. In: Bundesministerium für Soziales G, Pflege und Konsumentenschutz, editor. Vienna: Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz; 2021.
49. Bundesministerium für Soziales G, Pflege und Konsumentenschutz (BMSGPK). COVID-19-Impfung: Impfstrategie für Österreich – Umsetzung und Durchführung. In: BMSGPK, editor. Vienna 2021.
50. Die ersten Menschen in Österreich erhielten Covid-Vakzine Erste Impfungen gegen das Coronavirus in Österreich wurden an der MedUni Wien verabreicht.: Medizinische Universität Wien; [updated 27.12.2020. Available from: <https://www.meduniwien.ac.at/web/ueber-uns/news/detailseite/2020/news-im-dezember-2020/die-ersten-menschen-in-oesterreich-erhielten-covid-vakzine/>.
51. Eurostat. Größe und Bevölkerung: Europäische Union; 2021 [Available from: [https://europa.eu/european-union/about-eu/figures/living\\_de](https://europa.eu/european-union/about-eu/figures/living_de).
52. Coronakrise-Impfstoffstrategie: Europäische Kommission; 2020 [Available from: [https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/public-health/coronavirus-vaccines-strategy\\_de](https://ec.europa.eu/info/live-work-travel-eu/coronavirus-response/public-health/coronavirus-vaccines-strategy_de).
53. Krammer F. SARS-CoV-2 vaccines in development. *Nature.* 2020;586(7830):516-27.
54. Lamb YN. BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine: First Approval. *Drugs.* 2021:1-7.
55. Comirnaty  
Covid-19 mRNA-vaccine (nucleoside-modified): European Medicines Agency; 2020 [updated 23.02.2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty#product-information-section>.
56. Walsh EE, Frenck RW, Jr., Falsey AR, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, et al. Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates. *N Engl J Med.* 2020;383(25):2439-50.

57. C LAV, Centanni S, Gerli AG. Why two doses of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine? A different strategy to speed up the vaccination process: single-dose of the BNT162b2 mRNA Covid-19 and other vaccines. *Panminerva Med.* 2021.
58. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, et al. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med.* 2021.
59. Abu Jabal K, Ben-Amram H, Beiruti K, Batheesh Y, Sussan C, Zarka S, et al. Impact of age, ethnicity, sex and prior infection status on immunogenicity following a single dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine: real-world evidence from healthcare workers, Israel, December 2020 to January 2021. *Euro Surveill.* 2021;26(6).
60. COVID-19 Breakthrough Case Investigations and Reporting: CDC National Center for Immunization and Respiratory Diseases; 2021 [Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/covid-19/health-departments/breakthrough-cases.html>].
61. Pfizer and BioNTech Submit Request to Expand Conditional Marketing Authorization of COMIRNATY® in the EU to Adolescents [press release]. New York, Mainz Pfizer Inc., BioNTech SE, 30.04.2021 2021.
62. Moderna's Pipeline: Moderna, Inc.; 2021 [Available from: <https://www.modernatx.com/pipeline>].
63. Covid-19 Vaccine Moderna: European Medicines Agency; 2021 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-moderna>].
64. Jackson LA, Anderson EJ, Roupheal NG, Roberts PC, Makhene M, Coler RN, et al. An mRNA Vaccine against SARS-CoV-2 - Preliminary Report. *N Engl J Med.* 2020;383(20):1920-31.
65. Chu L, McPhee R, Huang W, Bennett H, Pajon R, Nestorova B, et al. A preliminary report of a randomized controlled phase 2 trial of the safety and immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *Vaccine.* 2021.
66. Widge AT, Roupheal NG, Jackson LA, Anderson EJ, Roberts PC, Makhene M, et al. Durability of responses after SARS-CoV-2 mRNA-1273 vaccination. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(1):80-2.
67. Garcia-Beltran WF, Lam EC, Denis KS, Nitido AD, Garcia ZH, Hauser BM, et al. Circulating SARS-CoV-2 variants escape neutralization by vaccine-induced humoral immunity. *medRxiv.* 2021.
68. Tanne JH. Covid-19: Moderna plans booster doses to counter variants. *bmj.* 2021;372(232):n232.
69. Moderna Announces First Participants Dosed in Study Evaluating COVID-19 Booster Vaccine Candidates: Moderna, Inc.; 2021 [Available from: <https://investors.modernatx.com/node/11291/pdf>].
70. Moderna Announces First Participants Dosed in Phase 2/3 Study of COVID-19 Vaccine Candidate in Pediatric Population: Moderna, Inc; 2021 [updated 16.03.2021. Available from: <https://investors.modernatx.com/node/11351/pdf>].
71. First Participants Dosed in Phase 1 Study Evaluating mRNA-1283, Moderna's Next Generation COVID-19 Vaccine: Moderna, Inc; 2021 [updated 15.03.2021. Available from: <https://investors.modernatx.com/node/11341/pdf>].
72. Krammer F, Srivastava K, Alshammary H, Amoako AA, Awawda MH, Beach KF, et al. Antibody Responses in Seropositive Persons after a Single Dose of SARS-CoV-2 mRNA Vaccine. *New England Journal of Medicine.* 2021;384(14):1372-4.
73. Medicines: AstraZeneca plc; 2021 [Available from: <https://www.astrazeneca.com/our-therapy-areas/medicines.html>].

74. Alharbi NK, Qasim I, Almasoud A, Aljami HA, Alenazi MW, Alhafufi A, et al. Humoral Immunogenicity and Efficacy of a Single Dose of ChAdOx1 MERS Vaccine Candidate in Dromedary Camels. *Sci Rep.* 2019;9(1):16292.
75. EMA recommends COVID-19 Vaccine AstraZeneca for authorisation in the EU: European Medicines Agency; 2021 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-covid-19-vaccine-astrazeneca-authorisation-eu>].
76. Folegatti PM, Ewer KJ, Aley PK, Angus B, Becker S, Belij-Rammerstorfer S, et al. Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial. *Lancet.* 2020;396(10249):467-78.
77. Voysey M, Costa Clemens SA, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, et al. Single-dose administration and the influence of the timing of the booster dose on immunogenicity and efficacy of ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) vaccine: a pooled analysis of four randomised trials. *Lancet.* 2021;397(10277):881-91.
78. Eleftheria V, Colin RS, Chris R, Ting S, Steven K. Effectiveness of First Dose of COVID-19 Vaccines Against Hospital Admissions in Scotland: National Prospective Cohort Study of 5.4 Million People.
79. van Doremalen N, Purushotham J, Schulz J, Holbrook M, Bushmaker T, Carmody A, et al. Intranasal ChAdOx1 nCoV-19/AZD1222 vaccination reduces shedding of SARS-CoV-2 D614G in rhesus macaques. *bioRxiv.* 2021.
80. Update on the safety of COVID-19 Vaccine AstraZeneca: AstraZeneca pnc; 2021 [cited 2021 15.03.]. Available from: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2021/update-on-the-safety-of-covid-19-vaccine-astrazeneca.html>.
81. Das Paul-Ehr-lich-In-sti-tut in-for-miert – Vor-über-ge-hen-de Aus-set-zung der Imp-fung mit dem CO-VID-19-Impf-stoff Astra-Zene-ca: Paul Ehrlich Institut; 2021 [updated 16.03.2021. Available from: <https://www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2021/210315-voruebergehende-aussetzung-impfung-covid-19-impfstoff-astrazeneca.html;jsessionid=425A8F52EF99EFA2E7D8462E806E71D5.intranet211?nn=170852>].
82. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: PRAC investigating cases of thromboembolic events - vaccine's benefits currently still outweigh risks - Update European Medicines Agency; 2021 [Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/news/covid-19-vaccine-astrazeneca-prac-investigating-cases-thromboembolic-events-vaccines-benefits>].
83. Greinacher A, Thiele T, Warkentin TE, Weisser K, Kyrle PA, Eichinger S. Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *N Engl J Med.* 2021.
84. Oxford coronavirus vaccine children's study - FAQs: University of Oxford; 2021 [Available from: <https://www.research.ox.ac.uk/Article/2021-02-15-oxford-coronavirus-vaccine-childrens-study-faqs>].
85. Madhi SA, Baillie V, Cutland CL, Voysey M, Koen AL, Fairlie L, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) Covid-19 vaccine against the B.1.351 variant in South Africa. *medRxiv.* 2021:2021.02.10.21251247.
86. Comparing COVID-19 Vaccine Schedule Combinations – Com-COV: University of Oxford 2021 [Available from: <https://comcovstudy.org.uk/about>].
87. From Lab to Vaccine Vial: The Historic Manufacturing Journey of Johnson & Johnson's Janssen COVID-19 Vaccine: Johnson & Johnson; 2021 [Available from: <https://www.jnj.com/innovation/making-johnson-johnson-janssen-covid-19-vaccine>].

88. COVID-19 Vaccine Janssen: European Medicines Agency; 2021 [updated 18.03.2021. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/covid-19-vaccine-janssen>.
89. Sadoff J, Le Gars M, Shukarev G, Heerwegh D, Truyers C, de Groot AM, et al. Interim Results of a Phase 1-2a Trial of Ad26.COV2.S Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021.
90. Van Hoof J, Schuitemaker H, Douoguih M, Poland G. Emergency Use Authorization (EUA) Application for Ad26.COV2.S. In: Committee VaRBPA, editor.: Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson; 2021.
91. Hoerr I, Obst R, Rammensee HG, Jung G. In vivo application of RNA leads to induction of specific cytotoxic T lymphocytes and antibodies. *Eur J Immunol*. 2000;30(1):1-7.
92. Höltschi R, Rasch M. Ingmar Hoerr entdeckte die mRNA-Impfung, überlebte eine Hirnblutung und überzeugte Tesla zur Zusammenarbeit. Er sagt: «Die Kreissparkasse hat uns vor der Insolvenz gerettet». *Neue Züricher Zeitung*. 2021.
93. Kreamsner P, Mann P, Bosch J, Fendel R, Gabor JJ, Kreidenweiss A, et al. Phase 1 Assessment of the Safety and Immunogenicity of an mRNA- Lipid Nanoparticle Vaccine Candidate Against SARS-CoV-2 in Human Volunteers. *medRxiv*. 2020:2020.11.09.20228551.
94. CLINICAL TRIAL PROTOCOL  
COVID-19:  
A Phase 2b/3, Randomized, Observer-Blinded, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Study Evaluating the Efficacy and Safety of Investigational SARS-CoV-2 mRNA Vaccine CVnCoV in Adults 18 Years of Age and Older: CureVac AG; 2020 [Available from: [https://www.curevac.com/wp-content/uploads/2020/12/20201214-CureVac-HERALD-Clinical-Trial-Protocol-of-Phase-2b\\_3\\_CVnCoV.pdf](https://www.curevac.com/wp-content/uploads/2020/12/20201214-CureVac-HERALD-Clinical-Trial-Protocol-of-Phase-2b_3_CVnCoV.pdf).
95. GSK und CureVac entwickeln mRNA-Impfstoff der nächsten Generation gegen COVID-19 - gemeinsame Pressemitteilung  
: GSK  
CureVac AG; 2021 [Available from: <https://www.curevac.com/2021/02/03/gsk-und-curevac-entwickeln-mrna-impfstoff-der-naechsten-generation-gegen-covid-19/>.
96. Novavax Confirms High Levels of Efficacy Against Original and Variant COVID-19 Strains in United Kingdom and South Africa Trials [press release]. Novavax, Inc., 11.03.2021 2021.
97. Previous Vaccines: The Gamaleya National Center; 2021 [Available from: <https://sputnikvaccine.com/about-us/previous-vaccines/>.
98. Logunov DY, Dolzhikova IV, Zubkova OV, Tukhvatulin AI, Shcheblyakov DV, Dzharullaeva AS, et al. Safety and immunogenicity of an rAd26 and rAd5 vector-based heterologous prime-boost COVID-19 vaccine in two formulations: two open, non-randomised phase 1/2 studies from Russia. *The Lancet*. 2020;396(10255):887-97.
99. Ten threats to global health in 2019: World Health Organization; 2019 [Available from: <https://www.who.int/news-room/spotlight/ten-threats-to-global-health-in-2019>.
100. Meyer C, Reiter S. Impfgegner und Impfskeptiker: Geschichte, Hintergründe, Thesen, Umgang. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 2004;12/2004(47):1182-8.
101. Basch CH, Zybert P, Reeves R, Basch CE. What do popular YouTube(TM) videos say about vaccines? *Child Care Health Dev*. 2017;43(4):499-503.








102. Blankenship EB, Goff ME, Yin J, Tse ZTH, Fu KW, Liang H, et al. Sentiment, Contents, and Retweets: A Study of Two Vaccine-Related Twitter Datasets. *Perm J*. 2018;22:17-138.
103. Suarez-Lledo V, Alvarez-Galvez J. Prevalence of Health Misinformation on Social Media: Systematic Review. *J Med Internet Res*. 2021;23(1):e17187.
104. Kittel B, Kritzinger SB, H., Prainsack B, Eberl J, Kalleitner F, Lebernegg N, et al.: Austrian Corona Panel Project. 2021. Available from: <https://viecer.univie.ac.at/corona-blog/corona-blog-beitraege/blog104/>.
105. Coronavirus: Situation in Israel – Lockerungen bei Einreise  
Aktueller Überblick und Info-Updates: WKO  
AußenwirtschaftsCenter Tel Aviv; 2021 [updated 16.04.2021. Available from: <https://www.wko.at/service/aussenwirtschaft/coronavirus-infos-israel.html>.
106. Berkley S. COVAX explained: Gavi, The Vaccine Alliance; 2020 [Available from: <https://www.gavi.org/vaccineswork/covax-explained>.
107. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting December 17, 2020. Food and Drug Administration; 2020.
108. Rasmussen SA, Kelley CF, Horton JP, Jamieson DJ. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Vaccines and Pregnancy: What Obstetricians Need to Know. *Obstet Gynecol*. 2021;137(3):408-14.
109. PFIZER AND BIONTECH COMMENCE GLOBAL CLINICAL TRIAL TO EVALUATE COVID-19 VACCINE IN PREGNANT WOMEN [press release]. New York, USA  
Mainz, Germany: Pfizer Inc.  
BioNTech SE, 17.02.2021 2021.
110. Spencer AJ, McKay PF, Belij-Rammerstorfer S, Ulaszewska M, Bissett CD, Hu K, et al. Heterologous vaccination regimens with self-amplifying RNA and Adenoviral COVID vaccines induce robust immune responses in mice. *bioRxiv*. 2021:2021.01.28.428665.

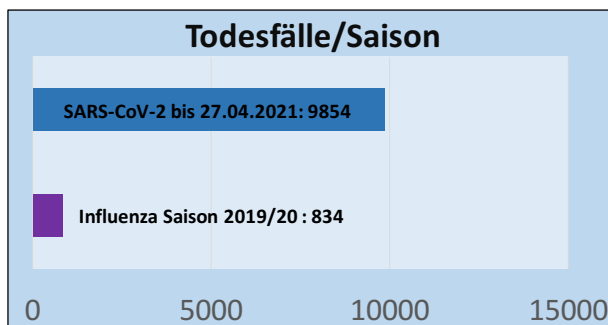
# 13. Anhang

## 13.1. Factsheet „SARS-CoV-2 vs. Influenza“



Seit Anfang des Jahres 2020 begleitet uns nun in Österreich schon das neuartige Coronavirus SARS-Covid-19 und beeinflusst nahezu jeden Bereich unseres täglichen Lebens. Schwere Infektionskrankheiten in unseren Breiten sind selten geworden bzw. gut therapierbar. Um die Gefährlichkeit von Covid-19 zu veranschaulichen und um die **Notwendigkeit von Eindämmungsmaßnahmen** und **rascher Durchimpfung** zu unterstreichen ist ein Vergleich mit der bei uns bekannten Influenza (echte Grippe) sinnvoll. Alle folgenden Werte sind Durchschnittswerte.

FACTS:	SARS-CoV-2	Influenza
<b>Impfung</b>	Breite Bevölkerung erst ab April 2021 <sup>1</sup> ❌	verfügbar ✅
<b>Infektiösität (R-wert)</b>	 2	 3
<b>Inkubationszeit</b> 	 Tage <sup>4</sup>	 bis  Tage <sup>3</sup>
<b>Therapie</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Intensivmedizin</li> <li>• Beatmung</li> <li>• Cortison</li> </ul> Keine kausale Therapie <sup>5</sup> ❌	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Unterstützende Therapie</li> <li>• Antivirale Therapie vorhanden<sup>6</sup> ✅</li> </ul>
<b>Mortalität (Sterblichkeit)</b>	<b>1,7 %</b> <sup>7</sup>	<b>0,1 %</b> <sup>8</sup>



**Grafik:** In der Saison 2019/2020 verstarben in Österreich insgesamt **834** Personen<sup>9</sup> an Influenza. Dem gegenüber stehen mit Stichtag 29.01.2021 **9854** Personen<sup>10</sup> die SARS-Covid-19 das Leben kostete.

Quellen: BMSGPK, Alimohamadi et al. (2020), Coburn et al. (2009), RKI, Peteranderl et al. (2016), CDC, AGES, BMI

erstellt von Marco Brabant am 28.12.2020  
Zahlen aktualisiert am 27.04.2021

Abbildung 23: Factsheet "SARS-CoV-2 vs. Influenza"

## 13.2. Factsheet „SARS-CoV-2 vs. Ebola“



Ebola ist bekannt seit 1976, es trat damals zum allerersten Mal in Zaire auf, dem heutigen Kongo. Seitdem wurden einige Ausbrüche in Afrika dokumentiert, traurige Berühmtheit erlangte das Virus allerdings erst in den Jahren 2014-2016, als die Ebola-Epidemie in Westafrika Fahrt aufnahm. Seit 2018 werden ebenfalls wieder vermehrt Fälle verzeichnet. Covid-19 und Ebola unterscheiden sich in vielen Punkten, auf die wichtigsten wird hier eingegangen.

FACTS:	SARS-CoV-2	EBOLA
► <b>URSPRUNG</b>	China, 2019	Kongo, 1976 <sup>1</sup>
<b>AUFTRETEN</b> 	Ab 2020 weltweit 	Fast ausschließlich begrenzt auf Westafrika: Kongo, Senegal, Nigeria, Guinea, Sierra Leone Außerhalb Afrika: nur vereinzelt <sup>1</sup> 
<b>ÜBERTRAGUNG</b> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tröpfcheninfektion</li> <li>• Niesen, Husten, Sprechen</li> <li>• Aerosole</li> </ul> <b>Übertragung: leicht!</b> <sup>2</sup> 	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verzehr von Buschfleisch </li> <li>• Kontaktinfektion </li> <li>• Körperflüssigkeiten</li> <li>• Kontaminierte Gegenstände</li> </ul> <b>Übertragung: erschwert!</b> <sup>1</sup>
<b>INFEKTIONEN</b>	146.000.000 <sup>3</sup> AUT: ∅ 47 Jahre = <b>3600</b> ✖	40.000 <sup>1</sup> ∅ 28 Jahre <sup>10</sup>
<b>TOTE</b>	3.200.000 <sup>3</sup> AUT: ∅ 80 Jahre <sup>9</sup> = <b>200</b> ✖	16.000 <sup>1</sup> ∅ 32 Jahre <sup>10</sup>
<b>KRANKHEIT</b> 	<b>Leichte Verläufe:</b> Fieber, Husten, oft keine Symptome <b>Schwere Verläufe:</b> Luftnot, Kurzatmigkeit, bis zur Beatmung <sup>4</sup> <b>Letalität: 1,7%</b> <sup>5</sup>	<b>1) Fieber, Schwäche, Schmerz</b> <b>2) + Durchfall, Erbrechen, Flüssigkeitsverlust</b> <b>3) + Blutungen, Schock, Multiorganversagen</b> <b>Letalität: ca. 50%</b> <sup>1</sup>

### ► **Ausblick: Welche Entwicklung ist zu erwarten?**

Beide Erkrankungen sind aktuell Brennpunkte der Forschung. Die EU-Zulassung für einen Covid-Impfstoff erfolgte am 27. Dezember 2020, eine Durchimpfung der breiten Bevölkerung startet voraussichtlich ab April 2021. <sup>6</sup>

#### Ärzte ohne Grenzen über Ebola:

„Das Ausmaß der Epidemie von 2014 und 2015 in Westafrika, deren Auswirkungen und die damit zusammenhängende große Medienaufmerksamkeit haben zu zahlreichen Fortschritten bei der medizinischen Forschung und Behandlung geführt.“

Schwierigkeiten vor Ort: Krankheit noch teilweise unbekannt und schwer nachweisbar, nicht vorhandene Behandlungsmöglichkeiten, Panik in der Bevölkerung, Skepsis, Ähnlichkeit zu Malaria. <sup>7</sup>

**Ebola-Impfstoff seit 2018 vorhanden, Durchimpfung gestaltet sich jedoch zäh. Finanzielle Mittel: dürrig** <sup>8</sup>

Quellen: World Health Organization (WHO), Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz, Ärzte ohne Grenzen, AGES, Pharmazeutische Zeitung, Li et al. (2015)

erstellt von Marco Brabant am 02.01.2021  
Zahlen aktualisiert am 26.04.2021

Abbildung 24: Factsheet "SARS-CoV-2 vs. Ebola"

# 13.3. Factsheet „SARS-CoV-2 und die bösen Aerosole“



## Doch was ist das eigentlich? 🔍

**Aerosol** = Gemisch aus Luft mit darin verteilten festen oder flüssigen Partikeln

- Ein Aerosol ist immer dynamisch: Es ist ständig in Bewegung und kann sich verändern
- Größe: 0,001 bis mehrere 100 Mikrometer (µm)
- Zum Vergleich: Ein menschliches Haar hat eine Dicke von 80 µm
- Verteilen sich relativ schnell mit der Luftströmung
- Große Aerosolpartikel sinken ab, kleine können hingegen sehr lang in der Luft bleiben



Jeder Mensch stößt beim Atmen, Niesen, Husten und Sprechen flüssige Aerosolpartikel aus. Wie viele Aerosole dabei entstehen hängt vor allem von der Tätigkeit ab:

Atmen	Sprechen	Singen	Husten, Niesen

Wenn diese Person mit SARS-CoV-2 infiziert ist, können die Aerosolpartikel Viren enthalten, die so in die Luft gelangen und andere Personen infizieren. SARS-CoV-2 Partikel halten sich **¼ bis 3 Stunden** in Aerosolen, unter Umständen länger. Der Brennpunkt sind **Innenräume**: Hier ist das Risiko viel höher, sich anzustecken.

## Infektionsrisiko minimieren: Wie? 🔍 Das sind die Top-4:

<b>ABSTAND</b> 	Halten Sie mindestens 2m Abstand zu anderen Personen. Wenn der Kontakt länger dauert oder in Innenräumen stattfindet: Abstand vergrößern, weitere Maßnahmen
<b>MASKEN</b> 	Nase und Mund bedecken, gut abdichten Nicht zum Sprechen, Niesen, etc. abnehmen Gesichtsvisiere und Stofftücher sind keine Masken! Einweg-Mund-Nasen-Schutz nur 1 mal verwenden FFP2-Masken bieten am meisten Schutz
<b>INNENRÄUME</b> 	Vermeiden! Falls nicht anders möglich: Kurze Dauer, Abstand halten, Maske
<b>LÜFTEN</b> 	Regelmäßiges Durchlüften von geschlossenen Räumen vermindert das Risiko

Quelle: Positionspapier der Gesellschaft für Aerosolforschung zum Verständnis der Rolle von Aerosolpartikeln beim SARS-CoV-2 Infektionsgeschehen, 7. Dezember 2020

Erstellt von Marco Brabant am 05.01.2021

Abbildung 25: Factsheet „ SARS-CoV-2 und die bösen Aerosole“

## 13.4.Factsheet „Moderna-Impfstoff: Die Zulassungsstudie“



### ► ECKDATEN:

- **Impfstoff-Bezeichnung:** mRNA-1273
- **Studie:** randomisiert, einfach-blind, Placebo-kontrolliert



= die Teilnehmer wurden zufällig der Placebo-Gruppe oder der Impfstoff-Gruppe zugeordnet

= die Teilnehmer wussten, ob sie Impfstoff oder Placebo erhielten, die Untersucher nicht

Kochsalzlösung wurde als Placebo verwendet

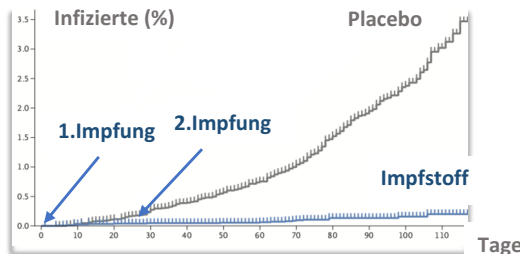
Studien werden so durchgeführt, um sicherzustellen, dass die Ergebnisse nicht verzerrt werden und repräsentativ sind.

- **Teilnehmer:** 28.000 (jeweils 14.000 erhielten Impfstoff/Placebo) >18 Jahre alt mit hohem Risiko für SARS-CoV-2 Infektion



- **Verabreichung:** intramuskulär in die Schulter, 100 µg Impfstoff gelöst in 0,5 ml, 2. Dosis nach 28 Tagen

### WIRKSAMKEIT



**Grafik:** In beiden Gruppen wurde ermittelt, wie viele Personen an SARS-CoV-2 erkrankten. In der Placebogruppe waren dies insgesamt **269**, in der Impfstoffgruppe nur **19** Personen. Anhand dieser beiden Zahlen kann man die Wirksamkeit errechnen:

**94,1%**

### SICHERHEIT

**Lokale leichte Nebenwirkungen sind häufig:**

Schmerzen an der Einstichstelle, Rötung und Schwellung, Schwellung der Lymphknoten.



**Ebenso können systemisch Nebenwirkungen auftreten:**

Fieber, Kopfschmerzen, Muskel- und Gelenkschmerzen und Müdigkeit betreffen rund 50% der Geimpften für kurze Zeit.

Quelle: Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine [published online ahead of print, 2020 Dec 30]. *N Engl J Med.* 2020;NEJMoa2035389. doi:10.1056/NEJMoa2035389

Erstellt von Marco Brabant am 02.02.2021

Abbildung 26: Factsheet "Moderna-Impfstoff: Die Zulassungsstudie"

# 13.5. Factsheet „5 Fragen zur mRNA-Impfung“

Ersteller: Gabriel Martha

## 5 Fragen zur mRNA - Impfung

Die neueste Methode der vielen Impfstoffe gegen Covid-19



**i** mRNA (Messenger-RNA oder Boten-RNA): ist eine aus der Erbinformation übersetzte Bauanleitung für Stoffe in der menschlichen Zelle (nicht zu verwechseln mit der Erbinformation, der DNA, im Zellkern).  
**RNA:** Die Erbinformation der Coronaviren liegt in Form von RNA = RiboNukleinSäure vor und wird von infizierten Zellen als zu bearbeitende Bauanleitung (vgl. mRNA) verstanden.

## II.

mRNA-Impfung	Covid-19
Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen (ca. 40%) Muskelschmerzen, Fieber (4-16%)	Tod (1,9% bzw. 19,4% bei Über-80-Jährigen), schwerwiegende dauerhafte Organschäden (ca. 5%), Atemnot (ca. 14%), Fieber, Husten, Abgeschlagenheit (milde Symptome: 80%)
Schmerzen der Einstichstelle (80%), Rötung und Schwellung	
<b>häufig auftretende Beschwerden nach der Impfung</b>	<b>vs. häufigste Symptome von Covid-19 und Gefahren</b>

Grundsätzlich sind Reaktionen auf eine Impfung wie Kopfweg, Glieder- und Muskelschmerzen sowie Fieber völlig normal und von kurzer Dauer. Unser Körper spielt ein Infektionsszenario durch und setzt dementsprechende Gegenmaßnahmen. In der Studie zum Impfstoff von Biontech/Pfizer (mit 43.548 Teilnehmern/-innen, placebo-kontrolliert) werden obige häufige Reaktionen auf die Impfung genannt (hier zur Veranschaulichung den häufigsten Folgen einer Covid19-Infektion gegenübergestellt). Selten kann es wie bei jeder Impfung zu allergischen Reaktionen kommen.

Zu beachten ist auch, dass viele Berichte über Impfreaktionen aus der Gruppe der Probanden/-innen kamen, welche das Placebo (Spritze ohne Impfstoff) erhielten.

Erstellt von Gabriel Martha, am 28.01.2021

Abbildung 27: Factsheet "5 Fragen zur mRNA-Impfung" Seite 1

III.



Nach der zweiten und damit letzten Dosisverabreichung der Impfung kommt es nach 1-2 Wochen zu einem 95%igen Schutz gegen eine Symptome verursachende Covid19-Erkrankung. Noch nicht abschließend geklärt ist, inwieweit die Impfung auch die Ansteckung weiterer Personen verhindert.

IV.



Grundsätzlich sollte sich jede/r Einzelne impfen lassen, um sowohl sich selbst vor schweren gesundheitlichen Folgen, als auch die Gesellschaft zu schützen. Vorrangig sollten Ältere und Personen mit Vorerkrankungen geimpft werden. Bei einer Immunität von 70% der Bevölkerung kann man von einer wirkungsvollen Bekämpfung der Pandemie sprechen.

V.



Sowohl zu ähnlichen Coronaviren (z.B. SARS-CoV, MERS) als auch zu mRNA-Impfungen gibt es schon seit Jahrzehnten umfassende, wissenschaftliche Erkenntnisse. So z.B. wird in Deutschland seit Jahren ein mRNA Impfstoff gegen Tollwut erforscht.

Es wurde weltweit und mit außergewöhnlich hohem Einsatz verschiedener Ressourcen (Personal, Geld, etc.) am Impfstoff geforscht.

Die Zulassungsbehörden begannen schon früher als gewohnt mit der Überprüfung des Impfstoffs (so genanntes „Rolling Review“).

**Links:**

Covid19-mRNA-Impfung schnell erklärt <https://www.youtube.com/watch?v=0LnkoEOHSiM>  
Podcast: DerStandard, Thema des Tages (14.12.20), Interview mit Florian Krammer (Virologe) <https://open.spotify.com/episode/7Cba58fuozuurvl0qVJrsG?si=YPSF-dHQx2n6d7Ynrurhg>  
MERS-CoV: [https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Uebertragbare-Krankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/MERS-CoV-\(Middle-East-Respiratory-Syndrom---Coronavirus\).html](https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Uebertragbare-Krankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/MERS-CoV-(Middle-East-Respiratory-Syndrom---Coronavirus).html)  
SARS-CoV(1): [https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Uebertragbare-Krankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/SARS-\(Schweres-Akutes-Respiratorisches-Syndrom\).html](https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Uebertragbare-Krankheiten/Infektionskrankheiten-A-Z/SARS-(Schweres-Akutes-Respiratorisches-Syndrom).html)  
NYT: <https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>  
AGES - aktuelle Zahlen: <https://covid19-dashboard.ages.at>

Erstellt von Gabriel Martha, am 28.01.2021

Abbildung 28: Factsheet "5 Fragen zur mRNA-Impfung" Seite 2

# 13.6. Factsheet „AstraZenecas Covid-19 Impfung“

Erstellerin: Julia Mayr

## ASTRAZENECA COVID-19-IMPfung

### DIE STUDIE ERKLÄRT UND WAS MAN SONST NOCH WISSEN SOLLTE



**Entwickler:** Jenner-Institut für Impfstoffentwicklung der University of Oxford in Zusammenarbeit mit AstraZeneca, einem internationalen Pharmakonzern.



**Dauer:** 23. April 2020 – 4. November 2020  
4 Phase 1 und 2-Studien in UK, Brasilien und Südafrika, Phase 3 in Abwicklung

#### Exkurs - Wie funktioniert diese Impfung?

Es handelt sich bei Astrazenecas Impfstoff um eine Schimpansen-Adenovirus-Vektor-Impfung. Das klingt im ersten Moment doch sehr kompliziert und ausgedacht. Doch was heißt das?

Die Aufgabe eines Impfstoffes ist es, dem Immunsystem eine abgeschwächte Version oder gar nur einen Teil des Virus, ein sogenanntes Hüllprotein zu präsentieren und so eine Immunreaktion auszulösen, welche in Immunität gegenüber der jeweiligen Erkrankung resultieren soll. Bei Astrazenecas Impfstoff und schon einigen davor, macht man sich hier für den Menschen harmlose Viren oder harmlos gemachte Viren zunutze und nimmt ein Hüllprotein des SARS-CoV-2-Virus, welches man dem Trägervirus aufsetzt. Dieses „neue“ gebastelte Virus, wird in Form einer Impfung in den Körper gebracht und man spielt so dem Körper eine Covidinfektion vor. Das Immunsystem reagiert auf diese „Infektion“ als wären wir tatsächlich infiziert und baut eine Immunität auf, welche bei erneutem Kontakt, diesmal mit dem richtigen Erreger, dafür sorgt, dass es sofort weiß, was zu tun ist. Diese Methode ist schon erprobt und wird auch schon seit Jahren für Impfungen zu anderen Erkrankungen verwendet.

## DIE STUDIE

**ZIEL: Größtmögliche Wirksamkeit, die sogenannte EFFICACY, erzielen und symptomatische und vor allem schwere Covid-19-Verläufe verhindern!**

#### FACTS ZUR STUDIE:

- Insgesamt **23.848 Teilnehmer!**
- Sehr inklusiv in Bezug auf Ethnie und Geschlecht,
- **Alter 18 – 55 Jahre**, auch Personen mit Vorerkrankungen und ältere Personen wurden im weiteren Verlauf rekrutiert!
- Homogene randomisierte Kohorten – beide Gruppen sind sehr ähnlich aufgebaut und werden zufällig zugeteilt

Relativ schnell kristallisierte sich in Phase 1 und 2 der Studien heraus, dass für ausreichende Immunität 2 Dosen notwendig sind. Diese wurden dann in ihrer Dosis weiter variiert. Eine kleine Untergruppe der UK-Studie bekam zuerst eine kleine, dann die normale Dosis, woraufhin sich eine Wirksamkeit von 90% feststellen lassen konnte. Damit wurde diese Form der Dosierung fixiert. Innerhalb der ersten 21 Tage nach Verabreichung der ersten Dosis wurden in den Kontrollgruppen einige Covid-Infektionen verzeichnet, 10 davon mussten im Krankenhaus stationär behandelt, wobei 2 auf der Intensivstation versorgt werden mussten. In der Impfguppe musste niemand aufgrund von Covid-19 ein Krankenhaus aufsuchen.



Die TeilnehmerInnen wurden und werden im Verlauf der Studie immer wieder auf Wirkung, Nebenwirkung und auch Infektion kontrolliert. Im gesamten Verlauf der Studie konnten keine Nebenwirkungen, welche über das normale Maß an Impfnutzenwirkungen hinausgehen würden, festgestellt werden.

Was heißt das? Normale Nebenwirkungen sehen eigentlich aus wie eine leichte Erkältung, das heißt Kopfschmerzen, Müdigkeit und ein generelles Krankheitsgefühl. Auch Schwellung und Rötung an der Einstichstelle sind vollkommen normal.

Der Impfstoff wird am Ende sehr günstig sein, man geht von 2-3 US-Dollar aus, um ihn so der breiten Bevölkerung möglichst vieler Nationen zugänglich zu machen. Der Impfstoff befindet sich in den USA, UK und Brasilien gerade in Phase 3.

**ZIEL IST ES, DIE COVID-19-PANDEMIE UNTER KONTROLLE ZU BRINGEN, DA EINE IMPFUNG DER EINZIGE WEG SEIN WIRD, ZU EINER, WENN AUCH NUN ANDEREN, NORMALITÄT ZURÜCKZUKEHREN.**

Sources: Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK, Merryn Voysey, DPhil, Sue Ann Costa Clemens, PhD, Shabir A Madhi, PhD, Lily Y Wecks, PhD, Pedro M Folegatti, MD, Parvinder K Aley, PhD, The Lancet, 2020, DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)  
Bilder: Science by Eucalypt from the Noun Project, Time by Pause08 from the Noun Project

Abbildung 29: Factsheet "AstraZenecas Covid-19 Impfung"

## 13.7. Nützliche Links

Vaccine Tracker der New York Times:

<https://www.nytimes.com/interactive/2020/science/coronavirus-vaccine-tracker.html>

Impffortschritt der einzelnen Länder, laufend aktualisiert:

<https://ourworldindata.org/covid-vaccinations>

Impfstoff-Experte Prof. Klaus Cichutek über AstraZeneca:

<https://www.ndr.de/nachrichten/info/5-Impfstoff-Experte-Prof-Klaus-Cichutek-ueber-Astra-Zeneca,audio867602.html>

Youtube-Channel von Molekularbiologe Martin Moder:

<https://www.youtube.com/channel/UCcl7BrrJQk1C5xhHWqA Xu3w>

Podcast mit Drosten und Ciesek: Links zu Corona-Studien:

<https://www.ndr.de/nachrichten/info/Podcast-mit-Drosten-und-Ciesek-Links-zu-Corona-Studien,corona2636.html>

NDR Coronavirus-Podcast: mehr als 86 Folgen

<https://www.ndr.de/nachrichten/info/podcast4684.html>

Impfplan Österreich 2021 (alle Impfungen):

<https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-Österreich.html>