

# Impfen: dringender Handlungsbedarf, großer Forschungsbedarf

Diskussionspapier der Arbeitsgruppe  
„Infektionsforschung und Gesellschaft“ der  
Akademie der Wissenschaften in Hamburg

Dieses Diskussionspapier wurde als Ergebnis interner und öffentlicher Diskussionen und Überlegungen der Arbeitsgruppe „Infektionsforschung und Gesellschaft“ zwischen Frühjahr 2019 und Sommer 2020 erstellt von Dr. Angelique Hölzemer, Fellow der Hamburger Akademie der Wissenschaften, Prof. Dr. Ansgar W. Lohse, Sprecher der AG, sowie Prof. Dr. Dr. h. c. Thomas C. Mettenleiter und Prof. Dr. Werner Solbach unter Berücksichtigung zahlreicher Beiträge der Mitglieder der AG sowie der im Anhang genannten externen Expertinnen und Experten.

# INHALT

<b>EINLEITUNG</b>	<b>3</b>
<b>ZENTRALE IMPFASPEKTE UND FRAGEN MIT WICHTIGEM FORSCHUNGS- UND HANDLUNGSBEDARF</b>	
Wie kann eine protektive Immunantwort nach Impfung besser erfasst werden?	5
Wie können Schutzimpfungen so verbessert werden, dass sie der veränderten Immunantwort besonderer Personengruppen Rechnung tragen?	7
Impfstoffentwicklung gegen Erreger, bei denen schützende Immunmechanismen noch unklar oder schwierig zu erreichen sind.	9
Wie können Schutzimpfungen einfacher appliziert werden und welche Auswirkungen hat dies auf die Art der Immunabwehr?	11
One Health – Impfforschung und Impfanwendung muss zwischen Human- und Veterinärmedizin abgestimmt werden.	13
Was wissen wir über Impfquoten in Deutschland? Aktuelle strukturelle Möglichkeiten zur Erfassung von Impflücken.	15
Stärkung der sozial- und verhaltenswissenschaftlichen Forschung.	17
Impfungen bei Gesundheitspersonal.	18
Verbesserung der Impfquoten durch Stärkung des öffentlichen Gesundheitsdienstes.	19
Diversität der Impfempfehlungen in Europa – Chance oder Hindernis?	21
<b>ZUSAMMENFASSUNG</b>	<b>23</b>
<b>EMPFEHLUNGEN</b>	<b>23</b>
<b>LITERATURVERZEICHNIS</b>	<b>29</b>
<b>ANHANG</b>	
Autorinnen und Autoren	32
Podiumsdiskussion „Impfen – ermöglichen, erleichtern, erzwingen?“: Teilnehmende	32



## EINLEITUNG

Schutzimpfungen zur Vermeidung von Infektionskrankheiten stellen eine der wichtigsten Errungenschaften der modernen Medizin dar. Sie sind das beste Mittel, um die Ausbreitung von Infektionskrankheiten einzudämmen oder zu verhindern und den Krankheitsverlauf für den Einzelnen abzumildern. Indirekte Folgen sind zum Beispiel die Verringerung des Antibiotikagebrauchs und damit einhergehend die Verzögerung der bakteriellen Resistenzentwicklung. Wenn keine kausale Therapie verfügbar ist, bleibt Impfung die einzige Möglichkeit der Krankheitsbekämpfung. Die globale Ausrottung der Pocken und der Rinderpest sowie die in greifbare Nähe gerückte Eradikation der Poliomyelitis (spinalen Kinderlähmung) verdeutlichen das enorme Potenzial von Impfungen in der weltweiten Krankheitsbekämpfung.

Zurzeit stehen gegen mehr als 25 humanpathogene Krankheitserreger und eine Vielzahl von Tierpathogenen Impfstoffe zur Verfügung, allerdings ist das Potenzial von Impfungen längst nicht ausgeschöpft. Zum einen ist die Impfquote in der Bevölkerung vielfach unzureichend. Dies ist eine Herausforderung für die Gesundheitspolitik und die epidemiologische, sozial- und verhaltenswissenschaftliche Forschung. Zum anderen besteht großes Potenzial in der Entwicklung neuer Impfstoffe. Hier sind weitere Anstrengungen der mikrobiologischen, immunologischen und translationalen Forschung gefordert.

Gerade die Auswirkungen der SARS-CoV-2-Pandemie und die großen Erwartungen, die auf der schnellen Entwicklung, Produktion und Anwendung eines effektiven, sicheren und gut verträglichen Impfstoffes ruhen, zeigen einerseits die Chancen von Impfungen auf, aber auch die vielfältigen Hürden und möglichen Risiken. Das Beispiel zeigt in besonderer Weise, dass die Herausforderungen nur durch die enge Zusammenarbeit verschiedener wissenschaftlicher Fachdisziplinen zu meistern sind.

Gegen viele wichtige Infektionserreger, unter anderem das Humane Immundefizienz Virus (HIV), Hepatitis-C-Virus (HCV), die Malaria oder invasive Pilzkrankungen gibt es aktuell keine wirksamen Impfungen. Auch in der Veterinärmedizin fehlen Impfungen gegen wichtige Pathogene, wie zum Beispiel den Erreger der Afrikanischen Schweinepest. Bei der Wirksamkeit einiger Impfungen, allen voran der Influenza- und der Tuberkuloseimpfung besteht noch großer Verbesserungsbedarf. Weltweit sterben jährlich 1,7 Millionen Menschen an Tuberkulose<sup>1</sup>, und vor allem die Entwicklung

## Einleitung

von extensiv-resistenten Tuberkulose-Stämmen ist bedenklich<sup>2</sup>. Trotz der Verfügbarkeit eines wirksamen Impfstoffes führten Maserninfektionen 2018 weltweit laut Weltgesundheitsorganisation zu mehr als 140 000 Toten. Auch in Deutschland kommt es aufgrund unzureichender Impfquoten zu lokalen Masernausbrüchen<sup>3</sup>. Der aktuelle Ausbruch des neuen Coronavirus SARS-CoV-2 und die Ausbrüche des Ebola-Virus 2014 bis 2016 in Westafrika und seit 2018 in der Demokratischen Republik Kongo zeigen eindrücklich, dass gerade im Bereich „Emerging Infections“ notwendige Impfstoffe in kurzer Zeit entwickelt und in die Anwendung gebracht werden müssen.

Zum einen müssen Prozesse optimiert werden – vor allem im Bereich rasch verfügbarer Technologien und Impfstoffplattformen zur Entwicklung neuer Impfstoffe. Zum anderen müssen Forschungslücken geschlossen werden – besonders im Hinblick auf das Monitoring einer protektiven Immunantwort und bezüglich Adjuvantien oder innovativer Applikationswege, die auf einen verbesserten Langzeitschutz abzielen. Um den Impfschutz gegen Infektionserreger in der Bevölkerung zu verbessern, ist auch die Frage zu beantworten, wie eine flächendeckende Umsetzung der bestehenden Impfempfehlungen erreicht werden kann.

Im Folgenden sollen die Hintergründe beleuchtet und mit neun konkreten Empfehlungen Handlungswege aufgezeigt werden.

## FORSCHUNGS- UND HANDLUNGSBEDARF

### Wie kann eine protektive Immunantwort nach Impfung besser erfasst werden?

Kenntnisse über die Wirksamkeit und die Dauer des Immunschutzes nach Impfung sind für evidenzbasierte Impfeempfehlungen relevant, existieren aber nur lückenhaft. Um zu bewerten, wie effektiv und lang andauernd der durch Impfung erreichbare Infektionsschutz in der Bevölkerung ist, werden klinisch-epidemiologische Studien durchgeführt. Auf immunologischer Ebene werden vor allem Serum-Antikörper gegen den jeweiligen Erreger gemessen. Antikörper stellen jedoch nur einen – wenn auch wichtigen – Teil der Immunantwort gegenüber Krankheitserregern dar. Die Art und das Ausmaß der protektiven Immunantwort ist unter anderem vom jeweiligen Infektionserreger<sup>4</sup>, von der Zusammensetzung eines Impfstoffes<sup>4</sup>, und vom Alter<sup>5</sup> und Gesundheitszustand der geimpften Person abhängig. Wenn ein bakterielles Toxin oder ein Virus vor Eintritt in die Körperzellen neutralisiert werden muss, sind ausreichende Mengen bereits vorhandener Antikörper notwendig, die an der Eintrittsstelle wirksam sind<sup>6</sup>. Dies bedingt, dass Impfungen gegen einige bakterielle Erreger regelmäßig aufgefrischt werden müssen, da die Antikörperkonzentrationen (Titer) mit der Zeit abfallen (z. B. bei Tetanus/Diphtherie). *Haemophilus influenzae* Typ B oder Meningokokken sind ebenfalls Erreger, bei denen präformierte Antikörper für den Infektionsschutz benötigt werden<sup>6-8</sup>, da diese die Polysaccharidkapsel der Bakterien binden und damit der zellulären Immunität zugänglich machen<sup>4</sup>. Auch hier hinterlässt eine natürliche Exposition keine lebenslange Immunität.

In vielen Fällen ist es schwierig, Grenzwerte zu bestimmen, ab denen bestimmte Antikörpertiter als hinreichend protektiv anzusehen sind<sup>9</sup>. Die Festlegung entsprechender Grenzwerte erfordert teils jahrelange klinische Studien.

Im Zusammenhang mit der Antikörper-vermittelten Immunität sind folgende Punkte zu erwähnen:

1. Die Messung von Antikörpertitern nach Impfung gegen Infektionserreger ist in vielen Fällen sinnvoll, jedoch ist nicht jeder gemessene Antikörper bakterizid oder neutralisierend, und nicht gegen alle Erreger ist eine Antikörper-vermittelte Immunität erzielbar<sup>9</sup>.

2. Ein niedriger Antikörpertiter ist nicht gleichbedeutend mit dem Verlust einer wirksamen Immunität<sup>6,9</sup>, da das zelluläre immunologische B- und T-Zell-Gedächtnis hierdurch nicht erfasst wird. Dieses kann jedoch nach Reexposition zu einer raschen Produktion erregerspezifischer Antikörper<sup>10</sup> und Aktivierung der zellulären Immunantwort führen<sup>6,9</sup>.
3. Impfduzierte Antikörper können nicht nur Infektionen, sondern lokal auch die Kolonisierung mit Bakterien verhindern<sup>9,11</sup>. Dadurch wird die Anzahl potenzieller symptomfreier Überträger vermindert. So konnte durch die Pneumokokkenimpfung jüngerer Kinder die Zahl invasiver Pneumokokkenerkrankungen bei Älteren reduziert werden<sup>12</sup>. Dies bedeutet, dass eine Umstellung von Impfempfehlungen weitreichende populationsbezogene Folgen haben kann. Entsprechend wird ein intensives epidemiologisches Monitoring benötigt, um diese Folgen zu messen und Impfempfehlungen kontinuierlich zu evaluieren<sup>13</sup>.

Impfschutz bei viralen Infektionen erfordert die Aktivierung des Immunsystems zur Produktion neutralisierender Antikörper und einer robusten zellulären Immunantwort durch den Impfstoff. Da es sich bei Virusinfektionen um weitgehend intrazelluläre Vorgänge handelt, spielt die zelluläre Immunantwort zur Kontrolle einer bereits erfolgten Infektion eine wichtige Rolle<sup>9</sup>. Dennoch gibt es Viren, wie zum Beispiel das Poliovirus, welche nach etablierter Infektion durch eine zelluläre Immunantwort nicht ausreichend kontrolliert werden, und gegen welche Antikörper zur Virusneutralisation vor Eintritt in die Zielzellen benötigt werden<sup>4</sup>.

Am Beispiel der SARS-CoV2-Infektion ist beispielhaft zu sehen, dass für die Entwicklung einer effektiven Impfstrategie Kenntnisse über das Wesen der protektiven Immunantwort, die mögliche Schutzwirkung und die Risiken einer potenziell schädigenden Immunantwort unabdingbar sind. Dies benötigt Zeit, und vor einer übereilten Impfstoffentwicklung mit unbekanntem Risiko muss gewarnt werden. Forschungsbedarf besteht auch im Bereich des Nutzens und der Risiken einer Teilimmunität gegen SARS-CoV-2 und darüber, inwieweit sich in Zukunft Erkenntnisse über Immunantworten gegen bekannte Coronaviren und Impfstoffe sowie Erfahrungen aus tierischen Wirten im Pandemiefall übertragen lassen.

### Forschungsbedarf:

Neue technische Möglichkeiten und Analysemethoden, welche Veränderungen in einzelnen Immunzellen und das Zusammenspiel von Immunzellen nach Impfung oder Infektion in großer Detailtiefe erfassen können,



liefern zunehmend umfassendere Erkenntnisse zu den biologischen Prozessen nach einer Impfung. Vermehrte Forschungsbemühungen sind notwendig, um auch das Risiko möglicher unerwünschter Autoimmunreaktionen gegen körpereigene Proteine durch neue Impfstoffe vorherzusagen<sup>14</sup>. Ein tiefgreifendes Verständnis der protektiven Impfantworten in unterschiedlichen Ziel- und Altersgruppen ist für Impfeempfehlungen wesentlich. Hier spielt die Erfassung der Krankheitsfälle über die Impfsurveillance der Kassenärztlichen Vereinigung (KV-Impfsurveillance)<sup>3</sup> zusammen mit Serostudien<sup>15</sup> und spezifischen Impfregistern eine entscheidende Rolle. Zusätzlich ist die Etablierung einfacher diagnostischer Tests, zum Beispiel zur Erfassung zellulärer Immunität, neben dem Nachweis von Antikörpern für eine populationsbezogene Analyse der Immunantwort nach Impfung – und deren Validierung durch epidemiologische Studien – notwendig.

### **Wie können Schutzimpfungen so verbessert werden, dass sie der veränderten Immunantwort besonderer Personengruppen Rechnung tragen?**

Die impfinduzierte Ausbildung einer protektiven Immunantwort ändert sich im Laufe des Lebens. So ist die Fähigkeit der zellulären Immunität, auf Infektionserreger zu reagieren, in sehr jungem und sehr hohem Alter ebenso wie durch verschiedene Krankheiten verändert und eingeschränkt. Eine zunehmende Anzahl von Patientinnen und Patienten wird mit immunsuppressiven oder immunmodulatorischen Medikamenten behandelt. Diese Gruppen brauchen angepasste Impfstoffe und Impfgeme. Lebendimpfstoffe, die auf attenuierten vermehrungsfähigen Viren basieren, erzeugen eine stärkere Immunantwort. Durch die Virusvermehrung werden zusätzlich zytotoxische T-Zellen angesprochen und es kommt zu einer stärkeren Aktivierung des angeborenen Immunsystems<sup>4</sup>. Der Nachteil von Lebendimpfstoffen ist die Kontraindikation für einige Risikogruppen (Schwangere, Individuen mit bestimmten Immundefekten oder unter Immunsuppression). Totimpfstoffe sind zwar sicherer, aber meist weniger effektiv<sup>4</sup>. Durch die Zugabe von Adjuvantien wird die Immunantwort gegenüber Totimpfstoffen gezielt verstärkt.

Frühere Forschungen haben gezeigt, dass für einen ausreichenden Impfschutz bei Kindern die zeitgleiche Aktivierung von T- und B-Zellen wichtig ist, vor allem, da sich T-Zell-unabhängige B-Zellantworten in Neugeborenen erst mit zunehmendem Alter entwickeln. Dies führte zur Entwicklung von Protein-Polysaccharid-Konjugatimpfstoffen gegen Pneumokokken, Menin-

gokokken und *Haemophilus influenzae* Typ B, bei denen das bakterielle Polysaccharid chemisch mit zum Beispiel Tetanus- oder Diphtherie-Toxoid verbunden wurde, sodass diese gekoppelten Antigene effektive T-Zellhilfe auslösen<sup>16</sup>. Auch Patientinnen und Patienten nach Stammzelltransplantation können – abhängig vom Antigen, hämatoonkologischer Grunderkrankung und Konditionierungsregime – Prätransplant-Antikörper verlieren und scheinen zeitnah nach der Transplantation besser auf Konjugatimpfstoffe und schlechter auf reine Polysaccharidantigene zu reagieren<sup>17</sup>. Die immunmodulatorische Therapie mit Rituximab (einem gegen das Oberflächenmolekül CD20 auf B-Zellen gerichteten Antikörper) hingegen führt nicht zu einem dauerhaften Verlust vorbestehender Antikörpertiter, schränkt allerdings die B-Zellantworten auf neue Impfungen während der Therapie ein<sup>18</sup>.

Im höheren Alter kommt es ebenfalls zu eingeschränkten Immunantworten, insbesondere B-Zellantworten gegen neue Antigene, was unter anderem die schwächere Immunantwort auf die saisonale Influenza-Impfung bei älteren Menschen bedingt<sup>19</sup>. Sowohl das Ausmaß als auch die Diversität der Antikörperantwort ist geringer, und die Größe und Anzahl der Germinalzonen, in denen B-Zellantworten generiert werden können, nimmt ab<sup>19</sup>. Da gleichzeitig aber ältere Personen, möglicherweise aufgrund derselben immunologischen Schwächen, ein hohes Risiko schwerer Komplikationen bei Influenza-Infektionen haben, sollten vermehrt Forschungsbemühungen stattfinden, die der eingeschränkten Immunantwort gegen Impfungen im Alter gezielt Rechnung tragen, um neuartige Adjuvantien oder angepasste Impfabstände für diese Risikogruppe zu entwickeln.

### Forschungsbedarf:

Die wachsende Zahl immunmodulatorischer und immunsuppressiver Therapien bedingt die Notwendigkeit einer wissenschaftlichen Evaluation von impfinduzierter Langzeitimmunität vor, während und nach solchen Therapien. Hier bestehen erhebliche Wissenslücken. Eine Verknüpfung mikrobiologischer und immunologischer Grundlagenforschung hat bereits zur deutlichen Verbesserung des rationalen Designs neuerer Impfstoffe geführt und sollte weiterhin gefördert werden – besonders im Hinblick auf die veränderte Immunantwort bei alten und sehr jungen Menschen. Hervorzuheben sind in diesem Kontext auch zunehmende technische Möglichkeiten im Rahmen der Systemvaksinologie und Omics-Technologien, welche es erlauben, Unterschiede in individuellen Impfantworten (zum Beispiel alters- oder auch therapiebedingt) umfassend zu charakterisieren.

## **Impfstoffentwicklung gegen Erreger, bei denen schützende Immunmechanismen noch unklar oder schwierig zu erreichen sind.**

Trotz Fortschritten in der Impfstoffentwicklung gibt es weiterhin hochrelevante Pathogene, gegen die eine wirksame Schutzimpfung fehlt. Zu diesen zählen unter anderem HIV, HCV, Noroviren, SARS-CoV-2, Malaria, *Mycobacterium tuberculosis*, invasive Pilzkrankungen und der Erreger der Afrikanischen Schweinepest als aktuelles Problem im veterinärmedizinischen Bereich. Die Schwierigkeiten der Impfstoffentwicklung werden im Folgenden exemplarisch an zwei Beispielen aus der Humanmedizin verdeutlicht.

### Beispiel HIV-1:

Trotz intensiver Forschung und mehreren multinationalen klinischen Impfstudien konnte bislang kein effektiver Impfstoff gegen HIV-1 lizenziert werden. Der Grund liegt in der hohen Mutationsrate und der dadurch bedingten extremen Diversität der Virusstämme. Die notwendigen, breit neutralisierenden Antikörperantworten durch eine Impfung zu induzieren ist bislang nicht gelungen<sup>20</sup>. Nachdem eine erste Wirksamkeitsstudie mit dem Ziel einer protektiven Antikörperantwort gegen HIV-1 gescheitert war, wurde nach Möglichkeiten gesucht, eine protektive T-Zellantwort zu induzieren<sup>21</sup>. Wichtige Fortschritte der virologischen Grundlagenforschung konnten Bereiche im HIV-1-Genom identifizieren, in denen Mutationen zu einer Einschränkung der viralen Replikationsfähigkeit führen und welche daher ein mögliches Angriffsziel einer Immunantwort darstellen. Einige HIV-1-Impfstoffe konnten in der Tat eine gerichtete zytotoxische T-Zellantwort induzieren, jedoch konnte in Wirksamkeitsstudien bislang kein Schutz vor der HIV-1-Infektion gezeigt werden<sup>20,21</sup>. Aktuell ist ein Mosaik-Impfstoff in Phase-III-Testung, welcher der Diversität des HIV-1 durch eine bioinformatisch optimierte Kombination von Sequenzvarianten aus unterschiedlichen Regionen der Welt Rechnung trägt und zusätzlich ein Protein des Virus zur Verstärkung der Immunantwort während des Impfregimes nutzt<sup>22</sup>.

### Beispiel *Mycobacterium tuberculosis*:

Ein zweites Beispiel ist die *Bacillus Calmette-Guérin*-(BCG)-Lebendimpfung gegen *Mycobacterium tuberculosis*. Sie schützt Kinder gegen disseminierte Tuberkulose, ist aber nur eingeschränkt gegen pulmonale Tuberkulose bei Erwachsenen wirksam<sup>4,23</sup>. Sie wird wegen der nicht zu vernachlässigenden Nebenwirkungen in Abwägung gegen das Expositionsrisiko in Deutschland nicht empfohlen. Im Gegensatz zur Antikörper-vermittelten Immunität ist für

die Immunkontrolle der *Mycobacterium-tuberculosis*-Infektion eine T-Zellantwort wichtig<sup>6</sup>. Innovative Impfstoffdesigns zielen daher unter anderem darauf ab, die Aktivierung zytotoxischer T-Zellen zu verbessern oder die Antwort spezifischer T-Zelluntergruppen zu modulieren<sup>16,24</sup>. Die Schwierigkeit, eine effektive Impfung gegen pulmonale Tuberkulose zu entwickeln, liegt auch darin, dass vor allem lokal in der Lunge protektive und langanhaltende T-Zellantworten hervorgerufen werden müssen, sodass aktuell alternative Applikationswege mit ersten vielversprechenden Ergebnissen untersucht werden<sup>1</sup>. Gleichzeitig kann die BCG-Impfung die Aktivität von Zellen des angeborenen Immunsystems, wie Makrophagen und natürlichen Killerzellen, nachhaltig verstärken<sup>23,25</sup>. Dieser unspezifische Effekt wird bei der Therapie von nicht-invasiven Blasenkrebsarten mit lokaler BCG-Installation in die Blase genutzt<sup>25</sup> und auch bei der Prävention von SARS-CoV-2 Infektionen diskutiert.

Mit der zunehmenden Erkenntnis, dass auch Zellen, wie zum Beispiel natürliche Killerzellen, die üblicherweise dem angeborenen Immunsystem zugerechnet werden, eine Art Gedächtnisantwort ausbilden können<sup>26</sup>, eröffneten sich neue Perspektiven in der Impfstoffforschung. Momentan ist noch wenig darüber bekannt, wie das angeborene Immungedächtnis durch eine Impfung aktiviert werden kann, wie langanhaltend dies geschieht und wie erregerspezifisch diese Immunantwort ist.

### Forschungsbedarf:

Die ersten Impfstoffe basierten darauf, Teile von Erregern, abgeschwächte oder verwandte Erreger zur Impfung zu nutzen, ohne die zugrunde liegenden protektiven Immunmechanismen zu kennen<sup>21</sup>. Die Impfstoffforschung gegen Tuberkulose und HIV-1 zeigt jedoch eindrücklich die Schwierigkeiten der Impfstoffentwicklung, wenn es aufgrund der mikrobiologischen Eigenschaften des Erregers nur selten eine – auch natürlich auftretende – Immunkontrolle gibt oder die Korrelate protektiver Immunität noch nicht vollständig identifiziert sind<sup>20,25</sup>. Hier ist für die innovative Entwicklung neuer Impfstoffe eine enge Vernetzung von mikrobiologischer und immunologischer Grundlagenforschung notwendig.

Weiterhin fehlt ein ausreichendes Verständnis darüber, wie die Aktivierung von Zellen des angeborenen Immunsystems nach Impfung so beeinflusst werden kann, dass sie langanhaltende B- und T-Zellimmunität fördert und ergänzt. Erkenntnisse der Struktur- und Systemvakzinologie sowie bioinformatische Möglichkeiten zum rationalen Design von Impfstoffen sollten vermehrt genutzt werden, um Marker für die Vorhersage einer Impfantwort zu finden und die Zeit bis zur Entwicklung eines effektiven

Impfstoffes zu verkürzen. Neue Ansätze zur Impfstoffentwicklung gegen Erreger, bei denen eine alleinige B- oder T-Zell-Gedächtnisantwort nicht ausreichend ist, werden benötigt.

### **Wie können Schutzimpfungen einfacher appliziert werden und welche Auswirkungen hat dies auf die Art der Immunantwort?**

Aktuell wird der Großteil der Impfungen in der Humanmedizin intramuskulär verabreicht, zugelassene andere Applikationswege sind die orale oder intranasale Impfung. Aufgrund der Vielzahl der durchgeführten Impfungen im Kleinkindalter kann die orale, sublinguale oder intranasale Applikation ein einfaches Mittel sein, den Impfstress zu reduzieren. Zusätzlich können lokale unerwünschte Nebenwirkungen der intramuskulären Injektion verringert werden und Totimpfstoffe ohne relevante Kontraindikationen auch durch nicht-medizinisches Personal sicher angewendet werden. Andere Ansätze untersuchen auch eine Nanopartikel-basierte transkutane oder transfollikuläre Impfung. Diese ist ebenfalls nicht invasiv und hat gleichzeitig das Potenzial, die in der Haut vermehrt vorkommenden antigen-präsentierenden Zellen zu erreichen<sup>27</sup>.

Gleichzeitig muss bedacht werden, dass die Wahl der Applikationsform auch einen Einfluss auf die erzielbare Langzeitimmunität hat. In Rhesusaffen war die intravenöse Injektion des BCG-Impfstoffes gegen Tuberkulose der intradermalen und inhalativen Impfung über Aerosole in der Generierung von T-Zellantworten lokal in der Lunge deutlich überlegen und führte zu einer verbesserten Schutzwirkung im Vergleich zur aktuell gängigen intradermalen Impfung<sup>1</sup>.

Die Schwierigkeiten einer Schluckimpfung liegen in dem selektiven Transport durch die Epithelbarriere des Darmes, den größeren Ansprüchen an Stabilität gegenüber enzymatischer Aktivität, pH-Schwankungen und der Mukus-Barriere sowie der Vermeidung von oraler Toleranzinduktion in Darm und Leber gegen den Impfstoff<sup>28,29</sup>. Die Toleranzinduktion in Darm und Leber, welche unter anderem eine Immunantwort gegen Nahrungsmittelbestandteile verhindert, führt dazu, dass potente immunmodulatorische Adjuvantien gefunden werden müssen, um langanhaltende B- und T-Zellimmunität durch oral aufgenommene Impfstoffe herbeizuführen.

Um alternative Applikationsformen im weiteren Sinne handelt es sich bei Nukleinsäure-basierten Impfstoffen. Hier bestehen die Impfstoffe aus DNA-

haltigen Plasmiden oder messenger-RNA (mRNA), welche Teile der genetischen Information des Krankheitserregers in Körperzellen einbringen. Diese wiederum produzieren aktiv die Antigene der Krankheitserreger und können damit sowohl eine humorale als auch eine zelluläre Immunantwort gegen den Erreger hervorrufen<sup>4</sup>. Die Produktion eines Nukleinsäure-Impfstoffes ist technisch schneller möglich und leichter skalierbar als die Herstellung Protein-basierter Impfungen, jedoch ist das Einbringen des Impfstoffes in die Zielzellen schwieriger. Bisher gibt es noch keinen zugelassenen humanen Nukleinsäure-Impfstoff, im Rahmen des aktuellen SARS-CoV-2-Ausbruches gibt es allerdings auf diesem Prinzip basierende Impfstoffkandidaten<sup>30</sup>. Im Veterinärbereich sind DNA-Impfungen bereits erfolgreich zugelassen<sup>31</sup>.

Eine weitere Vakzine-Plattform besteht aus der Nutzung bereits getesteter rekombinanter viraler Vektoren als Basis für die Entwicklung eines neuen Impfstoffes. In diese „Träger“ werden die Gene für schutzerzeugende Antigene eines zweiten Virus – gegen das die Immunantwort erzielt werden soll – eingebracht. Ein prominentes Beispiel hierfür ist der replikationsfähige, rekombinante Vesicular-Stomatitis-Virus-basierte Vektor als Ebola-Impfstoff (rVSV-ZEBOV)<sup>32</sup>. Diese Plattformen können eine Möglichkeit zur schnellen Impfstoffentwicklung darstellen – sowohl in Vorbereitung auf zu erwartende Pandemie-Erreger als auch für noch unbekannt, neu auftretende Viruskrankheiten. Dies setzt aber voraus, dass eine Impfantwort gegen den viralen Vektor selbst die Induktion einer protektiven Immunantwort gegen ein neues Virus nicht verhindert, was derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden kann<sup>32</sup> und deshalb weiter erforscht wird.

### Forschungsbedarf:

Großer Forschungsbedarf und großes Potenzial bestehen zum einen in der Entwicklung einfacher und neuer Applikationswege und zum anderen in einem besseren Verständnis der Art, Stärke und Dauer der Immunantworten in Abhängigkeit vom Applikationsweg und Impfstoff. Weitere Forschungsbemühungen sind notwendig, um die gewebespezifische Effektivität einer Impfung neben der Erfassung von Antikörpertitern<sup>29</sup> und im Hinblick auf lokale zelluläre Immunantworten besser evaluieren zu können. Neue Applikationsformen müssen auch mit verhaltenswissenschaftlicher Forschung begleitet werden, um diese bezüglich Akzeptanz und Einfluss auf die Wahrnehmung der Wichtigkeit und Wirksamkeit einer Impfung zu evaluieren.

## **One Health – Impfforschung und Impfanwendung muss zwischen Human- und Veterinärmedizin abgestimmt werden.**

Etwa 60% aller humanen Infektionskrankheiten entstammen ursprünglich einem tierischen Reservoir<sup>33</sup>. Der „One Health“-Ansatz kombiniert Bemühungen der Human- und Veterinärmedizin sowie Umwelt-, Klima- und Agrarforschung, um wichtigen globalen Gefahren wie neu auftretenden Infektionserkrankungen („Emerging Infections“), Nahrungsmittelunsicherheit und antimikrobiellen Resistenzen entgegenzutreten. 75% der Erreger von „Emerging Infections“ kommen aus dem tierischen Bereich<sup>34</sup>, zum Beispiel erfolgen die Persistenz, Verbreitung und Weiterentwicklung hochrelevanter Krankheitserreger wie des Ebolavirus, der Influenza- oder der Coronaviren in tierischen Reservoiren. In der Tollwutbekämpfung wurde der „One Health“-Ansatz durch Einsatz von Impfködern zur oralen Immunisierung von Füchsen bereits erfolgreich umgesetzt.

Ein Infektionserreger, bei dem das Konzept „One Health“ herausragende Bedeutung hat, ist das Influenzavirus. Zoonotische Übertragungen können mit porcinen und aviären Influenzaviren erfolgen (z. B. die sogenannte „Vogelgrippe“, A/H5N1). Ebenfalls kritisch ist ein Vermischen der Gene („Reassortment“) unterschiedlicher Influenzastämme. Hier ist das Schwein als „mixing vessel“ von Bedeutung, da es Rezeptoren für humane, porcine und aviäre Viren exprimiert<sup>35</sup>. Das Reassortment führt zu neuartigen Influenzastämmen, welche Pandemien auslösen können, wie zum Beispiel bei der „Schweinegrippe“ 2009/2010 in Mexiko<sup>35</sup>. Im Gegensatz zur saisonalen Influenza des Menschen tritt die Infektion bei Schweinen ganzjährig auf und verläuft meist enzootisch. Aktuell wird daher eine Influenza-Impfung von Sauen mit einem Kombinationsimpfstoff durch die Ständige Impfkommission Veterinärmedizin (StIKo Vet) empfohlen (Stand 1.2.2019)<sup>36</sup>. In Deutschland wird Geflügel nicht geimpft, da eine Vermehrung und Übertragung des Influenzavirus durch die Impfung nicht sicher verhindert werden kann. Eine Influenza-Impfung ist jedoch für Menschen bei engem Kontakt zu Geflügel und Wildvögeln indiziert (<https://influenza.rki.de/Impfungen.aspx>). Die hohe Mutationsrate des Influenzavirus ermöglicht die schnelle Anpassung an unterschiedliche Wirte, vereinfacht es dem Virus, der Immunantwort zu entkommen und bedingt gleichzeitig die Schwierigkeit, einen Universal-Impfstoff gegen Influenzaviren zu entwickeln<sup>35</sup>. Die Entwicklung einer Universal-Vakzine sollte zwischen Human- und Veterinärmedizin abgestimmt werden, und sowohl Monitoring als auch Impfempfehlungen in Mensch und Tier müssen vor dem Hintergrund des „One Health“-Konzeptes evaluiert werden. Hier könnten neue Technologien im

Bereich der Genomforschung und der künstlichen Intelligenz bei der Vorhersage von Erregerentwicklungen und -übertragungen hilfreich sein.

Die Bundesministerien für Bildung und Forschung, Ernährung und Landwirtschaft, Gesundheit und Verteidigung haben 2016 die „Forschungsvereinbarung zu zwischen Tieren und Menschen übertragbaren Krankheiten (Zoonosen)“ erneuert und fördern damit gezielt Projekte im Bereich „One Health“ – hier sollten Impfungen einen zentralen Forschungsschwerpunkt darstellen.

### **Forschungs- und Handlungsbedarf:**

Die Forschung zwischen Tiergesundheit und Humanmedizin muss stärker vernetzt werden, um Ähnlichkeiten und Unterschiede in der Impfantwort und der Entwicklung von Langzeitimmunität herauszuarbeiten und Erfahrungen aus unterschiedlichen Applikationsformen zu vergleichen. Zudem sollte eine enge Abstimmung und strukturelle Harmonisierung zwischen öffentlichem Gesundheitsdienst (ÖGD) und öffentlichem Veterinärwesen erfolgen, um unter dem Aspekt „One Health“ relevante Krankheitserreger zu identifizieren und eine Impfstoffentwicklung entsprechend anzustoßen. Dies könnte beispielsweise in einem ersten Schritt durch ein abgestimmtes Meldewesen erfolgen. Hierzu müssen auch die Infektions- und Impfüberwachungen bei Mensch und Tier harmonisiert werden und insbesondere infektionsepidemiologische Untersuchungen zum engen Miteinander von Mensch und Heim- bzw. Nutztier erfolgen. Erfahrungen mit vereinfachten Zulassungsverfahren in der Veterinärmedizin oder mit dem Monitoring von Impfschutz in Tierbeständen können für die menschliche Gesundheitsfürsorge im Pandemiefall nützlich sein. Zusammenfassend sind fortgesetzte Bemühungen notwendig, um die historisch gewachsene Lücke zwischen Human- und Veterinärmedizin zu schließen und effektive Impfprogramme, gerade im Bereich „Emerging Infections“ zu entwickeln. Die Bildung eines gemeinsamen Ausschusses der Ständigen Impfkommissionen im Bereich der Human- und Veterinärmedizin (STIKO und StIKo Vet) für strategisch wichtige Fragen im Bereich „One Health“ wird empfohlen.

### **Was wissen wir über Impfquoten in Deutschland? Aktuelle strukturelle Möglichkeiten zur Erfassung von Impflücken.**

Zur Ermittlung aussagekräftiger Impfquoten in Deutschland stehen aktuell eine Vielzahl an Instrumenten zur Verfügung. Um den Erfolg einer Impfempfehlung zu messen, bedarf es Strategien für ein Monitoring der zu



verhindernden Erkrankungen und des Impfstatus innerhalb der Bevölkerung. Das Robert Koch-Institut (RKI) als nachgeordnete Behörde des Bundesministeriums für Gesundheit und verantwortliche Institution für die nationale Krankheitsüberwachung und -prävention wertet regelmäßig die Impfquoten in der Bevölkerung auf der Basis von mehreren Säulen aus. Diese variieren in der eingeschlossenen Population sowie der Datenerhebung und -auswertung. Eine gesetzlich im Infektionsschutzgesetz (IfSG) vorgeschriebene, systematische und regelmäßige Erhebung von Impfdaten erfolgt während der jährlichen Schuleingangsuntersuchung (SEU) (IfSG § 34 Abs. 11)<sup>37</sup>.

Als zweite wichtige Säule wurde ab 2004 die KV-Impfsurveillance aufgebaut, welche im neuen Masernschutzgesetz verstetigt wurde<sup>37</sup>. Auf dieser gesetzlichen Basis (IfSG § 13 Abs. 5) erhält das RKI pseudonymisierte Daten der Kassenärztlichen Vereinigungen (KV) zu z. B. Impfleistungen, -zeitpunkten und impfpräventablen Erkrankungen. Als dritte Säule führt das Robert Koch-Institut Teilstichproben in Form von Quer- und Längsschnittstudien für bestimmte Personengruppen durch, in denen zusätzliche Einflussfaktoren wie Bildung, Einkommen, Migration oder die Einstellung gegenüber Impfungen mit berücksichtigt werden können<sup>38-41</sup>. Zusätzlich stehen Informationen aus telefonischen Haushaltsumfragen sowie aus eigenen Auswertungen der Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) zur Verfügung<sup>42</sup>. Für eine Beurteilung der Ergebnisse mit entsprechender Ableitung von Empfehlungen ist die Berücksichtigung der studienspezifischen Stärken und Limitationen wichtig.

Der klare Vorteil der SEU ist die standardisierte, gesetzlich geregelte Erfassung jedes schulfähigen Kindes ohne Selektionsbias. Klare Nachteile sind die zeitlich verzögerte Aussagekraft bezüglich der zeitgerechten Impfung im frühen Kindesalter entsprechend dem Impfkalender, keine gleichzeitige Datenerhebung zu Infektionen oder altersassoziierten Nebenwirkungen von Impfungen, und der Ausschluss von Kindern ohne Impfpass bei der Berechnung der Impfquoten<sup>43</sup>. Insbesondere der letzte Punkt bringt eine Schiefelage in die Analysen, da gerade bei Kindern ohne Impfpass Impflücken zu vermuten sind. Weiterhin bietet die SEU keine Erfassungsmöglichkeit für Auffrischungsimpfungen und Neuimpfungen, welche nach der Einschulung empfohlen werden. So liefert dieses Instrument keine Aussage über die Impfung gegen humane Papillomviren (HPV).

Ein relevanter Teil der Limitationen der SEU wird durch die zusätzlich vom RKI etablierte KV-Impfsurveillance aufgefangen. Bei der KV-Impfsurveillance

werden Impfquoten auf Basis der gesammelten Abrechnungsdaten der GKV ermittelt, die zusammen 85% der Gesamtbevölkerung Deutschlands abdecken<sup>3</sup>. Die KV-Impfsurveillance ermöglicht Aussagen zur zeitgerechten Durchführung einer Impfung und die Darstellung regionaler Unterschiede bei Impfquoten in hoher Auflösung<sup>3,44</sup>. Durch die Möglichkeit der Verknüpfung mit Diagnosen können einerseits Impfquoten für Risikopopulationen mit gesonderten Impfempfehlungen erfasst und andererseits auch das Auftreten einer durch Impfung vermeidbaren Erkrankung erkannt werden, was Rückschlüsse auf Nutzen und Effektivität einer Impfung erlaubt. Ein wichtiger Nachteil ist, dass die KV-Impfsurveillance keine Informationen über die berufliche Tätigkeit erfasst und dass Impfungen durch betriebsärztliches Personal nicht in den Datensatz der GKV integriert werden<sup>3</sup>, was insbesondere für die Gesundheitsberufe von großer Bedeutung ist.

Einzelne gesetzliche Krankenversicherungen können ebenfalls einen wichtigen Beitrag zu Analyse der Impfsituation in Deutschland leisten, da sie die Gesamtzahl der Versicherten als Referenzpopulation für die Berechnung der Impfquoten heranziehen<sup>42</sup>. Jedoch decken sie im Vergleich zur KV-Impfsurveillance einen kleineren Teil der Versicherten ab und die Daten beziehen sich auf einen länger zurückliegenden Auswertungszeitraum<sup>42</sup>.

Zusammenfassend besteht mit der SEU in der Kombination mit der KV-Impfsurveillance bereits ein wichtiges, standardisiertes Impferfassungssystem in Deutschland. Zusätzlich zu diesen Instrumenten erscheint der weitere Nutzen eines umfassenden Impfregisters die damit verbundenen Kosten und den Aufwand nicht zu rechtfertigen. Jedoch sollte die Etablierung eines Berufsgruppen-spezifischen Registers, wie zum Beispiel bei Gesundheitspersonal, erwogen werden. Hier können Erkenntnisse aus serologischen Studien, Erfassung immunologischer Indikatoren für Immunschutz und epidemiologischer Daten über Ansteckungsraten im Rahmen von Krankheitsausbrüchen einen wertvollen Zugewinn bringen.

### **Stärkung der sozial- und verhaltenswissenschaftlichen Forschung.**

Eine Repräsentativbefragung der Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung (BZgA) in 2016 zu „Einstellungen, Wissen und Verhalten [...] gegenüber Impfungen“ von Erwachsenen zeigte, dass praktische Barrieren ein wichtiger Grund für fehlende Impfungen sind<sup>45</sup>. Zusätzlich spielen das fehlende Vertrauen in die Sicherheit und Effektivität von Impfungen sowie das fehlende Bewusstsein der Gefahr der eigentlichen Infektionserkrankung,

gegen die die Impfung schützen soll, eine Rolle<sup>45</sup>. Eine regelmäßige Erfassung der wichtigsten Gründe für die fehlende Inanspruchnahme von Impfungen ist entscheidend, um Maßnahmenbündel für höhere Impfquoten entsprechend anzupassen. Sinnvoll sind ebenfalls systematische Übersichtsarbeiten vor Einführung einer neuen Maßnahme sowie mehr Förderung zur Generierung hochwertiger sozial- und verhaltenswissenschaftlicher Evidenz (zum Beispiel für randomisierte, kontrollierte Studien). Die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina hat 2019 gemeinsam mit der Akademie der Wissenschaften in Hamburg ein Diskussionspapier mit konkreten Empfehlungen auf verhaltenswissenschaftlicher Grundlage herausgegeben, auf das wir an dieser Stelle hinweisen (Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina und Akademie der Wissenschaften in Hamburg (2019): Gemeinsam Schutz aufbauen. Verhaltenswissenschaftliche Optionen zur stärkeren Inanspruchnahme von Schutzimpfungen. Halle (Saale))

Teilstichproben des RKIs (KIGGS, DGES, OKaPII) erlauben zusätzlich die gezielte Untersuchung zahlreicher Einflussfaktoren auf die Impfquote<sup>38-41</sup>. Hier muss jedoch eine erhebliche Verzerrung durch die Freiwilligkeit der Teilnahme an der Studie berücksichtigt werden. So liegen die in der OKaPII-Studie berichteten Influenza-Impfquoten bei ärztlichem Klinikpersonal um die 60% und bei pflegerischem Klinikpersonal um die 30%<sup>40</sup>, was um mindestens den Faktor zwei höher liegt als die betriebsärztlich mitgeteilten tatsächlichen Impfquoten – ein systemimmanentes Erfassungsproblem, da es wahrscheinlicher ist, dass sich Geimpfte an der freiwilligen Befragung beteiligen als Nicht-Geimpfte. Das Instrument der freiwilligen Befragung muss zur Erfassung von Impfquoten in Gesundheitsberufen als ein gänzlich untaugliches Instrument angesehen werden, kann aber unter Berücksichtigung der genannten Limitationen genutzt werden, um Determinanten der Impflücken zu untersuchen und identifizieren.

#### **Forschungsbedarf:**

Eine wissenschaftliche Begleitforschung des Nutzens neu umgesetzter Maßnahmen zur Steigerung der Impfquoten ist erforderlich, um Entscheidungen über Impfprogramme evidenzbasiert treffen zu können. Auch bei neuen Impfungen und neuen Applikationswegen für Impfungen sollten verhaltenswissenschaftliche Erkenntnisse im Hinblick auf Implikationen für die Akzeptanz der Impfung vermehrt genutzt und deren Einführung wissenschaftlich begleitet werden.

## Impfungen bei Gesundheitspersonal.

Eine weitere wichtige Limitation der Impferfassung besteht in bisher nicht verfügbaren Informationen zu Impfquoten oder Impfhaltungen innerhalb bestimmter Berufsgruppen, besonders innerhalb des Gesundheitspersonals (z. B. Impfung medizinischen Personals gegen die saisonale Influenza oder Impfbefürwortung bei Hebammen). Die bislang fehlende Möglichkeit zur strukturierten Erfassung von Influenza-Impfquoten im Gesundheitssektor ist von erheblicher Relevanz. Laut einer Studie des Europäischen Zentrums für die Prävention und Kontrolle von Krankheiten (ECDC) mit Daten aus dem Zeitraum 2009–2013 hat Influenza mit Abstand sowohl die höchste Inzidenz als auch die höchste Mortalität pro 100.000 Einwohnern im Vergleich zu 30 anderen relevanten Infektionskrankheiten, unter anderem Masern, HIV, Tbc, Legionellen oder invasive Pneumokokkenerkrankung<sup>46</sup>. Momentan gibt es gegen das Influenzavirus mehrere humane Impfstoffe, welche jährlich an die zu erwartende Antigendrift des Virus angepasst werden. Bemühungen einen breit wirksamen Influenza-Impfstoff zu generieren, scheiterten bislang an der Diversität des Erregers<sup>35</sup>.

Die Notwendigkeit zur saisonalen Aktualisierung der Influenza-Impfung bedingt jedoch unter anderem die großen Schwierigkeiten, ausreichende jährliche Impfquoten sowohl bei Gesundheitspersonal als auch bei Risikogruppen zu erreichen. Das Städtische Klinikum Braunschweig veröffentlichte zuletzt klinikinterne Erfahrungen mit einer multimodalen Impfkampagne 2018/2019<sup>47</sup>. Hierdurch konnten Impfquoten substantiell verbessert werden, circa die Hälfte der Impfdosen wurde durch mobile Impfteams verabreicht. Gleichzeitig geben die Autorinnen und Autoren kritisch zu bedenken, dass trotz intensiver Bemühungen knapp die Hälfte des medizinischen Personals weiterhin nicht gegen Influenza geimpft wurde. Da vor allem der Schutz vulnerabler Personengruppen von herausragender Bedeutung ist, ist eine gesetzlich geregelte Erfassung der Influenza-Impfquoten im Gesundheitssystem erforderlich. Auch sollte eine Veröffentlichung der Impfquoten des Personals in den Krankenhäusern und Pflegediensten in einrichtungsbezogenen Qualitätsberichten erfolgen, um eine transparente Risikoeinschätzung für Patientinnen und Patienten und zuweisende Ärztinnen und Ärzte zu ermöglichen. Seit dem 1.3.2020 ist die Impfung und Erfassung des Impfschutzes gegen Masern unter anderem von medizinischem und pflegerischem Personal durch das Masernschutzgesetz verpflichtend vorgesehen. Eine intensivierete Begleitforschung während der Umsetzung des Gesetzes ist notwendig, um Fragen bezüglich eines Nutzens und der Akzeptanz einer Pflichtimpfung bei der Bevölkerung sowie möglicher Auswirkun-

gen auf das Impf- und Empfehlungsverhalten des medizinischen Personals in Deutschland in Zukunft evidenzbasiert beantworten zu können.

### **Verbesserung der Impfquoten durch Stärkung des Öffentlichen Gesundheitsdienstes.**

Impfquoten zur HPV-Impfung verbessern sich mit der Teilnahme an einer Jugenduntersuchung, da dieser strukturierte Kontakt zur Impfung genutzt werden kann – analog zu den U-Untersuchungen im Kindesalter<sup>42</sup>. Im Jugendalter besteht ebenfalls die Notwendigkeit, die ersten Auffrischungsimpfungen (Tetanus/Diphtherie/Polio) zu erhalten. Es wäre daher sinnvoll, mit der Stärkung des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (ÖGDs) eine zweite Schuluntersuchung im frühen Jugendalter einzuführen. Diese kann als erster eigenverantwortlicher Kontakt der heranwachsenden Generation zum ÖGD etabliert werden, bei dem auch die Verantwortung des Staates zur Aufklärung über und Durchführung von Impfungen effektiv umgesetzt werden kann. Ebenfalls sollte die Schuleingangsuntersuchung vermehrt als Interventionsmöglichkeit des ÖGDs genutzt werden, um fehlende Impfungen zu verabreichen, fehlende Impfpässe auszustellen und (Eltern-)Aufklärung zu leisten. Hierzu bedarf es einer substanziellen Stärkung des ÖGDs, sowohl strukturell und finanziell als auch durch verbesserte Integration in die deutsche Forschungslandschaft.

Aktuell ist die Besetzung der offenen Stellen im ÖGD aufgrund der im Mittel schlechteren Vergütung und der mangelnden Repräsentanz dieses Faches an Medizinischen Fakultäten bereits problematisch. Wichtige Forderungen zur Unterstützung des ÖGDs wurden 2018 bereits in einem Positionspapier der Bundesärztekammer genannt („Positionspapier der Bundesärztekammer zur Stärkung der Ärztinnen und Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes, 20.4.2018“). Der strukturelle Abbau des ÖGDs in den letzten Jahren ist vermutlich ein wesentlicher Grund für das anhaltende Nichterreichen der notwendigen Impfquoten, hier besteht dringender Handlungsbedarf. Die Notwendigkeit einer signifikanten Stärkung des ÖGDs ergibt sich auch aus der aktuellen SARS-CoV-2-Pandemie, in der dieser mit großen Anstrengungen und trotz zunächst ungenügender struktureller Voraussetzungen seine Bedeutung, aber auch seine potentielle Leistungsfähigkeit für alle sichtbar unter Beweis gestellt hat. Da dies nur durch die Rekrutierung zahlreicher zusätzlicher Hilfskräfte und unter maximalem Einsatz der Mitarbeiter möglich war, ist für die Öffentlichkeit und für die Politik die Stärkung des ÖGD ein zumindest zur Zeit erkennbares Anliegen geworden.

Die Daten der KV-Impfsurveillance bergen ein enormes Auswertungspotenzial hinsichtlich der Analyse spezifischer Populationen nach Alter, Wohnort, Schwangerschaft oder Begleiterkrankungen, auch mit Blick auf die Effektivität und Pharmakovigilanz von Impfstoffen<sup>3</sup>. Aktuell wird dieses aufgrund limitierter Ressourcen noch nicht voll ausgeschöpft. Durch die KV-Impfsurveillance können Landkreise mit sehr niedrigen Impfquoten identifiziert werden, was zum Beispiel die Möglichkeit zielgruppenspezifischer (und krankheitsspezifischer) Interventionen durch den ÖGD oder die BZgA eröffnet. Zielgruppen für Interventionen sollten nicht nur nach sozio-demographischen Merkmalen identifiziert werden, sondern auch bedürfnisorientiert, sodass eine bedarfsgerechte Intervention (z. B. Abbau von Barrieren versus vertrauensbildende Maßnahmen) geplant werden kann.

Auch Recall-Systeme können die Wahrnehmung von Impfterminen verbessern und damit zu einer Steigerung der Impfquoten führen<sup>48</sup>. Aktuell sind individuelle Impferinnerungen im Sinne eines zentralen Recall-Systems durch das RKI aufgrund der Pseudonymisierung im Rahmen der KV-Impfsurveillance nicht möglich<sup>37</sup>. Es sollten jedoch gesetzliche Anreize geschaffen werden, entsprechende Digital-Recall-Systeme durch die Gesetzlichen Krankenkassen selbst einzuführen.

Im Sinne des Abbaus struktureller Hürden zur Verbesserung der Impfquoten sollten die Rahmenbedingungen dafür geschaffen werden, dass auch jeder betriebsärztliche Kontakt zur Aufklärung und Verabreichung von Impfungen entsprechend den STIKO-Empfehlungen genutzt werden kann und diese Daten in die KV-Impfsurveillance integriert werden können. Erste Schritte, um eine fachübergreifende Impfung zu ermöglichen, wurden im Masernschutzgesetz bereits eingeleitet.

### **Diversität der Impfeempfehlungen in Europa – Chance oder Hindernis?**

Die in Europa unternommenen Anstrengungen, flächendeckend Infektionserkrankungen durch Impfungen zu verhindern, erfordern das komplexe Zusammenspiel von sowohl nationalen und internationalen Gremien als auch Expertinnen- und Expertengruppen. Auf nationaler Ebene existieren „National Immunization Technical Advisory Groups“ (NITAGs), die durch ihre Impfeempfehlungen die Struktur und Umsetzung des Impfprogramms in ihrem Land maßgeblich mitbestimmen (<http://www.nitag-resource.org/who-we-are>) – in Deutschland ist dies die Ständige Impfkommission (STIKO), die sich aus Expertinnen und Experten verschiedener beteiligter Wissenschaften

zusammensetzt und fortlaufend etablierte und neue Impfeempfehlungen evaluiert und herausgibt<sup>49</sup>. Dazu wird vorliegende Studienevidenz zu Erreger und Krankheit sowie zu Sicherheit und Effektivität einer Impfstoffbehandlung<sup>49</sup> gesammelt und bewertet, und – wenn möglich – werden Metaanalysen durchgeführt. Im weiteren Verlauf des Prozesses werden Eckpunkte einer Impfstrategie, wie die Zahl der zu impfenden Personen, um einen Krankheitsfall zu verhindern, unter Zuhilfenahme mathematischer Modellierung adressiert<sup>49</sup>. Zusätzlich erfolgt eine gesundheitsökonomische Bewertung verschiedener Strategien für eine Implementierung<sup>49,50</sup>. Im Zentrum des finalen Komplexes steht eine zusammenfassende epidemiologische Nutzen-Risiko-Bewertung<sup>49</sup>. Neue und aktualisierte Empfehlungen werden zeitnah online und jährlich im Epidemiologischen Bulletin veröffentlicht<sup>49</sup>. Damit steht Deutschland mit der STIKO ein wissenschaftlich und transparent arbeitendes Organ zur Verfügung, auf dessen Arbeit die nationalen Impfeempfehlungen beruhen. Dass es zusätzlich in Sachsen eine eigene Impfkommision gibt, die teils abweichende Empfehlungen ausspricht, ist weder für die Bevölkerung noch für das medizinische Fachpersonal nachzuvollziehen. Für die Veterinärmedizin besteht in der am Friedrich-Loeffler-Institut etablierten Ständigen Impfkommision Veterinär (StIKo Vet) eine entsprechende Expertenkommission.

Das national verankerte System zur Ausarbeitung von Impfeempfehlungen in Europa führt zu einer ausgeprägten Diversität zwischen den Impfkalendern der einzelnen Länder. Empfehlungen unterscheiden sich sowohl in Impfzeitpunkten als auch darin, welche Schutzimpfungen empfohlen werden (<https://vaccine-schedule.ecdc.europa.eu/>). Einige der Unterschiede sind kontextsensitiv, also länderspezifisch. Die Relevanz einer Impfung für einzelne Länder variiert nach der dortigen epidemiologischen Situation, den zur Verfügung stehenden Ressourcen, aber auch der Einstellung der Bevölkerung und des Gesundheitssystems dazu, ob die Konsequenzen einer Erkrankung eine präventive Impfung rechtfertigen<sup>51</sup>. So sind in Deutschland gängige Impfungen im Kindesalter, wie zum Beispiel gegen Rotaviren oder Varizellen, nicht flächendeckend Teil der nationalen Impfprogramme anderer europäischer Länder<sup>52</sup>. Gängig und sinnvoll ist ebenfalls die Anpassung der Impfzeitpunkte an bestehende Strukturen, wie zum Beispiel die U-Untersuchungen in Deutschland<sup>53</sup>. Dennoch können durch national unterschiedliche Impfkalender innerhalb der europäischen Bevölkerung Vorbehalte und Skepsis in Bezug auf die Gültigkeit und die zugrunde liegende Evidenz der Impfeempfehlungen verstärkt werden.

Gerade bei Impfeempfehlungen für Erwachsene (Auffrischungsimpfungen) oder für besondere Personengruppen, wie zum Beispiel Schwangere

oder Menschen unter Immunsuppression, besteht innerhalb Europas große Heterogenität. Unterschiedliche Impfeempfehlungen sind hier zum Teil durch eine ungenügende Datenlage erklärt und nicht durch den länderspezifischen Kontext bedingt. Hier muss die Evidenzlage bezüglich Immunität, Schutzdauer und Effektivität einer Impfung verbessert werden, um einheitliche Empfehlungen aussprechen zu können. Länderspezifische Unterschiede für eine Impfeempfehlung sollten klar formuliert und begründet werden. Innerhalb Deutschlands jedoch sind unterschiedliche Impfeempfehlungen durch ländereigene Impfkommisionen aus unserer Sicht nicht zu begründen. Ebenfalls ist die uneinheitliche Erstattung von Reiseimpfungen durch unterschiedliche Krankenkassen im Sinne einer übergreifenden Weltgesundheit rückständig. Kosten für alle von der STIKO empfohlenen Impfungen sollten gesetzlich verpflichtend übernommen werden.

Zur regelmäßigen Evaluation des Forschungsbedarfes bietet es sich an, die Ständigen Impfkommisionen (STIKO und StIKo Vet), die sich aufgabengemäß mit der wissenschaftlichen Datenbasis für Impfungen beschäftigen, mit diesem zusätzlichen Auftrag auszustatten und ihnen die hierfür nötigen Ressourcen zur Verfügung zu stellen. Alternativ können andere Instrumente der öffentlichen Hand, wie zum Beispiel der wissenschaftliche Beirat des Bundesministeriums für Gesundheit, beauftragt werden, um regelmäßig wichtige Forschungslücken im Bereich der Schutzimpfungen zu identifizieren und anhand der nationalen Relevanz zu priorisieren.



## ZUSAMMENFASSUNG

Zusammenfassend sind zur besseren Umsetzung bestehender Impfempfehlungen eine Reihe von Maßnahmen sinnvoll. Insbesondere ist eine Stärkung des Öffentlichen Gesundheitsdienstes notwendig. Es erscheint zweckmäßig, Impfzeitpunkte an bestehende Strukturen (wie Jugenduntersuchungen oder Vorsorgeuntersuchungen) zu koppeln, um höhere Impfquoten im Jugend- und Erwachsenenalter zu erzielen, aber auch eine zweite Schuluntersuchung im Jugendalter einzuführen. Eine Harmonisierung der nationalen Impfkalender ist in diesem Zusammenhang erstrebenswert. Die Identifizierung kontextfreier Unterschiede im Vergleich der Impfkalender im europäischen Ausland kann einen Hinweis darauf liefern, wo die Evidenzlage zur Erstellung von Impfempfehlungen verbessert werden muss. Mindestens so wichtig wie eine verbesserte Umsetzung bestehender Impfempfehlungen ist aber der Forschungsbedarf zum Themenbereich Impfen als eine mikrobiologische, human- und veterinärmedizinische, epidemiologische, gesellschaftliche, soziale und psychologische Aufgabe. Hierzu gehört grundlagenorientierte und translationale Forschung I) zu innovativen Impfansätzen basierend auf einem verbesserten Verständnis der Erreger-spezifischen Immunantwort, II) zu einfacheren Applikationswegen, III) mit besonderem Schwerpunkt auf den immunologischen Herausforderungen bei Kleinkindern, Älteren und Immunsupprimierten, IV) zum verbesserten Monitoring der protektiven Langzeitimmunität und V) in enger Abstimmung mit der Veterinärmedizin. Außerdem gehört hierzu eine verstärkte Förderung und Durchführung sozial- und verhaltenswissenschaftlicher Forschung sowie der Versorgungsforschung, um die Implementierung der Impfstrategien möglichst evidenzbasiert und effektiv zu vollziehen. Schließlich sehen wir keine Alternative zur strukturierten, berufsbezogenen Erfassung der Impfquoten im Gesundheitssektor, um hier eine nachhaltige Verbesserung der Durchimpfungsraten zu erreichen und gezielt Interventionen zu planen.

### Empfehlungen

Basierend auf den Diskussionen unserer Arbeitsgruppe sowie der im Anhang genannten externen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler hat die AG „Infektionsforschung und Gesellschaft“ der Akademie der Wissenschaften in Hamburg konkrete Empfehlungen zur Verbesserung des Infektionsschutzes der Bevölkerung durch Impfungen und der wissenschaftlichen Fortentwicklung erarbeitet:

### **EMPFEHLUNG 1: Stärkung der immunologischen und mikrobiologischen Grundlagenforschung.**

Die Entwicklung wirksamer Impfstoffe erfordert ein tiefes Verständnis der immunologischen Schutzmechanismen vor Infektionen. Ein breiteres Wissen über die Erreger-spezifischen immunologischen Prozesse nach Infektionen und nach Impfungen ist für ein rationales Design von effektiven Schutzimpfungen unerlässlich. Ebenso relevant ist die genaue Charakterisierung der Biologie von Krankheitserregern, um immunologische Zielstrukturen z. B. strukturell biologisch zu identifizieren, die sich zur Impfstoffentwicklung eignen und gleichzeitig keine Antikörperbildung gegen körpereigene Proteine hervorrufen. Neben den heute klinisch bedeutsamen Infektionserregern sind auch die Bedrohungen durch neu auftretende Infektionskrankungen („Emerging Infections“) zu adressieren. Hierfür besteht meist keine direkte kommerzielle Perspektive, aber potenziell ein plötzlich großer Bedarf, wie der Ausbruch des Coronavirus SARS-CoV-2 zeigt. Als weiterer Forschungsschwerpunkt sollte die Dauer eines Impfschutzes unter den heute realisierten Lebenserwartungen untersucht werden. Angesichts einer steigenden Zahl von Menschen mit eingeschränkter Immunantwort aufgrund von Alter, immunsuppressiver Therapie oder Ko-Morbiditäten sind außerdem neue Wege der Induktion einer Impfantwort zu erforschen.

### **EMPFEHLUNG 2: Stärkung der translationalen Forschung für effektivere Impfungen.**

Die Entwicklung anderer Applikationsformen als der Injektion sollte intensiver erforscht werden, um die Wirksamkeit von Impfungen gegen bestimmte Erreger zu verbessern und einen einfacheren und gegebenenfalls besser akzeptierten Impfeinsatz zu ermöglichen. Vorteile einer möglichen oralen, nasalen oder sublingualen Applikation sind reduzierter Impfstress, insbesondere bei Kleinkindern, sowie die Verringerung unerwünschter Nebenwirkungen der Injektion. Der Erfolg der oralen Polioimpfung dient hierbei als Vorbild. In der Veterinärmedizin gibt es bereits umfangreiche Erfahrungen mit oral oder nasal verabreichten Impfstoffen. Wir empfehlen daher eine stärkere Zusammenarbeit zwischen Human- und Veterinärmedizin sowie Wege der Public-private-Partnership, um vereinfachte Applikationsformen für bereits bestehende Schutzimpfungen weiterzuentwickeln und in die Anwendung zu bringen. Die Wirksamkeit eines Impfstoffes kann durch die Zugabe von Adjuvantien erheblich gesteigert werden, wobei auch die Kombination von Impfstoffen und Biologika die Verwendung chemi-

scher Adjuvantien ergänzen und verbessern kann. Entscheidend ist hier auch die Förderung der Grundlagenforschung zum verbesserten Verständnis über die Induktion und Erfassung von gewebespezifischer Langzeitimmunität. Neue Technologien im Bereich der Systemvakzinologie, Bioinformatik und künstlichen Intelligenz sollten vermehrt genutzt werden, um die rationale Entwicklung effektiver Impfstoffe/Impfstoffregime voranzutreiben.

### **EMPFEHLUNG 3: One Health – Impfforschung und Impfanwendung muss zwischen Human- und Veterinärmedizin abgestimmt werden.**

Etwa 60% der humanen Infektionserreger sowie 75% der Erreger von „Emerging Infections“ entstammen dem tierischen Bereich. Dies zeigt, dass umfassender Infektionsschutz nur durch gemeinsame Betrachtung von Tiergesundheit und menschlicher Gesundheitsfürsorge geleistet werden kann. Der Grundsatz „One Health“ gilt sowohl für die Forschung zu neuen Infektionen, neuen Impfstoffen und neuen Applikationsformen, als auch für die Aufklärung und Anwendung der Impfstoffe. Intensivierte Bemühungen sind notwendig, um effektive Impfprogramme, gerade im Bereich „Emerging Infections“ zu entwickeln. Die Bildung eines gemeinsamen Ausschusses von STIKO und StIKo Vet für strategisch wichtige Fragen im Bereich „One Health“ ist hier zu empfehlen.

### **EMPFEHLUNG 4: Verbesserung der epidemiologischen Forschung.**

Die epidemiologische Erfassung des Auftretens von impfpräventablen Erkrankungen im Alltag ist unabdingbar, um den Langzeiteffekt von aktuellen und neuen Impfeempfehlungen auf die Immunität und Infektionsraten populationsbezogen zu überwachen und – falls notwendig – Impfkalender zu optimieren. Ebenfalls können Vorhersagen zu Ausbreitung und Virulenz eines Erregers nur durch epidemiologisches Monitoring validiert werden. Zusätzlich wird eine bessere Datenerhebung zu Mortalität, Morbidität und damit assoziierten Risikofaktoren von impfpräventablen Erkrankungen benötigt, um Impfeempfehlungen gezielt anzupassen. Diese Daten werden durch die KV-Impfsurveillance bereits erhoben, deren umfangreiches Datenpotenzial aktuell zur wissenschaftlichen Beantwortung dieser Fragestellungen nicht genügend ausgeschöpft wird. Zusätzlich liegen keine verlässlichen Daten zu Impfungen bei Angehörigen der Gesundheitsberufe vor. Diese können betriebsärztlich von Gesundheitseinrichtungen erhoben werden, sind bislang jedoch nicht in aktuelle Erfassungssysteme integriert.

Um die Wirksamkeitsdauer des Impfschutzes zu beurteilen, sind fortgesetzte Bemühungen notwendig, neben Krankheitsdaten und Antikörpertitern weitere immunologische Indikatoren protektiver Impfantworten zu identifizieren und populationsbezogen stichprobenartig zu erfassen.

### **EMPFEHLUNG 5: Stärkung der sozial- und verhaltenswissenschaftlichen Forschung und verstärkte Implementierung der Erkenntnisse.**

Neben der Entwicklung verbesserter Schutzimpfungen ist die Erforschung der sozial- und verhaltenswissenschaftlich untersuchbaren Rahmenbedingungen und der Effekte spezifischer Maßnahmen auf die Impfbereitschaft relevant. Die Datenlage zur Impfpflicht gegen Masern zeigt, dass die Potenziale der sozial- und verhaltenswissenschaftlichen Forschung in der Gestaltung der (politischen) Rahmenbedingungen noch unzureichend umgesetzt werden. Hier sind sowohl weitere experimentelle als auch empirische Feldstudien erforderlich, um die Erkenntnislage zu verbessern. Ferner sollten Maßnahmen zur Wissen(schaft)skommunikation gefördert werden, um Entscheidungsträgerinnen und Entscheidungsträger in die Lage zu versetzen, bestehende Evidenz in Entscheidungen einzubeziehen. Die Einführung neuer Möglichkeiten zur Impfung (zum Beispiel gegen neue Erreger oder durch alternative Applikationswege) müssen mit verhaltenswissenschaftlicher Forschung und mit Versorgungsforschung begleitet werden. Evidenzbasierte Maßnahmen, welche die Akzeptanz von Impfungen verbessern können, sollten dann gezielt ergriffen werden.

### **EMPFEHLUNG 6: Verbesserung der Impfquoten durch Stärkung des Öffentlichen Gesundheitsdienstes.**

Ein gestärkter Öffentlicher Gesundheitsdienst mit regelmäßigen Impfterminen in Kindergärten, Schulen und öffentlichen Ämtern könnte die Impfquoten deutlich verbessern. In diesem Rahmen erscheint die Etablierung einer zusätzlichen zweiten strukturierten schulärztlichen Untersuchung im frühen Jugendalter sinnvoll. Der Öffentliche Gesundheitsdienst muss personell, aber auch fachlich und wissenschaftlich so gestärkt werden, dass er diese Aufgabe der Gesundheitsversorgung der Bevölkerung wirksam wahrnehmen kann. Zusätzlich sollten strukturelle Hürden, eine Impfung im Erwachsenenalter zu erhalten, weiter abgebaut werden, zum Beispiel durch die Möglichkeit zur vollständigen Impfung durch den betriebsärztlichen Dienst.

**EMPFEHLUNG 7: Verbesserung der Impfquoten in den Gesundheitsberufen.**

Obwohl genaue Daten zu Impfquoten in den Gesundheitsberufen aufgrund fehlender systematischer Erfassung nicht vorliegen, zeigen stichprobenartige aktuelle Zahlen eine besorgniserregende Impflücke besonders im Pflegedienst und beim Begleitpersonal. Hier sind kurzfristige Maßnahmen notwendig; zum Beispiel sollte eine verpflichtende Veröffentlichung der Impfquoten des Personals in Krankenhäusern und Pflegediensten erwogen werden, um Patientinnen und Patienten eine eigenständige Risikoeinschätzung zu ermöglichen. Auch eine Erweiterung der Impfpflicht sollte für diesen Bereich diskutiert und wissenschaftlich evaluiert werden.

**EMPFEHLUNG 8: Harmonisierung von europäischen und nationalen Impfkalendern.**

Unterschiedliche Impfempfehlungen innerhalb Europas und sogar innerhalb Deutschlands verwirren und untergraben das Vertrauen in die Verlässlichkeit wissenschaftlicher und behördlicher Empfehlungen und Vorgaben. Eine durch das ECDC koordinierte Vereinheitlichung von Impfempfehlungen innerhalb von Europa ist sinnvoll, um einen Glaubwürdigkeitsverlust durch national unterschiedliche Impfempfehlungen zu vermeiden. Landesspezifische Ursachen für unterschiedliche Empfehlungen sollten klar kommuniziert werden. Unterschiedliche Impfempfehlungen in Deutschland durch ländereigene Kommissionen sind nicht nachvollziehbar und infektionsepidemiologisch nicht notwendig, hier sollte ein nationaler Konsens der Impfkalender erzielt werden.

**EMPFEHLUNG 9: Forschungsbedarf regelmäßig überprüfen.**

Infektionsgefahren sind dynamisch und können sich kurzfristig ändern. Neue Erkenntnisse in der Forschung können neue Chancen bringen, aber auch neue Risiken deutlich machen. Deswegen sollte die Infektions-/Impfforschung regelmäßig evaluiert werden und auf dieser Basis neue Empfehlungen ausgesprochen und umgesetzt werden. Es bietet sich an, die Ständigen Impfkommissionen (STIKO, StIKo Vet), die sich aufgabengemäß mit der wissenschaftlichen Datenbasis für Impfungen beschäftigen, mit diesem zusätzlichen Auftrag auszustatten und entsprechende Ressourcen für den Mehraufwand zur Verfügung zu stellen. So könnten die Ständigen Impf-

## **Zusammenfassung**

kommissionen neben den Impfeempfehlungen auch regelmäßig Forschungsempfehlungen abgeben. Alternativ können andere Instrumente der öffentlichen Hand, wie zum Beispiel der wissenschaftliche Beirat des Bundesministeriums für Gesundheit, beauftragt werden, regelmäßig wichtige Forschungslücken im Bereich der Schutzimpfungen zu identifizieren und anhand der nationalen Relevanz zu priorisieren.

## LITERATURVERZEICHNIS

- <sup>1</sup> Darrah PA, Zeppa JJ, Hackney JA *et al.* Prevention of tuberculosis in macaques after intravenous BCG immunization. *Nature* 2020; **577**:95–102 (2020). doi.org/10.1038/s41586-019-1817-8
- <sup>2</sup> Seung KJ, Keshavjee S, Rich ML. Multidrug-Resistant Tuberculosis and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis. *Cold Spring Harb Perspect Med* 2015; **5**:a017863. doi: 10.1101/cshperspect.a017863
- <sup>3</sup> Robert Koch-Institut. Aktuelles aus der KV-Impfsurveillance – Impfquoten ausgewählter Schutzimpfungen in Deutschland. *Epidemiol Bull* 2018; **1**:1–18.
- <sup>4</sup> Murphy K, Travers P, Walport M, Janeway C, Travers P, Walport M. *Janeway's Immunobiology* (8th Edition). 2012.
- <sup>5</sup> Carazo Perez S, De Serres G, Bureau A, Skowronski DM. Reduced Antibody Response to Infant Measles Vaccination: Effects Based on Type and Timing of the First Vaccine Dose Persist After the Second Dose. *Clin Infect Dis* 2017; **65**:1094–1102. DOI: 10.1093/cid/cix510
- <sup>6</sup> Plotkin SA. Correlates of Protection Induced by Vaccination. *Clin Vaccine Immunol* 2010; **17**:1055–1065. doi: 10.1128/CVI.00131-10
- <sup>7</sup> Anderson P, Ingram DL, Pichichero ME, Peter G. A high degree of natural immunologic priming to the capsular polysaccharide may not prevent *Haemophilus influenzae* type b meningitis. *Pediatr Infect Dis J* 2000; **19**:589–591. DOI: 10.1097/00006454-200007000-00001
- <sup>8</sup> Nix EB, Hawdon N, Gravelle S *et al.* Risk of Invasive *Haemophilus influenzae* Type b (Hib) Disease in Adults with Secondary Immunodeficiency in the Post-Hib Vaccine Era. *Clin Vaccine Immunol* 2012; **19**:766–771. DOI: 10.1128/CVI.05675-11
- <sup>9</sup> Plotkin SA. Vaccines: Correlates of Vaccine-Induced Immunity. *Clin Infect Dis* 2008; **47**:401–409. DOI: 10.1086/589862
- <sup>10</sup> McVernon J, Johnson PDR, Pollard AJ, Slack MPE, Moxon ER. Immunologic memory in *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccine failure. *Arch Dis Child* 2003; **88**:379–383. doi: 10.1136/adc.88.5.379
- <sup>11</sup> Dagan R, Givon-Lavi N, Fraser D, Lipsitch M, Siber GR, Kohberger R. Serum serotype-specific pneumococcal anticapsular immunoglobulin g concentrations after immunization with a 9-valent conjugate pneumococcal vaccine correlate with nasopharyngeal acquisition of pneumococcus. *J Infect Dis* 2005; **192**:367–376. DOI: 10.1086/431679
- <sup>12</sup> Whitney CG, Farley MM, Hadler J *et al.* Decline in invasive pneumococcal disease after the introduction of protein-polysaccharide conjugate vaccine. *N Engl J Med* 2003; **348**:1737–1746. doi: 10.1056/NEJMoa022823.
- <sup>13</sup> Hallander HO, Lepp T, Ljungman M, Netterlid E, Andersson M. Do we need a booster of Hib vaccine after primary vaccination? A study on anti-Hib seroprevalence in Sweden 5 and 15 years after the introduction of universal Hib vaccination related to notifications of invasive disease. *APMIS* 2010; **118**:878–887. DOI 10.1111/j.1600-0463.2010.02674.x
- <sup>14</sup> Ahmed SS, Volkmoth W, Duca J *et al.* Antibodies to influenza nucleoprotein cross-react with human hypocretin receptor 2. *Sci Transl Med* 2015 Jul 1; **7**(294):294ra105. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab2354
- <sup>15</sup> Poethko-Müller C, Mankertz A. Seroprevalence of measles-, mumps- and rubella-specific IgG antibodies in German children and adolescents and predictors for seronegativity. *PLoS One* 2012; **7**:e42867. doi:10.1371/journal.pone.0042867
- <sup>16</sup> Murphy K, Travers P, Walport M, Janeway C. *Janeway's Immunobiology*. 8th edition. *New York Garl Sci* 2012:2012.
- <sup>17</sup> Harris AE, Styczynski J, Bodge M, Mohty M, Savani BN, Ljungman P. Pretransplant vaccinations in allogeneic stem cell transplantation donors and recipients: an often-missed

- opportunity for immunoprotection? *Bone Marrow Transplant* 2015; **50**:899–903. <https://doi.org/10.1038/bmt.2015.49>
- <sup>18</sup> Pescovitz MD, Torgerson TR, Ochs HD *et al.* Effect of rituximab on human in vivo antibody immune responses. *J Allergy Clin Immunol* 2011; **128**:1295–1302.e5. DOI: 10.1016/j.jaci.2011.08.008
- <sup>19</sup> Siegrist C, Aspinall R. B-cell responses to vaccination at the extremes of age. *Nat Rev Immunol* 2009; **9**:185–194. doi:10.1038/nri2508
- <sup>20</sup> Tomaras GD, Plotkin SA. Complex immune correlates of protection in HIV-1 vaccine efficacy trials. *Immunol Rev* 2017; **275**:245–261. <https://doi.org/10.1111/imr.12514>
- <sup>21</sup> Koup RA, Graham BS, Douek DC. The quest for a T cell-based immune correlate of protection against HIV: a story of trials and errors. *Nat Publ Gr* 2011; **11**:65–70. <https://doi.org/10.1038/nri2890>
- <sup>22</sup> Barouch DH, Tomaka FL, Wegmann F *et al.* Evaluation of a mosaic HIV-1 vaccine in a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2a clinical trial (APPROACH) and in rhesus monkeys (NHP 13-19). *Lancet* 2018; **392**:232–243. doi:10.1016/S0140-6736(18)31364-3
- <sup>23</sup> Davenne T, McShane H. Why don't we have an effective tuberculosis vaccine yet? *Expert Rev Vaccines* 2016; **15**:1009–1013. doi: 10.1586/14760584.2016.1170599
- <sup>24</sup> de Cassan SC, Pathan AA, Sander CR *et al.* Investigating the Induction of Vaccine-Induced Th17 and Regulatory T Cells in Healthy, Mycobacterium bovis BCG-Immunized Adults Vaccinated with a New Tuberculosis Vaccine, MVA85A. *Clin Vaccine Immunol* 2010; **17**:1066–1073. doi:10.1128/CVI.00047-10
- <sup>25</sup> Dockrell HM, Smith SG. What Have We Learnt about BCG Vaccination in the Last 20 Years? *Front Immunol* 2017; **8**:1–10. doi: 10.3389/fimmu.2017.01134
- <sup>26</sup> Reeves RK, Li H, Jost S *et al.* Antigen-specific NK cell memory in rhesus macaques. *Nat Immunol* 2015; **16**:927–932. doi:10.1038/ni.3227
- <sup>27</sup> Mittal A, Raber AS, Schaefer UF *et al.* Non-invasive delivery of nanoparticles to hair follicles: a perspective for transcutaneous immunization. *Vaccine* 2013; **31**:3442–3451. DOI: 10.1016/j.vaccine.2012.12.048
- <sup>28</sup> Lavelle EC. Generation of improved mucosal vaccines by induction of innate immunity. *Cell Mol Life Sci* 2005; **62**:2750–2770. DOI: 10.1007/s00018-005-5290-1
- <sup>29</sup> Lycke N. Recent progress in mucosal vaccine development: potential and limitations. *Nat Rev Immunol* 2012; **12**:592–605. <https://doi.org/10.1038/nri3251>
- <sup>30</sup> Zylka-Menhorn V, Grunert D. Genbasierte Impfstoffe – Hoffnungsträger auch zum Schutz vor SARS-CoV-2. *Dtsch Arztebl* 2020; **117**(21): A-1100 / B-927.
- <sup>31</sup> Kis Z, Shattock R, Shah N, Kontoravdi C. Emerging Technologies for Low-Cost, Rapid Vaccine Manufacture. *Biotechnol J* 2019; **14**:1–14. DOI: 10.1002/biot.201800376
- <sup>32</sup> Fathi A, Dahlke C, Addo MM. Recombinant vesicular stomatitis virus vector vaccines for WHO blueprint priority pathogens. *Hum Vaccines Immunother* 2019; **15**(10):2269–2285. <https://doi.org/10.1080/21645515.2019.164953233>.
- <sup>33</sup> Jones KE, Patel NG, Levy MA *et al.* Global trends in emerging infectious diseases. *Nature* 2008; **451**:990–993. doi:10.1038/nature06536
- <sup>34</sup> Gebreyes WA, Dupouy-Camet J, Newport MJ *et al.* The global one health paradigm: challenges and opportunities for tackling infectious diseases at the human, animal, and environment interface in low-resource settings. *PLoS Negl Trop Dis* 2014; **8**:e3257. doi: 10.1371/journal.pntd.0003257
- <sup>35</sup> Malainou C, Herold S. [Influenza]. *Internist (Berl)* 2019; **60**:1127–1135. <https://doi.org/10.1007/s00108-019-00670-6>
- <sup>36</sup> (StiKo Vet am FLI). Leitlinie zur Impfung von Schweinen. 2019.
- <sup>37</sup> Robert Koch-Institut. Impfquoten von Kinderschutzimpfungen in Deutschland – aktuelle Ergebnisse aus der RKI-Impfsurveillance. *Epidemiol Bull* 2020; **32/33**:9–27.
- <sup>38</sup> Lange M, Hoffmann R, Mauz E *et al.* Längsschnitterhebung von KiGGs Welle 2 – Erhe-



- bungsdesign und Fallzahlentwicklung der KiGGS-Kohorte. *J Heal Monit* 2018; **3**:97–113. DOI 10.17886/RKI-GBE-2018-018
- <sup>39</sup> Poethko-Müller C, Kuhnert R, Gillesberg Lassen S, Siedler A. Durchimpfung von Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Aktuelle Daten aus KiGGS Welle 2 und Trends aus der KiGGS-Studie. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2019; **62**:410–421. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02901-5>
- <sup>40</sup> Robert Koch-Institut. OKaPII-Studie zur Influenza-Impfung Impfquoten und Impfmotivation bei Klinikpersonal in der Influenza-Saison 2016/2017. *Epidemiol Bull* 2018; **32**:313–324.
- <sup>41</sup> Poethko-Müller C, Schmitz R. Impfstatus von Erwachsenen in Deutschland-Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2013; **56**:845–857. DOI 10.1007/s00103-013-1693-6
- <sup>42</sup> Grandt D, Lappe V, Schubert I. BARMER Arzneimittelreport 2019: Impfungen bei Kindern und Jugendlichen. *Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse – Band 16*. 2019.
- <sup>43</sup> Robert Koch Institut. Impfquoten bei der Schuleingangsuntersuchung in Deutschland 2017. *Epidemiol Bull* 2019; **18**:147–156.
- <sup>44</sup> Rieck T, Feig M, Eckmanns T, Benzler J, Siedler A, Wichmann O. Vaccination coverage among children in Germany estimated by analysis of health insurance claims data. *Hum Vaccin Immunother* 2014; **10**:476–484. <http://dx.doi.org/10.4161/hv.26986>
- <sup>45</sup> Horstkötter, N., Müller U, Ommen O et al. Einstellungen, Wissen und Verhalten von Erwachsenen und Eltern gegenüber Impfungen – Ergebnisse der Repräsentativbefragung 2016 zum Infektionsschutz. BZgA-Forschungsbericht. 2017.
- <sup>46</sup> Cassini A, Colzani E, Pini A et al. Impact of infectious diseases on population health using incidence-based disability-adjusted life years (DALYs): results from the Burden of Communicable Diseases in Europe study, European Union and European Economic Area countries, 2009 to 2013. *Euro Surveill* 2018; **23**:1–20. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2018.23.16.17-00454
- <sup>47</sup> Horst-Schaper G, Köhler U, Sampath-Kumar D, Tran TT, Bartkiewicz T, Bautsch W. Influenzaimpfung des medizinischen Personals: Klinikinterne Aktion „Be a flu fighter“ schafft Trendwende. *Dtsch Arztebl* 2019; **116**(47): A-2186 / B-1789 / C-1746.
- <sup>48</sup> Jacobson Vann JC, Jacobson RM, Coyne-Beasley T, Asafu-Adjei JK, Szilagyi PG. Patient reminder and recall interventions to improve immunization rates. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; **1**:CD003941. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD003941.pub3>
- <sup>49</sup> Harder T, Koch J, von Kries R, Wichmann O. Die neue Standardvorgehensweise der Ständigen Impfkommission (STIKO): Entstehung, Struktur und Umsetzung. *Bundesgesundheitsblatt – Gesundheitsforsch – Gesundheitsschutz* 2019; **62**:392–399. <https://doi.org/10.1007/s00103-019-02898-x>
- <sup>50</sup> STIKO. Methoden zur Durchführung und Berücksichtigung von Modellierungen zur Vorhersage epidemiologischer und gesundheitsökonomischer Effekte von Impfungen für die Ständige Impfkommission, Version 1.0. 2016.
- <sup>51</sup> Paul KT, Loer K. Contemporary vaccination policy in the European Union: tensions and dilemmas. *J Public Health Policy* 2019; **40**:166–179. <https://doi.org/10.1057/s41271-019-00163-8>
- <sup>52</sup> Sheikh S, Biundo E, Courcier S et al. A report on the status of vaccination in Europe. *Vaccine* 2018; **36**:4979–4992. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2018.06.044>
- <sup>53</sup> Rechel B, Richardson E, McKee M. The organization and delivery of vaccination services in the European Union – Prepared for the European Commission. *The European Observatory on Health Systems and Policies* 2018.

## ANHANG

Autorenschaft des Diskussionspapiers trägt die Arbeitsgruppe „Infektionsforschung und Gesellschaft“ der Hamburger Akademie der Wissenschaften. Neben den Mitgliedern der Arbeitsgruppe haben folgende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wesentliche Beiträge geleistet:

Prof. Dr. Marylyn Addo\* (Leiterin der Sektion Infektiologie, I. Medizinische Klinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf); Prof. Dr. Cornelia Betsch\* (DFG Heisenberg-Professorin für Gesundheitskommunikation an der Universität Erfurt); Prof. Dr. Dr. h. c. Reinhard Burger\* (Alt-Präsident des Robert Koch-Instituts, Berlin); Dr. Matthias Gruhl\* (ehemaliger Staatsrat der Behörde für Gesundheit und Verbraucherschutz der Freien und Hansestadt Hamburg); cand. med. Leonard Heß (Student am Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf); Prof. Dr. Thomas Mertens\* (Vorsitzender der Ständigen Impfkommission (STIKO) beim Robert Koch-Institut, Institut für Virologie der Universität Ulm); Prof. Dr. Lothar Wieler (Präsident des Robert Koch-Institutes, Berlin).

\*Teilnehmende der öffentlichen Diskussionsveranstaltung „Impfen – ermöglichen, erleichtern, erzwingen?“ Hamburg, 15. Juli 2019 der Akademie der Wissenschaften in Hamburg zusammen mit der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina, Videocast zur Veranstaltung: <https://www.awhamburg.de/mediathek/mediathek/video-mediathek/detailseite/impfen-ermoeglichen-erleichtern-erzwingen.html>

### Mitglieder der Arbeitsgruppe Infektionsforschung und Gesellschaft

Prof. Dr. Cornelius Borck, Institut für Medizingeschichte und Wissenschaftsforschung, Universität zu Lübeck

Prof. Dr. Barbara M. Bröker, Abteilung für Immunologie, Universitätsmedizin Greifswald

Prof. Dr. Thomas Dobner, Heinrich-Pette-Institut – Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie, Hamburg

Prof. Dr. Bernhard Fleischer, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg

Prof. Dr. Kay Grünewald, Heinrich-Pette-Institut – Leibniz-Institut für Experimentelle Virologie, Hamburg

Prof. Dr. Michael Hecker, Institut für Mikrobiologie, Universität Greifswald

Prof. Dr. Dirk Heinz, Helmholtz-Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig

Dr. med. Angélique Hölzemer, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. Ansgar W. Lohse, I. Medizinische Klinik und Poliklinik, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf

Prof. Dr. Chris Meier, Centre for Structural Systems Biology (CSSB), Hamburg

Prof. Dr. Dr. h. c. Thomas C. Mettenleiter, Friedrich-Loeffler-Institut – Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Greifswald – Insel Riems

Prof. Dr. Stefan Rose-John, Biochemisches Institut, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel

Prof. Dr. Werner Solbach, Zentrum für Infektions- und Entzündungsforschung, Universität zu Lübeck

Prof. Dr. Peter Zabel, Forschungszentrum Borstel – Leibniz Lungenzentrum, Borstel

## **Impressum**

Herausgeberin

Akademie der Wissenschaften in Hamburg, vertreten durch den Präsidenten  
Prof. Dr.-Ing. habil. Prof. E. h. Edwin J. Kreuzer

Wissenschaftliche Koordination

Prof. Dr. Ansgar W. Lohse und Dr. Angelique Hölzemer für die Arbeits-  
gruppe „Infektionsforschung und Gesellschaft“ der Akademie der Wissen-  
schaften in Hamburg

Redaktion

Wolfgang Denzler und Dr. Elke Senne, Akademie der Wissenschaften in  
Hamburg

Gestaltung und Satz

Hubert Eckl KommunikationsDesign

Druck

Druckerei Weidmann

Stand

Juli 2020

Kontakt

Akademie der Wissenschaften in Hamburg

Edmund-Siemers-Allee 1

Ostflügel, 2. OG

20146 Hamburg

Telefon: 040/42 94 86 69 – 27

Fax: 040/42 94 86 69 – 25

E-Mail: [organisation@awhamburg.de](mailto:organisation@awhamburg.de)

[www.awhamburg.de](http://www.awhamburg.de)

Die Arbeitsgruppe Infektionsforschung der Akademie der Wissenschaften in Hamburg weist in ihrem Diskussionspapier auf dringenden Handlungs- und Forschungsbedarf im Bereich Schutzimpfungen hin und zeigt mit neun konkreten Empfehlungen Handlungswege zur Verbesserung des Infektionsschutzes der Bevölkerung durch Impfungen auf.

Der Akademie der Wissenschaften in Hamburg gehören herausragende Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler aller Disziplinen aus Norddeutschland an. Sie trägt dazu bei, die Zusammenarbeit zwischen Fächern, wissenschaftlichen Hochschulen und anderen wissenschaftlichen Institutionen zu intensivieren. Sie fördert Forschungen zu gesellschaftlich bedeutenden Zukunftsfragen und wissenschaftlichen Grundlagenproblemen und macht es sich zur besonderen Aufgabe, Impulse für den Dialog zwischen Wissenschaft und Öffentlichkeit zu setzen. Die Grundausrüstung der Akademie wird finanziert von der Freien und Hansestadt Hamburg. Präsident der Akademie ist Prof. Dr.-Ing. habil. Prof. E. h. Edwin J. Kreuzer.