

«Die medizinische Forschung erprobt derzeit eine noch nie erlebte globale Zusammenarbeit in rasantem Tempo»



Wolfgang Kliemann

Jede Beurteilung der sich gerade erneut in Europa und Amerika verstärkt aufbauenden Corona-Pandemie ist eine Zeitkapsel. Seit Mitte Dezember 2020 laufen auf beiden Kontinenten Testversuche für verschiedene Vakzine, für die eine baldige Zulassung bei den Behörden von FDA und in der EU beantragt ist. Die Erwartungen sind gross, um der Pandemie Einhalt zu gebieten. Anthony Fauci, Direktor des National Institute of Allergy and Infectious Diseases, der in den vergangenen Monaten die Trump-Administration beraten hat, ist in gleicher Funktion bereits von President-elect Biden übernommen worden und hat medienwirksam auch hohe Popularität in Europa erreicht, auch in der Schweiz. Auf einer Tagung an der Harvard School of Public Health hat er im Dezember 2020 relativiert: «Wenn gegen Ende 2021 75 bis 80% der Amerikaner geimpft sind, können wir wieder einen Zustand von Normalität erreichen.» Er ergänzte allerdings, dass bei einer niedrigeren Impfbeteiligung von 40 bis 50% es sehr lange dauern könnte, um diesen Schutz aufzubauen. Nur so können wir die schützende Herdenimmunität erreichen. Bis zu diesem Zeitpunkt sind die bisherigen Massnahmen der öffentlichen Gesundheitsdienste, wie das Tragen von Masken und weitere Hygieneregeln, unabdingbar, um die Übertragungsrate unter Kontrolle zu halten. Der Dekan der Harvard Medical School, George Daley, warnte in der gleichen

Konferenz vor zu hohen Erwartungen an die Impfungen, die keine schnelle Lösung des Problems bringen werden, und verwies auf viele Monate mit notwendiger Infektionskontrolle und sozialer Distanz. Er fuhr fort, dass Impf-Kampagnen mit Millionen von Menschen auch Nebenwirkungen auslösen können, die unerwartet sind und hoffentlich nicht bei allen Vakzinen in der Entwicklung auftreten. Die offene Frage bleibt, ob die Impfungen nicht nur die Patienten vor einer schweren Erkrankung mit Todesfolge schützen können, sondern auch die Infektion unterbrechen und damit die Übertragung der Krankheit verhindern. Anthony Fauci sieht die Impfungen nicht als einen Ersatz, sondern als eine Ergänzung der Massnahmen des Öffentlichen Gesundheitswesens. Zeitgleich trüben Besorgnis erregende Meldungen, wie diese aus Australien, die Euphorie über den bevorstehenden Sieg über die Corona-Pandemie. Ein Vakzine-Kandidat der Universität Queensland in Melbourne (CSK LTD) ist definitiv beendet worden, als bei Patienten falsch positive HIV-Tests festgestellt wurden. Bei der Herstellung des Impfstoffes wurde ein HIV-Protein benutzt, das nicht infektiös ist, aber bei den Probanden einen positiven HIV-Test auslöste. Diese kontroversen Meldungen nähren die Impfskepsis der Bevölkerung.

Impfungen in der Medizin

Impfungen sind die erfolgreichste medizinische Massnahme, um Infektionskrankheiten zu verhindern und Menschenleben zu schützen. Die WHO schätzt, dass jährlich zwei bis drei Millionen Leben durch Impfungen gerettet werden. Trotzdem sind in vielen Ländern Impfungen in Misskredit geraten, was eine jetzt geplante Impfstrategie gegen Covid-19 erheblich erschwert. Durch die Impfung soll das Immunsystem einen Schutz gegen eine Infektionskrankheit aufbauen. Impfstoffe enthalten pathogene Erreger in einer abgeschwächten lebenden oder toten Form, oder sie enthalten Bestandteile (Proteine oder abgeschwächte Toxine) dieser Erreger. Erstmals in der Impfstoffentwicklung haben Moderna und Pfizer/BioNtech ein bisher am

Menschen unerprobtes Verfahren mit Messenger-RNA eingesetzt, um im geimpften Körper eine Immunantwort gegen Covid-19 zu induzieren.

Wenn ein genügend grosser Teil einer Bevölkerung gegen einen bestimmten Erreger geimpft wird, kann eine Herdenimmunität erreicht werden, die die Ausbreitung des Erregers im Kollektiv verhindert und auch die restlichen nicht geimpften Personen schützt. Die Pockenimpfung steht am Anfang der erfolgreichen Impfgeschichte, die, obwohl schon vorher praktiziert, von Alfred Jenner 1796 in England erfolgreich entwickelt wurde. Die Erkenntnisse der Kausalität der Infektionskrankheiten im 19. Jahrhundert führte zu einer äusserst erfolgreichen Impfstoff-Forschung und -Entwicklung. Louis Pasteur formulierte die Keimtheorie, Robert Koch erkannte den Milzbranderreger und das Tuberkulose-Bakterium. Emil von Behring und Kitasako entwickelten die passive Impfung gegen Tetanus und Diphtherie. Aber es gab auch tragische Unfälle wie bei der von Jonas Salk und Albert Sabin entwickelten Vakzine gegen Kinderlähmung mit infizierten gelähmten und toten Kindern in den USA.

Immunisierung bedeutet Stimulierung des Immunsystems gegen einen pathogenen Erreger. Die Entwicklung von Impfstoffen erfolgte auf diesem Prinzip. Die meisten Impfstoffe werden prophylaktisch vor einer Infektion verabreicht. Nach der Exposition können für einige Infektionen innerhalb eines kurzen Zeitraums auch noch schützende Immunisierungen durchgeführt werden, wie bei den Pocken oder der Tollwut, hier in Kombination mit spezifischen Hyper-Immunglobulinen als passive Impfung.

An dieser Stelle muss klar gesagt werden, dass jeder Anspruch auf absolute Sicherheit einer Immunisierung eine Illusion ist. Es gibt keine hundertprozentige Sicherheit! Auf diese grundlegende Erkenntnis werden wir noch einmal zurückkommen müssen. Es werden aber an Impfstoffe vor ihrer Zulassung durch das amerikanische FDA und die europäische EMA sehr hohe Anforderungen gestellt. Nach fest geregelten Bedingungen für Tierversuche werden Impfstoffe in drei

Phasen am Menschen geprüft. Nach erfolgreicher Prüfung der Sicherheit und Wirksamkeit in Phase I und II in kleinen Gruppen wird in Phase III an einer sehr viel grösseren Probandenzahl die Wirksamkeit erprobt und das Auftreten von möglichen Nebenwirkungen erfasst. Nach Abschluss der Phase III kann der Hersteller bei den Behörden, FDA in den USA oder EMA in Europa, die Bewilligung für den offiziellen Einsatz des Präparates beantragen. Die Kontrollmechanismen laufen allerdings noch weiter durch Inspizieren der Herstellungsbedingungen und Beobachtung in der Phase IV zur Verträglichkeit bei Tausenden von Patienten, um auch seltene Nebenwirkungen zu erkennen. Einige Impfstoffe enthalten ausser dem spezifischen Antigen ein Adjuvans, einen Stoff wie Aluminiumhydroxid, um die Immunreaktion zu verstärken. In den USA und auch mehreren europäischen Ländern hat die Beteiligung an Immunisierungen stark abgenommen, was in der jeweiligen Bevölkerung zu einer Zunahme von Infektionskrankheiten wie Masern mit erheblichen Nebenwirkungen bei jungen Erwachsenen geführt hat. Angesichts der schwerwiegenden gesundheitlichen Belastung durch die Covid-19-Pandemie, mit allen gesellschaftlichen und wirtschaftlichen Konsequenzen, diskutieren einige Staaten, wie die Bundesrepublik Deutschland, eine Wiedereinführung der gesetzlichen Impfpflicht in Abwägung des öffentlichen und privaten Interesses.

Die Corona-Virus-Situation: USA – Europa – Schweiz

Die USA und Europa durchlebten Mitte Dezember 2020 einen Hochstand an Fällen, Hospitalisierungen und Toten. Die unbesorgten Reisen von Millionen Menschen über Thanksgiving und Infektionsraten, die täglich über 350 000 lagen, haben besonders im Südwesten Amerikas die Kapazitäten der Spitäler an den Rand der Dekompensation gebracht. Amerika erwartete einen superimponierten Anstieg der Fälle während der Feiertage. Das Gesundheitswesen ist in vielen Staaten an den Rand der Dekompensation geraten. Ähnlich erlebten die Europäer als Folgen der internationalen Reisen während der Sommerferien eine erhebliche Zunahme der Pandemie. Pfizer begann im Vereinigten Königreich mit der Impfung und erhielt Emergency Approval in Kanada. Für die USA entschied das FDA am 11. Dezember 2020 die Emergency-Genehmigung für Pfizer und BioNtech. Für den Impfstoff von Moderna stand

diese Genehmigung unmittelbar bevor und wurde inzwischen erteilt.

Mit Ausnahme der Mittelmeerländer scheint Europa der Pandemie gegenüber besser gewappnet zu sein. Trotz erheblich gestiegener Fallzahlen ist in den meisten Ländern, und auch in der Schweiz, das öffentliche Gesundheitswesen besser ausgestattet und damit handlungsfähiger und belastbarer, um die Ausbreitung der Pandemie kontrollierter zu beherrschen. Aber in beiden Kontinenten zeigt sich, dass der heroische Einsatz des medizinischen Personals während der vergangenen Monate eine Grenze erreicht hat, die eine weitere Überforderung nicht mehr zulässt. Hier steht in vielen Ländern in den kommenden Wochen eine humanitäre Krise bevor. Geschultes medizinisches Personal kann nicht durch Sofortmassnahmen rekrutiert werden. Daraus resultiert die Strategie, die sich über Monate hinziehende Impfkampagne in den USA mit dem gesamten medizinischen Personal und den alten Patienten in den Pflegeheimen zu beginnen und die Notfalldienste zu schützen. Diese Regelung erscheint für alle Gesellschaften als plausibel.

Die Schweiz

Das BAG wollte Risiko und Nutzen der Impfung sorgfältig abwägen. Die Impfung soll in erster Linie die Risikopatienten schützen. Es gilt zu intervenieren, um die Pandemie zu beherrschen, aber auch um unbekannte Nebenwirkungen zu verhindern. Es darf nichts schiefgehen, das wäre eine Katastrophe. Hier muss auch die potenzielle Gefahr des Auftretens von ADE (Antibody-Dependent Enhancement) sorgfältig abgeklärt werden, was für alle derzeit in Entwicklung befindlichen Corona-Impfstoffe gilt und an Priorität für die Sicherheit vermissen lässt.

Operation Warp Speed

Die US-Regierung hat die Operation Warp Speed (OWS) als öffentlich-private Partnerschaft initiiert, um die Entwicklung, Herstellung und Verteilung von Covid-19-Impfstoffen, -Therapeutika und -Diagnostika zu erleichtern und zu beschleunigen. OWS soll unter Einhaltung der Standards für Sicherheit und Wirksamkeit die Impfstoff-Entwicklung beschleunigen und hat dafür in mehrere potenzielle Impfstoff-Entwicklungen grosszügig investiert. Die parallele Entwicklung von Impfstoffen und gleichzeitiger Produktion in Erwartung eines genehmigungsfähigen Produktes haben

die Fertigstellung dieser Kandidaten in wenigen Monaten enorm vorangetrieben. Potenziell hat dieser beeindruckende Fortschritt allerdings eine Schwachstelle. Alle Prozesse der technischen Impfstoff-Herstellung lassen sich auch durch technische und organisatorische Massnahmen beschleunigen, aber die biologischen Prozesse selbst lassen sich nicht durch technische Massnahmen komprimieren und unterliegen ihren eigenen Gesetzmässigkeiten. Es gibt vermehrt warnende Stimmen, dass der kurzfristige Beobachtungszeitraum der Phase III der Impfstoffentwicklung nicht ausreicht, um unerkannte Komplikationen bei den Patienten auszuschliessen. Diese Einsicht rechtfertigt das vorsichtige Handeln des BAG in der Genehmigungsstrategie für die Schweiz.

Die Covid-19-Pandemie hat die Welt in eine tiefe Krise gestürzt. Daraus resultiert eine grosse Herausforderung an uns Ärzte und die Berufsgruppen, die mit uns gemeinsam im Kampf gegen diese Bedrohung vereint sind. Wir müssen diese Herausforderung annehmen und zwischen Handeln und dem Prinzip *nihil nocere* (keinen Schaden zufügen) abwägen. Die medizinische Forschung erprobt derzeit eine noch nie erlebte globale Zusammenarbeit in rasantem Tempo. Dieser Fortschritt zwingt zur täglichen Revision unseres Wissens und Handelns.

Neue Erkenntnisse sind leicht zu begreifen, wenn wir sie einmal verstanden haben. Dazu lässt Berthold Brecht seinen Galileo Galilei sagen: «Und wir werden nicht mit Siebenmeilenstiefeln vorwärtsgehen, sondern im Schneckentempo. Und was wir heute finden, werden wir morgen von der Tafel streichen und erst wieder anschreiben, wenn wir es noch einmal gefunden haben. Und was wir zu finden wünschen, das werden wir, gefunden, mit besonderem Misstrauen ansehen.»

Stand am 7. Januar 2021

Die ersten Impfstoffzulassungen in Europa und Amerika seit Mitte Dezember 2020 erfolgten unter dem Druck der aufflammenden Pandemie. Die Situation hat uns die Verletzlichkeit unserer Gesellschaften vor Augen geführt. Schon am 19. Dezember 2020 haben Swissmedic und das Bundesamt für Gesundheit die erste Zulassung eines Covid-19-Impfstoffes verkündet. Dieser frühe Beginn der Impfung von Risikogruppen in der Schweiz hat alle Erwartungen übertroffen. Es herrschte Auf-

bruchsstimmung im Kampf gegen die Pandemie, die der amerikanische Vizepräsident Mike Pence mit den Worten «*the impossible is not impossible*» zusammenfasste. Eine neue Mutation des Virus breitete sich im Süden Englands schnell aus und zeichnet sich durch eine um 70% höhere Infektiosität mit einem R-Wert um 0,4 oder höher aus, ohne die klinischen Symptome zu verändern. Die nicht erhöhte Pathogenität ist aber nur oberflächlich eine gute Nachricht. Die grössere Übertragbarkeit verändert die Pandemie in ihrer Dynamik entscheidend durch den Wechsel von einer linearen zu einer exponentiellen Ausbreitung. Inzwischen ist diese Variante auch in der Schweiz und mehreren anderen Ländern diagnostiziert worden. In Südafrika bereitet eine weitere neue Variante des Virus mit noch höherer Virulenz grosse Sorgen, die Fauci auch bald in anderen Ländern erwartet. Die Variante hat Mutationen, die eine nur schwache Wirkung jetziger Impfstoffe erwarten lässt. Damit gewinnt die Pandemie eine bisher nicht gekannte neue Dimension, die gleichzeitig mit dem Start der Massenimpfungen zusammenfällt.

Grosse Herausforderung

Das erste Quartal des neuen Jahres 2021 bleibt eine Herausforderung für alle Gesellschaften, auch für die Schweiz. Wir beginnen zu immunisieren, müssen aber gleichzeitig alle bisherigen Schutzmassnahmen streng einhalten, da ein Herdenschutz noch lange nicht erreicht sein

wird. Der Beginn der grössten globalen Immunisierungskampagne lief noch vor Jahresende 2020 in Europa an mit einem frühen Start in vielen Kantonen der Schweiz. In den USA verzögert sich der Beginn wegen Mangels an medizinischem Personal, politischer Ungewissheit, fehlender Logistik (und damit verbundenen Finanzierungsengpässen), was zum Verlust wertvoller Zeit führt und die überforderten Spitäler bedroht. Die Folgen der verzögerten Massenimpfung werden dort gravierend sein. Die sich schneller ausbreitende Variante des Covid-19 kann in kurzer Zeit zu einer Katastrophe führen, wenn die medizinischen Einrichtungen durch hohe Fallzahlen überrannt werden. Es gilt, die Intensivstationen zu entlasten, deren Kapazitäten nicht die Zahl der verfügbaren Betten, sondern das vorhandene geschulte medizinische Personal bestimmt, damit nicht die Überforderung von Ärzten und Pflegekräften zum Kollaps des Gesundheitswesens führt. Die politische Strategie des Bundesrates in der Schweiz (unter Vermeidung des strengen 'Lockdowns' beim Jahreswechsel) versucht die Ausbreitung des Virus zu verlangsamen, um Zeit zu gewinnen: «Flattening the curve», heisst die Parole. In Grossbritannien hat inzwischen die sich wie ein Feuer ausbreitende neue Virusvariante die verantwortlichen Mediziner und Impfstrategen dazu bewegt, Sofortmassnahmen zu ergreifen und vom vorgeschriebenen Weg der Applikation abzuweichen. Dazu gehört nicht nur,

die in jedem reichlich gefüllten Gefäss mit fünf Dosen Impfstoff von Pfizer/BioNtech auch die sechste Dosis zu nutzen, sondern auch die Empfehlung, nicht die zweite Dosis pro Patienten für die komplette Immunisierung zu reservieren. Die Mediziner wollen die doppelte Zahl in der Bevölkerung immunisieren, um schnell eine protektive, wenn auch schwächere Immunität bei mehr Menschen zu erreichen. Unter dem Druck der Pandemie werden die Immunisierungsvorschriften der Zulassung geändert. Das ruft Kritik von den Herstellern hervor, die sich auf die Kriterien der Zulassung ihrer Impfstoffe berufen. Epidemiologischer Druck hat immer zu Massnahmen geführt, die vorher undenkbar waren. In seinem Roman *La Peste* beschreibt Albert Camus diese Einschränkung von Freiheiten, der sich alle beugen mussten, ein Phänomen, das sich jetzt in allen unseren Gesellschaften zeigt. Die Pandemie ist eine historische Herausforderung und Schocktherapie für viele Gesellschaften und bleibt eine '*affaire à suivre*'.

Wolfgang Klietmann, M.D.

Wolfgang Klietmann, M.D., ist Lecturer on Pathology Harvard Medical School und Director Reference Laboratories Massachusetts General Hospital (retired), Boston, MA, sowie Member of the Board, Spicona, Inc.