

Impfungen – Vergangenheit und Zukunft

Der seit Jahrhunderten bewährte Schutz vor Infektionen

CL | Die ersten belegten „Impfungen“ gegen Pocken gab es bereits im 10. Jahrhundert nach Christus in China und Indien. Damals wurde der Pustelinhalt von Menschen, die die Pocken überstanden und einen milden Verlauf hatten, auf andere Menschen über die Haut oder die Nase übertragen. Im 18. Jahrhundert folgte dann die erste Pockenimpfung in England. Seit den anfänglichen Versuchen werden Impfstoffe bis heute stetig weiterentwickelt.

Im Jahr 1796 impfte der englische Arzt Edward Jenner einen 8-jährigen Jungen mit dem Inhalt einer Kuhpockenpustel. 6 Wochen nach der Impfung infizierte der Arzt den Jungen mit den echten Pocken und stellte fest, dass der Junge immun war. Somit war der erste Lebendimpfstoff entdeckt. Seitdem hat sich viel verändert, neben neuen Impfstoffarten gegen immer mehr Erkrankungen wurden auch die Herstellungsverfahren geändert sowie die Entwicklung von neueren Adjuvanzien vorangetrieben.

Impfstoffarten

Neben attenuierten Lebendimpfstoffen gibt es mittlerweile auch unterschiedliche Arten von Totimpfstoffen (inaktiviert, Einzelantigene und Toxide). Während Lebendimpfstoffe eine CD4⁺- und CD8⁺-Antwort des Immunsystems auslösen können, lösen Totimpfstoffe hauptsächlich eine CD4⁺-Antwort und meist nur ganz schwach eine CD8⁺-Antwort aus. Für einen effektiven Immunschutz sind aber beide Aktivierungen des Immunsystems wichtig. Seit ein paar Jahren gibt es eine weitere Impfstoffart: mRNA-Impfstoffe. Bei diesen handelt es sich um Totimpfstoffe mit Eigenschaften von Lebendimpfstoffen, da sie sowohl die CD4⁺- als auch die CD8⁺-Antwort auslösen können. An mRNA-Impfstoffen wurde schon längere Zeit geforscht, vor allem auch für den Einsatz bei Tumorerkrankungen. Einen richtigen Schub bekam die Forschung an mRNA-Impfstoffen aber erst durch die Coronapandemie. Ende 2020 erhielt der erste mRNA-Impfstoff eine Zulassung. Mittlerweile gibt es auch einen mRNA-Impfstoff gegen RSV, und an mRNA-Impfstoffen gegen Grippe wird auch in Phase-III-Studien geforscht.

Exkurs

Wie war das nochmal mit der Immunantwort?

CD4⁺-Antwort (T-Helferzellen)

Antigene, die von außen kommen (z. B. Bakterien, Pilze), werden von antigenpräsentierenden Zellen (Makrophagen, dendritische Zellen, B-Zellen) durch Endosomen internalisiert. In der antigenpräsentierenden Zelle wird das Antigen in Proteinbestandteile prozessiert. Diese werden durch den sogenannten *major histocompatibility complex Klasse II* (MHC-II) nach außen präsentiert. CD4⁺-T-Helferzellen erkennen den MHC-II-Komplex und binden über den T-Zell-Rezeptor an die antigenpräsentierende Zelle. Dazu wird auch der CD4⁺-Korezeptor benötigt. Die T-Helferzelle kann dann weiter zu einer T_H1- oder T_H2-Zelle differenzieren, wodurch die zelluläre Abwehr oder humorale Abwehr (Antikörperantwort) aktiviert wird. T_H2-Zellen aktivieren B-Zellen, die daraufhin antigenspezifische Antikörper bilden.

CD4⁺-Antwort = Antikörperbildung.

Die Aktivierung von Antikörperbildung funktioniert bei Impfstoffen generell gut. Schwieriger ist die zytotoxische T-Zell-Antwort (CD8⁺-Antwort), die vor allem bei Viren eine Rolle spielt.

CD8⁺-Antwort (zytotoxische T-Zellen)

Antigene, die in der Zelle hergestellt werden (z. B. virus- oder tumorassoziiert), werden in der Zelle zu Proteinbestandteilen zerkleinert und von MHC-I präsentiert. MHC-I wird von CD8⁺-zytotoxischen T-Zellen erkannt, die mittels T-Zell-Rezeptor und CD8⁺-Korezeptor binden. Zytotoxische T-Zellen können virusinfizierte Zellen erkennen und deren Zelltod auslösen. **CD8⁺-Antwort = zytotoxische T-Zell Antwort.**

Herstellungsverfahren

Auch die Herstellung von Impfstoffen hat sich weiterentwickelt: Während anfangs immer der auslösende Keim (Bakterien/Viren) nötig war, um die Antigene zu

erhalten, werden Impfstoffe mittlerweile rekombinant hergestellt. Aber nicht nur die Herstellung hat sich weiterentwickelt, sondern auch die Auswahl der Antigene. Mittlerweile kann man Impfstoffe auf Grundlage von Informationen, die sich aus der Sequenz mikrobieller Genome ergeben, entwickeln.

Adjuvanzien

Adjuvanzien werden in Impfstoffen eingesetzt, um die Immunantwort auf Antigene zu verstärken. Denn während das Immunsystem auf Lebendimpfstoffe ausreichend stark reagiert, ist dies bei vielen Totimpfstoffen nicht der Fall. Den Impfstoffen fehlen die bei Viren oder Bakterien vorhandenen Moleküle (*pathogen-associated molecular patterns* [PAMPs]), z. B. Flagellin oder Nukleinsäuren. Diese werden im Körper durch die *pattern-recognition receptors* (PRRs) vom angeborenen Immunsystem erkannt, lösen eine Entzündungsreaktion aus und aktivieren damit das Immunsystem. Adjuvanzien „ersetzen“ im Grunde die PAMPs, denn sie lösen im Körper eine Entzündungsreaktion aus, die das Immunsystem aktiviert.

Die ersten Adjuvanzien waren unlösliche Aluminiumsalze, die das Immunsystem so stark reizen, dass eine Entzündungsreaktion ausgelöst wird. Die neueren Adjuvanzien lösen die Entzündungsreaktion zielgerichteter aus, denn sie sind Agonisten an den Rezeptoren

(PRRs) des angeborenen Immunsystems und fördern die Aufnahme der Antigene in antigenpräsentierende Zellen. Die mRNA-Impfstoffe stellen auch hier eine Besonderheit dar, da sie selbst eine PAMP eingebaut haben. Denn *single-stranded* RNA wird von den PR-Rezeptoren als PAMP erkannt.

Fazit

Seit der ersten Impfung im Jahr 1796 hat sich einiges getan und es wird auch weiterhin an neuen Strategien und Verbesserungen von Impfstoffen geforscht. Jedoch können Impfstoffe nur dann ihr ganzes Potenzial ausschöpfen, wenn genug Menschen geimpft werden. Das gemeinsame Ziel von Angehörigen der Heilberufe sollte also die Erhöhung der Impfquoten sein. Hier können Apotheken ihren Beitrag leisten, indem sie selbst gegen SARS-CoV-2 und Grippe impfen und über andere Impfstoffe aufklären und beraten sowie Impflücken aufdecken. Ob Apotheken demnächst auch weitere Totimpfstoffe verimpfen dürfen, bleibt abzuwarten.

Quelle: Vortrag „Neue Impfstrategien – wohin geht die Reise?“ auf dem pharmacon 2025

Impstoffart	Eigenschaft	Virale Krankheiten und ihre Impfstoffe	Bakterielle Krankheiten und ihre Impfstoffe
Lebendimpfstoff	vermehrungsfähig, attenuiert	Mumps, Masern, Röteln (z. B. Priorix) Gelbfieber (STAMARIL) Dengue (Qdenga) Varizellen (VARIVAX) Rotavirus (Rotarix)	Cholera (Vaxchora) Typhus (Typhoral L)
Totimpfstoffe	mRNA-Impfstoffe	SARS-CoV-2 (Comirnaty, Spikevax) RSV (mResiva)	
	inaktiviert	Poliomyelitis (z. B. Boostrix Polio) Hepatitis A (z. B. Havrix) Tollwut (z. B. Rabipur) Japanische Enzephalitis (Ixiaro) FSME (z. B. FSME-Immun)	Pertussis Cholera (Dukoral)
	Einzelantigene	Influenza (z. B. Vaxigrip) Hepatitis B (z. B. Enerix B) HPV (GARDASIL 9) Gürtelrose (Shingrix)	Meningokokken (z. B. Menveo) Pneumokokken (z. B. Prevenar 20) Haemophilus influenzae b (z. B. Infanrix hexa) Typhus-Vi (Typhim Vi) Pertussis (z. B. COVAXiS)
	Toxide		Diphtherie Pertussis Tetanus (z. B. Boostrix)

Tab.: Übersicht über verschiedene Impstoffarten