

Immunantwort und Impfen in Zeiten der Corona-Pandemie

Interview mit Prof. Carsten Watzl und Prof. Monika Raulf

! *Die Corona-Pandemie stellt nach wie vor alle Akteure sowohl im gesellschaftlichen als auch im betrieblichen Pandemieschutz vor eine große Herausforderung. Zu den immunologischen Grundlagen und der Bedeutung von Impfungen sprach das IPA mit Prof. Carsten Watzl, Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfADo) und Prof. Monika Raulf, IPA.*

Herr Prof. Watzl, Impfstoffe gehören zu den wichtigsten Errungenschaften der Medizin. Wie funktioniert Impfen und was macht konkret eine Impfung mit dem Immunsystem?

Ganz einfach gesagt, nutzt das Impfen die Eigenschaft des Immunsystems aus, dass es sich an frühere Infektionen erinnern kann. Wenn ich einmal mit einem Erreger in Kontakt gekommen bin und mein Immunsystem reagiert hat, dann bildet es sogenannte Gedächtniszellen. Die sorgen dafür, dass die Immunreaktion bei erneutem Kontakt mit dem Erreger schneller ablaufen kann und auch besser und stärker ist. Bei einer Impfung präsentiere ich dem Immunsystem schon mal vorher den Erreger in einer ungefährlichen Form. Das macht man entweder, indem man den Erreger abtötet oder dem Immunsystem nur einen Teil des Erregers zeigt, der gar nicht selbst krank machen kann. So geschieht dies bei den Corona-Impfungen, hier wird dem Immunsystem mit dem Spike-Protein nur ein Teil des Virus präsentiert. Und gegen dieses Spike-Protein entwickelt das Immunsystem eine Immunreaktion. Dabei bildet es zum einen Antikörper, die dann in der Lage sind, an das Spike-Protein des Virus zu binden. Idealerweise verklebt das Virus dann so, dass es gar nicht mehr in die Zellen eindringen kann. Zum



© Adobe Stock / Halfpoint

zweiten bildet es sogenannte T-Zellen, Killer-T-Zellen und Helfer-T-Zellen. Die Killer-T-Zellen töten Zellen, in die das Virus bereits eingedrungen ist, als Ganzes ab, damit sie sich dort nicht mehr vermehren können. Die Zellen, die die Antikörper bilden und auch die Killerzellen werden, nachdem die Reaktion auf die Impfung abgeschlossen ist, zu sogenannten langlebigen Gedächtniszellen. Sollte der Mensch dann noch einmal in Kontakt mit dem Corona-Virus kommen, ist er idealerweise vor einer Erkrankung geschützt.

Welche Bedeutung hat Impfen für den oder die Einzelnen und für die Gesellschaft?

Ja, das ist eine wichtige Unterscheidung, denn für den Einzelnen bietet die Impfung erstmal einen Schutz vor Erkrankung. Das heißt, ich habe meinem Immunsystem

den Erreger schon mal gezeigt, es hat darauf reagiert und wenn der richtig krankmachende Erreger dann vorbeikommt, hat mein Immunsystem sozusagen einen Vorsprung und kann die Infektion bekämpfen. Im Idealfall infiziere ich mich überhaupt nicht oder, wenn ich mich infiziere, wird der Erreger so schnell bekämpft, dass er sich nicht in meinem Körper ausbreiten kann. So werde ich nicht krank und gebe den Erreger auch weniger weiter.

Und das ist dann der Nutzen für die Gesellschaft. Einerseits je mehr Menschen geimpft sind, desto mehr Menschen sind auch vor der schweren Erkrankung geschützt. Sollten sie sich dennoch infizieren, dann müssen sie in der Regel nicht mehr ins Krankenhaus und damit sinkt die Gefahr der Überlastung der Krankenhäuser.

Den besten gesellschaftlichen Nutzen hat man, wenn die Impfung die Infektion und die Weitergabe möglichst effizient verhindert, weil dann das Virus oder der Erreger bei den Geimpften generell ins Leere läuft und sich nicht weiterverbreiten kann. Je höher die Impfquote ist, desto stärker wird die Verbreitung des Erregers unterbunden und somit auch Leute geschützt, die selber gar nicht geimpft sind. Das ist diese Herdenimmunität, das heißt, das Impfen nutzt dann auch der Gesellschaft als Ganzes. Dies ist immer davon abhängig wie ansteckend der Erreger ist und wie gut die Impfung und wie hoch die Impfquote ist.

Herr Watzl, kann Impfen die alleinige Maßnahme zur Eindämmung der Pandemie sein?

Nein, aber sie ist zweifelsohne eine der effizientesten Maßnahmen, da ich Personen in der Regel nur ein oder zweimal impfen muss und sie dann idealerweise für längere Zeit geschützt sind. Es gibt Impfungen, da impft man einmal und hat einen fast lebenslangen Schutz, wie zum Beispiel beim Gelbfieber. Es gibt aber auch Impfungen, die muss ich regelmäßig wiederholen. Bei Corona wissen wir mittlerweile, dass der Schutz zumindest nach den zwei Impfungen nach etwa sechs Monaten beginnt nachzulassen. Allerdings muss man ganz klar sagen, der Schutz vor schwerer Erkrankung hält deutlich länger und wir haben bislang noch nicht gesehen, dass er nachlässt. Dementsprechend brauchen wir natürlich auch weitere Maßnahmen zur Eindämmung. Eine Herdenimmunität werden wir bei Corona durch die Impfung alleine möglicherweise nicht erreichen. Das bedeutet, das Virus wird sich weiterhin ausbreiten. Es wird dann aber perspektivisch wahrscheinlich keinen großen Schaden mehr anrichten, weil die meisten Menschen irgendwann immun dagegen sein werden, entweder durch die Impfung oder



Prof. Dr. Carsten Watzl

durch eine durchgemachte Infektion. Aber natürlich kann ich, wenn ich weiterhin in Nahverkehrszügen eine Maske trage und Hygienekonzepte habe, die Ausbreitung unterbinden oder abschwächen.

Heißt also, Impfen ist sicherlich eine der wichtigsten Maßnahmen, aber sie sollte aktuell noch nicht die alleinige Maßnahme sein. Irgendwann werden wir natürlich dahinkommen, wenn wir eine gewisse Grundimmunität in der Bevölkerung haben, dass sich das Virus nicht mehr weiter ausbreiten kann beziehungsweise keine Gefahr mehr für die meisten Leute darstellt, dann brauchen wir viele andere Maßnahmen auch nicht mehr.

Herr Watzl, Impfen im Betrieb? Sollte hier die Betriebsmedizin stärker miteinbezogen werden? Wie stehen Sie zu einer Impfpflicht in diesem Bereich der Gesellschaft?

Ich bin kein großer Fan einer generellen Impfpflicht. Als Immunologe bin ich sehr vom Nutzen und Wirksamkeit der Impfung überzeugt, denn sie hat sich als sicher und effektiv erwiesen. Aber eine Impfpflicht verschiebt diese Diskussionen um die Impfung dann sehr schnell auf Persönlichkeitsrechte und das ist ein Gebiet, auf das ich mich ungern einlasse, weil es nicht mein Spezialgebiet ist. Ich diskutiere lieber über die Sinnhaftigkeit und den Nutzen der Impfungen als solches.

Es gibt natürlich Bereiche, in denen wir sehr vulnerable Personengruppen haben. Bei Corona ist das Alter der größte Risikofaktor. Bei den über 80-jährigen haben wir die allermeisten Todesfälle, das heißt, da haben wir eine Bevölkerungsgruppe, die sehr geschützt werden muss. Hier könnte ich mir gerade im Pflegebereich vorstellen, dass eine Impfung auch von den Pflegenden sehr sinnvoll ist. Ob man das dann über eine Impfpflicht wie in Frank-

reich macht oder über gute Impfangebote, müsste man überlegen. Möglich ist auch, dass man sagt, Personen, die mit den ganz Vulnerablen umgehen, müssen geimpft sein und wenn dies nicht der Fall ist, können sie in bestimmten Bereichen nicht mehr arbeiten. Das könnte man sicherlich auch noch vertreten, weil es einfach hier um den Schutz von Menschenleben geht. Aber ich glaube, das Wichtige ist erstmal, dass die vulnerablen Gruppen durch eine Impfung geschützt sind.

Bei anderen Betrieben sehe ich da jetzt keine Notwendigkeit einer Impfpflicht. Man sollte hier natürlich sehr niederschwellige Impfangebote machen. Hierbei sind Angebote durch den Betriebsarzt oder die Betriebsärztin sehr hilfreich. Wir sehen aber aktuell, dass es nicht an Impfmöglichkeiten hapert. Es gibt genug Impfstoff, die Logistik wurde aufgebaut, damit wir den Impfstoff auch verimpfen können, uns fehlen nur so ein bisschen die Impfwilligen. Insofern geht es primär gar nicht darum, dass die Betriebsärzte mit impfen, ich würde mir eher wünschen, dass die Betriebsärzte verstärkt mit aufklären.

Wie war es möglich, dass Impfstoffe in Rekordzeit gegen das SARS-CoV-2-Virus entwickelt werden konnten? Was kann hieraus für die zukünftige Entwicklung von neuen Medikamenten und Impfstoffen gelernt werden?

So eine Pandemie war erwartet worden. Es war ja nur die Frage, wann sie kommt, nicht ob sie kommt. Genau für diesen Zweck wurden die Vektorimpfstoffe von AstraZeneca und Johnson & Johnson entwickelt. Hierbei handelt es sich um eine Plattformtechnologie, die man sehr schnell auf neue Erreger anpassen kann und die dann auch in einer Pandemie zum Einsatz kommen sollte. Und da hatten wir einfach Glück, dass diese Vorbereitungen schon getroffen waren. Wenn die Pandemie einige Jahre früher gekommen wäre, hätten wir nicht so gut dagestanden.

Gleichzeitig war die mRNA-Technologie gerade so weit, dass man sie einsetzen konnte. An den mRNA-Technologien für Impfungen wird bereits seit 30 Jahren geforscht. Allerdings wurden sie zur Impfung gegen Krebs entwickelt und nicht primär gegen Infektionskrankheiten. Hier steht man vor der großen Herausforderung, dass der Impfstoff individuell auf den Krebspatienten zugeschnitten sein muss, weil sich der Krebs zwischen Patienten sehr stark unterscheidet. Diese Technologie wurde nun auf das SARS-CoV-2-Virus angepasst.

Durch die Coronavirus-Ausbrüche, die wir in den letzten 10 Jahren hatten, haben wir schon sehr viel über SARS und MERS gelernt. Wir wussten, dass das Spike-Protein der beste Teil des Virus ist, gegen den wir impfen. Gleich-

zeitig haben sowohl regulatorische Behörden als auch die Entwickler der Impfstoffe eng zusammen gearbeitet. Man hat Prozesse parallel ablaufen lassen, sobald Daten zur Verfügung standen wurden sie an die zuständigen Behörden weitergeleitet. So konnte man den Firmen schnell sagen, was für Unterlagen für eine Zulassung noch fehlten. Das waren alles Schritte, die geholfen haben, innerhalb von elf Monaten einen Impfstoff zu entwickeln. Das ist Rekordzeit, das wird auch bei anderen Erregern nicht unbedingt wieder so schnell gehen, weil das ein zu großer finanzieller und personeller Aufwand ist.

Falls neue Erreger kommen, sind wir jetzt mit den zur Verfügung stehenden Tools viel besser vorbereitet. Man muss aber auch sagen, wenn es jetzt einfach nur darum geht, einen besseren Impfstoff gegen die Grippe zu entwickeln, dann wird das trotzdem noch Jahre dauern.

Mittlerweile ist die sogenannte Booster-Impfung für alle im Gespräch. Macht sie zum jetzigen Zeitpunkt schon Sinn, wo gerade einmal 60% der europäischen Bevölkerung und noch nicht einmal 15% der Weltbevölkerung vollständig geimpft sind?

Vollkommen richtig. Wenn wir Impfstoff-Mangel hätten in Deutschland, dann wäre es natürlich viel, viel wichtiger, noch die Ungeimpften erstmal mit Impfungen zu versorgen als dann eine dritte Impfung bei den bereits Geimpften zu machen. Weltweit ist es so, dass wir noch Impfstoffmangel haben, von daher ist eine generelle dritte Impfung der gesamten Bevölkerung hier in Deutschland oder auch in Europa nicht nur ethisch, sondern auch vor dem Hintergrund der notwendigen weltweiten Bekämpfung der Pandemie absolut fehl am Platze. Der Impfstoff wäre besser in anderen Ländern aufgehoben, wo noch nicht einmal das medizinische Personal geimpft ist.

Aber es gibt auch Ausnahmen: Wir wissen, dass gerade die vulnerablen Personengruppe der über 80-jährigen, die sehr früh geimpft wurden, nicht ganz so gut reagiert haben wie die Jüngeren und ihre Antikörperspiegel schneller abfallen, damit haben wir die Situation, dass sie nicht mehr so gut geschützt sind. Zusätzlich ist die Delta-Variante des Corona-Virus viel ansteckender, so dass wir sehr viel früher über Auffrischungsimpfungen sprechen müssen, als wir uns das vorgestellt hatten. Insofern macht eine 3. Impfung auch Sinn, gerade bei den vulnerablen Personen. Der Impfschutz ist nach einer 3. Impfung nicht nur stärker, sondern auch langanhaltender, weil ich danach mehr Gedächtniszellen habe, und er ist auch besser, weil sich die Zellen nochmal spezifischer an den Erreger angepasst haben.

Und die zweite Bevölkerungsgruppe, die man auch in Europa nochmal impfen sollte, sind Personen mit immunologischen Vorerkrankungen, also bei denen das Immunsystem so geschwächt ist, weil sie z. B. eine Leukämie haben, Medikamente nehmen oder Krebstherapien bekommen haben. Das heißt, da habe ich Leute, die zwar zweimal geimpft sind, die sind aber überhaupt nicht immun, die muss ich durch eine 3. und vielleicht sogar eine 4. Impfung erstmal dahin bringen, dass sie überhaupt eine Immunität entwickeln. Aber ein gesunder Vierzigjähriger, der gerade erst in diesem Sommer geimpft wurde, der kommt damit gut durch den Winter.

Frau Prof. Raulf, Sie haben am IPA eine Studie zur SARS-CoV-2 spezifischen IgG-Antikörpertestung auf den Weg gebracht. Was wird hier konkret untersucht und gibt es schon erste Ergebnisse?

Zu Beginn der Corona-Pandemie gab es kommerziell keine quantitativen Testsysteme für die Bestimmung von humanen anti-SARS-CoV-2 IgG-Antikörpern. Diese Antikörpertestungen dienen nicht dazu eine akute Corona-Infektion nachzuweisen, dazu wird der PCR-Test als Goldstandard beziehungsweise ein Antigentest eingesetzt. SARS-CoV-2 spezifische Antikörper-Tests können den Kontakt mit den Erregern im Nachhinein nachweisen und somit zur Aufklärung von Infektionsketten beitragen. Weiterhin ermöglichen sie Bestimmungen der Antikörperantwort als ein Teil der Immunantwort nach erfolgter Impfung. Daher haben wir im Kompetenz-Zentrum Allergologie/Immunologie mit der Entwicklung dieser Testsysteme begonnen. Unsere Strategie bestand darin, Testsysteme aufzubauen, die eine Quantifizierung von spezifischen IgG-Antikörpern gegen die beiden prominentesten SARS-CoV-2 Proteine, das Nucleocapsid- und das Spike (S1)-Protein erlauben. Mittlerweile konnten wir erfolgreich diese beiden Testsysteme aufbauen und validieren ihren Einsatz zurzeit im Rahmen einer Studie zur Kontrolle des SARS-CoV-2-spezifischen Antikörperverlaufs nach Impfung mit COVID-19 Vakzinen. Durch die Kombination der beiden Immunoassays gegen das Nucleocapsid und das S1-Protein aus SARS-CoV-2 kann zwischen einer Antikörperantwort durch Infektion oder einer Impfung mit den aktuell verwendeten Vakzinen unterschieden werden.

Frau Raulf, auch hier beeindruckt wieder das große Tempo mit dem im IPA diese Untersuchungen auf den Weg gebracht wurden. Lagen hier bereits vergleichbare Methoden und Expertisen vor?



Prof. Dr. Monika Raulf

Im Rahmen zahlreicher Projekte, die aufgrund von Anfragen einzelner Unfallversicherungsträger durchgeführt wurden, haben wir schon vielfach Immunoassays aufgebaut, um unter anderem die Konzentrationen von Allergenen an Arbeitsplätzen bestimmen zu können. Auch der Aufbau von Testsystemen zur Antikörperbestimmung gehört schon seit vielen Jahren zu unseren etablierten Methoden, da die quantitative Bestimmung von Antikörpern ein Teil der Diagnostik von berufsbedingten allergischen Erkrankungen ist. Auf dieser Expertise konnten wir also aufbauen, das vorhandene Know-how nutzen und so relativ schnell auf die SARS-CoV-2-Problematik übertragen.

Wo sehen Sie, Frau Raulf, die Einsatzmöglichkeiten für die im IPA entwickelten Antikörpertests?

Der Nachweis dieser SARS-CoV-2-spezifischen Antikörper im Serum nach Infektion oder Impfung zeigt eine Immunreaktion an, erlaubt aber im Augenblick noch kein medizinisches Urteil über eine anhaltende Schutzwirkung. Daher sind weitere Untersuchungen erforderlich, um Daten über die Dauer und die Robustheit der Immunantwort nach Infektion beziehungsweise Impfung zu gewinnen. Dafür können die am IPA hergestellten Antikörpertestungen zum kosteneffektiven und qualitätsgesicherten Arbeiten genutzt werden. Neben der aktuell schon laufenden Verlaufsuntersuchung nach COVID-19 Impfung werden sie auch in der jetzt beginnenden „Post-COVID-19 und Immunstatus-Studie“, die wir gemeinsam mit der BGW durchführen, eingesetzt. Ziel dieser Studie ist die Erfassung der SARS-CoV-2-spezifischen Immunantwort bei den Long-/Post-COVID Patienten aus dem Gesundheitswesen unter Berücksichtigung der zum jeweiligen Untersuchungszeit vorliegenden Symptomatik. Neben den Antikörpern, die ein wichtiges Indiz der Immunantwort

auf die Infektion darstellen, wollen wir zusätzlich auch die Reaktion bestimmter Immunzellen untersuchen, um damit einen Beitrag zur Klärung dieses sehr heterogenen und komplexen Krankheitsbildes zu leisten.

Herr Watzl, werden Pandemien zukünftig häufiger auftreten? Wenn ja, wie können wir uns als Gesellschaft und insbesondere in der Arbeitsmedizin besser darauf vorbereiten?

Vor der Pandemie wurde ja schon jahrelang gewarnt, man hatte wahrscheinlich eher einen Grippeerreger in Verdacht als jetzt Coronaviren. Die Weltgesundheitsorganisation hat noch andere Viren, auch bakterielle Erreger, als Ursachen von möglichen Pandemien auf ihrer Liste.

Ob es jetzt häufiger passiert? Dies kann natürlich sein, weil wir Menschen immer mehr in Gebiete vordringen, in denen wir früher nicht waren und immer mehr Kontakt mit Wildtieren haben. Solche Pandemien entstehen ja meistens durch ein Virus, das sich sonst in Wildtieren ausbreitet, und nun auf den Menschen überspringt. Eines kann man sicher sagen, es wird auch ganz bestimmt nicht die letzte Pandemie gewesen sein, die wir hatten. Wann es wieder eine geben wird kann keiner wirklich vorher-sagen. Wir haben in dieser Pandemie sehr viel gelernt; hier muss man im Nachgang auswerten, welche Maßnahmen sinnvoll waren und welche nicht.

Die Impfstoffentwicklung wird in Zukunft vielleicht noch ein bisschen schneller gehen. Und wir wissen mittlerweile natürlich auch, welche Maßnahmen man ergreifen muss, um die Ausbreitung eines Erregers zu begrenzen. Hierbei sind auch die Betriebe und die Arbeitsmedizin gefragt. Bei den allermeisten Erregern, die eine solche Pandemie auslösen können, ist halt eine Mensch-zu-Mensch-Verbreitung gegeben und dann muss dieser Verbreitungsweg unterbrochen werden. Da muss die Arbeitsmedizin sich sicherlich entsprechend aufstellen.

Herr Prof. Watzl, wie schätzen sie es ein, dass man den Fokus sehr stark auf die Forschung zur Entwicklung von Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 gerichtet hat? Sollte oder müsste man nicht mit gleicher Intensität die Forschung zur Entwicklung von Behandlungsstrategien und Medikamenten fördern?

Absolut richtig. Ich glaube, die Impfungen sind in den Medien viel, viel mehr beachtet worden als Behandlungserfolge oder -strategien, was aber auch damit zusammenhängt, dass wir aktuell keine wirklichen Coronaspezifischen Medikamente haben. Bisher nutzen wir

Medikamente, die entweder für andere Viren, zum Beispiel Remsedevir gegen Ebola, entwickelt wurden oder wir modifizieren Behandlungsstrategien, die ursprünglich für andere Erkrankungen gedacht waren.

Bei Corona ist es ja so, dass bei den Menschen, die ins Krankenhaus kommen, sehr häufig nicht mehr das Virus das Problem ist, sondern die überschießende Immunreaktion. Hier nutzt dann der Einsatz von Antikörpertherapien nichts mehr, vielmehr kann man nur noch mit Medikamenten behandeln, die diese überschießende Immunreaktion unterdrücken. Die zeigen Erfolge. Die antiviralen Mittel, wie Remsedevir wirken nur, wenn man sie sehr früh verabreicht. Die Pille gegen Corona gibt es halt nicht.

Bei der Entwicklung von Medikamenten gegen Corona besteht das Problem, dass das Virus sich in unseren eigenen Zellen vermehrt und dazu auf deren Vermehrungsmechanismen zurückgreift. Dementsprechend ist es sehr schwer ein Medikament zu entwickeln, das ganz gezielt nur das Virus angreift und nicht die ganze Zelle. Auf diesem Gebiet gibt es sehr viel Forschung zur Entwicklung von gezielten Medikamenten. Dies wird aber sicherlich noch ein paar Jahre dauern. Langfristig gesehen brauchen wir solche Medikamente, da es immer wieder zu Corona-Infektionen kommen kann. Aber da muss man auch ganz klar sagen, antivirale Medikamente würden eher was bringen, wenn man sie sofort nimmt, nachdem man sich infiziert hat und meistens weiß man das ja vielleicht noch gar nicht. Wenn man dann erst die schweren Symptome hat und ins Krankenhaus kommt, ist es für solche antiviralen Mittel schon viel zu spät. Deshalb könnte man dann solche Mittel, und das wird auch bereits erfolgreich gemacht, zum Beispiel in Pflegeheimen, in denen eine Infektion aufgetreten ist, einsetzen. So hätten die Betroffenen, wenn sie sich infizieren, schon mal einen ersten Schutz.

Impressum

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der
Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
Institut der Ruhr-Universität Bochum (IPA)

Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum
Telefon: 030 13001 4000
Fax: 030 13001 4003
www.ipa-dguv.de