

BIOTECH-REPORT

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2016



Nutzen von Impfstoffen für Menschen und Gesellschaft

The Boston Consulting Group (BCG) ist eine internationale Managementberatung und weltweit führend auf dem Gebiet der Unternehmensstrategie. BCG unterstützt Unternehmen aus allen Branchen und Regionen dabei, Wachstumschancen zu nutzen und ihr Geschäftsmodell an neue Gegebenheiten anzupassen. In partnerschaftlicher Zusammenarbeit mit den Kunden entwickelt BCG individuelle Lösungen. Gemeinsames Ziel ist es, nachhaltige Wettbewerbsvorteile zu schaffen, die Leistungsfähigkeit der Unternehmen zu steigern und das Geschäftsergebnis dauerhaft zu verbessern. BCG wurde 1963 von Bruce D. Henderson gegründet und ist heute an 85 Standorten in 48 Ländern vertreten. Das Unternehmen befindet sich im alleinigen Besitz seiner Geschäftsführer. Weitere Informationen finden Sie auf unserer Internetseite www.bcg.de.



Der vfa ist der Wirtschaftsverband der forschenden Pharmaunternehmen in Deutschland. Er vertritt die Interessen von 45 weltweit führenden forschenden Pharmaunternehmen und über 100 Tochter- und Schwesterfirmen in der Gesundheits-, Forschungs- und Wirtschaftspolitik. Die Mitglieder des vfa repräsentieren mehr als zwei Drittel des gesamten deutschen Arzneimittelmarktes und beschäftigen in Deutschland mehr als 76.000 Mitarbeiter. Sie gewährleisten den therapeutischen Fortschritt bei Arzneimitteln und sichern das hohe Niveau der Arzneimitteltherapie. vfa bio vertritt die Biotechnologie-Interessen im vfa und setzt sich dafür ein, das medizinische und wirtschaftliche Potenzial der Biotechnologie zu nutzen und Deutschland zum führenden Biotechnologie-Standort Europas zu machen. vfa bio gehören derzeit 32 Unternehmen an.

BIOTECH-REPORT

Medizinische Biotechnologie in Deutschland 2016

NUTZEN VON IMPFSTOFFEN FÜR MENSCHEN UND GESELLSCHAFT

JÜRGEN LÜCKE

MATHIAS BÄDEKER

MARKUS HILDINGER

Der vorliegende Bericht ist der elfte einer gemeinsam von vfa bio und The Boston Consulting Group erarbeiteten Reihe zur Lage der medizinischen Biotechnologie in Deutschland.

Die Bestandsaufnahme umfasst die biotechnologischen Aktivitäten folgender Firmen in Deutschland:

- kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen,
- mittelständische und große Arzneimittelhersteller und
- deutsche Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen.

Sofern nicht explizit anders ausgewiesen, umfasst der Begriff "Biopharmazeutika" Arzneimittel, deren Wirkstoffe mithilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden.

© 2016 The Boston Consulting Group GmbH. Alle Rechte vorbehalten

Für Nachbestellungen und Nachdruckgenehmigungen wenden Sie sich bitte an BCG unter folgender Adresse:

The Boston Consulting Group GmbH
Marketing & Communications/Rechte
Ludwigstraße 21
80539 München
Fax: 089 2317-4718

E-Mail: marketing.de@bcg.com

INHALT

4	Gemeinsames Vorwort
5	Zielsetzung
6	Zusammenfassung/Executive Summary
8	Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland
23	Nutzen von Impfstoffen für Menschen und Gesellschaft
24	Bedeutung und Erfolge von Impfstoffen
36	Besonderheiten von Impfstoffen in Forschung, Entwicklung und Produktion
41	Besonderheiten von Impfstoffen nach der Zulassung
47	Individueller, gesellschaftlicher und ökonomischer Nutzen von Impfungen
52	Ausblick
57	Abkürzungsverzeichnis
58	Quellen und verwendete Datenbanken

GEMEINSAMES VORWORT

"VACCINATION HAS GREATLY REDUCED the burden of infectious diseases. Only clean water, also considered to be a basic human right, performs better."

Das sagt die Weltgesundheitsorganisation zum Stellenwert von Impfungen. Grund genug, den diesjährigen Biotech-Report, den The Boston Consulting Group für vfa bio erarbeitet hat, dem Thema Impfstoffe zu widmen.

Die Gesundheit der Menschen ist ein hohes Gut. Impfstoffe tragen signifikant zur Public-Health-Verbesserung bei. Durch sie wurden einige Infektionskrankheiten bereits ganz oder nahezu ausgerottet, andere zu nur noch selten auftretenden Krankheiten gemacht. Sie nutzen unmittelbar den Geimpften, die dank der Impfung gar nicht erst erkranken, sind aber aufgrund der Herdenimmunität auch gut für die gesamte Gesellschaft. Denn genügend Geimpfte sind auch ein Schutz für solche Menschen, die nicht geimpft werden können. Impfungen stützen zudem die Volkswirtschaft durch weniger Arbeitsausfälle. Sie sind wichtig, um globale Ausbrüche von Infektionskrankheiten zu verhindern, zu denen es aufgrund zunehmender Verstädterung und wachsender Mobilität heutzutage immer leichter kommen kann. Und ein guter Impfschutz ist für vergleichsweise wenig Geld zu erlangen. Dennoch gibt es beim Thema Impfen in Deutschland Nachholbedarf, da die Impfraten für etliche Infektionskrankheiten verbesserungswürdig sind.

Erfreulicherweise ist die Impfstoffpipeline derzeit sehr gut gefüllt. Auch dank gänzlich neuer tech-

nologischer Ansätze könnten den Menschen künftig weit mehr Impfstoffe als bisher zur Verfügung stehen, vielleicht sogar gegen Infektionserreger wie HIV, Ebola- oder Noroviren, gegen die heute noch gar kein Impfschutz verfügbar ist. Um für künftige mikrobiologische Herausforderungen gewappnet zu sein und eine möglichst optimale Versorgung der Menschen mit Impfstoffen zu ermöglichen, müssen die Rahmenbedingungen stimmen, damit Impfstoffhersteller weiterhin in die Forschung und Entwicklung innovativer Impfstoffe investieren.

Darüber hinaus wünschen wir uns für die medizinische Biotechnologie in Deutschland insgesamt ein Klima der Wertschätzung und ergebnisoffenen Bewertung von Innovationen sowie deren angemessene Honorierung basierend auf ihrem Nutzen für den Patienten. Wir haben gute Standortvoraussetzungen, auf die man aufbauen kann. Im vergangenen Jahr haben sich alle wirtschaftlichen Kenngrößen weiterhin positiv entwickelt – zum Nutzen für die betroffenen Patienten beispielsweise durch neue Biopharmazeutika in medizinischen Anwendungsgebieten mit hohem medizinischen Bedarf, aber auch zum Vorteil für den Standort in Form von Investitionen und Arbeitsplätzen. Es ist sehr erfreulich, dies feststellen zu können, es ist aber auch Ansporn, sich für weitere Verbesserungen einzusetzen.

Wir wünschen allen Leserinnen und Lesern eine spannende Lektüre über eine hoch innovative Branche, von deren Produkten sowohl jeder Einzelne als auch die Gesamtgesellschaft ebenso wie der Standort Deutschland profitieren.



Dr. Frank Mathias
Vorsitzender vfa bio



Dr. Jürgen Lücke
Senior Partner and
Managing Director
BCG Düsseldorf
Leiter der Praxisgruppe
Health Care in Deutschland
und Österreich

ZIELSETZUNG

DER VORLIEGENDE REPORT IST der elfte einer gemeinsam von vfa bio und The Boston Consulting Group erarbeiteten Reihe zur Lage der medizinischen Biotechnologie in Deutschland. Er analysiert – wie schon die Reports der Jahre zuvor – die Aktivitäten der in Deutschland in der medizinischen Biotechnologie tätigen Unternehmen. Dabei wird im Kapitel "Die wirtschaftliche Situation" ein Überblick über die ökonomische Lage der medizinischen Biotechnologie in Deutschland gegeben. Die Bestandsaufnahme vergleicht das Jahr 2015 mit dem Vorjahr bezüglich der biotechnologischen Aktivitäten folgender Firmengruppen in Deutschland:

1. kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen,
2. mittelständische und große Arzneimittelhersteller und
3. deutsche Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen.

Die darauffolgenden Kapitel des diesjährigen Reports widmen sich Impfstoffen gegen Infektionskrankheiten. Hier werden anhand konkreter Beispiele die Aktualität und der Nutzen von Impfstoffen für die einzelnen Menschen, die Gesellschaft und den Standort Deutschland aufgezeigt. Auch wird auf die Besonderheiten von Impfstoffen bei der Forschung, Entwicklung und Herstellung sowie nach der Zulassung eingegangen. Ferner werden konkrete Vorschläge unterbreitet, wie in Deutschland bestehende Impflücken geschlossen werden könnten. Zudem wird aufgezeigt, warum die medizinische Biotechnologie verlässliche Rahmenbedingungen benötigt, damit der Innovationskreislauf zum Nutzen für Menschen, Gesellschaft und Standort aufrechterhalten werden kann.

Die Beispiele für in Entwicklung befindliche Produkte enthalten bestimmte, in die Zukunft gerichtete Aussagen, die auf gegenwärtigen Annahmen und Prognosen beruhen. Verschiedene bekannte wie auch unbekannte Risiken, Ungewissheiten und andere Faktoren können dazu führen, dass die tatsächlichen Ergebnisse von den hier gegebenen Einschätzungen abweichen. Im Hinblick auf die exemplarisch erwähnten Produkte erhebt diese Studie keinerlei Anspruch auf Vollständigkeit.

Dieser Report stellt keine Verschreibungs- oder Therapiegrundlage für Ärzte dar, sondern soll einen Überblick über die Branche liefern und anhand ausgewählter Beispiele den durch Studien belegten Nutzen der Produkte veranschaulichen. Die zugelassenen Anwendungsgebiete, mögliche Nebenwirkungen und Gegenanzeigen sind insbesondere der Packungsbeilage bzw. Fachinformation der jeweiligen Medikamente zu entnehmen. Die Informationsbeispiele dieses Reports ersetzen auch nicht die Beratung und Behandlung der Patienten durch entsprechende Ärzte.

ZUSAMMENFASSUNG

DIE WICHTIGSTEN WIRTSCHAFTSDATEN DER medizinischen Biotechnologie in Deutschland für 2015:

- Der Umsatz mit Biopharmazeutika erhöhte sich 2015 gegenüber 2014 um 9,7 % und belief sich auf rund € 8,2 Milliarden. Der Anteil am Gesamtpharmamarkt (Apotheken- und Klinikmarkt) nahm von 22,0 % auf 22,9 % zu. Wachstum gab es in fast allen Anwendungsgebieten, insbesondere bei Mitteln gegen immunologische (z. B. rheumatische) Erkrankungen und Krebs.
- Die Zahl der – größtenteils hoch qualifizierten – Mitarbeiter in der medizinischen Biotechnologie erhöhte sich auf 40.252 (+6,7 %).
- 2015 war mit 50 zugelassenen neuen Arzneimitteln ein Rekordjahr; dies war die höchste Zahl seit über zehn Jahren. Darunter befanden sich 15 Biopharmazeutika (30 %) – so viele wie noch nie.
- Die Zahl der biopharmazeutischen Präparate in der klinischen Entwicklung hat sich binnen Jahresfrist von 604 auf 627 erhöht (+4 %), was die weiterhin hohen Investitionen in die biopharmazeutische Pipeline widerspiegelt. Dabei wuchs die Pipeline in der frühen Phase der klinischen Entwicklung besonders stark (+11 % in Phase I).
- 2015 gab es in Deutschland 391 Unternehmen in der medizinischen Biotechnologie (2014: 389). 117 davon vermarkteten bereits Biopharmazeutika und/oder besaßen eine eigene innovative Produktpipeline, die übrigen 274 trugen durch ihre Technologieplattformen zur Medikamentenentwicklung bei, ohne selbst eigene Wirkstoffe zu entwickeln.

Allerdings weist Deutschland nach wie vor eine Reihe von Standortdefiziten gegenüber anderen Ländern auf. So ist der Standort für Wagniskapitalgeber aufgrund ungünstiger steuerlicher Rahmenbedingungen – z. B. der restriktiven

Regelungen zum Verlustvortrag – international unattraktiv. Um das Wachstum von Biotech-Start-ups finanzieren zu können, sind mehr Gelder sowie eine größere Bandbreite an Kapitalgebern erforderlich. Beispiele aus anderen Ländern zeigen, wie sich die Finanzierungssituation verbessern ließe.

Im Mittelpunkt des diesjährigen Reports stehen Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten, die durch Erreger wie Bakterien, Viren oder Parasiten hervorgerufen werden. Impfstoffe sind heutzutage genauso aktuell wie früher, wenn nicht aufgrund des modernen Lebensstils sogar noch wichtiger. So sind Impfstoffe neben Antibiotika und sauberem Wasser bzw. Hygiene einer der Grundpfeiler zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten und bilden dadurch ein unverzichtbares Rückgrat für das Leben in der modernen, globalisierten Welt. Letztlich stellt Prävention durch Impfen eine vergleichsweise geringe Investition in Relation zu dem beträchtlichen Nutzen für jeden Einzelnen und für die Gesellschaft dar. Die Kosten für Impfungen in Deutschland sind seit vielen Jahren gering; sie beliefen sich 2015 auf rund € 1,4 Milliarden (< 1 % der Gesamtausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung). Ein Schutz vor 14 (bei Männern) bzw. 15 (bei Frauen) Infektionskrankheiten ist für lediglich € 20 bis 23 pro Versichertem und Jahr möglich. So viel Gesundheit für so wenig Geld gibt es sonst kaum.

Um die Menschen optimal mit Impfstoffen zu versorgen, bedarf es synergistischer Anstrengungen auf zwei Ebenen gleichzeitig: Zum einen muss die Impfbereitschaft in der Bevölkerung erhöht werden, und zum anderen müssen die Rahmenbedingungen stimmen, damit Impfstoffhersteller weiterhin in Forschung und Entwicklung innovativer Impfstoffe investieren. Dies würde zu der erforderlichen Nachhaltigkeit führen, die durch Hersteller- und Produktvielfalt gewährleistet wird. Dadurch könnten Impfstoffe – darunter auch diejenigen, die heute noch im Entwicklungsstadium sind – ihren Beitrag zum Nutzen für den einzelnen Menschen, die Gesellschaft und den Standort Deutschland leisten.

EXECUTIVE SUMMARY

KEY ECONOMIC DATA ON medical biotechnology in Germany in 2015 at a glance:

- Sales of biopharmaceuticals increased by 9.7% in 2015 relative to 2014, amounting to approximately €8.2 billion. The share of biopharmaceuticals in the total pharmaceutical market (pharmacy and hospital market) increased from 22.0% to 22.9%. Growth was seen in nearly all fields of application, especially in the segment of drugs against immunological (e.g., rheumatic) diseases and cancer.
- The number of—mostly highly qualified—employees in medical biotechnology increased to 40,252 (+6.7%).
- With 50 newly approved drugs, 2015 was a record year; this was the highest figure in over 10 years and included 15 biopharmaceuticals (30%)—more than ever before.
- The number of biopharmaceuticals in clinical development increased from 604 to 627 (+4%) within the year, reflecting the continued high investments in the biopharmaceutical pipeline. The pipeline increased especially strongly in the early phase of clinical development (+11% in phase I).
- The number of companies in Germany active in medical biotechnology was 391 in 2015 (2014: 389). Of these, 117 were already marketing biopharmaceuticals and/or had their own innovative product pipelines; the remaining 274 companies contributed their technology platforms for drug development without developing any drugs on their own.

However, Germany still has several regional deficits compared to other countries. For instance, it is unattractive internationally to venture capitalists due to the unfavorable tax conditions, such

as the restrictive rules on loss carry-forward. More funds and a wider range of investors are needed to finance the growth of biotechnology start-ups. Examples from other countries demonstrate how the funding situation could be improved.

The focus of this year's report is on vaccines against infectious diseases caused by pathogens like bacteria, viruses, or parasites. Vaccines are as relevant today as ever, if not even more so due to modern lifestyles. Next to antibiotics and clean water/hygiene, vaccines are one of the key pillars of the fight against infectious diseases and thus the indispensable backbone of life in the modern, globalized world. Finally, prevention through vaccination represents a comparably small investment relative to the enormous benefit to the individual and to society. The cost of vaccination has remained low in Germany for many years, amounting to around €1.4 billion in 2015 (less than 1% of the total expenditure of statutory health insurers). Protection against 14 (for men) or 15 (for women) infectious diseases costs a mere €20–23 per insured person per year. That much health at such a small cost is hard to find elsewhere.

Optimally providing people with vaccines requires synergistic efforts on two levels in parallel: First, acceptance of vaccines in the population has to be increased; and second, the conditions have to be right to ensure that vaccine manufacturers continue to invest in research and development for innovative vaccines. This would lead to the necessary sustainability guaranteed by a diversity of manufacturers and products and would allow vaccines—including those still in development today—to contribute to the benefit to the individual, society, and Germany as a business location.

DIE WIRTSCHAFTLICHE SITUATION

DER MEDIZINISCHEN BIOTECHNOLOGIE IN DEUTSCHLAND

SOFERN NICHT EXPLIZIT ANDERS ausgewiesen, umfasst der Begriff "Biopharmazeutika" in dieser Studie Arzneimittel, deren Wirkstoffe mithilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden. Um die Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland einzuschätzen, wurden die Aktivitäten von insgesamt 389 Unternehmen analysiert. Dazu gehören kleine und mittelständische Biotech-Unternehmen, mittelständische und große Arzneimittelhersteller sowie deutsche Tochtergesellschaften internationaler Pharma- und Biotech-Firmen. Umsatzangaben beziehen sich auf den Apotheken- und Klinikmarkt, wobei der gesetzliche Zwangsrabatt abgezogen wurde. Nicht berücksichtigt sind individuelle Rabattverträge zwischen Herstellern und Kassen zu einzelnen Präparaten, da diese Rabatte nicht öffentlich sind.

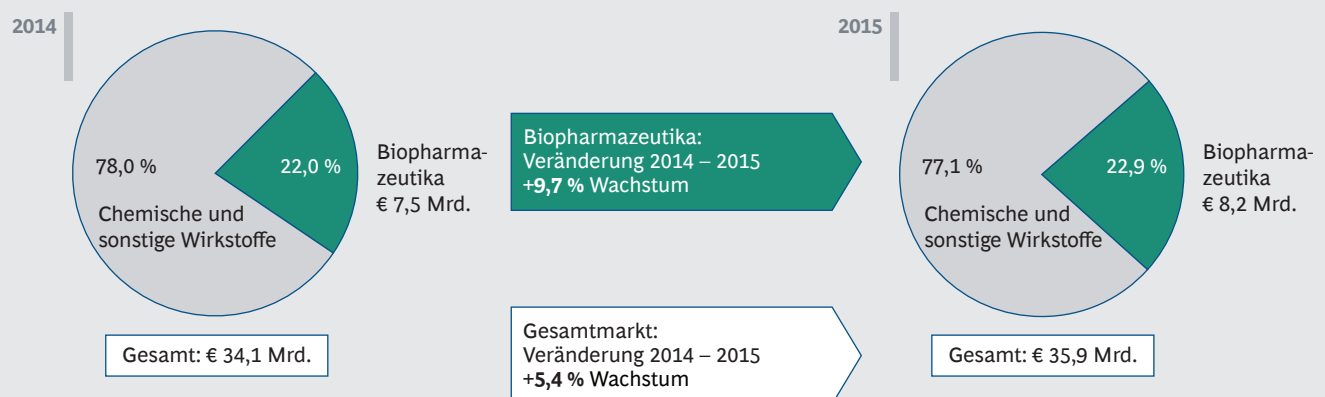
Biopharmazeutika nehmen weiter an Bedeutung zu

Im Jahr 2015 wurde in Deutschland mit Biopharmazeutika ein Umsatz von rund € 8,2 Mrd. erzielt (zu Hersteller-Abgabepreisen), was einem Wachstum von 9,7 % entspricht. Die Umsätze des gesamten deutschen Pharmamarktes erhöhten sich in der gleichen Zeit um 5,4 %. Der von 22,0 % auf 22,9 % gestiegene Anteil der Biopharmazeutika am gesamten Pharmamarkt verdeutlicht ihren wachsenden Stellenwert (Abbildung 1).

Die umsatzstärksten Bereiche sind – wie in den Jahren zuvor – die Immunologie, Onkologie und Therapie von Stoffwechselerkrankungen, die zusammen gut 70 % des Gesamtumsatzes mit Biopharmazeutika ausmachen. Lediglich bei Biopharmazeutika gegen Erkrankungen des Zentralnervensystems (ZNS) geht der Umsatz zurück

ABBILDUNG 1 | Biopharmazeutika nehmen weiter an Bedeutung zu

Umsatz und Anteil von Biopharmazeutika am gesamten Pharmamarkt^{1,2} (netto, Deutschland, in Mrd. €)

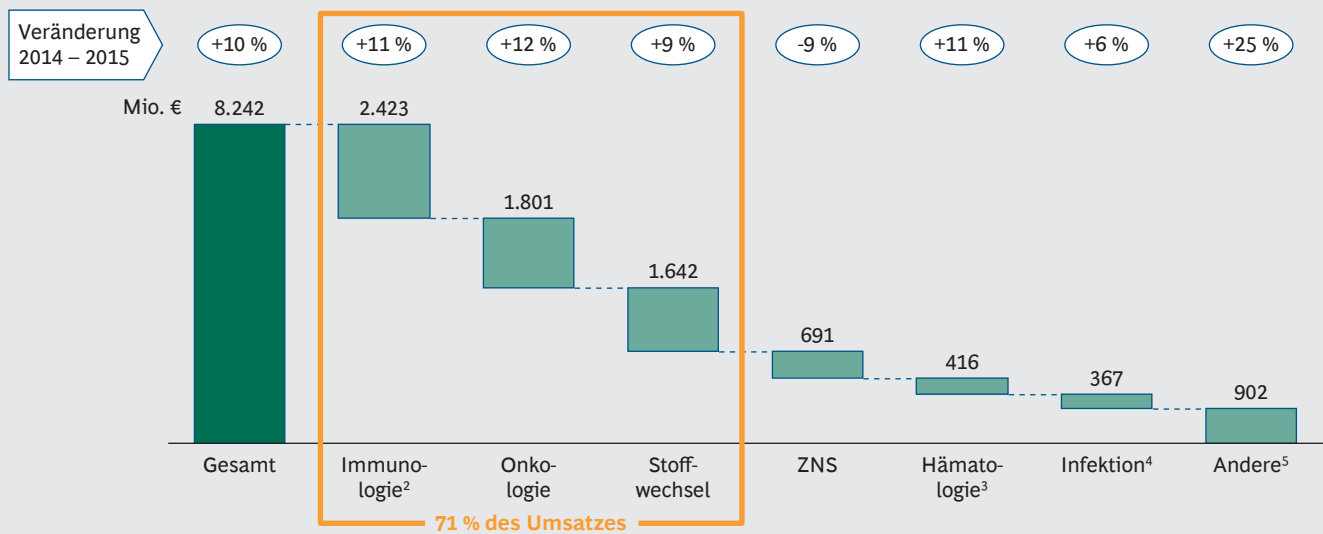


¹Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach ApU (Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen) abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge ²IMS Health

Anmerkung: Biopharmazeutika = Arzneimittel, deren Wirkstoffe mithilfe gentechnisch veränderter Organismen hergestellt werden

Quelle: IMS Health; BCG-Analyse

ABBILDUNG 2 | Mehr als zwei Drittel des Umsatzes in den Bereichen Immunologie, Onkologie und Stoffwechsel
Umsatz¹ mit Biopharmazeutika in Deutschland 2015



¹Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach ApU (Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen) abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge ²U. a. TNF- α -Hemmer; ohne Multiple Sklerose (s. ZNS) ³Ohne hämatologische Onkologie ⁴U. a. Impfstoffe und antivirale Wirkstoffe ⁵U. a. Osteoporose, Erkrankungen der Augen und der Atemwege
Quelle: IMS Health; BCG-Analyse

(Abbildung 2), da hier inzwischen orale, chemisch-synthetische Medikamente verfügbar geworden sind, die den Biopharmazeutika Konkurrenz machen. Unter Onkologie sind alle Krebstherapeutika – gegen solide sowie hämatologische Tumore – zusammengefasst. Unter Immunologie werden Biopharmazeutika gegen Autoimmunkrankheiten außerhalb des ZNS zusammengefasst. Biopharmazeutika in der Immunonkologie werden unter Onkologie und gegen Multiple Sklerose unter ZNS aufgeführt.

Biopharmazeutika sind in vielen Therapiegebieten vertreten, jedoch variiert ihr Anteil je nach Anwendungsgebiet stark. Ihr Umsatzanteil am Gesamtmarkt hat sich in den letzten Jahren stets erhöht (2013: 21,4 %, 2014: 22,0 %, 2015: 22,9 %), wobei er in den bedeutendsten drei Anwendungsgebieten (Immunologie, Onkologie, Stoffwechsel) jeweils deutlich über dem Durchschnitt liegt (Abbildung 3).

Mit 74 % ist der Umsatzanteil von Biopharmazeutika in der Immunologie (z. B. bei der Behandlung von Rheumatoider Arthritis oder Schuppenflechte) besonders hoch (2014: 73 %). In den Bereichen Stoffwechsel (z. B. Diabetes Typ 1 und 2 oder Erbkrankheiten aus der Gruppe der lysosomalen Speicherkrankheiten) und Onkologie (z. B. Brustkrebs oder chronisch lymphatische Leukämie) sind es jeweils 39 % (2014: jeweils

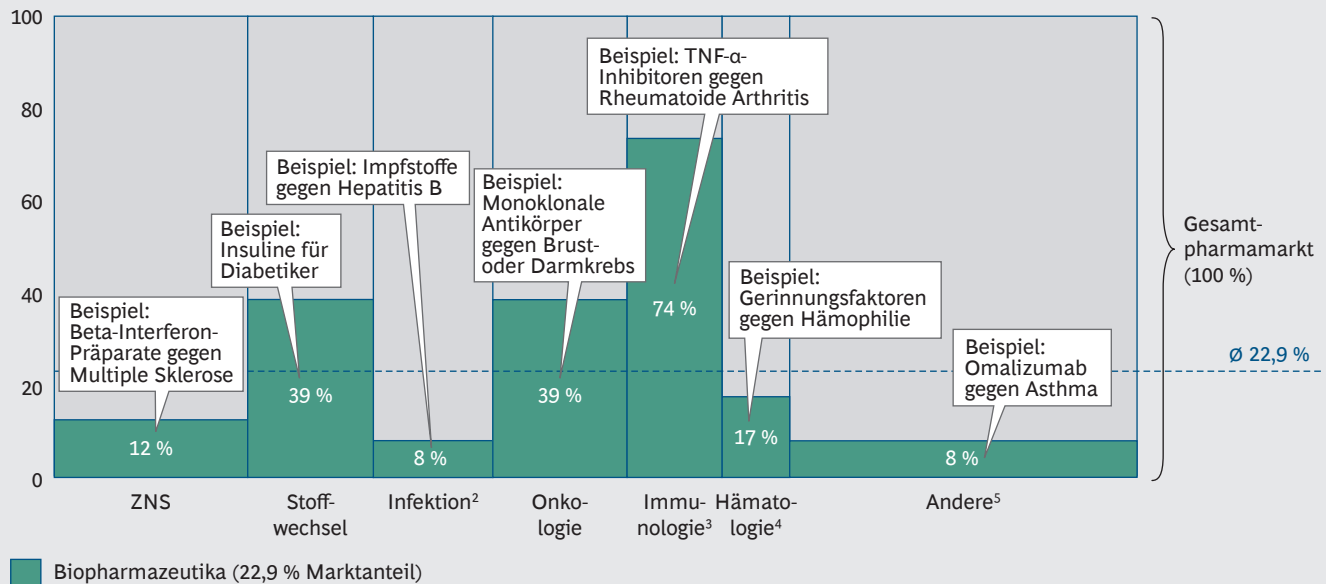
38 %). In der nicht-onkologischen Hämatologie (z. B. Hämophilie, Anämie) verbleibt der Anteil wie in 2014 bei 17 %. Eine geringere Präsenz haben die Biopharmazeutika mit 12 % bzw. 8 % bei Erkrankungen des ZNS (z. B. Multiple Sklerose) und in der Infektionsabwehr (z. B. Impfstoffe), wobei auch hier keine große Änderung des Anteils im Vergleich zum Vorjahr festzustellen ist. Alle anderen Therapiegebiete zeigen mit ca. 8 % nach wie vor nur einen geringen Biopharmazeutika-Anteil.

Zahl der Neuzulassungen auf Rekordniveau

In Deutschland bzw. der Europäischen Union (EU) wurden 2015 insgesamt 50 Medikamente mit neuem Wirkstoff oder neuen Kombinationen bekannter Wirkstoffe zugelassen, was den höchsten Wert seit über zehn Jahren darstellt. Unter den Neuzulassungen des letzten Jahres befinden sich 15 Original-Biopharmazeutika und damit so viele wie noch nie. Somit stellen Biopharmazeutika wie bereits im Jahr zuvor 30 % aller Neuzulassungen – ein Anteil, der in den letzten drei Jahren deutlich über dem historischen Durchschnitt lag (Abbildung 4).

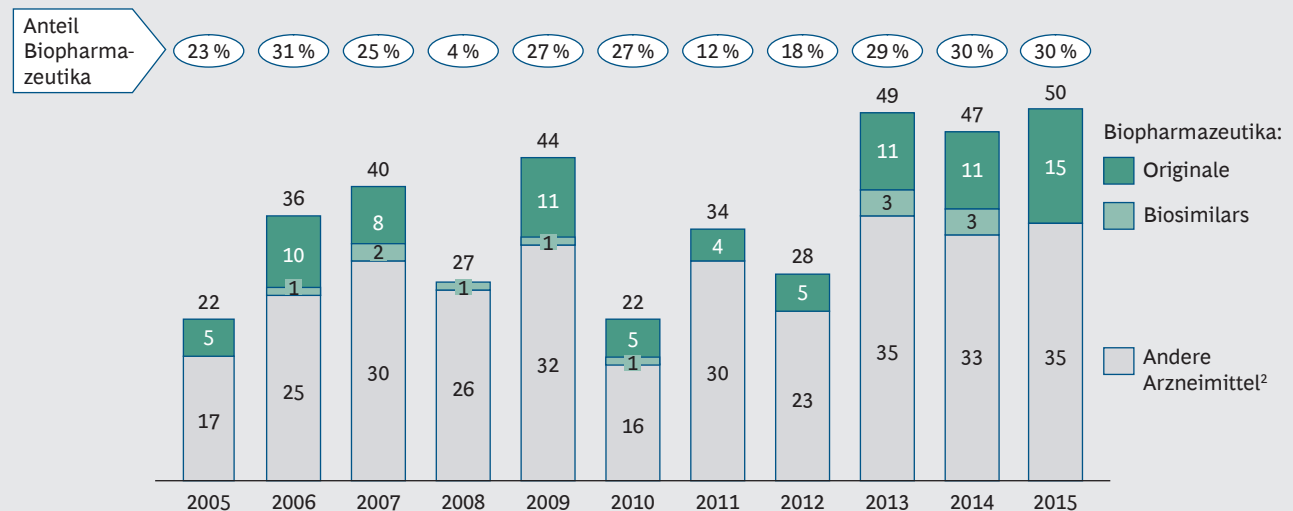
Die 15 Neuzulassungen für Biopharmazeutika betreffen verschiedene Therapiegebiete und Produktklassen (Tabelle 1); als sechzehnte Neuzulas-

ABBILDUNG 3 | Hoher Biopharmazeutika-Anteil in Immunologie, Onkologie und Stoffwechsel
Umsatz Deutschland 2015¹



¹Netto-Gesamtumsatz (Apotheken- und Krankenhausmarkt im GKV- und PKV-Segment) nach ApU (Abgabepreis pharmazeutischer Unternehmen) abzüglich der gesetzlich festgelegten Herstellerabschläge ²U. a. Impfstoffe und antivirale Wirkstoffe ³U. a. TNF-α-Hemmer; ohne Multiple Sklerose (s. ZNS) ⁴Ohne hämatologische Onkologie ⁵U. a. Osteoporose, Erkrankungen der Augen und der Atemwege
Quelle: IMS Health; BCG-Analyse

ABBILDUNG 4 | 15 neu zugelassene Original-Biopharmazeutika: So viele wie noch nie
Zahl der Neuzulassungen¹



¹Neuzulassungen in Deutschland/EU; neue Wirkstoffe oder neue Kombinationen bekannter Wirkstoffe inklusive Biosimilars
²Mit chemischen und sonstigen Wirkstoffen
Quelle: EMA; Europäische Kommission; vfa; BCG-Analyse

sung ist ein biotechnologisch hergestelltes Zelltherapie-Präparat aufgeführt. Biosimilars wurden 2015 keine zugelassen.

Von den neun neu zugelassenen Antikörperbasierten Biopharmazeutika finden vier in der

Krebsbehandlung Anwendung, gegen Melanom, Lungenkrebs, Neuroblastom und Leukämie. Auf die Behandlung mit diesen Produkten sprechen mehr Patienten an und überleben nach Diagnosestellung länger als mit der bisherigen Standardtherapie. Zwei weitere Antikörper adressieren als

TABELLE 1 | Neuzulassungen von Biopharmazeutika und biotechnologisch hergestellten Medikamenten in Deutschland/EU (2015)

Klassifizierung	Wirkstoff	Therapiegebiet	Wirkung/Nutzen
Antikörper	Alirocumab	Primäre Hypercholesterinämie, gemischte Dyslipidämien	Monoklonaler Antikörper zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie
	Blinatumomab	Akute lymphatische Leukämie (Philadelphia-Chromosom negativ)	Bispezifisches Antikörperkonstrukt zur Behandlung bestimmter Erwachsener mit akuter lymphatischer B-Vorläufer-Leukämie (B-Vorläufer-ALL); Anwendung für Patienten, die "Philadelphia-Chromosom-negativ" sind; Orphan Drug
	Dinutuximab	Hochrisiko-Neuroblastom	Monoklonaler Antikörper zur Behandlung von Kindern (12 Monate bis 17 Jahre) mit Neuroblastom, wenn die Gefahr einer Wiederkehr des Tumors sehr groß ist; Orphan Drug
	Evolocumab	Homozygote familiäre Hypercholesterinämie, primäre Hypercholesterinämie	Monoklonaler Antikörper zur Behandlung von Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie oder gemischter Dyslipidämie; außerdem zur Behandlung von Erwachsenen und Kindern ab zwölf Jahren mit homozygoter familiärer Hypercholesterinämie
	Idarucizumab	Blutungen (Antidot für Dabigatran)	Monoklonales Antikörperfragment, das die gerinnungshemmende Wirkung von Dabigatran vor Notfalloperationen oder bei lebensbedrohlichen Blutungen rasch stoppt
	Mepolizumab	Asthma	Monoklonaler Antikörper zur Behandlung von Erwachsenen mit einer bestimmten Art von Asthma ("eosinophiles Asthma")
	Nivolumab	Melanom und nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom	Monoklonaler Antikörper zur Behandlung von Erwachsenen mit bestimmten Melanomen; auch zur Behandlung von nicht-kleinzelligem Lungenkarzinom bei bestimmten Erwachsenen
	Pembrolizumab	Melanom	Monoklonaler Antikörper zur Behandlung von Erwachsenen mit bestimmten Melanomen
	Secukinumab	Plaque-Psoriasis	Monoklonaler Antikörper zur Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Plaque-Psoriasis bei Erwachsenen, die eine systemische (den gesamten Körper betreffende) Behandlung benötigen
Andere rekombinante Proteine	Asfotase alfa	Hypophosphatasie	Rekombinant hergestelltes Enzym zur Langzeitbehandlung von Patienten mit Hypophosphatasie (seltene Erbkrankheit der Knochen), die im Kindesalter aufgetreten ist; Orphan Drug
	Efmoroctocog alfa	Hämophilie A	Rekombinant hergestellter Gerinnungsfaktor für Patienten aller Altersgruppen mit Hämophilie A aufgrund von Faktor-VIII-Mangel zur Behandlung und Prophylaxe von Blutungen
	Sebelipase alfa	Enzyersatztherapie bei Mangel an lysosomaler saurer Lipase	Rekombinant hergestelltes Enzym zur Behandlung von Patienten aller Altersgruppen mit einem Mangel an lysosomaler saurer Lipase (Erbkrankheit, die zu einer Fettsäureanreicherung in den Körperzellen führt); Orphan Drug
	Susoctocog alfa	Hämophilie A	Rekombinant hergestellter Gerinnungsfaktor zur Behandlung von Blutungsereignissen bei Erwachsenen mit Hämophilie A aufgrund des Wirkverlusts von Faktor VIII durch spontane Antikörperbildung
Impfstoff	Impfstoff (neunvalent) gegen humane Papillomviren	Verhütung von HPV-bedingten Krebsarten und Genitalwarzen	Rekombinanter Impfstoff für männliche und weibliche Personen ab neun Jahren; schützt vor durch neun Typen von humanen Papillomviren (HPV-Typen 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58) verursachte Erkrankungen (z. B. präkanzeröse Läsionen und Gebärmutterhals-, Vulva-, Vaginal- und Analkarzinome sowie Genitalwarzen)
Gentherapie	Talimogen Laherparepvec	Melanom	Gentechnisch verändertes Herpes-simplex-Virus, das eine Immunantwort gegen den Tumor auslöst; zur Behandlung von Erwachsenen mit bestimmten Melanomen
Zelltherapie	Lebendes (Hornhaut-) Gewebe-äquivalent	Hornhautverbrennungen oder -verätzungen	Stammzellpräparat zur Anwendung im Auge bei bestimmten Erwachsenen mit Limbusstammzelleninsuffizienz (biotechnologisch bearbeitetes Gewebeprodukt); Orphan Drug

Quelle: vfa bio

erste ihrer Klasse die Hypercholesterinämie und führen bei Patienten mit hohen Cholesterinwerten, die mit den bisher verfügbaren Therapien nicht ausreichend behandelt werden konnten, zu einer erheblichen Reduzierung der Blutcholesterinspiegel. Andere Anwendungsgebiete mit jeweils einer Neuzulassung betreffen Psoriasis, Asthma und ein Antidot gegen einen Blutverdünner. Unter den vier weiteren neu zugelassenen rekombinanten Proteinen befinden sich zwei zur Behandlung der Hämophilie A. Zugelassen wurden zudem ein Biopharmazeutikum zur Behandlung einer seltenen Stoffwechselerkrankung (Mangel an lysosomaler saurer Lipase) sowie ein Enzym zur Behandlung der Hypophosphatasie (einer seltenen Erbkrankheit der Knochen). Des Weiteren wurde ein neunvalenter Impfstoff gegen humane Papillomviren, die verschiedene anale und genitale Krebsarten sowie Genitalwarzen hervorrufen können, zugelassen. Abschließend sei noch die Zulassung eines Gentherapeutikums zur Krebsbehandlung und eines biotechnologischen Zelltherapeutikums zur Behandlung von Hornhautverbrennungen oder -verätzungen erwähnt.

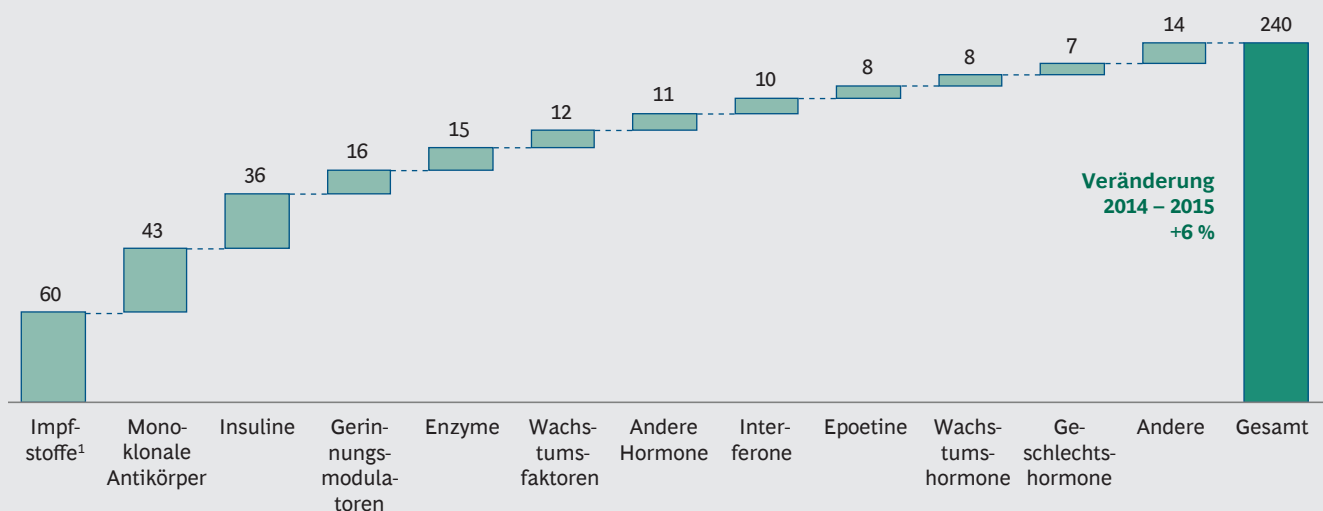
Damit waren Ende 2015 insgesamt 240 Biopharmazeutika auf dem deutschen Markt zugelassen, rund vier Fünftel davon gentechnisch hergestellte Arzneimittel und Impfstoffe (plus ein Fünftel biotechnologisch hergestellte Impfstoffe). Dies entspricht insgesamt einem Zuwachs von 6 % gegenüber dem Vorjahr. Unterteilt nach Wirkstoffen stellen die 60 Impfstoffe mit insgesamt 25 % aller Produkte den größten Anteil. An zweiter Stelle folgen die

43 monoklonalen Antikörper, ein Anstieg um 26 % im Vergleich zum Vorjahr (Abbildung 5).

Weiterhin hohe Investitionen in gut gefüllte Biopharmazeutika-Pipeline

Im Rahmen dieser Studie wurde auch die klinische Entwicklungspipeline für biopharmazeutische Wirkstoffe (ohne Zulassungserweiterungen) analysiert – also die Gesamtheit aller klinischen Entwicklungsprogramme, inklusive solcher, bei denen bereits ein Zulassungsverfahren läuft. An dieser Entwicklung lässt sich über die letzten Jahre ebenfalls die stetig wachsende Bedeutung der Biopharmazeutika erkennen: So hat sich die Pipeline in den letzten zehn Jahren weit mehr als verdoppelt – von 256 klinischen Entwicklungskandidaten im Jahr 2005 auf 626 Ende 2015. Gegenüber dem Vorjahr stieg die Zahl um 4 %, getrieben durch eine Zunahme in der ersten klinischen Erprobungsphase um 11 %, ein Zeichen dafür, dass die Firmen weiterhin in innovative Produkte investieren. Die Zahl der Projekte in Phase II und III ist hingegen mehr oder weniger konstant geblieben. Obwohl sich der jährliche Anstieg in den letzten Jahren verlangsamt hat und seit 2011 nur noch einstellig war, stehen die absoluten Zahlen für weiterhin sehr hohe Investitionen in die Biopharmazeutika-Pipeline (Abbildung 6, links). Gleichwohl ist nicht auszuschließen, dass die Verlangsamung des Anstiegs zumindest partiell auf fehlende finanzielle Mittel insbesondere bei den kleinen und mittleren Unternehmen (KMU) zurückzuführen ist.

ABBILDUNG 5 | 25 % aller zugelassenen Biopharmazeutika sind Impfstoffe¹
Gesamtzahl der bisher zugelassenen Produkte nach Wirkstoffart²



¹Biotechnologisch und gentechnisch hergestellt ²Inklusive Biosimilars
Anmerkung: Stichtag 31. Dezember 2015
Quelle: Unternehmensauskünfte; EvaluatePharma; BCG-Analyse

Wie bereits in den Vorjahren verzeichnet die Wirkstoffgruppe der monoklonalen Antikörper mit 8 % einen soliden Zuwachs bei einem ohnehin schon hohen Ausgangswert (Anstieg in allen Phasen von 357 im Jahr 2014 auf 387 im Jahr 2015) und unterstreicht somit ihre Bedeutung als Wachstumsmotor der medizinischen Biotechnologie (Abbildung 6, Mitte). Prozentual gesehen den stärksten Rückgang weisen die Gentherapeutika auf (-9 %), was jedoch in absoluten Zahlen nur einer Verringerung um zwei Projekte entspricht; einer der beiden "Abgänge" 2015 ist erfreulicherweise auf eine Zulassung zurückzuführen. Dagegen bleiben die Entwicklungskandidaten für biotechnologisch und/oder gentechnisch hergestellte Impfstoffe mit 114 Kandidaten praktisch wiederum auf dem hohen Vorjahresniveau (113 Kandidaten). Bei den Projekten mit "anderen rekombinanten Proteinen" kommt es 2015 erneut zu einem Rückgang (-6 %) auf jetzt 104 Kandidaten.

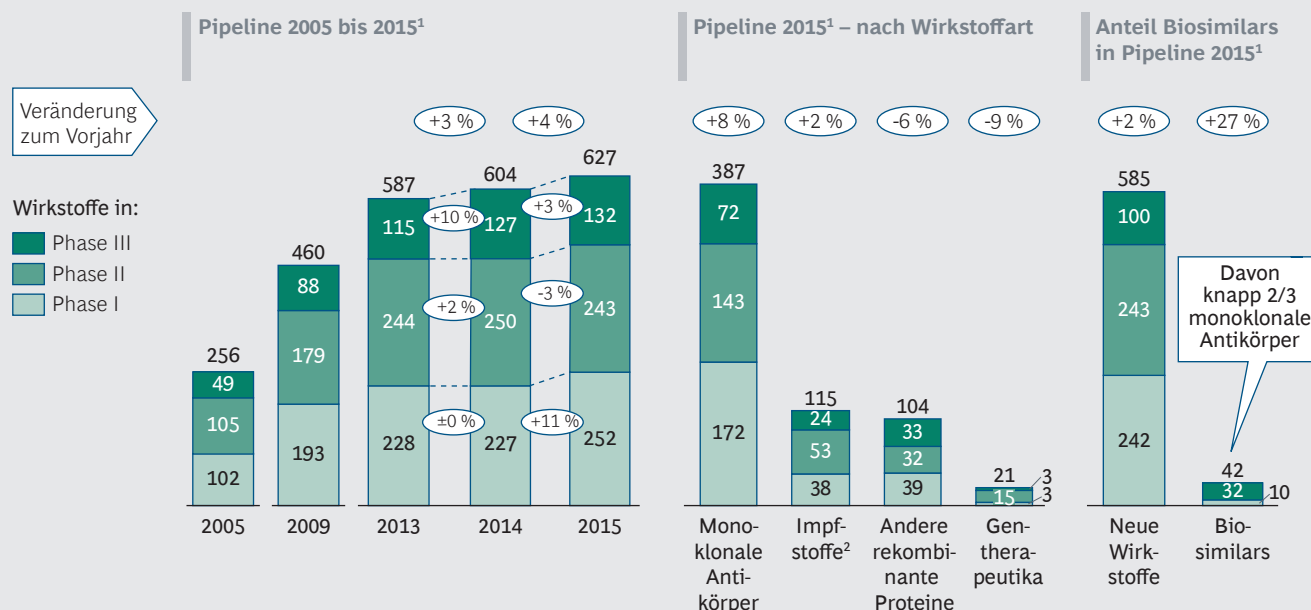
Die Biosimilars erzielten im Jahr 2015 einen deutlichen Anstieg von 27 % (Abbildung 6, rechts) mit inzwischen insgesamt 42 Entwicklungskandidaten (32 in Phase III inkl. Zulassungsverfahren und 10 in Phase I). Ende 2015 waren sieben Biosimilars im Zulassungsverfahren bei der European Medicines Agency (EMA) – so viele wie nie zuvor, so dass für 2016 mit

mehreren Biosimilar-Zulassungen zu rechnen ist.

Medizinisch gesehen liegt der Entwicklungsschwerpunkt seit 2010 kontinuierlich auf den onkologischen Projekten und (präventiven und therapeutischen) Antiinfektiva, die zusammen rund die Hälfte aller Entwicklungskandidaten repräsentieren. Die onkologischen Entwicklungsprojekte zeigen das stärkste relative Wachstum um 11 % auf 217, wobei sich knapp die Hälfte der Projekte in den klinischen Phasen II und III befindet; die Antiinfektiva steigen um 4 % auf 128 Kandidaten an. Mit nur geringem Abstand folgen immunologische Projekte (+6 % auf 120 Kandidaten); zusammen mit den Projekten aus den Gebieten Onkologie und Infektion stellen diese knapp 70 % der gesamten Biopharmazeutika-Pipeline dar.

Während die Hämatologie (ohne hämatologische Onkologie) 2014 mit 16 % noch zweistellig wuchs (vor allem durch Präparate zur Behandlung von Hämophilie A und B), ist 2015 ein Rückgang zu verzeichnen (von 36 auf 34 Entwicklungskandidaten), der auf der Zulassung von zwei Produkten beruht. Auch die Abnahme bei Atemwegserkrankungen ist auf eine Zulassung zurückzuführen. In den Anwendungsgebieten Stoffwechsel, ZNS und Erkrankungen der Sinnesorgane verbleibt

ABBILDUNG 6 | Biopharmazeutika-Pipeline wächst zweistellig in Phase I der klinischen Entwicklung



¹Anzahl neuer Wirkstoffe in der am weitesten fortgeschrittenen Phase

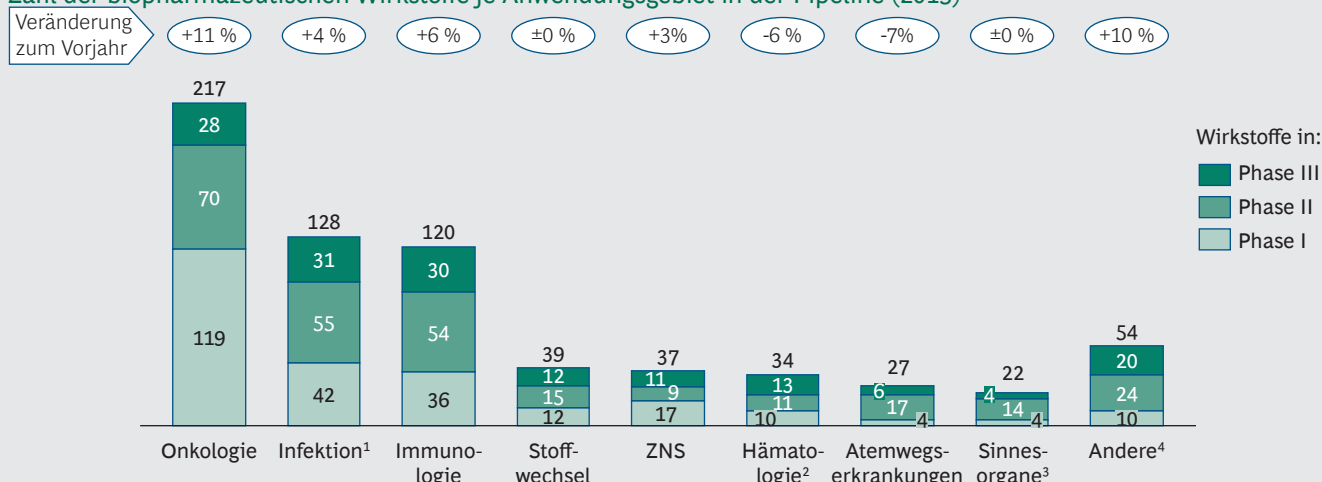
²Biotechnologisch und gentechnisch hergestellt

Anmerkung: Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen

Quelle: EvaluatePharma; Citeline's Pharamaprojects Pipeline Service, Januar 2016; vfa bio; Unternehmensauskünfte; BCG-Analyse

ABBILDUNG 7 | Onkologie, Infektion und Immunologie bleiben Entwicklungsschwerpunkte

Zahl der biopharmazeutischen Wirkstoffe je Anwendungsgebiet in der Pipeline (2015)



¹Biotechnologisch und gentechnisch hergestellte Impfstoffe ²U. a. Antianämika, Antithrombotika, Fibrinolytika etc., ohne hämatologische Onkologie

³Augen- und Ohrenerkrankungen ⁴U. a. Wirkstoffe für Erkrankungen von Muskeln, Knochen, Herz-Kreislauf etc.

Anmerkung: Phase I/IIa in Phase I enthalten; Wirkstoffe im Zulassungsverfahren in Phase III enthalten; Mehrfachzählung möglich: Manche Wirkstoffe in zwei oder mehr Indikationsgebieten in der Entwicklung; Wirkstoffe in weltweit durchgeführten Studien von in Deutschland tätigen Unternehmen

Quelle: EvaluatePharma; Citeline's Pharamaprojects Pipeline Service, Januar 2016; vfa bio; Unternehmensinformationen; BCG-Analyse

die Zahl der Entwicklungsprojekte mehr oder weniger auf Vorjahresniveau. Abschließend sei noch das zweistellige (+10 %) Pipelinewachstum bei den anderen Anwendungsgebieten erwähnt (Abbildung 7).

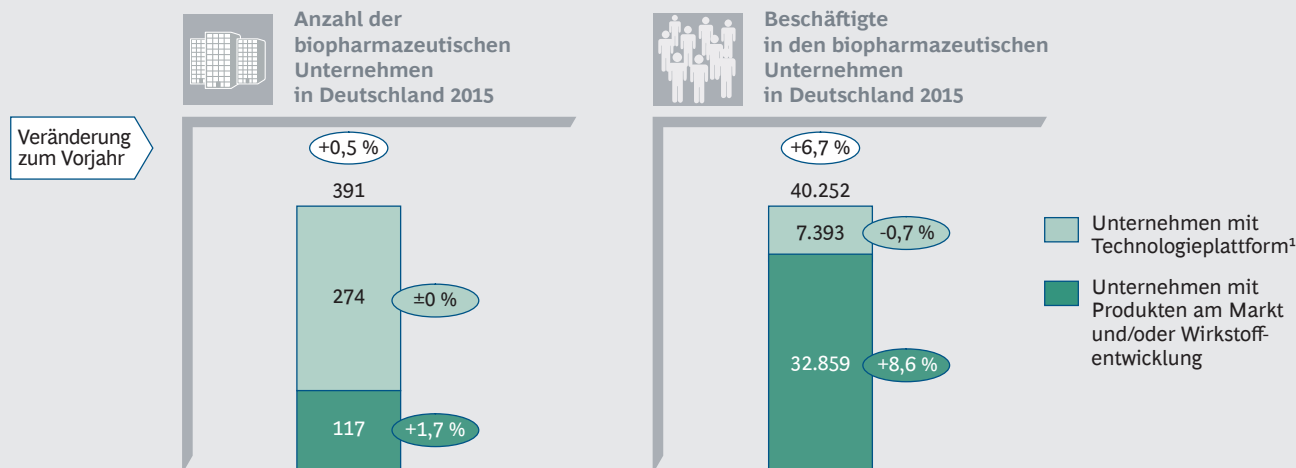
Gut für den Standort Deutschland: Biopharmazeutische Industrie setzt positiven Trend fort

In Deutschland sind 2015 insgesamt 389 Unternehmen in der medizinischen Biotechnologie tätig. Darunter befinden sich 117 Unternehmen, die eigene Medikamente entwickeln oder bereits vermarkten – ein Anstieg um drei Firmen im Ver-

gleich zum Vorjahr. Die Zahl der Unternehmen mit Technologieplattformen, die sie als Zulieferer oder Dienstleister für Medikamentenentwickler zur Verfügung stellen, verbleibt mit 274 auf Vorjahresniveau (Abbildung 8). Damit gibt es mehr als doppelt so viele Plattformunternehmen in Deutschland wie Unternehmen mit Eigenentwicklung.

Umgekehrt sieht es bei der Zahl der Mitarbeiter aus: Von den insgesamt 40.252 Beschäftigten in der medizinischen Biotechnologie (gezählt werden nicht alle Mitarbeiter der Unternehmen, sondern nur die, die im Bereich der medizinischen Biotechnologie tätig sind) arbeiten gut 80 % bei

ABBILDUNG 8 | Weiterhin positive Entwicklung bei Arbeitsplätzen



¹Aber ohne eigene Wirkstoffentwicklung

Quelle: Bureau van Dijk; vfa-Mitgliedsunternehmen; Ernst & Young 2015; BCG-Analyse

den Unternehmen mit Eigenentwicklung. Die Zahl der Mitarbeiter in der medizinischen Biotechnologie in Deutschland steigt 2015 insgesamt um 6,7 % an. Getrieben wurde das Wachstum durch die Unternehmen mit eigener Wirkstoffentwicklung und/oder Medikamenten am Markt (+8,6 %).

Biotech-Standort Deutschland: Hightech mit Finanzierungsdefiziten

Mit knapp 400 Unternehmen und über 40.000 Mitarbeitern bildet die biopharmazeutische Industrie eine wichtige Säule im deutschen Beschäftigungsmarkt. Und die Branche wächst kontinuierlich: Seit 2005 – dem Jahr des ersten Biotech-Reports – sind fast 14.000 Arbeitsplätze hinzugekommen, wobei es sich größtenteils um Positionen für hoch qualifizierte Mitarbeiter wie Akademiker sowie Laborkräfte und Techniker handelt. Rund 80 % der Mitarbeiter sind bei Unternehmen mit einer eigenen Wirkstoffentwicklung und/oder Produkten am Markt beschäftigt.

So positiv diese Entwicklung auch ist, so schwierig stellt sich nach wie vor die Finanzierungssituation von Start-ups und kleinen Biotech-Unternehmen dar. Die zur Verfügung stehenden finanziellen Mittel für das weitere Wachstum in diesen Unternehmen sind in Deutschland insgesamt unverändert auf sehr niedrigem Niveau; speziell Wagniskapital ist schwer verfügbar, und kaum ein Unternehmen wagt den Börsengang.

Auch wenn 2015 ein Anstieg des Wagniskapitals um fast 50 % gegenüber dem Vorjahr zu verzeichnen ist, bleibt die Gesamtsumme immer noch unter der von vor zehn Jahren (Abbildung 9).¹ Hinzu kommt, dass über 70 % der gesamten Wagniskapitalsumme im Jahr 2015 (€ 167 Mio.) an ein einzelnes Biotech-Unternehmen gegangen sind. Das ist ein großer Erfolg für diese Firma. Die übrigen Unternehmen konnten allerdings ein weiteres Jahr in Folge nur geringe Kapitalzuflüsse verzeichnen.¹

Deutschland ist als Investitionsstandort für Wagniskapital wegen steuerlicher Rahmenbedingungen – z. B. aufgrund der restriktiven Regelungen zum Verlustvortrag – international unattraktiv. Deshalb hängt die Finanzierung junger Unternehmen im Life-Science-Bereich bisher vor allem an nur wenigen privaten Kapitalgebern, deren Finanzmittel endlich sind. Mittel- und langfristig sind mehr Gelder sowie eine größere Band-

breite an Kapitalgebern erforderlich, um den finanziellen Engpass zu beheben. Hilfreich könnte es sein, beispielsweise Lebensversicherungen und Stiftungen die Möglichkeit zum Beisteuern von Wagniskapital zu eröffnen. Beispiele aus dem Ausland zeigen, wie solche Modelle zur Verbesserung der Finanzierungssituation aussehen könnten:

- **Zukunftsfonds Schweiz:** Idee eines Staatsfonds zur Förderung zukunftsträchtiger Technologien, in den Pensionskassen und Versicherungen investieren können.²
- **USA, Small Business Investment Act:** Lizenzvergabe zur Gründung von Small Business Investment Companies mit dem Ziel, innovative Kleinunternehmen zu finanzieren.³
- **Israel:** Der Staat als Wagniskapitalgeber; Public-Private-Partnerships zur Unterstützung von Technologien mit hohem Risiko, zu scheitern, sowie zur Anwerbung von Kapital aus dem Ausland.⁴

Deutschland hat zudem seine selbst gesteckten Ziele beim Anteil der Ausgaben für Forschung und Entwicklung (F & E) am Bruttoinlandsprodukt (BIP) noch nicht erreicht. Ursprünglich setzten sich die Mitgliedsstaaten der Europäischen Union bereits mit der Lissabon-Strategie das Ziel, bis 2010 mehr als 3 % des BIP in F & E zu investieren.⁵ Diese Marke wurde in Deutschland auch 2014 mit 2,9 % wieder unterschritten.⁶

Ein vielversprechendes Instrument zur Verringerung der Finanzierungslücke insbesondere von KMU einschließlich von Start-ups wäre die steuerliche Forschungsförderung. Anders als in zwei Dritteln der OECD- und allen übrigen EU-Ländern mit Ausnahme Estlands gibt es in Deutschland bislang kein entsprechendes steuerliches Förderprogramm. Beispiele aus anderen Ländern zeigen, dass eine steuerliche F&E-Förderung eine entsprechende Hebelwirkung haben kann:⁷

¹ Statista; Ernst & Young

² Zukunftsfonds Schweiz; <http://www.zukunftsfondsschweiz.ch/>

³ SBA, US Small Business Administration; <https://www.sba.gov/content/small-business-investment-act-1958>

⁴ Israel Trade Center: "Was Startups von der Startup-Nation lernen können"; <http://itrade.gov.il/germany/startups-von-der-startup-nation-lernen-können/>

⁵ <https://www.bundesregierung.de/Content/DE/StatischeSeiten/Breg/Reformprojekte/hightech-strategie-2007-05-31-lissabon-ziel-1.html>

⁶ EFI-Gutachten 2016; Bundesbericht Forschung und Innovation 2016; <https://www.bmbf.de/de/nie-gab-es-mehr-jobs-in-forschung-und-entwicklung-2847.html>

⁷ VCI 2015, Daten und Fakten: Steuerliche Förderung von Forschung und Entwicklung; <https://www.vci.de/top-themen/steuerliche-foerderung-von-forschung-und-entwicklung-2.jsp>

Impfstoffe made in Germany – Investments made in the USA



Dr. Ingmar Hoerr
Vorstandsvorsitzender der CureVac AG

Laut Weltgesundheitsorganisation ist die Schutzimpfung die effektivste und kostengünstigste Strategie zur Bekämpfung und Kontrolle von Infektionskrankheiten. Bei hohen Durchimpfungsraten können Infektionsketten unterbrochen und Krankheitserreger zunächst regional eliminiert und schließlich weltweit ausgerottet werden. Doch bis heute gibt es in der weltweiten Impfstoffversorgung große Verbesserungsnotwendigkeiten. Häufig sind Impfstoffe gerade für Entwicklungsländer immer noch zu teuer, auch wenn sie durch gemeinnützige Organisationen wie Gavi, IAVI oder die Bill & Melinda Gates Stiftung gefördert werden. Dabei kommt einer der größten Kostenfaktoren durch die Notwendigkeit einer ununterbrochenen Kühlkette zustande. Alle bisher zugelassenen Impfstoffe sind temperatursensibel und werden unwirksam, sobald die Kühlkette bei Transport und Lagerung abbricht. Auch die Tatsache, dass die Produktion herkömmlicher Impfstoffe viele Monate in Anspruch nimmt, erschwert die erfolgreiche Bekämpfung ausbrechender Pandemien.

Zeit für Innovation!

Dass es bei Impfstoffen gegen Infektionskrankheiten noch sehr viel Verbesserungspotenzial gibt, ist also offensichtlich. Auch die EU-Kommission hat diese Problematik erkannt und daher 2014 den mit € 2 Mio. dotierten "Vaccine Prize" mit dem Ziel ausgelobt, innovative Impfstofftechnologien zu finden, durch die Impfstoffe während Transport und Lagerung nicht mehr auf durchgehende Kühlung angewiesen sind.

Unser Impfansatz auf Basis des Botenmoleküls Messenger-RNA (mRNA) konnte die Jury damals überzeugen. Die auf mRNA basierenden RActive®-Impfstoffe erweisen sich selbst bei hohen Temperaturen von 70 °C als stabil

und aktiv für mehrere Monate. Damit bieten sie sehr gute Voraussetzungen, um auch in Entwicklungsländern kostengünstig eingesetzt zu werden. Auch die Herstellungskosten sind vergleichsweise gering, da alle mRNA-basierten Impfstoffe in derselben Produktionseinheit hergestellt werden können. Ein weiterer Vorteil ist bei Ausbruch einer Pandemie auch die kurze Produktionszeit von 6,5 Wochen.

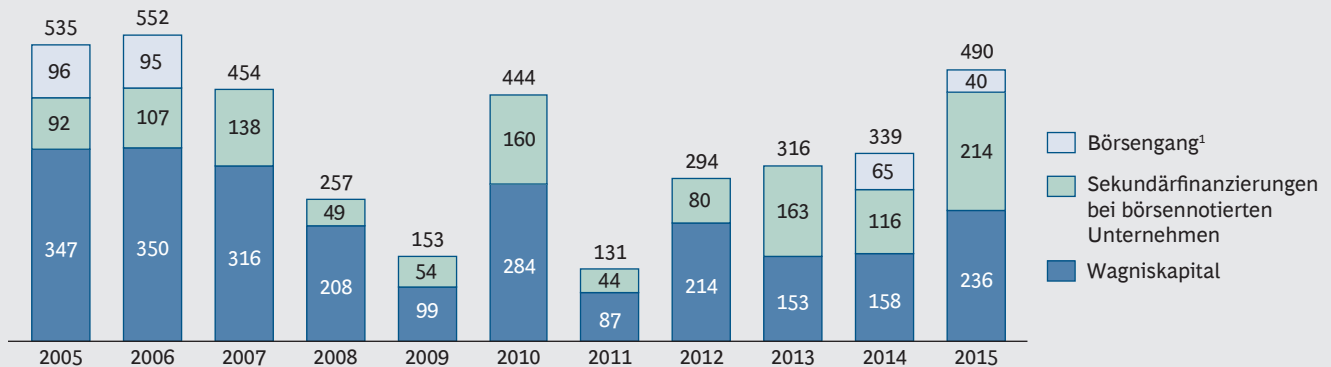
Neben der Jury des "Vaccine Prize" hat auch die Bill & Melinda Gates Stiftung das große Potenzial unserer Technologie erkannt und daraufhin im März 2015 einerseits als neuer Gesellschafter € 46 Mio. in CureVac investiert und andererseits Projekte zur gemeinsamen Entwicklung mRNA-basierter Impfstoffe unterzeichnet. Aktuell werden innerhalb dieser Kollaboration verschiedene Impfstoffe entwickelt.

Finanzierungsprobleme in Deutschland

Den aktuellen Stand der deutschen Biotechnologie hat die Süddeutsche Zeitung am 12. April 2016 mit "Das Geschäft machen andere" betitelt. 2015 wurden € 236 Mio. in deutsche Biotechnologieunternehmen investiert, € 167 Mio. davon aber allein in CureVac. Das heißt, nur knapp € 70 Mio. entfielen auf alle restlichen deutschen Unternehmen. Das ist für die kostenintensive klinische Entwicklung von innovativen Medikamenten völlig unzureichend. Das fehlende Interesse liegt sicherlich nicht per se an der Qualität der hiesigen Unternehmen. Wir haben selbst erlebt, dass wir während unserer letztjährigen Finanzierungsrunde keine Chance hatten, in Deutschland Geld aufzunehmen. Die meisten deutschen Investoren meiden direkte Investments in deutsche Biotechnologie. Es fehlt in Deutschland ein solides "Finanzökosystem". Es gibt zu wenig börsennotierte Unternehmen und vehemente Hindernisse, in private Unternehmen zu investieren, wie eine unzeitgemäße Verlustvortragsregelung oder fehlende steuerliche Abschreibungsmöglichkeiten. Es braucht einen starken Impuls von staatlicher Seite, eine Mobilisierung privaten Kapitals für die Hochtechnologie, ähnlich wie unsere Schweizer Nachbarn es mit dem "Zukunftsfonds Schweiz" vormachen. Die Politik hat das Potenzial der Biotech-Firmen in und für Deutschland noch nicht erkannt, sonst würde sie definitiv anders handeln.

ABBILDUNG 9 | Kapitalzufluss deutscher Biotech-Unternehmen bis 2015

Mio. €



¹In den Jahren 2007 bis 2013 gab es keinen Börsengang eines deutschen Biotech-Unternehmens

Quelle: Statista; Ernst & Young 2016

- **Österreich:** Generelle Steuergutschrift auf F&E-Aufwendungen von 10 % (seit 2016: Forschungsprämie in Höhe von 12 %).⁸ Nach Angaben der dortigen Regierung stammen 57 % der industriellen F&E-Ausgaben in Österreich heute von ausländischen Konzernen. Der F&E-Anteil am BIP stieg von 1,9 % im Jahr 2000 auf rund 3,24 % im Jahr 2014.
- **UK:** Steuerliche F&E-Förderung in Großbritannien für KMU und Großunternehmen unterschiedlich ausgestaltet. KMU können z. B. seit 2012 225 % der F&E-Aufwendungen abziehen (vor 2012: 175 %).⁹
- **Belgien:** Steuerliche Anreize in Form von Sonderabschreibungen und Gutschriften für bestimmte Investitionen in F&E. Für die Beschäftigung von "Innovationspersonal" ist ein Teilverzicht (bis zu 80 %) auf die Quellenbesteuerung der Einkommen möglich.⁸
- **Niederlande:** Steuerliche Vergünstigungen für Forschungspersonal umfassen u. a. Steuergutschriften, welche die Sozialabgabenlast reduzieren, sowie eine "super deduction", die eine steuerliche Absetzungsfähigkeit bestimmter Kosten mit bis zu 154 % erlaubt, eine einmalige Sonderabschreibung bestimmter immaterieller Vermögenswerte sowie einen zusätzlichen F&E-Steuerabzug.⁸

Neben der Finanzierung spielt zudem, wie eingangs erwähnt, die Qualifikation der Mitarbeiter eine entscheidende Rolle. In der Vergangenheit profitierte auch die Biotech-Industrie vom hohen Ausbildungsstandard in Deutschland. Jedoch konnte über die letzten Jahre insbesondere die Ausbildung technischer Berufe (MTA, CTA) nicht mit der rasanten Weiterentwicklung in der Forschung Schritt halten, so dass viele Firmen nach der Einstellung ausgebildeter Fachkräfte selbst einen Teil der Ausbildung übernehmen müssen. Hier gilt es, nach Lösungen zu suchen, die es ermöglichen, die Ausbildungsniveaus kontinuierlich dem Stand der Technik anzugleichen und den Bedarf zwischen allen Beteiligten abzustimmen.

Seit vielen Jahren leisten Biopharmazeutika einen wichtigen Beitrag für Patienten, für die Gesellschaft und für den Standort Deutschland. Damit dies auch in Zukunft der Fall ist, muss eine Reihe von Maßnahmen dringend angegangen werden:

- Verbesserung der steuerlichen Rahmenbedingungen für KMU und Wagniskapitalgeber,
- Einführung einer steuerlichen Forschungsförderung,
- Verbesserung der Ausbildungssituation: Angleichen an den Stand der Technik und bessere Bedarfsabstimmung zwischen allen Beteiligten.

Um das große Potenzial der medizinischen Biotechnologie in Deutschland zu heben, braucht die Branche nachhaltige und innovationsförderliche Rahmenbedingungen. Die vorstehend genannten Maßnahmen würden helfen, die defizitäre Finanzierungssituation von Start-ups und kleinen Biotech-Unternehmen hierzulande zu verbessern – zum Vorteil für den Standort Deutschland.

⁸ Wissenschaftlicher Dienst des Bundestages: Steuerliche Förderung von Forschung und Entwicklung, 2016: <https://www.bundestag.de/blob/408050/320796e857ff46f138e040671d6f308b/wd-4-193-14-pdf-data.pdf>

⁹ Graaf L, Jacob K (2015). Steuerliche Förderung von Innovationen – Analyse der Potenziale zur Förderung von Ressourceneffizienzinnovationen. Kurzanalyse 14 im Projekt Ressourcenpolitik: Analyse der ressourcenpolitischen Debatte und Entwicklung von Politikoptionen (PolRes). www.ressourcenpolitik.de

Jobs in der Biotechnologie

Die medizinische Biotechnologie in Deutschland bietet attraktive Arbeitsmöglichkeiten für größtenteils hoch qualifizierte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter. Zudem erfüllt sie auch das Thema Diversity (Vielfalt) mit Leben, wie es sich die "Charta der Vielfalt" zum Ziel gesetzt hat. Dabei handelt es sich um eine Unternehmensinitiative zur Förderung von Vielfalt in Unternehmen und Institutionen, deren Schirmherrin Bundeskanzlerin Dr. Angela Merkel ist. Gemäß der Charta "sollen Organisationen ein Arbeitsumfeld schaffen, das frei von Vorurteilen ist und in dem alle Mit-

arbeiterinnen und Mitarbeiter Wertschätzung erfahren – unabhängig von Geschlecht, Nationalität, ethnischer Herkunft, Religion oder Weltanschauung, Behinderung, Alter, sexueller Orientierung und Identität".

In diesem Kapitel sprechen Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter aus Unternehmen der medizinischen Biotechnologie darüber, was Diversity für sie bedeutet und welche Erfahrungen sie gemacht haben.



Nidhal Ben Amar
Operator

“An meinem Job gefällt mir besonders die Vielfalt – sowohl was mein Arbeitsumfeld als auch meinen Arbeitsbereich betrifft. Kein Tag gleicht dem anderen. Da muss man flexibel sein, und das bin ich gewohnt.

Ich bin in Tunesien geboren und habe mich dort als Friseur selbständig gemacht. Mein Handwerk habe ich u. a. in der Elfenbeinküste und in Argentinien ausgeübt. 2007 kam ich mit meiner tunesischen Frau nach Deutschland. Von Anfang an war es für mich selbstverständlich, die deutsche Sprache zu lernen, um eine Arbeit zu finden und am gesellschaftlichen Leben teilhaben zu können."



Dr. Sankaran Anantharaman
Laborleiter/Senior Scientist,
Analyse chemischer Wirkstoffe im Bereich der Arzneimittelentwicklung

“In den fünf Jahren, die ich bei AbbVie in Ludwigshafen arbeite, ist die Anzahl meiner Kollegen mit verschiedenen kulturellen und ethnischen Hintergründen gewachsen. Meine Muttersprache ist Tamil, in Indien habe ich englischsprachig studiert. Für meine Promotion bin ich nach Deutschland umgezogen, das war gerade in Bezug auf die Kultur ein großer Schritt für mich. Bei AbbVie arbeite ich nicht nur mit deutschen Kollegen zusammen, sondern mit Wissenschaftlern aus aller Welt. Durch die Verbindung dieser Vielfalt mit der besonderen AbbVie-Kultur sind wir ein erfolgreiches Biopharma-Unternehmen, das einen echten Unterschied im Leben von Patienten macht."



Andrew Bozarth
Laboratory Manager

“Auch nach 13 Jahren in Deutschland erkenne ich in den unterschiedlichsten Lebens- und Arbeitsbereichen noch feine Unterschiede zwischen der deutschen und der amerikanischen Mentalität. Auch kleine Unterschiede tragen zur Diversity bei und sind aus meiner Sicht wichtig – für den Unternehmenserfolg und auch für mich persönlich! Ich komme aus einer ländlichen Gegend in Pennsylvania, USA, habe am College Germantown und Biotechnologie studiert und später in Marburg in Zellbiologie promoviert.

Seit 2011 bin ich als Laboratory Supervisor bzw. Manager bei GSK am Standort Marburg tätig und freue mich über einen in jeder Hinsicht vielfältigen Arbeitsplatz."



Jobs in der Biotechnologie



Dr. Anamarija Ćurić

Senior Research Scientist in der Formulierungsentwicklung

“ Ich bin vor zehn Jahren aus Liebe zu meinem Mann nach Deutschland gekommen. Natürlich war es nicht leicht, nach meinem Studium in Kroatien Familie und Freunde zurückzulassen, aber mittlerweile sind auch meine Kollegen zu meiner Ersatzfamilie geworden. Ich habe schnell festgestellt, dass die Sprache der Schlüssel ist, um in einem neuen Land heimisch zu werden, und ich habe sie schnell gelernt. Während meines Masterstudiums in Mannheim bin ich zu AbbVie gekommen, hier wurde ich gefördert, und mir standen alle Türen offen; mittlerweile leite ich ein Forschungsteam. Die aufgeschlossene Kultur hier ist eine ideale Grundlage für innovative Forschung.”

abbvie



Dr. Heno Hong

Senior Scientist

“ Seitdem ich als achtjähriger Junge das erste Mal Tumorzellen durch ein Lichtmikroskop beobachten durfte, bin ich von der biomedizinischen Forschung fasziniert. Bei CureVac kann ich genau dieser Leidenschaft nachgehen. Unser Fortschritt macht sich auch dadurch bemerkbar, dass wir zunehmend internationaler werden. Sowohl die Vision, zur Gesundheit der Menschen beizutragen, als auch die Aussagen solider wissenschaftlicher Daten sprechen eine Sprache, die über verschiedene Kulturen verständlich ist. Das verbindet.”



Dr. Omkar Joshi

Research Analytics

“ In der Forschung ist Vielfalt für mich eine Selbstverständlichkeit. Vor allem die Herkunft spielt in der sich zunehmend globalisierenden Wissenschaft immer weniger eine Rolle. In meiner Zeit in den USA hatten wir in einer Arbeitsgruppe mit zehn Personen fünf verschiedene Nationalitäten. Für mich bedeutet Diversity auch weit mehr als nur die Verschiedenheit der Herkunft. Forschung ist die Basis für Innovation – und nach meiner Erfahrung kann dies nur mit unterschiedlichen Denkweisen erreicht werden. Eine Kultur, die Meinungsvielfalt fördert, ist notwendig, um ein erfolgreiches Forschungsunternehmen zu sein. Schön zu sehen, wenn das funktioniert!”



Dr. Rolf Kalhammer, MD, PhD

Vice President/Leiter Business Development

“ Medigene kam vor anderthalb Jahren auf mich zu, weil man auf der Suche nach einem erfahrenen Leiter Business Development im neuen Bereich Immuntherapie war. Damals war ich bereits im Ruhestand und hatte eigentlich gar nicht mehr geplant, noch einmal ins Berufsleben zurückzukehren. Aus Freude über dieses Angebot und weil ich mich noch viel zu jung für den Ruhestand fühlte, sagte ich zu.

Meine fachliche Expertise wird sehr geschätzt, und meine langjährige Berufs- und Lebenserfahrung, positive Lebenseinstellung sowie hohe Motivation und Souveränität wirken sich sehr positiv auf die Teamarbeit aus. Ich habe deshalb meine Entscheidung nie bereut!”

medigene
innovative immunotherapies

Jobs in der Biotechnologie



Dr. Simone Kardinahl
Cell and Protein Sciences

“ Wir sprechen heute vielfach von Life Sciences und meinen damit, dass es gilt, die einst willkürlich gesetzten Grenzen zwischen den etablierten Wissenschaften zu überwinden – dies erfordert Offenheit für unterschiedlichste Erfahrungen, Kompetenzen und Herangehensweisen und vor allem inkludierendes Denken und Handeln. Das verstehe ich unter Diversity.

Je selbstverständlicher und enger die verschiedenen Wissensgebiete miteinander agieren, desto kreativer und erfolgreicher sind die Ergebnisse. In gewisser Weise ist dabei Diversity selbst ein fortwährender Prozess, in dem noch viel Potenzial für unsere Arbeit und für unser Miteinander steckt.”



Dr. Iina Laitinen
Scientific Expert Bioimaging

“ Ich bin Finnin und seit insgesamt sechs Jahren in Deutschland. Seit 2015 bin ich bei dem französischen Pharmakonzern Sanofi angestellt. Dort bin ich im Bereich Bioimaging tätig. Gerade die Biotechnologie-Branche und insbesondere mein Arbeitsbereich sind von Natur aus interdisziplinär. Nur durch unterschiedliche Talente und deren Ausbildung und Mindsets entsteht Vielfalt, die das gesamte Team voranbringt. In den besten Fällen ist das Ergebnis größer als die Summe der Individuen. Das ist für mich Diversity.”



Sandra Lazzaro, PhD
Scientist

“ One year ago I moved from Italy to Germany to join CureVac. Although I was not speaking German, I have never felt as an outsider or foreigner. All the colleagues were friendly, warm and welcoming with me.

Over the last year, the company has become more and more international, thus attracting talented people from different countries. I am glad to be part of such a diverse environment where diversity is not seen as difference but as key for growth and development.”



Rachid Marhaba
Head Assay Development

“ Seit 2008 bin ich im Unternehmen und arbeite als Head Assay Development im Bereich Clinical Laboratory Sciences. Besonders gefällt mir an meiner Arbeit, dass keine Routine aufkommt. Man weiß nie so genau, was der neue Arbeitstag mit sich bringt.

Spannend fand ich die Forschung schon immer. Ich bin im Libanon geboren und ging 1986 nach Frankreich, um Biologie zu studieren. Wegen der guten Forschungs- und Arbeitsbedingungen kam ich nach meiner Promotion zum Deutschen Krebsforschungszentrum nach Heidelberg. Verschiedene Nationalitäten, Kulturen und Sichtweisen sowie unterschiedliche Erfahrungen und Expertisen – das ist für mich Diversity.”



Jobs in der Biotechnologie



Dr. Nuno Mendonca
Associate Medical Director

“Klinische Entwicklung wird durch hoch motivierte Menschen mit Leidenschaft für Wissenschaft vorangetrieben. Aber sie lebt auch von der Zusammenarbeit vielfältiger, interkultureller und transnationaler Teams. Ich habe meine Karriere als Neurologe in meiner Heimat Portugal begonnen. Meine Liebe zur Wissenschaft führte mich dann nach Deutschland. Bei AbbVie genieße ich das Privileg, in einem globalen Team zu arbeiten, und habe das Gefühl, dass dies mein Bewusstsein für interkulturelle Vielfalt auf persönlicher und beruflicher Ebene gestärkt hat. Auch meine Fähigkeiten, besser zu kommunizieren und andere zu verstehen, haben sich dadurch weiterentwickelt.”

abbvie



Dr. Slavoljub Milosevic
Director, Head of Technology Development

“The development of new therapeutic approaches especially for complex diseases like cancer requires close interplay between new technologies and specially trained human resources. Living in the international environment of Munich and working for Medigene with the aim to develop new personalized cellular therapies for still incurable cancer diseases represent a privilege and challenge. Medigene has managed to create a cross-cultural, perfectly functioning corporate environment in which development, monitoring, assessment, application of new technologies and strategic, future-oriented decisions represent not only a challenge but also a pleasure.”

medigene
innovative immunotherapies



Dr. Nassr Nassr
Medizinischer Projektextperte der klinischen Pharmakologie

“Im Laufe meiner akademischen Laufbahn kam ich bereits als internationaler Student nach Deutschland. Diese Erfahrung und das Kennenlernen unterschiedlicher Unternehmen haben mir gezeigt, dass ein Gefühl der Zugehörigkeit unabhängig von der Nationalität entsteht. Die Arbeit an gemeinsamen Projekten mit Menschen, die ähnliche Arbeits- und Sichtweisen haben und sich gegenseitig respektieren – dafür steht für mich persönlich Diversity in der Biotechnologie.”

SANOFI



Daniela Sepsi
Manager Communication

“Sind wir nicht alle verschieden? Vielfalt macht Laune, finde ich. Einfach kapituliert vor der Komplexität des Lebens. Als Mensch aus deutsch-ungarischem Elternhaus, Homosexuelle, Frau – und es gäbe sicherlich weitere unnütze Schubladen – habe ich schon manche einfältige Reaktion erlebt.

Nicht bei meinem Arbeitgeber GSK. Die GSK-Werte Respekt für Menschen und Integrität setzen dafür den unternehmenskulturell akzeptierten Rahmen. Im Falle einer negativen Erfahrung steht u. a. eine Hotline zur Verfügung, diese zu melden.”

gsk

Nutzen von Impfstoffen für Menschen und Gesellschaft



Maria Michalk
MdB und gesundheitspolitische
Sprecherin der Fraktion der CDU/CSU

Hohe Erwartungshaltung an medizinische Versorgung

Seit Jahrzehnten haben wir uns in Deutschland an ein gut funktionierendes Gesundheitswesen gewöhnt. Immer dann, wenn eine Krankheit die Lebensqualität und Zufriedenheit des Einzelnen einschränkt, wird sofort eine flächendeckende optimale bezahlbare medizinische Versorgung erwartet und zu Recht in Anspruch genommen. Diesen Prozess zu organisieren, ist und bleibt eine anspruchsvolle Aufgabe des Staates.

Präventiven Ansatz stärken

Im Laufe der Zeit ist die Medizin dank vieler Produktinnovationen, struktureller Maßnahmen, guter Aus- und Weiterbildung immer besser geworden. Aber wir Menschen werden nicht gesünder. Die enorme Verbreitung sogenannter Volkskrankheiten regt nicht nur Überlegungen im Impf- oder Arzneimittelbereich an, sondern fordert eine Veränderung der Lebensgewohnheiten. Deshalb hat Politik in jüngster Zeit mehrere Initiativen ergriffen, die präventiven Maßnahmen zur Konjunktur verhelfen sollen.

Infektionsschutz ist lebenswichtig

Seit Jahrzehnten wissen wir, dass die Vermeidung von Krankheiten einen wirksamen Infektionsschutz braucht. Das Infektionsschutzgesetz war deshalb nicht nur eine politische Notwendigkeit zum Schutz der Bevölkerung, sondern auch das Resultat medizinischer Erfahrungen. Wenn eine hohe Durchimpfungsrate erreicht wird, ist es möglich, einzelne Krankheitserreger regional zu eliminieren und diese schließlich in Deutschland oder sogar weltweit auszurotten.

Immer dann, wenn in der Bevölkerung größere Infektionswellen auftreten – das ist immer noch vor allem jeweils im Herbst und im Frühjahr die allgegenwärtige lästige Grippe –, ist das Thema Impfen in aller Munde. Immerhin! Impfbereite Versicherte nutzen die Angebote in den Arztpraxen. Die Zahl der Skeptiker ist aber leider immer noch hoch. Deshalb muss die gesellschaftspolitische Bedeutung des Impfens für jedes Lebensalter permanent thematisiert werden.

Impfstoffe sind immer spezifisch

So wie sich Prävention gezielt immer auf bestimmte Krankheiten oder Risiken bezieht, so enthält die einzelne Impfung, die lebenslang anhält oder in gewissen Zeitabständen wiederholt werden muss, immer Komponenten gegen ein bestimmtes Krankheitsausbruchsrisiko. Hieraus erwächst die gesellschaftspolitische Erwartung, mit der Grundimmunisierung frühzeitig bei Säuglingen und Kleinkindern zu beginnen. Verzögerungen können zu lebenslangen Nachteilen führen. Maßstab sind die Empfehlungen der Ständigen Impfkommission.

Impfpflicht im Diskurs

Eine Impfpflicht gibt es in Deutschland nicht. Immer lauter wird dies aber gefordert, da die Vernachlässigung des eigenen Impfschutzes Mitmenschen gefährden kann. Diese Erkenntnis haben im letzten Jahr beim Ausbruch der Masernwelle viele Eltern für sich und ihre Kinder gewinnen müssen.

Der Staat setzt jedoch nicht auf Pflicht, sondern auf Aufklärung und die freiheitliche, bewusste aufgeklärte individuelle Entscheidung. Nur hohe Impfraten sichern Impferfolge und schützen die Bevölkerung. Auf diese Weise wurde z. B. die Pockenerkrankung ausgerottet. Diese sogenannte Herdenimmunität schützt ebenfalls Ungeimpfte.

Impfen als Pflichtleistung der Kassen

Aus diesen gesellschaftspolitischen Erwägungen heraus sind Impfungen zur Pflichtleistung der gesetzlichen Krankenkasse geworden. Die Hürden für die Inanspruchnahme von Impfangeboten sind vom Gesetzgeber damit auf null gesetzt worden.

Die Erforschung und Entwicklung von Impfstoffen ist ein komplizierter, streng geregelter und kontrollierter und damit sehr sicherer privatwirtschaftlicher Prozess. Wenn die Bewertung des Nutzens und die Aufnahme des zugelassenen Impfstoffs in die Schutzimpfungs-Richtlinie erfolgt sind, ist die grundsätzliche Erstattungsentscheidung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss gegeben. Aber die Erstattung über die Versichertenkarte setzt voraus, dass Krankenkassen und die Kassenärztlichen Vereinigungen regionale Impfvereinbarungen abgeschlossen haben. Das alles ist ein langwieriger Prozess, der aber mit Blick auf die Qualitätssicherung notwendig ist. Trotzdem ist die grundsätzliche Forderung richtig, neue wissenschaftlich-medizinische Erkenntnisse in der Immunisierung bzw. Impfung gegen Krankheiten so schnell wie möglich patientenwirksam einzusetzen.

NUTZEN VON IMPFSTOFFEN

FÜR MENSCHEN UND GESELLSCHAFT

INFEKTIONSKRANKHEITEN SIND DURCH ERREGER (Bakterien, Viren, Parasiten) hervorgerufene Erkrankungen, die zum Teil lebensbedrohlich sind. Bei manchen besteht die Möglichkeit der vorbeugenden (präventiven) Impfung mit Impfstoffen, durch die das Immunsystem "trainiert" wird, so dass es im Falle einer Infektion vorgewarnt ist und dadurch die Erreger erkennt, rechtzeitig eliminiert und die Krankheit erst gar nicht ausbricht oder zumindest in ihrem Verlauf abgemildert ist.

In diesem und den folgenden Kapiteln bezieht sich der Begriff "Impfstoffe" auf gentechnisch (mithilfe gentechnisch veränderter Organismen) und biotechnologisch (mithilfe lebender Organismen, ohne gentechnische Veränderung) hergestellte Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten. Impfstoffe gegen andere Erkrankungen (z. B. Krebs, Alzheimer), also spezifische Immuntherapeutika, sind nicht beinhaltet.

Das nächste Kapitel widmet sich der Bedeutung und den Erfolgen von Impfstoffen gegen Infektionserkrankungen. Es zeigt nach einer kurzen Zusammenfassung der immunologischen Wirkungsweise von Impfstoffen anhand von Beispielen, welchen signifikanten Beitrag Impfstoffe zur Gesundheit der Menschen geleistet haben und welche vielversprechenden Impfstoffe sich gegenwärtig in der Entwicklung befinden. Die beiden darauffolgenden Kapitel gehen auf die Besonderheiten von Impfstoffen bei Forschung, Entwicklung und Produktion sowie nach der Zulassung ein, da sich auch hier besondere Herausforderungen für Impfstoffe ergeben. Anschließend wird der individuelle, gesellschaftliche und ökonomische Nutzen von Impfungen beleuchtet.

BEDEUTUNG UND ERFOLGE

VON IMPFSTOFFEN

IMPfstoffe "TRAINIEREN" DAS IMMUNSYSTEM:
Das Immunsystem ist ein komplexes Netzwerk aus verschiedenen Organen, Zelltypen und Molekülen. Seine Hauptaufgabe ist die Verteidigung des menschlichen Körpers gegen Krankheitserreger. Impfstoffe nutzen dabei das Anpassungs- und Erinnerungsvermögen des Immunsystems:

1. Da die Vielfalt möglicher Krankheitserreger nahezu unendlich ist, muss das Immunsystem in der Lage sein, auch auf unbekannte Erreger zu reagieren.
2. Bei einer erneuten Infektion muss das Immunsystem auf das zuvor erworbene Wissen über den Erreger zurückgreifen können, damit es schnell reagieren kann.

Zum Immunsystem gehören Zellen, die körperfremde Moleküle – etwa auf der Außenseite von Viren und Bakterien – erkennen. Solche Moleküle nennt man Antigene. Dabei hat der Begriff "Antigen" nichts mit "Gen", also Erbanlage, zu tun. Die Ähnlichkeit der Begriffe ist Zufall. Die Erkennung eines Antigens vollzieht sich nach dem Schlüssel-Schloss-Prinzip mithilfe von Abtastern (Rezeptoren), die auf der Außenseite der Immunzellen sitzen. Da jeder Mensch Milliarden von Immunzellen besitzt, die unterschiedliche, nach dem Zufallsprinzip erstellte Rezeptoren bilden können, verfügt er über entsprechend viele Erkennungsmöglichkeiten für Antigene.

Passen die Rezeptoren einer Immunzelle vom Typ B-Zelle (auch B-Lymphozyten genannt) zu einem Erreger-Antigen, wird sie aktiv: Sie vermehrt sich und bildet speziell gegen dieses Antigen gerichtete Antikörper. Diese Y-förmigen Moleküle zirkulieren im Blut und der Lympheflüssigkeit und heften sich an die Erreger, die an ihrer Ober-

fläche die betreffenden Antigene tragen. Manchmal genügt das schon, um die Erreger unschädlich zu machen. Falls nicht, locken die Antikörper weitere Komponenten der Immunabwehr an, mit deren Hilfe die Erreger beseitigt werden.

Neben den Antikörpern spielen auch andere Immunzellen, die sogenannten T-Killerzellen, eine wesentliche Rolle. Diese erkennen körpereigene Zellen, die z. B. durch eine Virusinfektion Veränderungen auf der Zelloberfläche aufweisen. Wird eine derart veränderte Körperzelle erkannt, so tötet die T-Killerzelle die infizierte Zelle ab, wodurch die weitere Vermehrung des Krankheitserregers unterbunden wird.

Nach der erfolgreichen Vernichtung der Krankheitserreger bleiben nur einige sogenannte Gedächtniszellen zurück. Sie verkörpern das Erinnerungsvermögen unseres Immunsystems. Diese Erinnerung an frühere Infektionen ist besonders wichtig, denn bei einer ersten Begegnung mit einem Erreger dauert es bis zu zehn Tage, bis die Produktion von Antikörpern voll angelaufen ist. Im Körper zirkulierende Gedächtniszellen indes bewirken bei erneuter Infektion die sofortige Bildung von B-Zellen, die die Erreger mit Antikörpern vernichten und so verhindern, dass sich die Infektion ausbreiten kann.

An diesem Punkt setzen Impfstoffe an. Bei vielen Infektionskrankheiten ist die Zeitspanne bis zum Einsetzen einer effektiven Immunantwort bei einer Erstinfektion zu lang, so dass krankheitsbedingte Symptome auftreten. Impfstoffe "täuschen" mit einer begrenzten Menge an Antigenen eine Erstinfektion vor, so dass der Körper bereits ein immunologisches Gedächtnis – ohne Durchlaufen einer ernsthaften Erkrankung – aufbauen kann und bei einer späteren Infektion durch einen sofortigen Angriff auf den Erreger

geschützt ist. Hierfür stimulieren Impfstoffe das Immunsystem durch nicht-vermehrungsfähige Erregerbestandteile, durch abgetötete Erreger, die sich nicht mehr vermehren können, oder durch abgeschwächte Erreger ("Lebendimpfstoffe"), die sich zwar vermehren, aber nicht zum Krankheitsausbruch führen. Die Erregerbestandteile können entweder biotechnologisch über Züchtung der Erreger gewonnen oder gentechnisch hergestellt werden.

Neben Impfstoffen gegen einzelne Krankheiten gibt es auch Kombinationsimpfstoffe, die vor mehreren Krankheiten gleichzeitig schützen. Hierdurch lässt sich die Zahl der erforderlichen Injektionen im Vergleich zu Einzelimpfungen verringern, was Behandlungskosten spart, die Compliance erhöht und Rücksicht auf das Befinden insbesondere von Kindern nimmt. Kombinationsimpfstoffe kommen vor allem für die Grundimmunisierung von Kindern und für Auffrischimpfungen bei Erwachsenen zum Einsatz. Ihre Herstellung ist noch komplexer und aufwendiger als die von Einfachimpfstoffen (s. Kapitel "Besonderheiten von Impfstoffen in Forschung, Entwicklung und Produktion", S. 36 ff.).

Daneben unterscheidet man Impfstoffe mit und ohne Adjuvantien. Adjuvantien sind Hilfsstoffe, die die Immunogenität eines Impfstoffs erhöhen. Dies ist u. a. von Bedeutung für Personen, deren Immunsystem generell geschwächt ist. So tritt im Laufe des Alterns eine natürliche Immunseneszenz ein, d. h., die Effektivität des Immunsystems nimmt ab. Um denselben Immunschutz durch Impfungen wie bei jungen Menschen zu gewährleisten, bietet sich die Zugabe von Adjuvantien an. Jedoch profitieren auch Menschen mit einem "normalen" Immunsystem von Adjuvantien, denn häufig sind einzelne Erregerbestandteile oder abgetötete Erreger nicht mehr so immunogen wie der ursprüngliche Erreger. Dementsprechend schwächer fällt die Immunantwort und damit der längerfristige Immunschutz aus. Hier können Adjuvantien Abhilfe schaffen. Ihr Wirkmechanismus beruht darauf, dass sie im Menschen eine leichte Entzündungsreaktion hervorrufen und damit die Immunantwort verstärken. Aluminiumsalze gehören zu den ältesten Adjuvantien und finden seit den 1930er Jahren Anwendung; weitere ahmen Moleküle wie bestimmte Lipopolysaccharide, Komponenten der Bakterienzellwand oder DNA nach. Einige neuere Entwicklungen sind im Abschnitt "Neue Technologien im Impfstoffbereich" (S. 33 f.) zusammengefasst.

Impfstoffe sind aktueller denn je

Die ersten erfolgreichen Impfungen werden bereits der Chinesischen Medizin des 6. Jahrhunderts zugeschrieben: Krusten von Pockenkranken wurden, zu Pulver verarbeitet, den zu Impfenden in die Nase geblasen. Als eigentlicher Geburtstag der Impfung gilt aber der 14. Mai 1796, als Edward Jenner in England erstmals wirksam gegen die Pocken impfte, und zwar mit Kuhpockenviren. Daher stammt auch die Bezeichnung "Vakzin" als Synonym für "Impfstoff", abgeleitet vom lateinischen "vaccinus" ("von der Kuh"). Impfstoffe sind heutzutage genauso wichtig wie früher, wenn nicht aufgrund der veränderten Lebensumstände sogar noch wichtiger. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) stellt dazu fest: "Vaccination has greatly reduced the burden of infectious diseases. Only clean water, also considered to be a basic human right, performs better." Impfstoffe stellen neben Antibiotika und sauberem Wasser bzw. Hygiene einen der Grundpfeiler zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten dar und bilden dadurch ein unverzichtbares Rückgrat für das Leben in einer modernen, globalisierten Welt: Ein Großteil der Bevölkerung lebt auf engstem Raum in Städten oder Megastädten, wobei immer mehr Bewohner in die Städte ziehen und deren Einwohnerzahlen sehr rasch zunehmen. Hier könnten sich Infektionskrankheiten rasend schnell ausbreiten und einen Großteil der Bevölkerung töten. So verwundert es nicht, dass vor der Einführung von Impfungen das Bevölkerungswachstum insbesondere in den Städten nicht selten durch plötzlich ausbrechende Infektionskrankheiten gestoppt oder sogar rückgängig gemacht wurde. Erst die Einführung von Impfungen konnte neben verbesserten hygienischen Bedingungen und der Entdeckung von Antibiotika städtisches Leben vor Epidemien sichern und damit u. a. den Weg für die Industrialisierung ebnen.

Was passieren kann, wenn eine Bevölkerung nicht über Immunität gegen neu auftretende Krankheiten verfügt, wurde an der frühen Besiedlung Amerikas deutlich. So vermuten viele Historiker, dass die ersten Europäer, die nach Amerika gelangten, Krankheitserreger wie Pocken, Typhus, Masern und Grippe mit sich brachten. Die Urbevölkerung besaß gegen diese Krankheiten keine Immunität, und nach Schätzungen von Wissenschaftlern fielen bis zu 90 % der Ureinwohner diesen eingeschleppten Krankheiten zum Opfer. Auch aus dieser Ursache konnte sich eine verhältnismäßig kleine Anzahl von Europäern gegen die zahlenmäßige Übermacht der Ureinwohner

durchsetzen. Umgekehrt kam durch die Rückkehrer die Syphilis nach Europa.

In der heutigen Zeit ist die Mobilität noch viel größer. Viele Menschen reisen per Flugzeug innerhalb von Stunden rund um den Globus, sei es aus geschäftlichen Gründen oder als Touristen. Viele andere sehen sich gezwungen, ihr Land aufgrund von Krieg, Verfolgung oder anderen Katastrophen zu verlassen. Ohne Impfungen wären dies ideale Voraussetzungen für einen weltweiten Ausbruch von Infektionskrankheiten. Zwar helfen im Fall bakterieller Erreger auch Antibiotika bei deren Bekämpfung, doch treten immer häufiger Antibiotikaresistenzen auf, so dass der beste Schutz die Impfung ist. Diese schützt zudem nicht nur die geimpfte Person, sondern indirekt auch deren nicht geimpfte Mitmenschen. Man bezeichnet diesen Effekt als Herdenimmunität. Sie wirkt ähnlich wie eine Brandschneise bei einem Feuer, indem die Infektionskette eines Krankheitserregers durch Geimpfte, die sich nicht anstecken und die Erreger somit auch nicht weiterverbreiten können, unterbrochen oder zumindest verlangsamt wird. In der Folge kann sich die Krankheit nicht mehr epidemisch ausbreiten, sofern die Ausbreitung auf Mensch-zu-Mensch-Übertragung beruht. Ab einem bestimmten Schwellenwert der Impfrate in einer Bevölkerung kommen dann keine Epidemien mehr vor. Im Idealfall kann eine Krankheit bzw. deren Erreger

durch ausreichend hohe Impfraten sogar ganz ausgerottet werden. So sind die Pocken aufgrund eines konsequenten Impf- und Bekämpfungsprogramms seit 1980 weltweit ausgerottet, und Polioinfektionen kommen nur noch in ganz wenigen Ländern vor.

Impfstoffe werden erfolgreich zur Bekämpfung von Infektionskrankheiten eingesetzt

Betrachtet man die Erfolgsbilanz der Impfstoffe (Abbildung 10), so trugen diese seit ihrer Einführung signifikant zur Public-Health-Verbesserung (d. h. der Volksgesundheit bzw. öffentlichen Gesundheit) bei: Zahlreiche Infektionskrankheiten wie Pocken, Diphtherie und Polio wurden (nahezu) ausgerottet, viele andere Infektionskrankheiten wie Masern, Röteln, H.-influenzae-Infektionen oder Tetanus verzeichneten einen Rückgang der Fallzahlen um nahezu 100 %.

Wie erfolgreich Impfstoffe bei der Bekämpfung von Infektionskrankheiten sind, soll im Folgenden anhand einiger Beispiele vertieft werden.

Impfstoffe gegen humane Papillomviren

Die meisten Menschen infizieren sich im Laufe ihres Lebens mit humanen Papillomviren (HPV). Mehr als 150 verschiedene HPV-Typen sind inzwischen bekannt. Je nach Virustyp kann eine

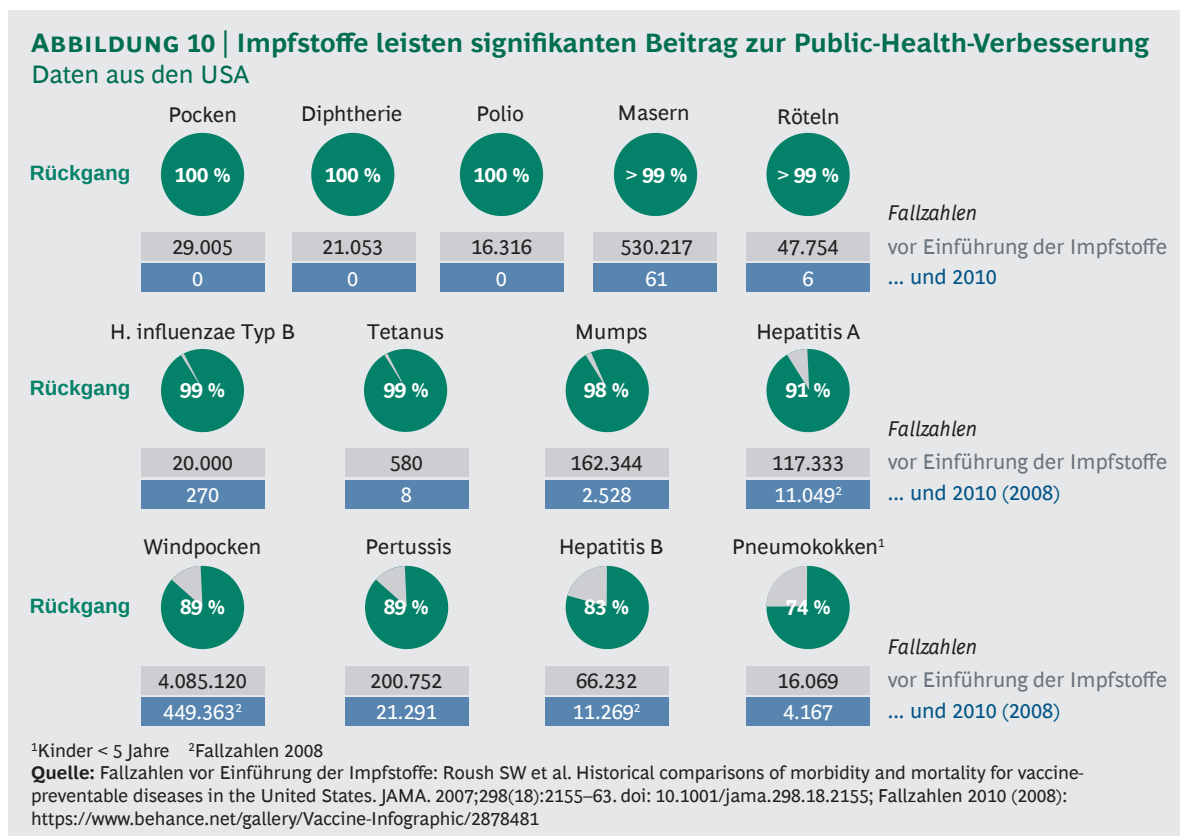
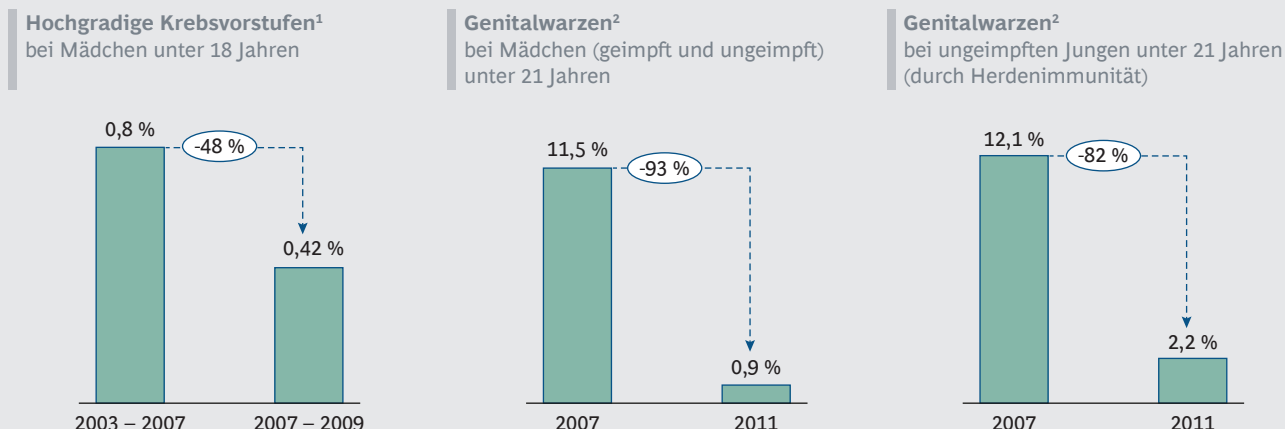


ABBILDUNG 11 | HPV-Impfung vermindert Krebsvorstufen und Genitalwarzen Daten aus Australien



Quelle: ¹Lancet 2011;377:2085–92, basierend auf Befunden von Mädchen, bei denen ein Pap-Test vorgenommen wurde; gesammelt im australischen Victorian Cervical Cytology Registry. ²BMJ 2013; 346:f2032, basierend auf den Erstanamnesen von Patienten, die zwischen 2004 und 2011 einen von acht Sexual Health Services in Australien konsultiert haben; insgesamt 85.770 Patienten

Infektion gänzlich folgenlos sein. Sie kann von allein ausheilen, bei manchen Menschen aber auch dauerhaft nachweisbar bleiben. Einige Virustypen führen zu Haut- oder Genitalwarzen, andere dagegen zu Gewebeveränderungen an Gebärmutterhals, Schamlippen und Scheidenvorhof (Vulva), Vagina, Penis, After oder im Mund-Rachen-Bereich, aus denen sich Karzinome entwickeln können. Etwa 50 bis 70 % der Fälle von Gebärmutterhalskrebs werden den HPV-Typen 16 und 18 zugeschrieben, weitere 15 bis 20 % den Typen 31, 33, 45, 52 und 58. Eine genaue Vorhersage, wer gefährdet ist und wer nicht, ist gegenwärtig nicht möglich. Das Infektionsrisiko erhöht sich mit der Anzahl an sexuellen Kontakten, dem eigenen Sexualverhalten und dem des Partners. Außerdem sind weitere Risikofaktoren bekannt wie beispielsweise frühe sexuelle Kontakte, Rauchen oder Immunschwäche.

Inzwischen sind drei HPV-Impfstoffe zugelassen: ein viervalenter (gegen HPV 6, 11, 16 und 18) seit 2006, ein bivalenter (gegen HPV 16 und 18) seit 2007 sowie ein neunvalenter (gegen HPV 6, 11, 16, 18, 31, 33, 45, 52 und 58) seit 2015.

Seit August 2014 wird die HPV-Impfung für Mädchen im Alter von 9 bis 14 Jahren empfohlen statt wie bis dahin im Alter von 12 bis 17 Jahren. Das Alter für die Impfung wurde herabgesetzt, damit junge Frauen einen Impfschutz gegen HPV aufbauen können, bevor sie sexuell aktiv werden. Mädchen, die im Alter von 14 Jahren noch nicht geimpft sind, können diese Impfung bis zum Alter von 17 Jahren nachholen, ohne selbst dafür zahlen zu müssen.

Die Wirksamkeit der HPV-Impfung verdeutlicht eine Studie, die auf Daten von insgesamt 85.770 Personen in Australien basiert, welche sich zwischen 2004 und 2011 in einem Sexual Health Service untersuchen ließen (Abbildung 11). Demnach reduzierte sich die Zahl der Fälle von Mädchen mit hochgradigen Krebsvorstufen nach Einführung des Impfstoffs um 48 %. Ebenso gingen die Fälle von Genitalwarzen bei (geimpften und ungeimpften) Mädchen unter 21 Jahren um 93 % zurück, bei ungeimpften Jungen unter 21 Jahren sogar um 82 %. Dass auch der Anteil von nicht geimpften Mädchen und Jungen mit Genitalwarzen zurückging, lässt sich mit der einleitend beschriebenen Herdenimmunität erklären: Da die Mädchen geimpft und somit geschützt wurden, konnten diese auch nicht mehr die Jungen mit HPV anstecken und diese dann wiederum nicht ungeschützte Mädchen. Insgesamt zeigt diese Studie eindrucksvoll die präventive Wirkung der HPV-Impfung bei sexuell aktiven Menschen.

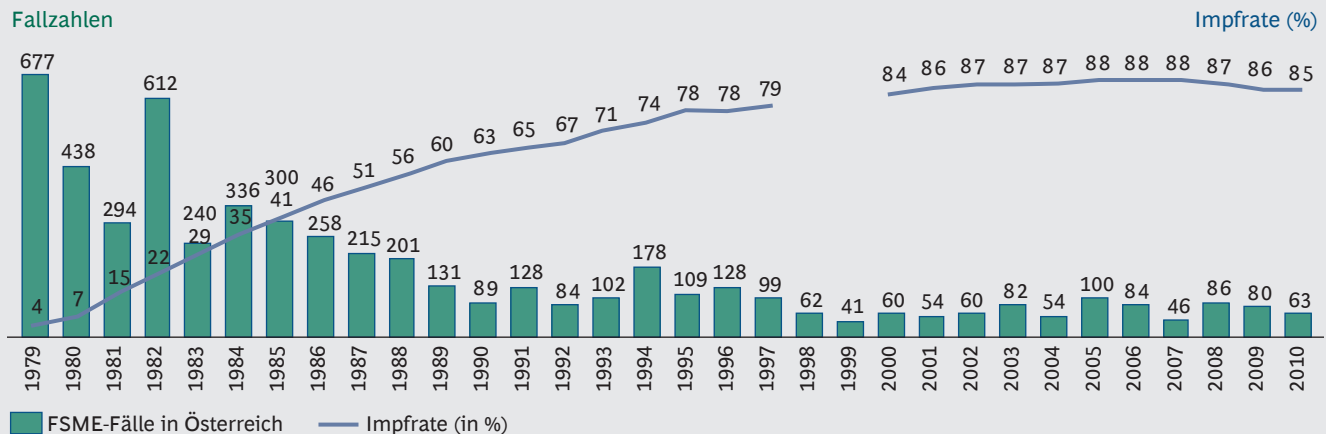
Impfstoffe gegen Frühsommer-Meningoenzephalitis

Frühsommer-Meningoenzephalitis (FSME) wird durch das gleichnamige FSME-Virus verursacht, welches durch Zecken oder (sehr selten) durch Rohmilchprodukte übertragen wird. Je nach Region sind 0,1 – 5 % der Zecken mit dem Virus infiziert. Besonders betroffen sind der Süden Deutschlands, Österreich, die Schweiz, Osteuropa und Finnland.¹ Die STIKO (Ständige Impfkommision am Robert Koch-Institut) empfiehlt eine FSME-Impfung für alle Personen, die in FSME-Risikoge-

¹ http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/Steckbriefe/Steckbriefe_120606.pdf?__blob=publicationFile

ABBILDUNG 12 | Signifikanter Rückgang der FSME-Erkrankungen mit zunehmender Impfrate

Daten aus Österreich



Quelle: Barrett PN et al. (2013). Tick-borne encephalitis virus vaccines, in: Plotkin SA et al. (eds.). Vaccines. 6th ed. Philadelphia; 870-96

bieten gegenüber Zecken exponiert sind. Da der Erreger durch Tiere übertragen wird und Mensch-zu-Mensch-Übertragung keine Rolle spielt, ist Herdenimmunität in diesem Falle irrelevant, und ein effektiver Schutz kann nur durch aktive Impfung erlangt werden.

Der Krankheitsverlauf ist variabel. In ca. einem Drittel der Fälle kommt es zu klinischen Symptomen, davon in 10 % der Fälle mit einem zweiten, schwerwiegenden Krankheitsgipfel, der auf den ersten folgt. Hier kommt es dann zur akuten Entzündung der Hirnhäute, des Gehirns oder des Rückenmarks. Besonders gravierend sind die Gehirnentzündung, nach der 80 % der Erkrankten mit Folgeschäden zu kämpfen haben, sowie die seltenere Entzündung des Rückenmarks, die bei ca. 30 % der Betroffenen tödlich verläuft. Schwere Krankheitsverläufe kommen überwiegend im Erwachsenenalter vor. Gegenwärtig gibt es noch keine ursächlichen Behandlungsmöglichkeiten, d. h., es können lediglich die Symptome behandelt werden.

Daten aus Österreich belegen deutlich den Zusammenhang zwischen dem Anstieg der Impfquote und den abnehmenden Fallzahlen (Abbildung 12). Gab es im Jahr 1979 (zur Einführung des Impfstoffs) noch 677 FSME-Fälle in Österreich, so sank die Zahl mit Erreichen einer Impfquote von 84 bis 88 % in den 2000er Jahren auf ca. 70 Fälle pro Jahr – ein Rückgang um rund 90 %.

Impfstoffe gegen Rotaviren

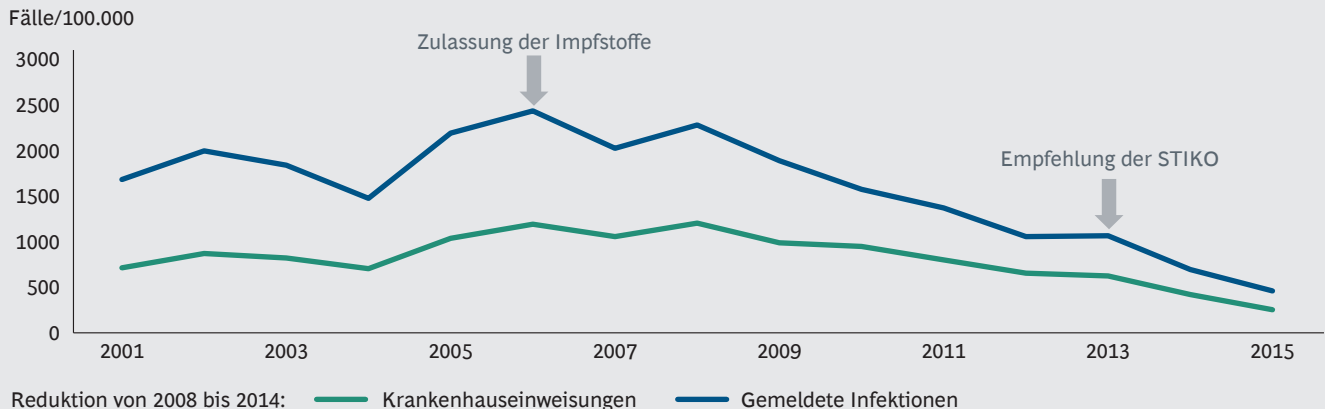
Rotaviren sind die weltweit häufigste Ursache für schweren Durchfall und Erbrechen bei Säuglingen und Kleinkindern, die sogenannte Rota-

virus-Gastroenteritis. Diese kann im schlimmsten Fall zu einer lebensbedrohlichen Dehydrierung und zu Organversagen führen.

Die Übertragung erfolgt hauptsächlich fäkal-oral durch Schmierinfektion, insbesondere durch ungewaschene Hände. Das Virus ist extrem widerstandsfähig und kann lange Zeit auf Oberflächen (Spielzeuge, Türgriffe) oder auch in Lebensmitteln und Trinkwasser überleben. Daher infizieren sich de facto alle Kinder in den ersten zwei bis drei Lebensjahren mit Rotaviren. Bei manchen verläuft die Rotavirusinfektion so schwer, dass in Deutschland jedes Jahr etwa 20.000 Kinder deshalb im Krankenhaus behandelt werden müssen. Davon müssen ca. 50 Kinder intensivmedizinisch betreut werden. Todesfälle kommen in Deutschland nur äußerst selten vor, in Entwicklungsländern sterben jedoch nach Schätzungen der WHO etwa 850.000 Kinder im Jahr an einer Rotavirus-induzierten Dehydrierung.

Rotavirus-Lebendimpfstoffe für Schluckimpfungen sind in Deutschland seit dem Jahr 2006 erhältlich. Sie enthalten abgeschwächte Rotaviren, die die Erkrankung nicht auslösen. Seit Juli 2013 empfiehlt die STIKO diese Impfung für alle Säuglinge ab der 6. Lebenswoche. Wie aus Abbildung 13 deutlich hervorgeht, reduzierte sich die Häufigkeit von Rotavirusinfektionen in Deutschland bei Kindern unter zwei Jahren nach Einführung des Rotavirusimpfstoffs um 70 % (von 2008 auf 2014), die Anzahl der Krankenhauseinweisungen nahm um 65 % ab.

ABBILDUNG 13 | Rückgang der gemeldeten Rotaviruserkrankungen
Nach Einführung der Impfung in Deutschland; Daten bei unter Zweijährigen 2008 – 2015



Quelle: Nach Niendorf S (Robert Koch-Institut/Konsiliarlabor für Noroviren/Konsiliarlabor für Rotaviren) (2015). Noro- und Rotavirusinfektionen – die aktuelle Situation in Deutschland. 3. BfR-Symposium "Lebensmittel-assoziierte Viren", 4. November 2015
<http://www.bfr.bund.de/cm/343/noro-und-rotavirusinfektionen-die-aktuelle-situation-in-deutschland.pdf>

Neben diesen Beispielen gibt es noch zahlreiche weitere, die zeigen, welchen großen Nutzen Impfstoffe für den Bereich Public Health haben. Einige davon werden im Kapitel "Individueller, gesellschaftlicher und ökonomischer Nutzen von Impfungen" (S. 47 ff.) vorgestellt.

Impfstoffe stellen einen wichtigen Forschungsschwerpunkt dar

Impfstoffe haben einen wesentlichen Beitrag zur globalen Gesundheit geleistet, indem sie einen starken Rückgang vieler vormals tödlicher Infektionen bewirkt haben. Wie im Kapitel "Die wirtschaftliche Situation der medizinischen Biotechnologie in Deutschland" (S. 8 ff.) beschrieben, repräsentieren sie zudem die größte Gruppe der zugelassenen Biopharmazeutika. Und auch bei Forschung und Entwicklung rangieren Impfstoffe in den Top 3, was ihre Bedeutung und Aktualität unterstreicht. So wurden seit 2006 insgesamt 23 Impfstoffe gegen Infektionskrankheiten in der EU zugelassen (Abbildung 14).

Mit sieben Vertretern bilden Grippeimpfstoffe dabei die größte Gruppe. Diese umfassen Neuentwicklungen, beispielsweise tetravalente Impfstoffe oder einen Grippeimpfstoff zur nasalen Verabreichung. Die saisonalen Grippeimpfstoffe, die in diesen Jahren auf den Markt kamen, wurden hingegen nicht mitgezählt, weil sie auf einem schon früher zugelassenen Vorläuferimpfstoff beruhen und daher keiner EMA-Zulassung bedürfen.

Drei Zulassungen gab es für Meningokokkenimpfstoffe. Meningokokken sind Bakterien, die aufgrund unterschiedlicher Oberflächenstrukturen

in zwölf Serogruppen unterschieden werden, deren Verteilung geographisch variiert. Die in Deutschland zugelassenen Meningokokkenimpfstoffe schützen gegen Erreger der Serogruppe B, der Serogruppe C und der Serogruppen A, W135 und Y. Meningokokken können eine Hirnhautentzündung (Meningitis) oder (seltener) eine Blutvergiftung (Sepsis) verursachen; beides kann unbehandelt innerhalb weniger Stunden zum Tod führen. Am häufigsten werden Erkrankungen durch die Serotypen A, B, C, W135 und Y hervorgerufen. Meningokokken werden über Tröpfcheninfektion und über direkten Körperkontakt übertragen. An der Luft sterben die Erreger schnell ab, so dass eine Infektion bei üblichen Alltagskontakten nicht möglich ist.

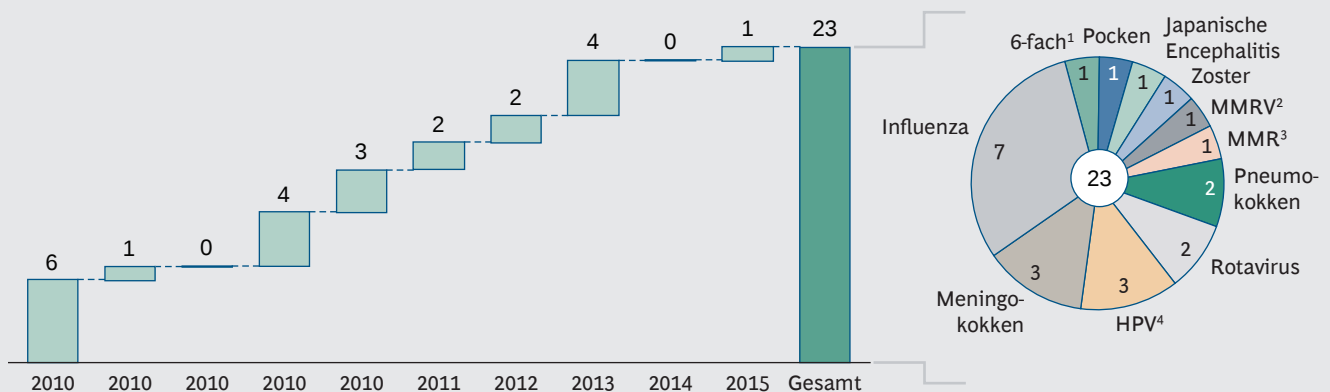
In Deutschland kommen Meningokokkenenerkrankungen selten vor; jährlich gibt es weniger als fünf Fälle pro einer Million Menschen. Meistens handelt es sich um Einzelfälle oder um kleine örtliche Häufungen. Kinder unter fünf Jahren und Jugendliche zählen zu den besonderen Risikogruppen. Seit dem Jahr 2006 empfiehlt die STIKO für alle Kinder im zweiten Lebensjahr eine einmalige Impfung gegen Meningokokken C und seit August 2015 die Impfung gegen Meningokokken B für Personen mit erhöhtem Risiko.

Ferner wurden in den letzten zehn Jahren zwei Impfstoffe gegen Pneumokokken zugelassen. Pneumokokkeninfektionen können zu Hirnhaut-, Lungen- oder Mittelohrentzündungen führen. Die Übertragung erfolgt durch Tröpfcheninfektion. Besonders gefährdet sind Menschen mit einem beeinträchtigten Immunsystem (z. B. ältere oder chronisch kranke Menschen) und Säuglinge/

ABBILDUNG 14 | Seit 2006 wurden 23 Impfstoffe in der EU zugelassen

Zahl der pro Jahr neu zugelassenen biotechnologischen und rekombinanten Impfstoffe

Impfstoffe pro Anwendungsgebiet



¹Sechsfach-Impfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hepatitis B, Poliomyelitis und durch Haemophilus influenzae Typ B verursachte invasive Krankheiten

²MMRV: Impfstoff gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen (Windpocken) ³MMR: Impfstoff gegen Masern, Mumps, Röteln

⁴HPV: Humanes Papillomvirus

Anmerkung: Basis für die Analyse bilden zentral in der EU zugelassene Impfstoffe

Quelle: Unternehmensauskünfte; EvaluatePharma; BCG-Analyse

Kleinkinder, deren Immunsystem noch nicht vollständig entwickelt ist. Bei 2 bis 10 % der Betroffenen verläuft die Erkrankung tödlich, bei etwa 15 % entstehen bleibende Folgeschäden. Seit 2015 empfiehlt die STIKO für Kinder ab zwei Monaten 2+1 (statt 3+1) Impfdosen gegen Pneumokokken.

Die Wirksamkeit von HPV- (drei Zulassungen) und Rotavirusimpfstoffen (zwei Zulassungen) wurde bereits beschrieben (Abbildungen 11 und 13). Impfstoffe gegen Masern – Mumps – Röteln (MMR), Masern – Mumps – Röteln – Varizellen (MMRV; Varizellen = Windpocken), Herpes Zoster (Gürtelrose), Japanische Enzephalitis und Pocken sowie ein Sechsfach-Impfstoff runden die Zulassungen mit jeweils einem Vertreter ab. Hinzu kommen noch einige rein national zugelassene Impfstoffe wie z. B. ein Milzbrandimpfstoff oder ein weiterer MMRV-Impfstoff.

Allerdings gibt es für viele Infektionskrankheiten immer noch keinen Impfstoff bzw. keine oder keine ausreichende Therapie. Auf diesen Gebieten wird weltweit an neuen Impfstoffen geforscht. Dies trifft insbesondere auch für in Entwicklungsländern typische Infektionskrankheiten zu, gegen die sich Impfstoffe in den späten Entwicklungsphasen befinden. So ist die Impfstoffpipeline gegen Infektionskrankheiten mit 72 Kandidaten gut gefüllt (Abbildung 15). Wie bei den zugelassenen Impfstoffen bilden die Grippeimpfstoffe (ohne die saisonalen Impfstoffe) die größte Gruppe, die auch Impfstoffe gegen Vogel- und Schweinegrippe enthält. Zusammen mit Impfstoffen

gegen HIV (das Human Immunodeficiency Virus, den AIDS-Verursacher), RSV (Respiratory Syncytial Virus, das zu Atemwegserkrankungen führt) und Ebola (das hämorrhagisches Fieber verursacht) decken diese rund die Hälfte der klinischen Impfstoffpipeline gegen Infektionskrankheiten ab.

Eine HIV-Infektion, die zu AIDS führt, ist heute zwar dank der Kombinationstherapien in Ländern mit gut entwickeltem Gesundheitssystem kein Todesurteil mehr. Allerdings sind die Medikamente lebenslang einzunehmen, und es können Resistenzen auftreten. Hinzu kommen Versorgungsprobleme in Schwellen- und Entwicklungsländern. Zur Eindämmung und letztlich zur Eliminierung von HIV ist ein Impfstoff erforderlich. Trotz vieler Fehlschläge in den letzten 20 Jahren arbeiten nach wie vor mehrere Firmen – meist in Partnerschaft mit öffentlichen Einrichtungen – an HIV-Impfstoffen, wobei sich einige Kandidaten in der klinischen Entwicklungsphase III befinden.

RSV verursacht Infektionen der Atemwege (wie Bronchiolitis oder Pneumonie) und betrifft insbesondere kleine Kinder. Die Übertragung erfolgt über Tröpfcheninfektion, man kann sich aber auch über Oberflächen anstecken, da das Virus relativ robust ist. Fast alle Kinder wurden bis zum Alter von zwei Jahren zumindest einmal mit RSV infiziert. Gegenwärtig ist noch kein Impfstoff gegen RSV auf dem Markt. Für gefährdete Kinder ist die prophylaktische Verabreichung eines monoklonalen Antikörpers möglich, der sich an

Innovative partnerships to develop vaccines and other health tools and accelerate the end of AIDS



Mark B. Feinberg, MD, PhD
President and CEO
International AIDS Vaccine Initiative

Recent outbreaks of Ebola and Zika viruses have once more revealed deficiencies in global health systems and their ability to proactively prepare for and expeditiously respond to infectious disease crises. Yet, in response to the largest and deadliest Ebola outbreak in history, the global health community mobilized in new ways. New public and private sector collaborations formed to rapidly test both preventive vaccine candidates and novel treatments. Governments and the global health research community must continue to apply this methodology to other infectious diseases, develop it further, and use it to strengthen healthcare services more broadly. The emergence of the AIDS epidemic thirty-five years ago provides another powerful example of emerging viral diseases, and while it is now far more familiar than some viral outbreaks that capture daily headlines, innovative collaborations are still needed to help speed the end of AIDS.

We know that no disease epidemic has been eradicated without a vaccine. The eradication of smallpox and rinderpest, the near-eradication of polio, drastic reduction of measles and tetanus mortality, and the recent major reductions in human papilloma virus, rotavirus, and the meningitis A virus infection rates again demonstrate the power of vaccines. A long history of German contributions to immunology include Nobel Prize winners Paul Ehrlich's and Emil von Behring's groundbreaking work to save children from both life-ending diphtheria and tetanus.

HIV is one of the most challenging and deadly viruses. It avoids and escapes immune responses, attacks immune cells directly and hides in reservoirs that resist immune system attacks, and results in life-long, incurable infections. Since 1981, HIV has infected 80 million people worldwide and killed almost half of them.

Despite remarkable advances in antiretroviral treatment (ART), HIV is neither "contained" nor "manageable". Over 1.2 million died of AIDS-related causes in 2014, and 2 million became newly infected with HIV, two thirds of them in sub-Saharan Africa.

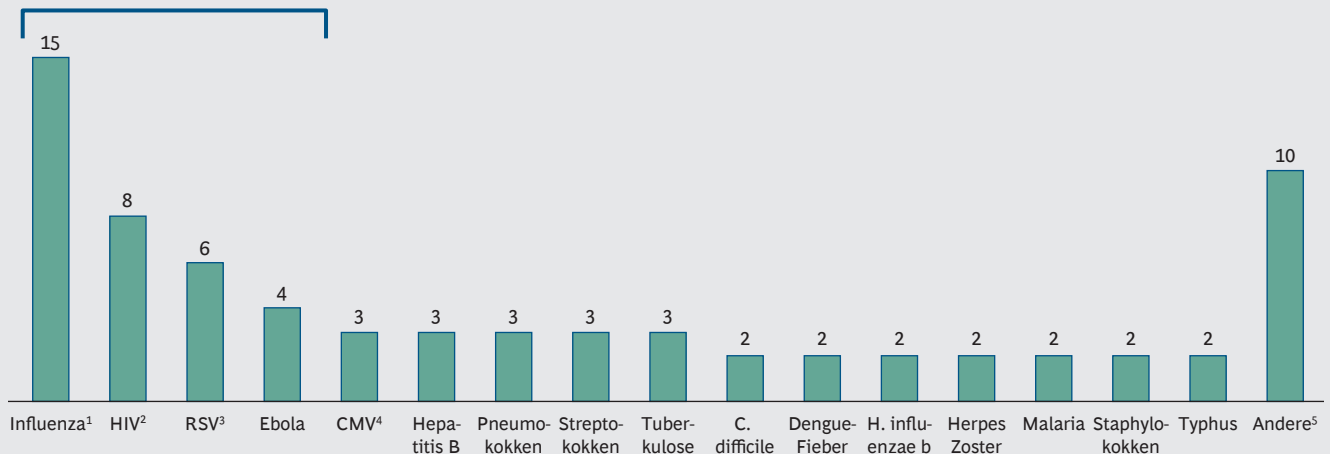
Novel approaches for the pre-exposure administration of ART, long-acting ART strategies, and microbicides are promising potential new tools to further reduce HIV infection and AIDS-related death. However, there remain tremendous challenges to ensuring access and adherence. Even if current treatment and prevention approaches could be adequately funded and delivered more fully, modeling work by the International AIDS Vaccine Initiative (IAVI) and partners shows that, without a vaccine, there will be hundreds of thousands of new HIV infections a year for decades to come in low- and middle-income countries. Fortunately, promising new vaccine candidates are progressing toward clinical evaluation and paving the way to prevent and treat HIV infection.

Overcoming the challenge of AIDS and other infectious disease threats will require the collective engagement and resources of the public and private sectors, to stimulate the scientific innovation that will be needed for the vaccines, treatments, and diagnostics of tomorrow. As with Ebola, new vaccine candidates could be accelerated by effective multi-sector collaborations, including through Product Development Partnerships (PDPs) like IAVI. These collaborations link scientific innovations emerging from academic and government research to product development experience and approaches of industry, while ensuring that resulting products are most relevant for and accessible to the populations most in need.

Today, the path to an AIDS vaccine includes several leading academic and innovative biopharmaceutical companies in Germany who are working alongside international partners to expedite the translation of promising scientific advances into innovative products that address pressing global health threats. Strong and growing support from the German public and private sectors offers a major opportunity to catalyze and accelerate the development of vaccines for emerging infectious disease threats and to help rid the world of AIDS.

ABBILDUNG 15 | 72 Impfstoffkandidaten gegen Infektionskrankheiten in der klinischen Pipeline

Impfstoffe gegen Grippe, HIV, RSV und Ebola stellen rund die Hälfte der Pipeline



¹Ohne saisonale Grippeimpfstoffe ²HIV: Human Immunodeficiency Virus (AIDS-Erreger) ³RSV: Respiratory Syncytial Virus ⁴CMV: Cytomegalievirus

⁵Andere: Anthrax, Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD), Impfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis (DTP), Hepatitis B, Haemophilus influenzae Typ B (Hib) und Polio, E. coli, Enterotoxische E. coli (ETEC), Meningokokken A, C, W135 und Y, Norovirus, Periodontitis, Pseudomonas aeruginosa, Tollwut

Anmerkung: Biotechnologisch und gentechnisch hergestellte Impfstoffe; Kategorie "Andere" mit jeweils einem Pipelinekandidaten pro Anwendungsgebiet
Quelle: Unternehmensauskünfte; EvaluatePharma; BCG-Analyse

das Virus bindet und dadurch die Infektion von Zellen verhindert.

Das Ebola-Virus verursacht die Ebola-Virus-Krankheit (EVD), ein hämorrhagisches Fieber, das in ca. 50 % der Fälle tödlich verläuft. Zum ersten Mal trat die Krankheit im Jahr 1976 auf, u. a. in einem Dorf in der Nähe des Ebola-Flusses im Kongo, von dem die Krankheit ihren Namen trägt. Der letzte Ausbruch – zugleich der mit den bislang meisten Todesopfern – fand 2014 in Westafrika statt. Die Übertragung geschieht vom Tier auf den Menschen und dann zwischen Menschen durch direkten Kontakt (Haut, Schleimhäute, Körperflüssigkeiten). Gegenwärtig gibt es weder eine effektive Therapie noch einen Impfstoff gegen Ebola; es sind jedoch vier Kandidaten in der klinischen Entwicklung.

Gerade bei den Ebola-Impfstoffen hat sich gezeigt, wie durch ein gutes Zusammenspiel von Wissenschaft, Pharmafirmen und Zulassungsbehörden innerhalb recht kurzer Zeit erhebliche Fortschritte auf dem Weg zu gut wirksamen Impfstoffen erzielt werden können. Hierbei haben die Impfstoffentwickler gemäß Angaben der WHO mehr als eine Milliarde US-Dollar investiert, ohne einen Profit zu erwarten.

Dengue(-Fieber) ist eine virale Infektionskrankheit, die durch Mücken übertragen wird und zu hohem Fieber führen kann. Betroffen sind alle Altersgruppen, wobei die Krankheit bei Kindern den schwersten Verlauf nimmt und eine der Haupttodesursachen für Kinder in einigen Län-

dern Asiens und Lateinamerikas ist. Gegenwärtig gibt es keine effektive Behandlung, jedoch kann eine frühzeitige Behandlung der Symptome die Todesrate auf unter 1 % senken. Dengue ist primär in tropischen und subtropischen Regionen endemisch; insgesamt treten Dengue-Fälle in mehr als 100 Ländern auf.

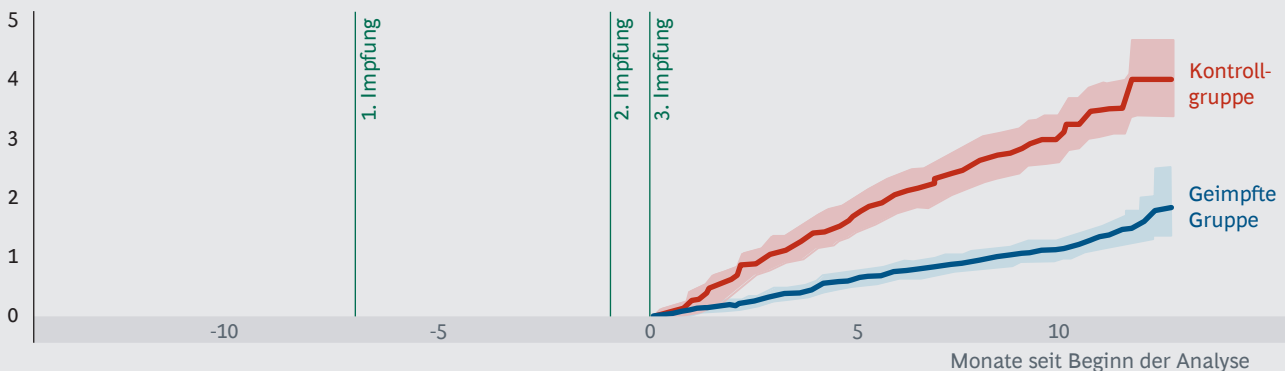
Nach Angaben der WHO-Mitgliedsstaaten gab es 2015 rund 2,35 Millionen Dengue-Fälle allein in Mittel- und Südamerika, wobei 10.200 davon schwere Verläufe nahmen und 1.181 Todesopfer zu beklagen waren. Auch Reisende infizieren sich immer häufiger mit Dengue, das die zweithäufigste Fieberursache bei den Tropenerkrankungen nach Malaria ist.

Im Dezember 2015 wurde in Mexiko ein erster Dengue-Impfstoff zugelassen, und inzwischen gibt es weitere nationale Zulassungen dieses Impfstoffs. Für die EU ist dessen Zulassung beantragt. Es handelt sich um einen rekombinanten, tetravalenten Lebendimpfstoff, in dem Teile des Dengue-Genoms in das Genom eines Gelbfiebersvirus eingeschleust wurden. Die Zulassung erfolgte für Menschen zwischen 9 und 45 Jahren, die in gefährdeten Regionen leben. In klinischen Studien konnte der Impfstoff seine Effektivität unter Beweis stellen und zeigte eine Wirksamkeit von 60,8 % in der Altersgruppe 9 bis 16 (Abbildung 16). Zwar weisen Impfstoffe gegen andere Infektionskrankheiten eine höhere Wirksamkeit auf, doch ist dies der erste wirksame Impfstoff gegen Dengue überhaupt. Weitere Dengue-Impfstoffe, die sich in der Pipeline befin-

ABBILDUNG 16 | Tetravalenter Dengue-Impfstoff zeigt 60,8 % Wirksamkeit in der Altersgruppe 9 bis 16

Kumulative Inzidenz von virologisch bestätigtem Dengue-Fieber¹

Teilnehmer (%)



¹Unabhängig vom Serotyp; Auftreten später als 28 Tage nach der dritten Impfdosis; schattierte Bereiche stellen das 95%-Konfidenzintervall dar

Anmerkung: Daten aus einer Phase-III-Studie mit einem tetravalenten Dengue-Impfstoff (CYD-TDV) in fünf lateinamerikanischen Ländern, in denen Dengue-Fieber endemisch ist. 20.869 gesunde Kinder im Alter zwischen 9 und 16 Jahren wurden zufällig im Verhältnis 2 : 1 in eine von zwei Gruppen eingeteilt (Impfgruppe vs. Placebo). Der primäre Endpunkt war die Impfstoffwirksamkeit gegen virologisch bestätigtes Dengue-Fieber unabhängig vom Serotyp, die später als 28 Tage nach der dritten Impfdosis aufgetreten ist

Quelle: Villar L et al. Efficacy of a tetravalent dengue vaccine in children in Latin America. N Engl J Med. 2015 Jan 8;372(2):113–23. doi: 10.1056/NEJMoa1411037

den, könnten eventuell eine noch höhere Wirksamkeit erzielen.

Ein erster wirksamer Malariaimpfstoff ist das Ergebnis einer über 30 Jahre dauernden intensiven Forschungs- und Entwicklungsarbeit. Der Parasit *Plasmodium falciparum* wird durch Stechmücken übertragen. Angaben der WHO zufolge starben 2015 rund 440.000 Menschen an Malaria, 90 % davon in Afrika, zumeist Kinder unter fünf Jahren. Die Symptome variieren von Fieber bis zu schwerer Anämie und können bis zum Tod führen. Eine Behandlung mit Artemisinin-Kombinationstherapien ist zwar effektiv, jedoch ist der Zugang zu dieser Therapie in Afrika limitiert. Ein Impfstoff wäre daher eine ideale Lösung. Der Malariaimpfstoff besteht aus Teilen des CSP-Proteins des Malariaerregers *Plasmodium falciparum* und Adjuvantien als Verstärker der Immunantwort. In klinischen Studien zeigte sich der Impfstoff als sicher, auch wenn sich die Wirksamkeit als eingeschränkt erwies (zwischen 26 und 50 % bei Babys und Kleinkindern). Der Impfstoff stellt dennoch einen Meilenstein dar, da er der erste wirksame Impfstoff gegen einen parasitären Erreger ist. Im Juli 2015 erhielt der Impfstoff für Babys und Kleinkinder in Malaria-Risikogebieten eine positive Zulassungsbewertung der EMA.

Um den Zugang zu verfügbaren und neu entwickelten Impfstoffen nicht an mangelnden finanziellen Mitteln scheitern zu lassen, wurde im Jahr 2000 Gavi (The Vaccine Alliance) gegründet, eine globale Allianz aus öffentlichen und privaten Einrichtungen. Ziel der Impfallianz ist es, den

Zugang zu Impfstoffen für arme Länder zu gewährleisten. Seit dem Jahr 2000 konnten mit Unterstützung von Gavi mehr als 500 Millionen Kinder geimpft werden, was zur Vermeidung von mehr als 7 Millionen Todesfällen durch Hepatitis B, Masern, Keuchhusten, Lungenentzündungen und andere Infektionskrankheiten führte. Auch die Bill & Melinda Gates Stiftung unterstützt in erheblichem Umfang die Versorgung armer Länder mit bereits vorhandenen Impfstoffen sowie die Erforschung neuer Impfstoffe, darunter auch in Deutschland.

Neue Technologien im Impfstoffbereich

Viele etablierte Impfstoffhersteller und auch kleinere Biotechnologie-Unternehmen forschen an neuen Impfansätzen. Aus der Vielzahl neuer Methoden wird im Folgenden eine kleine Auswahl ohne Anspruch auf Vollständigkeit näher beleuchtet.

Wie einleitend erwähnt, verstärken Adjuvantien die Wirksamkeit von Impfstoffen. Obwohl Adjuvantien an sich schon seit Jahrzehnten bekannt sind, gab es in jüngster Zeit wichtige Weiterentwicklungen. Wurden Adjuvantien früher eher zufällig entdeckt, werden sie heute gezielt auf Basis neuer Erkenntnisse über das Zusammenspiel der Komponenten des Immunsystems entwickelt. Bei einigen der neueren Impfstoffe beruht die Wirksamkeit auf dem synergistischen Zusammenwirken mit einem modernen Adjuvans. So hat sich gezeigt, dass die Zugabe eines ölbasierenden Adjuvans mit Squalen als

Hauptbestandteil die Effektivität saisonaler Grippeimpfungen für Senioren erhöht. Seit 1997 ist ein Grippeimpfstoff mit diesem Adjuvans in Europa zugelassen. Ein anderes Adjuvans, Monophosphoryl Lipid A, das ein Bestandteil der Bakterienoberfläche ist, wird seit 2007 einem HPV-Impfstoff zur Erhöhung der Wirksamkeit zugegeben.

Zudem halten auch weitere neue Technologien Einzug in die Impfstoffentwicklung wie die "reverse Vakzinologie": Ausgehend vom Genom des Krankheitserregers werden hierbei zunächst mögliche Oberflächenproteine identifiziert, die eventuell als Antigene tauglich wären. Anschließend werden diese in Bakterien hergestellt. Aus einer Vielzahl möglicher Antigenkandidaten werden dann letztlich die vielversprechendsten Antigene ausgewählt. Diese Strategie der Impfstoffentwicklung kam für die Erfindung eines Impfstoffs gegen Meningokokken der Gruppe B zum Einsatz, der seit 2013 zugelassen und verfügbar ist.

Eine weitere Neuentwicklung sind Impfstoffe auf Basis chemisch synthetisierter Kohlenhydrate statt – wie bei einigen älteren Impfstoffen – auf Basis von Kohlenhydraten aus Bakterienkulturen. Diese Impfstoffe könnten die Notwendigkeit eines Trägerproteins und eines Adjuvans überflüssig machen. Mit einer solchen synthetischen Methode lassen sich zudem auch Impfstoffe gegen Bakterien herstellen, die nicht gezüchtet oder deren Kohlenhydrate nicht in größeren Mengen isoliert werden können. Diese synthetischen Impfstoffe sollen in erster Linie gegen bakterielle Infektionen schützen, was angesichts zunehmender Antibiotikaresistenzen in den Industrienationen und des eingeschränkten Zugangs zu Antibiotika in Entwicklungsländern von großer Bedeutung ist. Erste Studien am Menschen sind in den nächsten Jahren geplant.

Die Verwendung von Nukleinsäuren als Impfstoff oder Adjuvans ist ebenso eine neue Entwicklung. Im Falle des Einsatzes als Impfstoff werden die Nukleinsäuren (z. B. auf Basis von DNA oder messenger-RNA [mRNA]) von unterschiedlichen Zellen aufgenommen, die dann die in den Nukleinsäuren kodierte Antigene herstellen. Diese wiederum lösen eine Immunreaktion aus. Nach einigen Wochen verschwinden die übertragenen Gene mit dem natürlichen Abbau der Zellen wieder aus dem Körper, während die Impfwirkung bleibt.

Ein Vorteil Nukleinsäure-basierter Vakzine wären der einfache Transport und die Lagerung, da keine Kühlkette notwendig ist: Während traditionelle, Protein-basierte Impfstoffe ihre Wirksamkeit bei Unterbrechung der Kühlkette verlieren können, bleiben Nukleinsäuren über einen weiten Temperaturbereich hin stabil und können problemlos auch bei Raumtemperatur gelagert werden. So kann insbesondere auch in Entwicklungsländern die Versorgungssituation mit Impfstoffen verbessert werden.

Gegenwärtig befindet sich ein mRNA-Impfstoff gegen Tollwut in Phase I der klinischen Entwicklung. Die Bill & Melinda Gates Stiftung hat im März 2015 in ein deutsches Biotech-Unternehmen investiert, das führend in der Entwicklung mRNA-basierter Impfstoffe ist. Zusätzlich zu dieser Beteiligung engagiert sich die Stiftung bei verschiedenen Programmen des Unternehmens zur Entwicklung von Impfstoffen; dazu zählen z. B. mRNA-Impfstoffe gegen Rotaviren und HIV. DNA-basierte Impfstoffe befinden sich gegenwärtig beispielsweise gegen Grippeviren und gegen Hepatitis B in der Pipeline.

Daneben werden auch virale Vektoren in der Entwicklung neuer Vakzine eingesetzt. Viele dieser Vektoren basieren auf für Menschen ungefährlichen bzw. abgeschwächten (attenuierten) Viren wie z. B. dem Adenovirus, einem modifizierten Vaccinia Virus (MVA) oder dem Vesicular Stomatitis Virus (VSV). So befindet sich ein Ebola-Impfstoff, VSV-EBOV, gegenwärtig in der klinischen Phase III. VSV-EBOV ist ein rekombinantes, vermehrungsfähiges Impfvirus. Es besteht aus VSV, bei dem das VSV-Hüllprotein durch das Ebola-Hüllprotein gentechnisch ersetzt wurde. Die Zwischenauswertung einer Phase-III-Studie (Name der Studie: "Ebola ça suffit!") in Guinea im Juli 2015 zeigte eine bis zu 100%ige Wirksamkeit.

DIE dargestellten neuen Technologien im Bereich der Impfstoffentwicklung tragen dazu bei, dass die Impfstoffpipeline mit 72 Kandidaten gegen Infektionskrankheiten gut gefüllt ist. An diesen Entwicklungsprojekten arbeiten viele etablierte Impfstoffhersteller sowie kleinere Biotechnologie-Unternehmen. Dank dieser zahlreichen Aktivitäten und neuen Ansätze in Forschung und Entwicklung könnten den Menschen künftig weit mehr Impfstoffe als bisher zur Verfügung stehen, darunter auch gegen Infektionserreger wie HIV, Ebola- oder Noroviren, gegen die heute noch kein Impfschutz verfügbar ist.

Impfstoffe aus Zucker



Prof. Dr. Peter H. Seeberger
Direktor der Abteilung für Biomolekulare Systeme am Max-Planck-Institut für Kolloid- und Grenzflächenforschung Potsdam
Professor an der FU Berlin und an der Universität Potsdam

Konzeptionell beruhen Impfungen darauf, das menschliche Immunsystem anzuregen, damit dieses Erreger an ihren Zelloberflächenmolekülen erkennen und vernichten kann. Ursprünglich wurden Lebendimpfstoffe, dann Totimpfstoffe entwickelt. In Zukunft werden Impfstoffe nicht nur Biologika sein, sondern auch Pharmazeutika, die über ihre molekulare Zusammensetzung und nicht über ihren Produktionsprozess definiert sind. Komplexe Zuckermoleküle, die Bakterien und Parasiten umhüllen, sind wichtige Erkennungsmoleküle für hochspezifische, nebenwirkungsarme Impfstoffe. Die ersten Polysaccharidimpfstoffe zum Schutz vor Meningokokken, Pneumokokken und Haemophilus erzeugten jedoch keine schützende Immunantwort in kleinen Kindern. Konjugatimpfstoffe, bei denen zur Aktivierung von T-Zellen ein aus Bakterien isoliertes Polysaccharid direkt mit einem Trägerprotein verknüpft wird, konnten diese Probleme beheben.

Derzeit werden in Deutschland Konjugatimpfstoffe gegen drei Erreger verabreicht. Der Impfstoff gegen Haemophilus influenzae Typ B, der die Hälfte aller tödlichen Hirnhautentzündungen hervorrief, ist Bestandteil von Mehrfachimpfstoffen. Auch vor durch Meningokokken verursachten Hirnhautentzündungen schützen Konjugatimpfstoffe. Streptococcus pneumoniae, mit mehr als 90 verschiedenen Serotypen, verursacht die häufigsten bakteriellen Hirnhaut-, Lungen- oder Mittelohrentzündungen. Ein Polysaccharidimpfstoff gegen 23 Serotypen ist in kleinen Kindern – der anfälligsten Gruppe – zwar nicht effektiv. Der aktuell erfolgreichste Konjugatimpfstoff, der für die Impfung aller Neugeborenen und für Menschen ab 60 Jahren empfohlen wird, enthält Polysaccharide aus 13 unterschiedlichen Serotypen von S. pneumoniae und schützt vor diesen 13 Erregern.

Warum gibt es nicht mehr Zuckerimpfstoffe? Die Herstellung von Konjugatimpfstoffen ist ein extrem aufwendiger Prozess. Die Isolierung der Polysaccharide aus gezüchteten Bakterien ist technisch anspruchsvoll, da manche Erreger in Kultur überhaupt nicht wachsen und oft eine Aufreinigung der Zucker gar nicht möglich ist. Der Impfstoff ist nicht durch eine eindeutige chemische Zusammensetzung definiert, sondern durch den aufwendigen Herstellungsprozess. Dabei werden die Zuckermoleküle chemisch an ein temperaturempfindliches Trägereiweiß gebunden, das vom Immunsystem erkannt wird. In allen derzeit verwendeten Impfstoffen verstärken Adjuvantien die Immunantwort. Präzise definierte "Designer-Impfstoffe" mit eindeutiger chemischer Struktur und ohne Eiweißanteil oder Adjuvans, die nicht mehr gespritzt und gekühlt werden müssen, sind ein Ziel der modernen Impfstoffentwicklung.

Verzweigte Mehrfachzucker mit komplizierter dreidimensionaler Struktur zu synthetisieren war bis vor kurzem eine große technische Herausforderung, die oft mehrere Chemiker jahrelang beschäftigte. Um die chemische Synthese komplexer Zucker zu automatisieren, entwickelten wir den Prozess zu einer sich wiederholenden Abfolge von Reaktionen, die Bausteine zusammensetzen und Verzweigungen zulassen. Seit 2014 werden kommerzielle Kohlenhydratsyntheseautomaten eingesetzt.

Mit Hilfe synthetischer Zucker haben wir die Immunreaktionen gegen Streptokokken und Meningokokken sowie Krankenhauskeime wie Clostridium difficile, die eine zunehmende Bedrohung darstellen, untersucht. Bereits relativ kurze Zuckerketten rufen eine gute Immunantwort hervor und schützen Tiere. Derzeit sind mehrere teilweise oder vollständig synthetische, vielversprechende Impfstoffkandidaten in verschiedenen Stadien der Erprobung.

Die 2015 von Actelion und der Max-Planck-Gesellschaft gegründete Vaxxilon AG konzentriert sich auf die Entwicklung verbesserter und neuartiger Konjugat- sowie vollsynthetischer Impfstoffe gegen Bakterien. Die vorklinische Forschung des neuen Unternehmens ist in Berlin-Adlershof angesiedelt. Am Reißbrett entworfene Zucker-Pharmazeutika könnten bald derzeitige Konjugatimpfstoffe gegen Bakterien ergänzen sowie neuartige Impfstoffe hervorbringen.

BESONDERHEITEN VON IMPFSTOFFEN

IN FORSCHUNG, ENTWICKLUNG UND PRODUKTION

DIE ANFORDERUNGEN AN DIE Sicherheit von Impfstoffen sind besonders hoch, da sie bei gesunden Menschen, darunter auch Säuglinge und Kinder, angewendet werden und oft auch ganze Jahrgänge geimpft werden. Außerdem gelten – wie bei anderen Arzneimitteln auch – hohe Anforderungen an die Wirksamkeit sowie die pharmazeutische Qualität von Impfstoffen. Hinzu kommt ein höchst komplexer und zeit- aufwendiger Herstellungsprozess. Aus diesen Gründen gibt es weltweit nur wenige Firmen, die sich den Herausforderungen zur Entwicklung und Produktion von Impfstoffen stellen. So produzieren beispielsweise lediglich zwei Hersteller die Kombinationsimpfstoffe, welche die STIKO für die Grundimmunisierung von Säuglingen und Kleinkindern empfiehlt.

Besondere Herausforderungen von Impfstoffen in Forschung und Entwicklung

Bereits in der Forschung und Entwicklung ergeben sich bei Impfstoffen besondere Herausforderungen: Welches Antigen löst eine ausreichende Immunreaktion im Menschen aus? Soll man ein vermehrungsfähiges Bakterium oder Virus als Antigen verwenden, ein abgeschwächtes oder nur Teile davon? Können die als Antigen verwendeten Erreger in ausreichender Menge gezüchtet werden? Welche Nährmedien sind hierfür erforderlich? Welche Tierarten kommen für die Abschätzung der Sicherheit und Wirksamkeit in Frage? Wie viele Impfdosen sind notwendig? Reicht eine einmalige Anwendung aus oder braucht man eine oder mehrere Auffrischimpfungen? Wie kann der Erfolg der Impfung ermittelt werden? Eine absichtliche Infektion der Teilnehmer in klinischen Studien mit dem Erreger verbietet sich allein schon aus ethischen Gründen. Alternativ kann man die Anzahl natürlicher

Infektionen zwischen einer geimpften und einer ungeimpften Gruppe vergleichen. Dies funktioniert aber nur dann gut, wenn zum einen die Krankheit relativ häufig auftritt (z. B. Impfung von Risikogruppen) und zum anderen die Symptome sich konkret und möglichst zeitnah nach einer Infektion bemerkbar machen. Tritt eine infektionsbedingte Krankheit nur selten auf und dauert es lange von der Infektion bis zum Ausbruch der Krankheit, dann ist der direkte Nachweis der Wirksamkeit eines Impfstoffs extrem schwierig bzw. werden sehr viele Studienteilnehmer und ein sehr langer Beobachtungszeitraum benötigt. Darüber hinaus können Symptome nicht immer eindeutig einem bestimmten Erreger zugeordnet werden: So können unterschiedliche Erreger Fieber oder Entzündungen hervorrufen. Um diese Schwierigkeiten zu umgehen, bedient man sich daher häufig bestimmter Ersatzendpunkte, wie z. B. der Bildung von Antikörpern, die sich gegen den Krankheitserreger richten.

Dies alles führt zu einem hohen Aufwand bei klinischen Studien für Impfstoffe. Oftmals müssen viele Teilnehmer über einen langen Zeitraum beobachtet werden. So wurden für die Zulassung der HPV-Impfstoffe Studien mit 20.000 bis 30.000 Teilnehmern durchgeführt. Bei den Impfstoffen gegen Gürtelrose, Rotavirusinfektion bzw. Lungenentzündung waren es knapp 40.000, mehr als 70.000 bzw. bis zu 90.000 Teilnehmer.

Hinzu kommt, dass die Datenlage für viele Infektionskrankheiten schwierig ist, weil häufig Informationen zur Epidemiologie fehlen. Hier gibt es nationale und globale Bemühungen, Infektionskrankheiten über entsprechende Register besser zu verfolgen.

Nicht unterschätzt werden darf zudem der Aufwand für die Entwicklung der Formulierung:

Unerwünschte Wechselwirkungen müssen vermieden werden, denn nicht alle Komponenten "vertragen" sich in derselben Umgebung. Außerdem muss die Stabilität aller Komponenten unter denselben Bedingungen gewährleistet sein, da die optimale Formulierung für Komponente A die Funktionalität von Komponente B möglicherweise beeinträchtigen kann.

All diese Faktoren führen letztlich zu langen Forschungs- und Entwicklungsdauern. Generell kann man von fünf bis zehn Jahren Präklinik und fünf bis fünfzehn Jahren klinischer Entwicklung ausgehen. Schaut man sich den Zeitraum von der Entdeckung eines Pathogens bis zur Zulassung des ersten Impfstoffs an, können teilweise mehrere Jahrzehnte vergehen (Abbildung 17). So wurden humane Papillomviren erstmals 1956 beschrieben (Papillomviren an sich bereits Anfang des 20. Jahrhunderts); im Jahr 1984 brachte Harald zur Hausen sie mit der Entstehung von Gebärmutterhalskrebs in Verbindung. Aber erst 2006, also 50 Jahre nach der HPV-Entdeckung und 22 Jahre nach dem Nachweis der pathogenen Wirkung, wurde der erste HPV-Impfstoff zugelassen; ein Jahr später folgte ein zweiter. 2008 wurde der Nobelpreis für Medizin an

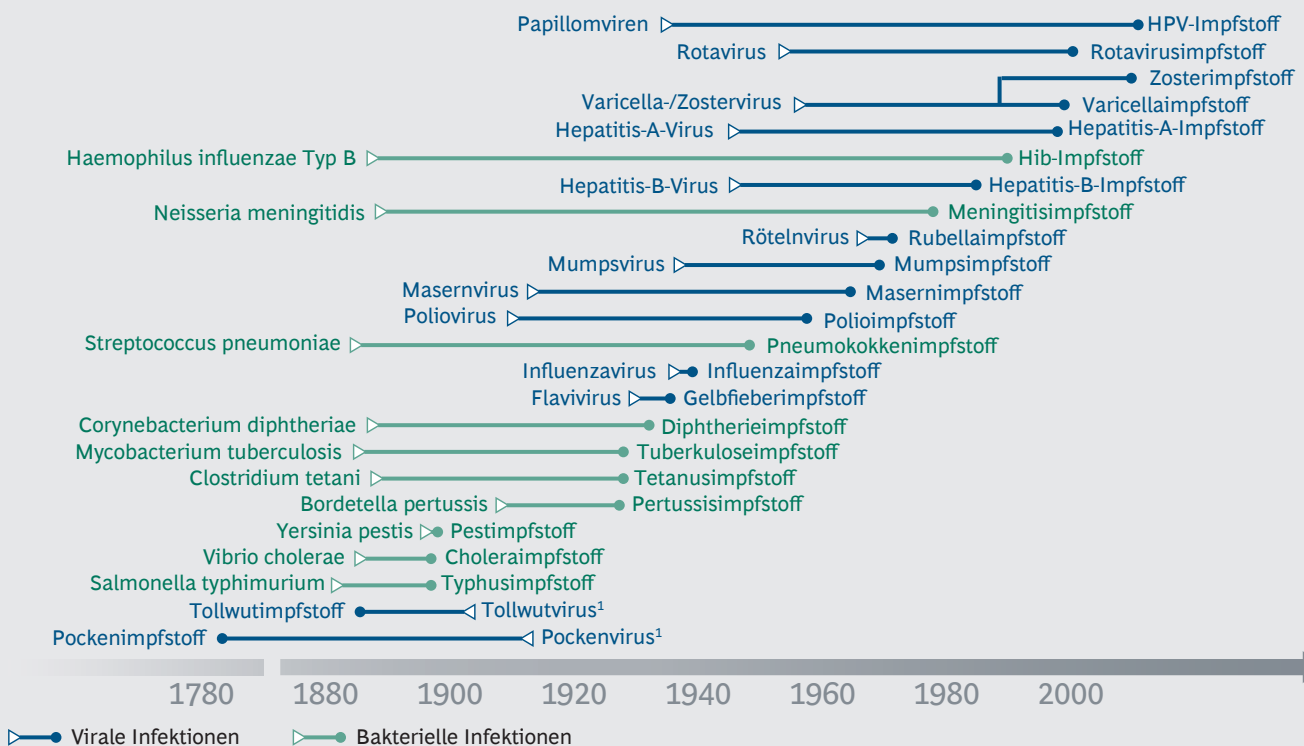
Harald zur Hausen für seine bahnbrechende Entdeckung verliehen.

Ganz zu Anfang der Impfstoffentwicklung gab es jedoch auch Fälle, in denen zuerst der Impfstoff und erst später das entsprechende Pathogen entdeckt wurde. So führte Edward Jenner die erste Kuhpockenimpfung im Jahr 1796 durch; das Pockenvirus als verursachendes Pathogen wurde jedoch erst Anfang des 20. Jahrhunderts identifiziert.

Besondere Herausforderungen von Impfstoffen in der Produktion

Die Herstellung von Impfstoffen erfolgt biotechnologisch und teils auch rekombinant (gentechnisch). Ohne gentechnische Methoden werden z. B. Impfstoffe gegen Grippeviren, Rotaviren, Pneumokokken und bestimmte Meningokokken hergestellt. Eine gentechnische Herstellung von Impfstoffen ist u. a. dann sinnvoll, wenn sich der Erreger nicht großtechnisch vermehren lässt. So werden die impfwirksamen Erregerbestandteile (Antigene) von Hepatitis-B-Viren, humanen Papillomviren, B-Meningokokken und Cholerabakterien gentechnisch hergestellt. Auch für einen der Pneumokokkenimpfstoffe wird eine Komponente

ABBILDUNG 17 | Entwicklung eines effektiven Impfstoffs kann Jahrzehnte in Anspruch nehmen
Von der Entdeckung des Pathogens bis zur Zulassung eines ersten Impfstoffs



¹Bei diesem Impfstoff wurde der Erreger erst später identifiziert

Quelle: Bonanni P et al. (2011). Vaccine Evolution, in: Garçon N et al. (eds.). Understanding Modern Vaccines. Perspectives in Vaccinology, Vol. 1. Amsterdam: 1–24

gentechnisch produziert. Eine gentechnische Herstellung ist aber auch dann wesentlich, wenn ein Fusionsprotein als Antigen genutzt werden soll, das in der Natur nicht vorkommt. Das ist beispielsweise beim ersten Malariaimpfstoff der Fall, der im Juli 2015 eine positive Zulassungsbewertung der EMA erhielt.

Verglichen mit anderen Biopharmazeutika ist der Herstellungsprozess von Impfstoffen häufig noch komplexer und aufwendiger, da viele Impfstoffe aus mehreren Komponenten bestehen, konjugierte Antigene enthalten (die durch Koppelung von zwei Molekülen gebildet werden) oder speziell formuliert werden müssen. Es handelt sich um einen streng regulierten Herstellungsprozess mit meist mehr als 500 Qualitätskontrollschritten (Prozessschritten) (Abbildung 18).

Die initial eingesetzten Mikroorganismen erfordern einen kontinuierlichen und gut abgestimmten Produktionsprozess, der zwischen 6 Monate (Grippeimpfstoffe) und 25 Monate (bei komplexen Kombinationsimpfstoffen) dauern kann. So beansprucht die Herstellung des eigentlichen Impfstoffs (Antigenkomponente) bei komplexen Impfstoffen ca. ein Jahr, die anschließende Formulierung, Abfüllung und Chargenfreigabe kann sich über ein weiteres Jahr hinziehen. Der

gesamte Herstellungsprozess beinhaltet meist viele hundert In-Prozess- und Freigabetests, so dass ca. 70 % der gesamten Produktionszeit für Qualitätskontrollen und Dokumentation aufgewendet werden. An dieser Stelle sei angemerkt, dass nicht nur der Impfstoff an sich, sondern auch der Produktionsprozess einer Zulassung bedarf. Dies ist auch geboten, da kleine Veränderungen des komplexen Herstellungsprozesses potenziell große Auswirkungen auf die Qualität des Produkts haben können; das Produktionsverfahren muss auf einen genau definierten Prozess festgelegt werden. Ziel ist es, die Prozessabweichungen so gering wie möglich zu halten. Dennoch kann es vorkommen, dass eine Charge nicht freigegeben werden kann. Dies kann Lieferengpässe zur Folge haben, zumal sich die Produktion für einen Impfstoff aufgrund der Komplexität und Dauer der Herstellung nicht einfach schnell hoch- oder herunterfahren lässt. Eine kurzfristige Mengenausweitung aufgrund eines plötzlich auftretenden Mehrbedarfs ist daher nicht möglich. Nötig ist vielmehr eine langfristige Vorausplanung, was insbesondere bei saisonalen Impfstoffen mit schwieriger Bedarfsabschätzung eine große Herausforderung darstellt. Erschwert wird die Situation auch durch den Umstand, dass sich Impfstoffe aufgrund ihrer begrenzten Haltbarkeit nicht beliebig auf Vorrat produzieren lassen. Um

ABBILDUNG 18 | Herstellung von Impfstoffen ist komplex und zeitaufwendig



Verunreinigungen zwischen verschiedenen Impfstoffen zu vermeiden, darf man außerdem nicht heute Impfstoff A und morgen Impfstoff B in derselben Fabrik herstellen, selbst wenn dies prozesstechnisch möglich wäre. Daher bedarf die Impfstoffproduktion einer langfristigen Planung und somit stabiler Rahmenbedingungen.

Besondere Herausforderungen sind bei der Herstellung von Kombinations- und Konjugatimpfstoffen zu berücksichtigen. Hierfür müssen unterschiedliche Zellkulturen zur Herstellung der Antigene in genauer Taktung gestartet werden, damit die Antigene alle zum richtigen Zeitpunkt fertig werden. Da die einzelnen Bestandteile häufig unterschiedliche Haltbarkeiten aufweisen, ist eine exakte Koordination der Herstellungsabläufe notwendig. Anhand von Zahlen lässt sich dieser Aufwand verdeutlichen: Die Produktion einer Charge MMRV (Impfstoff gegen Mumps, Masern, Röteln und Varizellen) dauert in der Regel 12 bis 18 Monate, teilweise sogar bis zu 25 Monate. Allein die Dokumentation einer Charge der Pertussiskomponente eines Sechsfach-Kombinationsimpfstoffs umfasst etwa 350 Seiten mit über 6.000 verschiedenen Daten.

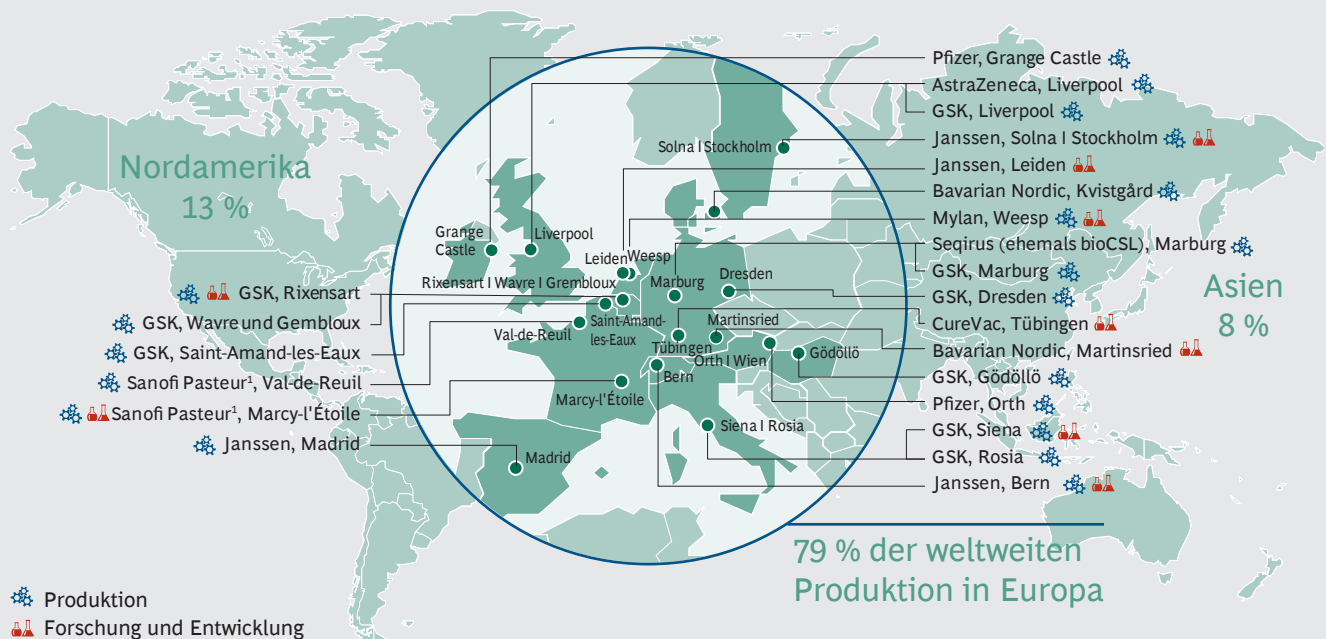
Ein weiteres Beispiel für eine komplexe Herstellung ist der konjugierte Pneumokokkenimpfstoff PCV 13 (Pneumococcal Conjugate Vaccine), der Schutz vor 13 Pneumokokkenserotypen (1, 3, 4, 5,

6A, 6B, 7F, 9V, 14, 18C, 19A, 19F und 23F) verleiht. Hierbei werden die 13 Polysaccharide getrennt fermentativ gewonnen und aufgereinigt sowie mit einem rekombinant hergestellten, nicht-toxischen Diphtherie-Trägerprotein konjugiert. Bei der finalen Formulierung wird dann noch Aluminiumphosphat als Adjuvans hinzugegeben. Ohne Trägerprotein und Adjuvans wäre der Impfstoff bei Kindern unter zwei Jahren nicht wirksam, da aufgereinigte Polysaccharide eine T-Zell-unabhängige Immunantwort hervorrufen, die bei Kleinkindern noch nicht ausgebildet ist. Durch die Kopplung wird aus einer T-Zell-unabhängigen eine T-Zell-abhängige Immunantwort, und es wird – auch bei Kleinkindern – ein immunologisches Gedächtnis generiert.

Europa ist der führende Standort für Impfstoffforschung und -produktion

Europa ist bei Impfstoffen führend: So produzierten die global tätigen Impfstofffirmen im Jahr 2010 79 % von weltweit über 4,5 Milliarden Impfdosen in Europa (Abbildung 19). 91 % der europäischen Produktion wurden exportiert, etwa die Hälfte davon für humanitäre Projekte in Entwicklungsländern. Hier zeigt sich auch das große Engagement der Impfstoffhersteller: Humanitäre Gruppen erhalten zwar 44 % aller Impfstoffdosen, tragen jedoch nur 4 % zum Umsatz der Hersteller bei, da sie die Impfstoffe zu besonders günstigen

ABBILDUNG 19 | Europa ist führender Standort für Impfstoffforschung und -produktion der global tätigen Impfstofffirmen



Anmerkung: Daten basieren auf Angaben der Mitgliedsfirmen von Vaccines Europe und beziehen sich auf das Jahr 2010
Quelle: Vaccines Europe in Figures (Oktober 2012); www.vfa.de/impfen

Konditionen beziehen. Zudem unterhalten alle führenden Impfstoffhersteller Forschungs- und Entwicklungszentren in Europa.

Diese Zahlen, die 2012 von der Fachgruppe "Europäische Impfstoffhersteller" (EVM) im Europäischen Pharmaverband EFPIA publiziert wurden, bestätigen: In keinem anderen Sektor der Pharmaindustrie ist die Vorreiterrolle Europas so ausgeprägt. Durch Standortentscheidungen der Pharmafirmen in den letzten Jahren wurde diese gute Position weiter gefestigt: Zwar bauen sie derzeit auch in den USA, Kanada und China Produktionsanlagen für Impfstoffe auf, doch als Standorte für neue oder größere Produktionsanlagen haben ansonsten in den zurückliegenden Jahren Marburg, Dresden, Wavre (Belgien), Val-de-Reuil (Frankreich) und Rosia (Norditalien) den Zuschlag erhalten. In Deutschland werden Impfstoffe gegen Grippe und Vogelgrippe, Frühsommer-Meningoenzephalitis, Diphtherie, Keuchhusten und Tollwut produziert, zudem Adjuvantien für die Impfstoffproduktion weltweit.

Inzwischen haben daneben insbesondere einige asiatische Länder eigene Produktionsstätten aufgebaut, die vor allem der nationalen Impfstoffversorgung dienen, aber auch WHO-Programmen zugute kommen. So zählt z. B. China mehr als 30 Impfstoffhersteller, und eine indische Firma ist im Hinblick auf die Anzahl produzierter Impfdosen mit mehr als einer Milliarde nach eigenen Angaben der weltgrößte Hersteller.

DAMIT Deutschland auch künftig für den Kampf gegen Epidemien oder antibiotikaresistente Keime gerüstet ist, sollte die Politik die Rahmenbedingungen für Impfstoffhersteller so gestalten, dass die nicht unbedeutende derzeitige Impfstoffforschung und -produktion erhalten und möglichst ausgebaut werden kann. Darüber hinaus sollten auch Start-ups auf diesem Gebiet Förderung erfahren.

BESONDERHEITEN VON IMPFSTOFFEN

NACH DER ZULASSUNG

DIE ZULASSUNG EINES NEUEN Impfstoffs erfolgt auf nationaler Ebene durch das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) oder EU-weit durch die Europäische Kommission nach positiver Beurteilung durch die EMA. Hierbei gelten die gleichen Prinzipien wie für die Zulassung anderer Biopharmazeutika, d. h., ein Impfstoff kann nur dann zugelassen werden, wenn seine Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit sowie seine pharmazeutische Qualität durch (klinische) Studien eindeutig belegt sind. Jedoch führt eine Zulassung nicht automatisch zu einer Erstattung des Impfstoffs in Deutschland – dies ist ein separater Prozess.

Zulassungs- und Erstattungsprozess

Seit April 2007 werden gemäß dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz (GKV-WStG) zugelassene Schutzimpfungen nach Prüfung in die Schutzimpfungs-Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) übernommen und dann als Pflichtleistungen der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland erstattet. Dies trifft auf ca. 90 % der verordneten Impfstoffe zu.

Eine grundlegende Voraussetzung für die GKV-Erstattung eines Impfstoffs ist die STIKO-Empfehlung. Deren Anforderungen gehen über die Kriterien der Zulassungsbehörden hinaus und berücksichtigen auch die Häufigkeit, mit der der Erreger in Deutschland auftritt, die Schwere der Erkrankung und ihrer möglichen Komplikationen, die Akzeptanz der Impfung bei Ärzten und in der Bevölkerung, die Integrierbarkeit in den Impfkalendar sowie gesundheitsökonomische Aspekte. Der Zeitrahmen für die STIKO-Bewertung ist nicht fixiert, d. h., eine Empfehlung kann nach einigen Monaten, aber auch erst nach einigen Jahren erfolgen. Empfiehlt die STIKO die Impfung, beschließt der G-BA eine Änderung der

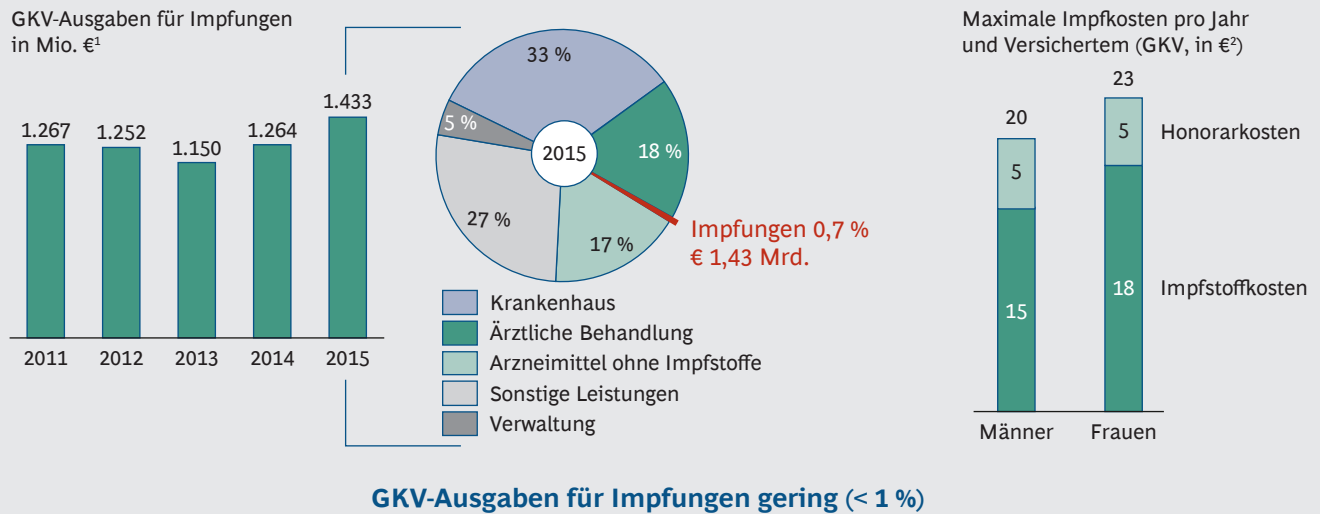
Schutzimpfungs-Richtlinie innerhalb von drei Monaten, wobei er in der Regel der STIKO-Empfehlung folgt. Das positive Votum wird dann als G-BA-Beschluss veröffentlicht. Abschließend erfolgt die Anpassung der Impfvereinbarungen zwischen Krankenkassen und Ärzteschaft. Dies dauert in der Regel drei bis sechs Monate. Somit vergehen oftmals neun bis zwölf Monate von der STIKO-Empfehlung bis zur Kostenerstattung eines Impfstoffs, wohingegen andere Medikamente unmittelbar nach der Zulassung erstattet werden.

Anhand der Rotavirusimpfung lassen sich die Zeitlinien und der Optimierungsbedarf veranschaulichen: Im Jahr 2006 wurden zwei Rotavirusimpfstoffe in der EU zugelassen. In den darauffolgenden Jahren gaben einzelne Bundesländer öffentliche Empfehlungen zur Rotavirus-Schutzimpfung ab, die jedoch keinen unmittelbaren Einfluss auf die Erstattung hatten. 2009 empfahl die WHO dann die Routineimpfung von Kindern gegen Rotaviren, und im Jahr 2011 veröffentlichte das Robert Koch-Institut (RKI) eine Analyse zur Epidemiologie der Rotaviruserkrankung in Deutschland. Erst im August 2013 empfahl die STIKO, die Rotavirusimpfung in den Impfkalendar aufzunehmen – ganze sieben Jahre nach der Zulassung der beiden Impfstoffe.

Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung für Impfungen

Betrachtet man die Ausgaben der gesetzlichen Krankenversicherung für Impfungen (Impfstoffkosten und Arzthonorar), so waren die Kosten in den letzten fünf Jahren gering (Abbildung 20, links). Sie beliefen sich 2015 auf rund € 1,4 Mrd. Im Verhältnis zu den Gesamtausgaben der GKV machen Impfungen damit weniger als 1 % aus (Abbildung 20, Mitte).

ABBILDUNG 20 | Schutz vor 14 bis 15 Infektionskrankheiten für nur € 20 – 23 pro Versichertem pro Jahr



¹2011 bis 2014: Endgültige Rechnungsergebnisse der GKV, <http://www.bmg.bund.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/finanzergebnisse.html>, 2015: Vorläufige Rechnungsergebnisse der GKV, <http://www.bmg.bund.de/themen/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung/finanzergebnisse.html>

²Ohne Grunderkrankungen; Männer 14 Krankheiten, Frauen 15 Krankheiten (gemäß STIKO-Empfehlungen)

Quelle: Heckmann U et al. (2015). Individuelle lebenslange Impfkosten in Deutschland. 4. Nationale Impfkongferenz, Berlin, Juni 2015

Damit ist ein Schutz vor 14 (bei Männern) bzw. 15 (bei Frauen) teilweise tödlich verlaufenden Infektionskrankheiten für nur € 20 bis 23 pro Versichertem und Jahr möglich (Impfungen gemäß STIKO-Empfehlungen, Hochrechnung auf derzeitige Lebenserwartung bei Männern und Frauen). So viel Gesundheit für so wenig Geld gibt es sonst kaum.

Impfsituation in Deutschland

Die Impfversorgung in Deutschland befindet sich auf einem stabilen, guten Niveau. Dennoch besteht Verbesserungsbedarf: So kommt es immer wieder zu Lieferengpässen (z. B. bei saisonalen Grippeimpfstoffen oder bei Kombinationsimpfstoffen mit Pertussiskomponenten). Außerdem werden die WHO-Empfehlungen bezüglich Impfpräzeden in Deutschland noch nicht erreicht.

Die Ursachen für Lieferengpässe sind vielfältig: Aufgrund der besonders hohen Herausforderungen bei Forschung, Entwicklung und Produktion von Impfstoffen gibt es nur wenige Hersteller, so dass häufig Impfstoffe gegen eine bestimmte Krankheit nur von ein oder zwei Herstellern produziert werden. Fällt dann einmal eine Charge (z. B. wegen Produktionsfehlern) aus, kann es schnell zu Lieferengpässen kommen. Da die Herstellungsprozesse äußerst komplex sind und teilweise bis zu zwei Jahre für die Herstellung einer Impfstoffcharge notwendig sind, kann ein Ausfall nicht kurzfristig kompensiert werden. Gleiches

gilt, wenn sich kurzfristig ein höherer Impfstoffbedarf ergibt, wobei aufgrund der Globalisierung die erhöhte Nachfrage in einer Region zu Lieferengpässen in einer anderen Region führen kann.

Auch Ausschreibungen spielen eine Rolle: So kam es in Deutschland mit der Einführung von Ausschreibungen für saisonale Grippeimpfstoffe zu signifikanten Lieferengpässen. Die Ausschreibungen wurden zunächst nach dem "The winner takes it all"-Prinzip durchgeführt. Aufgrund von Produktionsproblemen konnten allerdings einige der Firmen, die den Zuschlag erhalten hatten, nicht die erforderliche Anzahl an Impfstoffdosen herstellen. Den übrigen Herstellern war es nicht möglich, so kurzfristig einzuspringen. Als Reaktion auf diese Probleme hat der Gesetzgeber verfügt, dass jetzt immer zwei Anbieter pro Ausschreibungsgebiet berücksichtigt werden müssen. Es stellt sich jedoch generell die Frage, ob Ausschreibungen angesichts der Besonderheiten der Impfstoffproduktion sinnvoll sind, zumal die Preise von Impfstoffen ohnehin durch einen speziellen Herstellerabschlag, der sich am europäischen Referenzniveau orientiert, begrenzt wurden.

Im Hinblick auf die Impfpräzeden ist in Deutschland in den letzten Jahren eine gewisse Impfmüdigkeit festzustellen. Eine unmittelbare Folge zeigte sich im erneuten Auftreten fast schon ausgerottet geglaubter Infektionskrankheiten, zuletzt der Masernausbrüche in Berlin. Anfang 2015 kam es

Impfungen sind für alle wertvoll



Prof. Dr. Fred Zepp
Direktor Zentrum für Kinder- und
Jugendmedizin, Universitätsmedizin
Mainz

Bild: © Peter Pulkowski

Impfstoffe stellen einen schonenden Weg dar, das Immunsystem des Menschen gegenüber den Herausforderungen eines Kosmos an Mikroorganismen aus unserer Umwelt zu wappnen. Sie gehören damit zu den wirkungsvollsten und kostengünstigsten Präventivmaßnahmen der modernen Medizin. Während Edward Jenner eine Impfung gegen Pocken 1796 im Wesentlichen auf Grundlage empirischer Erkenntnisse entwickelte, sind moderne Impfstoffe das Produkt intensiver wissenschaftlicher Grundlagenforschung. Insbesondere die Fortschritte auf den Gebieten der Immunologie, Molekularbiologie und Molekulargenetik haben die Wissenschaft der Impfstoffentwicklung in den vergangenen 20 Jahren revolutioniert.

In modernen Impfstoffen werden meist nur noch die für eine erwünschte schützende Immunantwort relevanten Anteile eines Krankheitserregers genutzt. Dies erhöht die Spezifität der ausgelösten Impfantwort und vermindert das Risiko von unerwünschten Nebenwirkungen. Auf diese Weise können Menschen Schutz vor Infektionskrankheiten und deren Komplikationen erlangen, ohne tatsächlich die Krankheit jemals selbst erleiden zu müssen. Durch den Einsatz von zusätzlichen Hilfsstoffen, den Adjuvantien, ist es heute möglich, die immunologische Reaktion auf einen Impfstoff gezielt zu steuern. So gelingt es, Impfstoffe zu schaffen, die sogar stärkere und besser schützende Immunantworten erzeugen können, als dies bei der natürlichen Auseinandersetzung unseres Immunsystems mit dem Krankheitserreger möglich ist. Beispiele hierfür sind u. a. die neuen Impfstoffe gegen humane Papillomviren oder die Entwicklung eines Meningokokken-B-Impfstoffs durch reverse Vakzinologie. Darüber hinaus können spezielle Bedürf-

nisse von Menschen mit besonderen Krankheitsrisiken oder Teilstörungen des Immunsystems, wie z. B. bei Dialysepatienten, durch die moderne Impfstoffentwicklung adressiert werden.

Die vielfältigen Einsatzmöglichkeiten moderner Impfstoffe illustrieren ihre Bedeutung für die Gesundheitserhaltung und Krankheitsprävention sowohl auf individueller wie auch auf gesellschaftlicher Ebene. Infektionserkrankungen werden in der Regel von Mensch zu Mensch, gelegentlich auch von Tieren zu Menschen übertragen. Jedes Mitglied einer Gesellschaft kann sich mit seiner Entscheidung für eine Impfung gegenüber solchen gesundheitlichen Risiken individuell schützen. Nehmen viele Menschen an einem Impfprogramm teil, gewinnen Impfstoffe allerdings für die Gesellschaft einen weiteren, noch viel größeren, gesundheitserhaltenden Wert. Gelingt es, mindestens 90 % der Menschen in einer Bevölkerung durch Impfungen vor einer Infektionskrankheit zu schützen, entsteht Kollektivschutz (Herdenprotektion). Unter sehr vielen durch Impfung Geschützten haben nur noch Wenige das Risiko, zu erkranken und den Krankheitserreger weiterzutragen. Damit können mittelbar auch Menschen geschützt werden, die aufgrund chronischer Krankheiten oder Störungen der Abwehrfunktion nicht geimpft werden können. Dazu zählen beispielsweise Tumorkranke oder Neugeborene, die noch zu jung sind, um eine Impfung zu erhalten. Herdenprotektion vermindert zudem sukzessive die Zirkulation des entsprechenden Krankheitserregers in der Umwelt und kann letztendlich zur Ausrottung der Infektionskrankheit führen, wie dies eindrucksvoll bei Pocken gelungen ist.

Wirkung und Nutzen einer breit von der Bevölkerung angenommenen Impfung sind also weitaus größer als die Summe ihrer Individueffekte. Impfungen schützen Individuen, gefährdete Menschengruppen, die gesamte Gesellschaft und verbessern die Lebensbedingungen zukünftiger Generationen. Damit schützen Impfungen nicht nur unsere Gesundheit und die unserer Kinder, sondern sie bewahren auch den Wohlstand und die Produktivität unserer Gesellschaft. Vor allem aber sind Impfstoffe und ihr verantwortungsvoller Einsatz Ausdruck sozialer Verantwortung aller Mitglieder einer Gesellschaft füreinander.

hier zu 109 Masernerkrankungen unter 1 Million Einwohnern, während die WHO als Ziel weniger als einen Fall pro 1 Million vorgibt. Bei Masern empfiehlt die WHO eine Impfquote von 95 %. Laut Daten des RKI (Januar 2016) wird diese Quote zwar für die erste Masernschutzimpfung noch erreicht (95,5 % für den Jahrgang 2013, 97,6 % für den Jahrgang 2012), jedoch nicht mehr für die zweite Impfung (71 % für den Jahrgang 2013, 84,8 % für den Jahrgang 2012), die für einen ausreichenden Impfschutz notwendig ist. Damit ist Deutschland vom Ziel der Maserneradikation weiterhin deutlich entfernt. Auch bei anderen Infektionskrankheiten sind die derzeitigen Impf-raten unzureichend:

- Die Impfrate gegen Pneumokokken (mindestens eine PCV-Impfung [PCV = Pneumococcal Conjugate Vaccine]) liegt mit 82 % für Kinder im Alter von 9 bis 18 Monaten und 84 % für Kinder zwischen 19 und 30 Monaten weit unter den angestrebten 95 %.
- Die HPV-Impfquote gegen Gebärmutterhalskrebs stagniert auf bescheidenem Niveau: Je nach Bundesland sind nur zwischen 30 und 60 % der Mädchen geimpft (bundesweiter Durchschnitt 41,1 %; RKI, Januar 2016). Dem stehen Impfquoten von 65 bis 90 % in den Niederlanden, Australien, England und Schottland gegenüber.¹

- Einer Studie des RKI zufolge haben 28,6 % der Erwachsenen keinen aktuellen Impfschutz gegen Tetanus und fast jeder Zweite (42,9 %) erhielt in den vergangenen zehn Jahren keine Diphtherieimpfung; nur rund ein Drittel (34,5 %) ließ sich in diesem Zeitraum gegen Pertussis impfen.

- Lediglich 37 % der über 60-Jährigen lassen sich gegen saisonale Grippe impfen (WHO-Empfehlung: 75 %), wobei es hier (wie generell beim Impfen) große regionale Unterschiede gibt. So ist die Impfbereitschaft in den fünf neuen Bundesländern deutlich höher als im Westen.

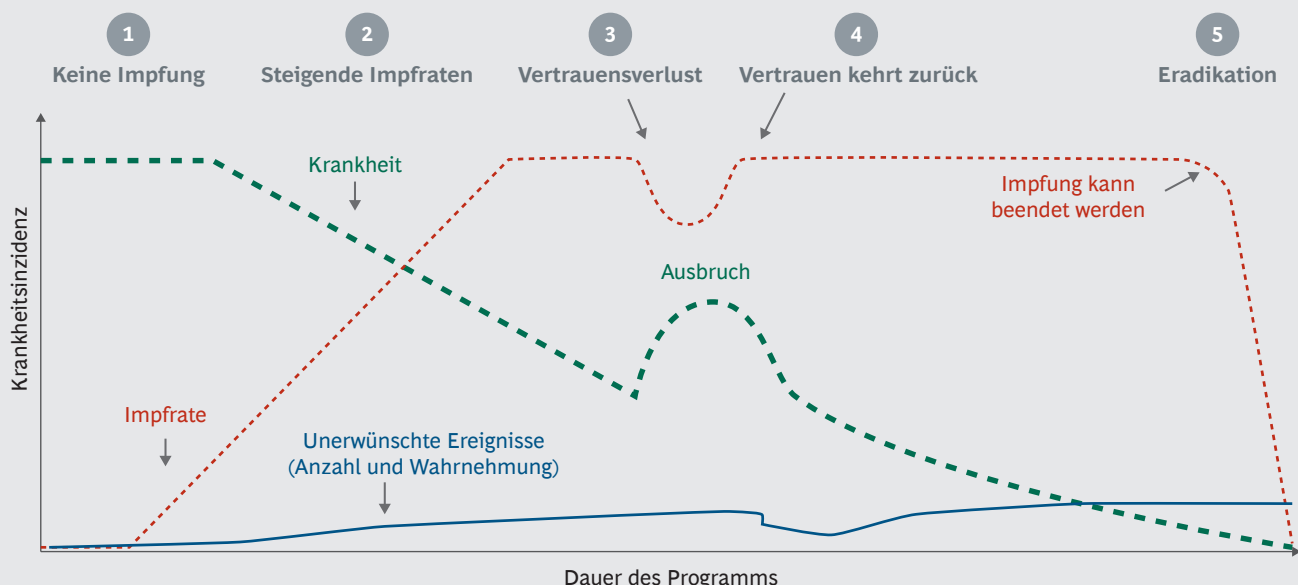
- Für 2013 errechnete die STIKO einen Bedarf von 20,3 Millionen Impfdosen zur Prophylaxe gegen saisonale Grippe, tatsächlich verabreicht wurden jedoch nur 13,4 Millionen.

Damit steht Deutschland allerdings nicht allein da – auch in anderen Ländern wie Frankreich und Italien sind die Impfquoten verbesserungsbedürftig.² Was sind die Ursachen für die Impfmüdigkeit? Laut einer Umfrage des Forsa-Instituts lehnen lediglich 8 % aller Jugendlichen und Erwachsenen Impfungen grundsätzlich ab. Jedoch kennt nur rund jeder zweite Bürger (43 %) seinen aktuellen Impfschutz, und wer nicht weiß, dass eine Impfung notwendig wäre, lässt sich auch

¹ Häussler B et al. (2014). Arzneimittel-Atlas 2014, Berlin/Heidelberg

² ECDC Surveillance Report, Annual epidemiological report. Vaccine-preventable diseases, European Centre for Disease Prevention and Control 2014

ABBILDUNG 21 | Das Impfen – Opfer seines Erfolgs



Quelle: Chen RT et al. The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS). Vaccine, 1994;12(6):542–50

nicht impfen. Auch sind die STIKO-Empfehlungen in der Bevölkerung nicht ausreichend bekannt. Viele wissen nicht, welche Impfungen für sie empfohlen werden oder wie die Auffrischungsintervalle sind. Und selbst wenn man diese kennt: Wer notiert sich die Auffrischtermine im Kalender? Und wann hatte man das letzte Mal den Impfpass in der Hand, sofern man überhaupt noch weiß, wo er sich befindet?

Erschwerend kommt hinzu, dass Impfstoffe Opfer ihres eigenen Erfolgs werden können (Abbildung 21): Solange es noch keinen wirksamen Impfstoff gibt, tritt die Krankheit verbreitet in der Bevölkerung auf und ist somit auch im Bewusstsein der Menschen. Kommt ein effektiver Impfstoff auf den Markt, so lassen sich die Menschen impfen, und die Krankheitsfälle gehen zurück. Dann aber werden vermehrt die Nebenwirkungen diskutiert. Diese finden mitunter große Aufmerksamkeit und werden generalisiert, obwohl die Wahrscheinlichkeit für den Einzelnen vernachlässigbar ist. Das "gefühlte" Verhältnis zwischen Nutzen und Schaden verschiebt sich ins Negative, und immer weniger Menschen lassen sich impfen. Als Konsequenz tritt die Krankheit wieder gehäuft auf, Berichte über Nebenwirkungen in den Medien werden seltener, und die Menschen entscheiden sich in der Folge wieder vermehrt für eine Impfung. Impfungen können aber erst dann eingestellt werden, wenn der Erreger mit Sicherheit vollständig ausgerottet wurde, was bislang nur im Fall der Pockenviren gelungen ist.

Was könnte gegen Impfmüdigkeit unternommen werden? Notwendig ist in erster Linie mehr Beratung und Aufklärung, so dass die Akzeptanz von Impfungen steigt. Auch müssen sich die Menschen über ihren Impfstatus schnell und unkompliziert informieren können: Viele Menschen sind Impfungen gegenüber offen und wissen nur nicht, welche Impfungen sie wann brauchen. Hier könnten Impfdaten und elektronische Erinnerungssysteme Abhilfe schaffen. Daneben sollten niederschwellige Impfangebote ausgebaut werden, die einen unkomplizierten Zugang zu Impfungen bieten, wie etwa Impfmöglichkeiten am Arbeitsplatz oder in Schulen (z. B. Modellprojekt im Kreis Bergstraße zur HPV-Impfung³).

Impfungen – die Fakten

Das Internet erleichtert es, Behauptungen aufzustellen und zu verbreiten, die nicht auf Fakten basieren, sondern Einzelfälle generalisieren oder aber schlichtweg falsch sind. Davon ist auch das Thema Impfungen betroffen.

Impfungen schützen langfristig, manche müssen allerdings wiederholt werden.

Manche Impfstoffe erzeugen einen lebenslangen Impfschutz, andere Impfungen müssen aufgefrischt werden. So verleiht die MMR-Impfung nach zweimaliger Verabreichung im Kindesalter lebenslange Immunität, während Tetanus- und Diphtherieimpfungen alle fünf bis zehn Jahre aufgefrischt werden müssen. Grippeimpfungen müssen sogar jährlich durchgeführt werden, da sich die Erreger ständig verändern und deshalb der Impfstoff jedes Jahr neu an die jeweiligen Grippestämme angepasst wird. Jedoch ist eine Auffrischung nichts Ungewöhnliches – zur Therapie vieler Krankheiten müssen Patienten mitunter sogar mehrmals täglich ein Medikament einnehmen, um die Wirksamkeit aufrechtzuerhalten.

Impfstoffe wirken bei den meisten Menschen.

Viele Impfstoffe besitzen eine hohe Wirksamkeit (nahezu 100 %), jedoch kann keine Impfung alle Geimpften schützen, da nicht alle Menschen gleich reagieren, ebenso wie nicht jedes therapeutische Medikament bei allen Patienten wirkt. So sind Impfstoffe bei älteren Menschen teilweise weniger aktiv (weshalb auch Adjuvantien als Hilfsmitteln eine besondere Bedeutung zukommt). Dennoch ist selbst ein verminderter Schutz besser als gar kein Schutz.

Impfstoffe können wie alle Medikamente Nebenwirkungen verursachen.

Alle Medikamente können Nebenwirkungen verursachen; das gilt auch für Impfstoffe. Wenn ganze Jahrgänge geimpft werden, können auch einzelne Fälle sehr seltener Nebenwirkungen entdeckt werden. Diese Einzelfälle darf man jedoch nicht verallgemeinern. An einem Beispiel soll dies verdeutlicht werden: Die Wahrscheinlichkeit einer gefährlichen Masernenzephalitis liegt während einer natürlichen Infektion bei 1 zu 1.000, bei der Masernimpfung jedoch lediglich bei 1 zu 1 Million. Da ganze Jahrgänge gegen Masern geimpft werden, kann es alle ein bis zwei Jahre durchaus zu einem Fall von impfbedingter Masernenzephalitis kommen. Doch steht das Risiko einer impfbedingten Masernenzephalitis in keinem Verhältnis zum Risiko der infektionsbedingten Masernenzephalitis. Zudem schützt eine Masern-

³ <http://www.m-r-n.com/start/regionalplanung-und-entwicklung/gemeinschaftliche-regionalentwicklung/gesundheits/hpv-impfung.html>

impfung nicht nur die Geimpften, sondern auch die Gesamtbevölkerung durch Herdenimmunität. Die Risikoabwägung sowohl auf individueller als auch auf gesellschaftlicher Ebene spricht also deutlich für die Masernimpfung.

Können Impfungen die Erkrankungen verursachen, gegen die sie schützen sollen?

Gewisse Nebenwirkungen von Impfungen wie Fieber, Übelkeit oder Schläfrigkeit sowie Schwellungen und Rötungen an der Injektionsstelle sind Reaktionen des gesunden Immunsystems und ein Anzeichen dafür, dass die Impfung wirkt. Daher muss man Nebenwirkungen, die auch Symptomen der Infektionskrankheit ähneln können, von einem tatsächlichen Ausbruch der Infektionskrankheit unterscheiden.

Viele Impfstoffe bestehen aus abgetöteten Erregern oder nicht vermehrungsfähigen Bestandteilen von Erregern und können gar keine Infektion hervorrufen. Lediglich sehr wenige Impfstoffe enthalten abgeschwächte, noch lebende Erreger. Ein Beispiel hierfür ist der Masernimpfstoff. Hier kommt es in ca. 5 % der Fälle zu sogenannten Impfmasern, einem masernartigen Hautausschlag, der ca. eine Woche nach der Impfung auftritt. Eine voll ausgeprägte Masernerkrankung oder bekannte Komplikationen dieser Krankheit wie Mittelohr- oder Lungenentzündungen treten jedoch nicht auf.

Zu Zeiten der Schluckimpfung mit einem Lebendimpfstoff gegen Poliomyelitis gab es einige wenige Fälle von Kinderlähmung, die durch den Lebendimpfstoff verursacht wurden. Seit Januar 1998 empfiehlt die STIKO die Polioimpfung nur noch per Injektion mit dem Totimpfstoff, der die Erkrankung nicht auslösen kann.

Impfen ist wichtig, auch wenn in Deutschland die entsprechenden Infektionskrankheiten fast gar nicht mehr auftreten.

Viele Krankheiten, gegen die geimpft wird, treten in Deutschland nicht mehr (z. B. Polio) oder nur

noch äußerst selten (z. B. Diphtherie) auf. Das liegt neben der verbesserten Hygiene auch an den Impfungen. Würde man mit dem Impfen aufhören, weil die Krankheit nicht mehr aufzutreten scheint, dann würde über kurz oder lang die Herdenimmunität wegbrechen, und die Krankheit könnte sich erneut in der Bevölkerung ausbreiten und sogar zu Epidemien führen. Das zeigen beispielsweise Poliomyelitisausbrüche in den Jahren 1978 und 1992 in niederländischen Gemeinden, in denen aufgrund religiöser Vorbehalte Impfungen abgelehnt wurden. Bei der ersten Epidemie erkrankten 110 Personen, bei der zweiten 71 Personen an Kinderlähmung. Auch die Masernausbrüche in Berlin im Jahr 2015 zeigen, wie wichtig Impfungen sind. Wurden in Berlin im Jahr 2014 lediglich 133 Masernfälle gemeldet, so infizierten sich im Jahr 2015 mehr als tausend Menschen, wobei jeder Vierte hospitalisiert werden musste. Dies hätte durch ausreichende Impfung und Aufrechterhaltung der Herdenimmunität vermieden werden können.

Impfungen sind notwendig, auch wenn manche Krankheiten zum Beispiel mit Antibiotika behandelt werden können.

Viele bakterielle Infektionen können zwar mit Antibiotika behandelt werden. Dennoch ist es besser, vorzubeugen, um gar nicht erst zu erkranken. Auch können trotz wirksamer Antibiotikatherapie Schäden zurückbleiben, wenn nicht rechtzeitig mit der Therapie begonnen wird. So zeigt beispielsweise eine Meningokokkeninfektion einen sehr schnellen Verlauf, und eine rechtzeitige Diagnose und Behandlung ist nicht immer gewährleistet. Ein weiteres Problem stellen die zunehmenden Antibiotikaresistenzen dar, wodurch Antibiotika immer mehr ihre Wirksamkeit verlieren. Daher ist Prävention durch Impfung die beste Strategie. Hinzu kommt, dass es gegen virale Infektionen in vielen Fällen keine gut wirksamen Medikamente gibt, da Antibiotika gegen Viren nicht wirken.

INDIVIDUELLER, GESELLSCHAFTLICHER UND ÖKONOMISCHER NUTZEN VON IMPFUNGEN

WIE BEREITS ZU BEGINN dieses Reports ausführlich beschrieben, haben sich Impfstoffe als äußerst nutzbringend erwiesen und signifikant zum medizinischen Fortschritt beigetragen. In diesem Kapitel werden einige weitere Beispiele mit speziellem Bezug auf Deutschland vorgestellt (Abbildung 22).

Die durch das Poliovirus verursachte Kinderlähmung (Poliomyelitis) ist hierzulande nahezu ausgerottet. Wurden im Jahr 1961 (vor Einführung der Polioimpfung) in der damaligen Bundesrepublik Deutschland noch 4.670 Krankheitsfälle gemeldet, gingen die Erkrankungszahlen nach Einführung der Polio-Schluckimpfung im Jahr 1962 schlagartig zurück; seit 1992 traten praktisch keine Infektionen durch das Virus mehr auf. In der DDR kam es in den Jahren 1960 und 1961 zusammengekommen nur zu 130 Polioerkrankungen, da man hier bereits mit den Schluckimpfungen begonnen hatte. Ziel der WHO und der Polio Global Eradication Initiative ist es, Polio noch in diesem Jahrzehnt weltweit auszurotten. Die Aussichten dafür sind gut: Bei einem der drei Stämme (Typ 2) ist dies bereits gelungen, bei Typ 3 vermutlich ebenfalls; Infektionen mit Wildtyp-Poliioviren Typ 1 kommen weltweit nur noch in zwei Ländern – Pakistan und Afghanistan – vor.¹

Auch die Zahl der Maserninfektionen ging in Deutschland durch gezielte Impfprogramme von 28.745 Fällen im Jahr 1980 auf nur noch 442 Fälle im Jahr 2014 zurück. Allerdings kam es 2015 wieder zu einem deutlichen Anstieg der Fallzahlen auf mehr als tausend infizierte Menschen, da sich eine gewisse Impfmüdigkeit in Deutschland breitgemacht hatte² (s. S. 42 – 46).

Ebenso kommt Diphtherie, eine bakterielle Infektion der oberen Atemwege durch das *Corynebacterium diphtheriae*, nur noch sehr selten vor. Gefährlich wird das Bakterium durch die Freisetzung des sogenannten Diphtherietoxins, das die menschliche Proteinsynthese hemmt und zu Herzmuskel- und Nervenentzündungen führen kann. Traten kurz nach Ende des Zweiten Weltkriegs noch 239.350 Fälle von Diphtherie in Deutschland auf, so sind es seit 1984 weniger als 10 Fälle pro Jahr. Die Krankheit ist jedoch noch nicht ausgerottet: So brach sie in den 1990er Jahren nach dem Zusammenbruch der Sowjetunion aufgrund eines starken Rückgangs der Impfungen mit mehreren Tausend Infizierten in den Ländern der GUS erneut aus. Auch heute noch sterben trotz intensivmedizinischer Behandlung etwa 5 bis 10 % der Erkrankten. Um vor Diphtherie geschützt zu sein, muss die Impfung auch im Erwachsenenalter alle zehn Jahre aufgefrischt werden.

Auch die chronische Hepatitis B, die durch das Hepatitis-B-Virus (HBV) verursacht wird, konnte durch Impfungen deutlich zurückgedrängt werden. HBV-Infizierte tragen ein 200-fach erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines primären Leberzellkarzinoms, und ca. ein Drittel der Infizierten bekommt schwerwiegende Komplikationen. Die WHO hat 1992 eine generelle Impfempfehlung für Hepatitis B ausgegeben, die seit 1995 in Deutschland in den Impfempfehlungen der STIKO berücksichtigt wird. Seither sank die Zahl der gemeldeten Hepatitis-B-Erkrankungen in Deutschland um 71 % von 2.328 im Jahr 2001 auf lediglich 755 im Jahr 2014. Für 2015 vermutet das RKI allerdings einen Anstieg auf 1.949 Fälle. Das Institut hat eine genaue Auswertung angekündigt, inwieweit diese Zunahme von der

¹ <http://www.polioeradication.org/Dataandmonitoring.aspx>

² http://www.who.int/mediacentre/news/notes/2013/measles_20130117/en/

Schluckimpfung ist süß



Hans-Joachim Wöbbeking
1. Vorsitzender des Bundesverbands
Poliomyelitis e. V.

"Schluckimpfung ist süß, Kinderlähmung ist grausam" – dieser berühmte Slogan leitete 1962 im Rahmen einer Impfkampagne einen drastischen Wandel bei der Bekämpfung der Kinderlähmung ein. Der Erfolg war gigantisch. 1961 wurden noch 4.670 Neuerkrankungen registriert. Nach Beginn der Impfung waren es im Jahr 1962 nur noch 48 Fälle.

Neben der Pockenimpfung gilt die Impfung gegen Kinderlähmung als Synonym für erfolgreiches Impfen. Tausenden Kindern blieb ein Leben mit den Folgen der Kinderlähmung erspart.

Im Laufe der Jahre wurde die Impfstrategie vom Schlucken auf Spritzen umgestellt. Seit 1998 gehören Impfschäden der Vergangenheit an. Diesen Erfolg der Wissenschaft feiern wir alljährlich am 28. Oktober. Der Entdecker des Polioimpfstoffs, Dr. Jonas Salk, wurde an diesem Tag im Jahre 1914 geboren. Der Weltpoliotag kennzeichnet einen Meilenstein in der Entwicklung von hochwirksamen Impfstoffen. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt, Kinder bis zum 15. Lebensjahr zu impfen. In der Regel geschieht das mit einem Kombinationsimpfstoff. Erwachsenen, die beruflich mit möglicherweise infizierten Menschen zu tun haben, wird eine regelmäßige Auffrischung empfohlen. Personen, die sich nicht sicher sind, ob sie ausreichend geschützt sind, wird eine einmalige Impfdosis empfohlen.

Die Mehrheit der ca. 60.000 heute noch lebenden Polio-Überlebenden unterstützt die Aktivitäten zur konsequenten Weiterführung der Impfung. Aufklärungskampagnen an Kindergärten und Schulen und in jüngster Zeit auch in Flüchtlingsunterkünften sollen den Kindern und ihren Eltern vor Augen führen, wie wichtig die Schutzimpfung gegen Kinderlähmung ist. Diese Methode wirkt nachhaltig und sorgt bei den Teilnehmern für Betroffenheit.

Menschen im Rollstuhl oder Personen, die sich nur mühsam mit Gehhilfen oder Rollatoren fortbewegen können, sind die besten Argumente für ein konsequentes Weiterimpfen.

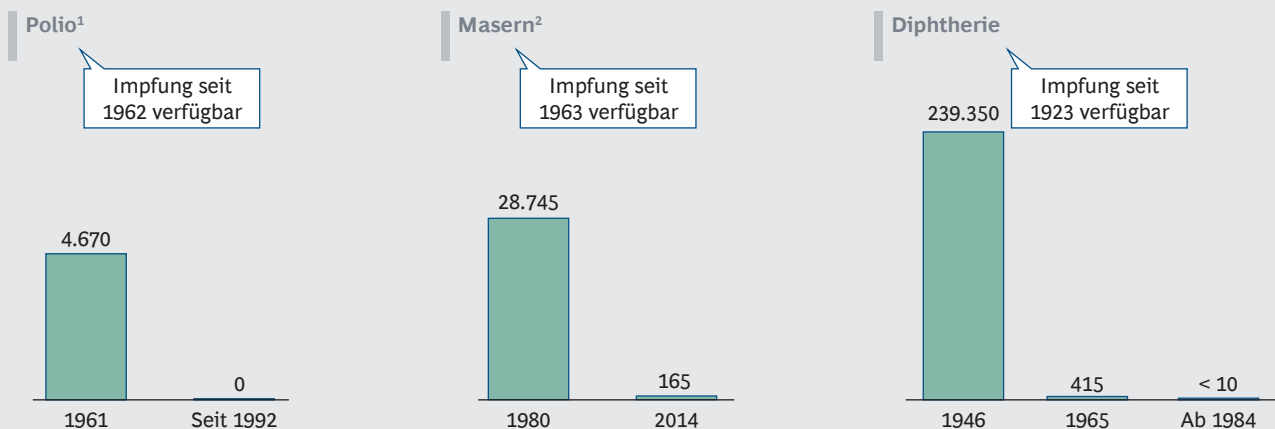
Besonders deutlich wird die Wichtigkeit der Impfung angesichts der ca. 30.000 Betroffenen, die unter dem sogenannten Post-Polio-Syndrom leiden. Eine Reihe von Symptomen, die denen der Ersterkrankung ähneln, quälen die Polio-Überlebenden bis zu ihrem Tode. Neue Lähmungen zwingen die Betroffenen wieder in den Rollstuhl und beeinträchtigen die Lebensqualität sehr stark. Die Krankheit ist unheilbar. Weil sie nur durch eine Ausschlussdiagnose festgestellt werden kann, durchlaufen die Betroffenen oft eine Odyssee durch verschiedene Arztpraxen, bis dann eher durch Zufall die richtige Diagnose gestellt wird. Es vergehen oft Jahre, bis die Betroffenen Gewissheit über die Ursache ihrer Beschwerden erhalten. Wegen der schwierigen Diagnose ist es schwer, teure Hilfsmittel wie z. B. Rollstühle in angemessener Qualität zu bekommen. Die oft erforderliche Frührente ist nur mit erheblichem Aufwand zu erhalten. Die derzeitige Spargesetzgebung erschwert den Ärzten und Therapeuten eine adäquate Therapie zur Verlangsamung des Fortschreitens der Krankheit.

Angesichts der Flüchtlingsströme und der globalen Reisetätigkeit der Bevölkerung müssen alle Akteure dringend darauf hinwirken, konsequent weiter gegen Polio zu impfen. Geld darf hierbei keine Rolle spielen, wenn es darum geht, Kindern ein Leben im Rollstuhl oder mit einem Atemgerät zu ersparen. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang zwischen den aktuellen Flüchtlingszahlen und der dramatischen Verknappung an Impfstoff gegen Kinderlähmung. Behörden, die Politik und die Pharmaindustrie sind aufgefordert, diesem Mangel sehr schnell abzuhelpen.

Weltweit gibt es nur noch wenige Länder, in denen die Kinderlähmung noch nicht ausgerottet ist. Es ist eine wichtige Aufgabe der Gesellschaft, alles daranzusetzen, eine globale Ausrottung der Kinderlähmung zu erwirken.

Der Bundesverband Polio – eine Interessenvertretung von Menschen mit Spätfolgen der Kinderlähmung (www.polio-selbsthilfe.de) – beantwortet gerne Fragen zur Situation der Betroffenen und zu den aktuellen Impfempfehlungen.

ABBILDUNG 22 | Erfolge von Schutzimpfungen Abnahme der Fallzahlen in Deutschland



¹Nur BRD

²Nur DDR/Neue Bundesländer

Quelle: Zahlen Masern: Artikel RKI im Bundesgesundheitsblatt 4/2002, 45:323–31, S. 325

Zahlen Polio: Artikel RKI im Bundesgesundheitsblatt 4/2002, 45:323–31, S. 327

Zahlen Diphtherie: Klein S (2013). Zusammenhang zwischen Impfungen und Inzidenz und Mortalität von Infektionskrankheiten. Zeitreihenanalysen mit Meldedaten zu Diphtherie, Pertussis, Poliomyelitis und Tetanus von 1892 bis 2011 in Deutschland, Dissertation am RKI

geänderten Falldefinition und/oder vom Zustrom von Asylsuchenden herrührt.³

Besonderheiten bei der Bewertung von Impfstoffen

Anders als bei der Bewertung von therapeutischen Gesundheitstechnologien (Health Technology Assessment, HTA) ist bei Impfstoffen eine Reihe von Besonderheiten zu beachten. So tragen Impfstoffe weltweit zu einer gesünderen Gesellschaft bei, da sie nicht nur die Geimpften schützen, sondern aufgrund der Herdenimmunität auch ungeimpfte Personen. Es können also auch solche Menschen geschützt werden, die aufgrund chronischer Krankheiten oder eines geschwächten Immunsystems nicht geimpft werden können, wie beispielsweise Krebspatienten oder Patienten nach einer Organtransplantation. Die Gesundheit der Menschen ist nicht nur ein Wert an sich, sondern wirkt sich wegen einer Senkung der Fehlzeiten – aufgrund eigener Erkrankung oder der von Angehörigen – auch positiv auf die Volkswirtschaft aus. Darüber hinaus kommt Impfstoffen eine wesentliche Rolle im Kampf gegen Antibiotikaresistenzen zu, denn wer gar nicht erst erkrankt, braucht auch keine Antibiotika, und je weniger Antibiotika eingesetzt werden, desto mehr lassen sich Resistenzen gegen sie vermeiden oder zumindest verzögern. All diese wertschaffenden Faktoren müssen in eine umfassende Bewertung des Kosten-Nutzen-Verhältnisses von Impfstoffen einfließen.

Daneben gibt es einige Unsicherheiten, die eine Bewertung erschweren. So ist zum Zeitpunkt der Markteinführung die Dauer des Impfschutzes meist noch unklar; dieser könnte für wenige oder viele Jahre oder sogar lebenslang anhalten. Auch ist es schwierig festzustellen, welche gesunden geimpften Personen tatsächlich gegenüber dem entsprechenden Erreger exponiert waren – ob sich die Impfung für diese Personen also "gelohnt" hat. Erschwerend kommt hinzu, dass mit zunehmendem Erfolg einer Impfung immer weniger Krankheitsfälle auftreten, wodurch es kaum noch signifikante Unterschiede in den Fallzahlen zwischen geimpften und ungeimpften Populationen gibt.

Ferner besteht zwischen dem Anfall der Kosten der Impfung und der Realisierung des Nutzens (dem Nichterkranken bei Kontakt mit einem Krankheitserreger) ein mitunter großer zeitlicher Abstand. Schließlich ist der Nutzen eines Impfstoffs dann höher und sind die langfristigen Impfkosten entsprechend geringer, wenn es damit gelingt, ganze Regionen von der betreffenden Krankheit zu befreien. Denn dann kann das Impfen dagegen irgendwann sogar entfallen.

Für den Umfang des Nutzens ist es auch von Bedeutung, wie gut der Impfstoff die pathogenen Stämme des jeweiligen Erregers abdeckt (was wiederum von Land zu Land verschieden sein kann) bzw. wie viele zirkulierende Erregerstämme nicht erfasst werden. Auch ist von Belang, welche Altersgruppe betrachtet wird, da beispielsweise Senioren oft eine schlechtere Immunantwort zeigen als jüngere Personen.

³ https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2016/Ausgaben/02_16.pdf?__blob=publicationFile

Eine ausgewogene Honorierung von Impfstoffen erfordert also eine gesamtgesellschaftliche und langfristige Betrachtungsweise. Positiv hervorzuheben ist, dass einige Krankenkassen die Impfkosten über die Empfehlungen der STIKO hinaus, z. B. für Reiseimpfungen, erstatten.

Ökonomischer Nutzen von Impfstoffen

Zahlreiche in Fachzeitschriften publizierte Studien belegen eindeutig den volkswirtschaftlichen bzw. gesundheitsökonomischen Wert von Impfungen. An dieser Stelle ist erneut darauf hinzuweisen, dass zwischen dem Anfall der Kosten der Impfung und der Realisierung ihres Nutzens mitunter ein großer zeitlicher Abstand bestehen kann. Einige Beispiele:

- Jeder US-Dollar, der in den 94 ärmsten Ländern der Welt für Impfungen ausgegeben wird, bringt – einer konservativen Schätzung folgend – einen Nutzen von mehr als US-\$ 16. Dies würde sich für den Zeitraum von 2011 bis 2020 auf nahezu US-\$ 600 Mrd. (vermiedene Krankheitskosten) summieren.⁴
- Laut einer Studie aus dem Jahr 2005⁵ zeigen die Impfstoffe gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis, Hib, Polio, Mumps, Masern, Röteln und Hepatitis B in den USA ein Nutzen-Kosten-Verhältnis von 5 : 1 bezüglich der direkten Kosten und sogar 17 : 1, wenn man die gesamtgesellschaftlichen Kosten einkalkuliert.
- Die Impfstoffe gegen Diphtherie, Tetanus und Pertussis führten in den USA zu Gesamtkostenersparungen von US-\$ 23 Mrd. bei einem Nutzen-Kosten-Verhältnis von 27 : 1.⁶
- Das Nutzen-Kosten-Verhältnis der Polio-Schutzimpfung in den USA beträgt 6 : 1 (Einsparungen von ca. US-\$ 180 Mrd. vs. Kosten von ca. US-\$ 36,4 Mrd. über einen Zeitraum von 60 Jahren).⁷
- Die direkten Kosten in Deutschland für durch Rotaviren verursachte Magen-Darm-Entzündungen bei Säuglingen und Kleinkindern

werden auf über € 117 Mio. geschätzt.⁸

Die Einführung der Rotavirusimpfung in Großbritannien kann sich zu 58 bis 96 % (je nach Annahmen) bereits innerhalb der ersten vier Jahre auszahlen.⁹

- In einer Studie konnte am Beispiel Englands gezeigt werden, dass umgerechnet für jeden Euro, der in ein Grippeimpfprogramm investiert wurde, € 1,35 durch die Vermeidung direkter und indirekter Krankheitskosten eingespart werden konnten.¹⁰ Ebenso werden jedes Jahr in Europa € 250 Mio. durch die saisonale Grippeimpfung eingespart. Des Weiteren werden ca. 1,6 Millionen Grippefälle, 700.000 Arztbesuche und 45.000 Krankenhausaufenthalte vermieden sowie 715.000 Arbeitstage gewonnen.¹¹
- Die Ausrottung der Pocken hat das Leben unzähliger Menschen gerettet. Dies hat die WHO etwas mehr als US-\$ 300 Mio. gekostet, jedoch jährliche Einsparungen von ca. US-\$ 2 Mrd., z. B. durch Wegfall von Impfprogrammen, Behandlungskosten oder Surveillance-Programmen, ermöglicht.¹²

DIESE und weitere Studien belegen, dass Prävention durch Impfen eine vergleichsweise geringe Investition in Relation zu dem beträchtlichen erreichbaren Nutzen für jeden Einzelnen und für die Gesellschaft darstellt. So bieten Impfungen nicht nur guten Schutz, sondern sind zugleich auch eine kostengünstige Option. Auch wenn dies vielen einleuchtet, lassen sich längst nicht alle tatsächlich entsprechend den nationalen Impfeempfehlungen impfen. Impfbereitschaft muss immer wieder aufs Neue geschaffen und kontinuierlich gefördert werden. Das setzt voraus, dass alle Akteure an einem Strang ziehen und ihren Teil zur Erhöhung der Impfraten beitragen.

⁴ Ozawa S et al. Return On Investment From Childhood Immunization In Low- And Middle-Income Countries, 2011–20. Health Affairs 2016 Feb;35(2):199–207. doi: 10.1377/hlthaff.2015.1086. Note that the study covers all Gavi-supported vaccines with the exception of oral cholera and inactivated polio vaccine.

⁵ Lieu TA et al. Overcoming economic barriers to the optimal use of vaccines. Health Affairs 2005 May–Jun;24(3):666–79. doi: 10.1377/hlthaff.24.3.666

⁶ Ekwueme DU et al. Economic evaluation of use of diphtheria, tetanus, and acellular pertussis vaccine or diphtheria, tetanus, and whole-cell pertussis vaccine in the United States, 1997. Arch Pediatr Adolesc Med. 2000 Aug;154(8):797–803. doi: 10.1001/archpedi.154.8.797

⁷ Thompson KM, Tebbens RJ. Retrospective cost-effectiveness analyses for polio vaccination in the United States. Risk Anal. 2006 Dec;26(6):1423–40. doi: 10.1111/j.1539-6924.2006.00831.

⁸ Rose MA et al. Rotaviruserkrankung. Lästiges Übel oder schwere Belastung für Familie und Gesundheitssystem? Präz Gesundheitsf. 2008;3(4):266–72. doi: 10.1007/s11553-008-0134-0

⁹ Atkins KE et al. The cost-effectiveness of pentavalent rotavirus vaccination in England and Wales. Vaccine. 2012 Nov 6;30(48):6766–76. doi: 10.1016/j.vaccine.2012.09.025

¹⁰ Scuffham PA, West PA. Economic evaluation of strategies for the control and management of influenza in Europe. Vaccine. 2002 Jun 7;20(19–20):2562–78. doi: 10.1016/S0264-410X(02)00154-8

¹¹ Preaud E et al. Annual public health and economic benefits of seasonal influenza vaccination: a European estimate. BMC Public Health. 2014 Aug 7;14:813. doi: 10.1186/1471-2458-14-813

¹² Ehreth J. The global value of vaccination. Vaccine. 2003 Jan 30;21(7–8):596–600. doi: 10.1016/S0264-410X(02)00623-0

Beyond preventing death and disease: the value of vaccines



Dr. Seth Berkley
CEO, Gavi, the Vaccine Alliance

Bild: © Oscar Seijkens

We don't usually think of vaccination as an investment, at least not beyond its role in protecting people against infectious diseases. But new research suggests that vaccination is in every sense an investment, with wider economic benefits that accrue across a lifetime.

Preventing disease through vaccination sets off a positive cycle almost immediately in a child's life. Immunised, healthy children are more likely to go to school, and they tend to perform better.¹ Families with vaccinated children spend less money on healthcare and medication, and parents are able to work instead of caring for sick children.²

Health economists have long known that preventing illness through immunisation makes sound economic sense. A new study shows: for every US\$ invested in vaccination in the world's 94 lowest-income countries, more than US\$16 are expected to be gained.³ While this makes vaccines a very wise investment – more than almost any other health intervention – it is a moderate estimate, which only takes into account direct savings on medical treatment costs and lost productivity caused by illness or death. Even so, such savings are expected to amount to nearly US\$ 600 billion in the 2011–2020 period.³

Adding the broader economic and social benefits of helping children stay healthy and grow up to become

productive adults, immunisation yields an estimated return of US\$44 for every dollar spent. This brings the overall economic benefits for the 10-year period to more than US\$1.5 trillion.³

The study shows that all Gavi-supported vaccines are cost-effective,³ including HPV vaccines, which prevent girls from getting cervical cancer later, and pneumococcal and rotavirus vaccines, which protect against two of the world's biggest child killer diseases.

Developing countries see the value of investing in immunisation, and the vast majority contribute a share of their vaccine costs through Gavi's co-financing policy. As former Tanzanian President Jakaya Kikwete, a Global Ambassador for Immunisation, puts it: "Universal vaccination plays a fundamental role in developing a healthy, resilient population and in ensuring that we develop the economies we need to face the challenges of the next century."

Since Gavi was formed in 2000, we have supported the world's poorest countries in immunising more than half a billion children against a range of deadly diseases thus preventing more than 7 million deaths in the long term.⁴ 2015 we took a big step towards reaching even more children: at an event hosted by the German Government during Gavi's pledging conference in Berlin donors committed US\$7.5 billion to support our plans to vaccinate a further 300 million children by the end of 2020 and prevent 5–6 million more deaths.

While reducing mortality is already reason enough for vaccinating every child, immunisation helps families, communities, and countries to thrive and prosper. Immunisation is not just good value for money, it is a financial investment that will pay for itself many times over.

¹Bärnighausen, T. Accounting for the full benefits of childhood vaccination in South Africa. *S Afr Med J*. 2008 Nov;98(11):842, 844–6.

Canning, D et al. The effect of maternal tetanus immunization on children's schooling attainment in Matlab, Bangladesh: follow-up of a randomized trial. *Soc Sci Med*. 2011 May;72(9):1429–36. doi: 10.1016/j.socscimed.2011.02.043; Bloom D et al. The Effect of Vaccination on Children's Physical and Cognitive Development in the Philippines. Program on the Global Demography of Aging 2010, Working Paper No. 69: http://www.hsph.harvard.edu/program-on-the-global-demography-of-aging/WorkingPapers/2011/PGDA_WP_69.pdf

²Bloom DE. The Value of Vaccination. *Adv Exp Med Biol*. 2011;697:1–8. doi: 10.1007/978-1-4419-7185-2_1

³Ozawa S. et al. Return On Investment From Childhood Immunization In Low- And Middle-Income Countries, 2011–20. *Health Affairs* 2016 Feb;35(2):199–207. doi: 10.1377/hlthaff.2015.1086. Note that the study covers all Gavi-supported vaccines with the exception of oral cholera and inactivated polio vaccine.

⁴Gavi and the Bill & Melinda Gates Foundation Joint Impact Modelling, 2015

IMPFUNGEN SIND SOWOHL FÜR den Einzelnen als auch für die Allgemeinheit eine gute Investition. Grundsätzlich ist das vielen Menschen klar, aber längst nicht alle lassen sich tatsächlich zumindest entsprechend den nationalen Impfempfehlungen impfen. Eine der Ursachen hierfür liegt im deutschen Impfsystem, das sich als ein sehr komplexes Organisationsgefüge mit zersplitterten Zuständigkeiten darstellt. Eine bundesweite Gesamtkoordination der vielfältigen Einzelaktivitäten zur Förderung der Impfbereitschaft fehlt. Auch im "Nationalen Impfplan" – der aktuellen Bestandsaufnahme zum Impfen in Deutschland – wird als zentrales Manko des Impfsystems konstatiert: "Allerdings mangelt es bisher noch an der Koordination der vielfältigen Akteure und Aktionen." (Nationaler Impfplan, Dezember 2011, S. 2.)

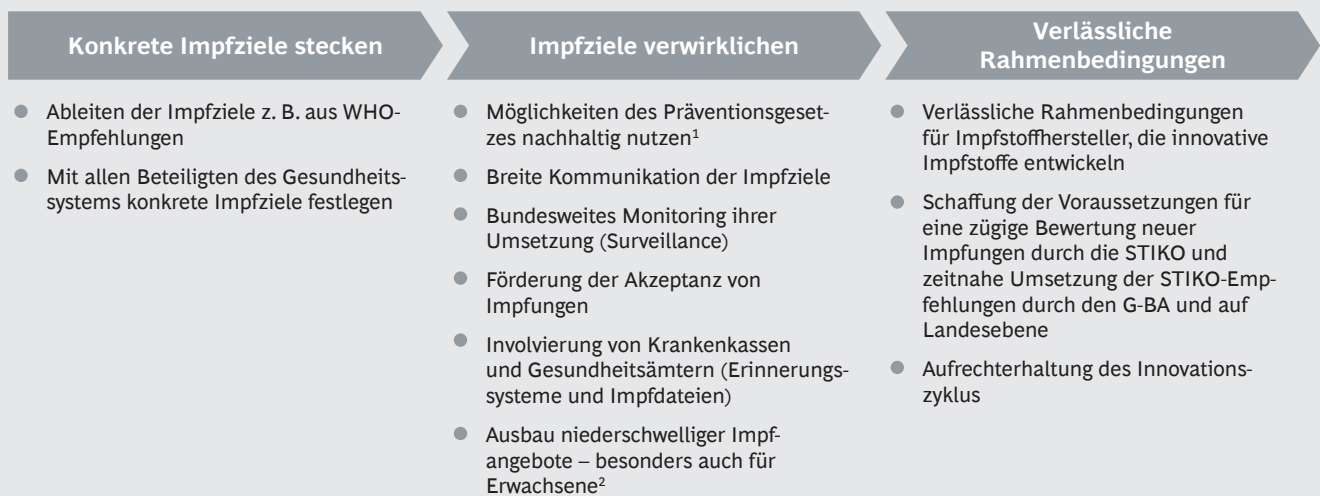
Zur Schließung bestehender Impfklücken könnte mit abgestimmten Maßnahmen auf unterschiedlichen Ebenen angesetzt werden: Organisation, Infrastruktur, ökonomische Anreize und Kommunikation. Ein erster Schritt würde darin bestehen, dass sich alle Beteiligten des Gesundheitswesens auf konkrete nationale Impfziele einigen, die beispielsweise aus den Empfehlungen der WHO abgeleitet werden. Alle Akteure sollten dabei an einem Strang ziehen und gemeinsam die Verwirklichung dieser Impfziele angehen. Hierbei wären folgende Punkte wesentlich (Abbildung 23):

- Die breite Kommunikation der Impfziele sowie die Analyse ihrer bundesweiten Umsetzung (Surveillance-Programme);
- die nachhaltige Nutzung der jetzt gegebenen Möglichkeiten des Präventionsgesetzes (z. B. ärztliche Impfberatung vor Kita-Aufnahme; Bonus für Impfteilnahme);

- die Förderung der Akzeptanz von Impfungen inklusive der Unterstützung für Kassenärzte, im Patientenkontakt die Impfbereitschaft zu erhöhen und dies bei der Praxisorganisation zu berücksichtigen;
- die Involvierung von Krankenkassen und Gesundheitsämtern bei der Aufgabe, Impfaufklärung zu betreiben und Impfklücken zu schließen. Dies würde sowohl Impfdateien und Erinnerungssysteme als auch niederschwellige Impfangebote, besonders auch für Erwachsene (z. B. Impfen am Arbeitsplatz), beinhalten;
- die Schaffung der Voraussetzungen für eine zügige Bewertung neuer Impfungen durch die STIKO und die zeitnahe Umsetzung der STIKO-Empfehlungen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) und auf Landesebene.

Parallel dazu sind verlässliche Rahmenbedingungen für Impfstoffhersteller, die innovative Impfstoffe entwickeln und ihre Produkte für die Patientenversorgung in Deutschland zur Verfügung stellen, unerlässlich. Verlässliche, transparente Spielregeln müssen auch beim Marktzugang gelten. Zwischen der Marktzulassung neuer Impfstoffe und der Aufnahme in den regulären GKV-Leistungskatalog kann mitunter ein längerer Zeitraum liegen. So könnte gesetzlich geregelt werden, dass die STIKO ihre Empfehlungen zu neuen Impfungen innerhalb festgelegter Fristen aussprechen muss. Die weiteren Entscheidungsprozesse der Selbstverwaltung könnten dann – wie vorgesehen – nahtlos an die STIKO-Empfehlung anschließen. Auf diese Weise gäbe es für alle Beteiligten im Impfwesen relativ schnell Klarheit darüber, ob ein neuer Impfstoff für GKV-Versicherte grundsätzlich vergütet werden soll.

ABBILDUNG 23 | Handlungsempfehlungen an die Politik



¹Z. B. ärztliche Impfberatung vor Kita-Aufnahme; Bonus für Impfteilnahme ²Z. B. Impfen am Arbeitsplatz; Impfen an Schulen
Abkürzungen: STIKO = Ständige Impfkommission; G-BA = Gemeinsamer Bundesausschuss

Ferner ist zu hinterfragen, ob Ausschreibungen im Impfstoffmarkt ein adäquates Steuerungsinstrument sind. Exklusive Lieferverträge stehen der Anbietervielfalt und einer schnellen Reaktion auf aktuelle Liefermöglichkeiten der Hersteller im Wege und verhindern auch, dass verschiedene Bevölkerungsgruppen mit jeweils für sie besonders geeigneten Impfstoffen geschützt werden können. Zudem wurde der Forderung nach Rabatten für Impfstoffe bereits mit dem kassenübergreifenden Impfstoffabschlag Rechnung getragen.

Die Entwicklung von Impfstoffen ist langwierig und risikoreich; daher benötigen die Firmen nachhaltige Rahmenbedingungen, um den medizinischen Fortschritt sicherzustellen. Dazu darf der fragile Innovationskreislauf aus Wertschätzung, Honorierung und Investition in Forschung, Entwicklung und Produktion nicht unterbrochen werden (Abbildung 24).

Wertschätzung von Innovationen

Diskussionen über den Einsatz von Impfstoffen fokussieren häufig auf deren Kosten. Besser wäre es dagegen, zu fragen, wie viel Wert Impfstoffe schaffen und welchen Nutzen sie dem einzelnen Menschen sowie der Gesellschaft bringen. Die einseitige und kurzfristige Betrachtung aus der Kostensicht wird Impfstoffen nicht gerecht und muss überwunden werden, da sonst große Chancen vergeben werden. Dies ist besonders wichtig, weil zwischen dem Anfall der Kosten der Impfung und der Realisierung ihres Nutzens mitunter eine große Zeitspanne liegen kann.

Der Wert und Nutzen, den Impfstoffe sowohl für den Einzelnen als auch für die Gesellschaft schaffen, wurde in diesem Report ausführlich dargelegt: So treten viele Infektionskrankheiten aufgrund von Impfprogrammen heute gar nicht mehr oder nur noch äußerst selten auf, die Menschen bleiben gesund, Behandlungskosten und Fehlzeiten werden vermieden.

Das Gesundheitssystem sollte also innovationsoffen und zukunftsorientiert gestaltet werden, denn gerade angesichts der hohen Investitionen in die Erforschung, Entwicklung und Produktion innovativer Impfstoffe müssen diese möglichst schnell und ohne unnötige Bürokratie den Menschen zur Verfügung gestellt und dabei basierend auf ihrem Nutzen für die Bevölkerung angemessen erstattet werden.

Honorierung: Ergebnisoffene Bewertung von Innovationen – den Menschen in den Mittelpunkt stellen

Die finanziellen Rahmenbedingungen für Krankenkassen sollten folgende Aspekte antizipieren: Wie bei allen präventiven Maßnahmen fallen auf Kassenseite Kosten und Nutzen von Impfungen zeitlich mitunter weit auseinander, da die Kosten der Impfung sofort anfallen, während der Nutzen über Jahre hinweg manifest wird (z. B. durch Vermeidung von Behandlungskosten). Daher müssen Impfungen wie auch andere präventive Maßnahmen unter Berücksichtigung ihrer langfristigen Wertschaffung angemessen bewertet werden. Honoriert werden müssen außerdem auch die Kosteneinsparungen aufgrund der bereits zuvor

Impfstoffinnovationen – ein Kampf um die Erstattungsfähigkeit



Dr. Claus Vogel
Facharzt für HNO-Heilkunde/
Allergologie
Stellvertretender Vorstandsvorsitzender
der KV Sachsen

Patienten durch den Einsatz von potenten Impfstoffen vor Infektionskrankheiten zu bewahren, ist ein elementares Anliegen ärztlicher Tätigkeit. Dies gilt insbesondere dann, wenn mit einer derartigen Erkrankung eine lebenslange Beeinträchtigung des Patienten einherginge. Ich kann mich z. B. noch gut an die Zeit vor Einführung der Poliomyelitisimpfung im Jahr 1960 erinnern. Damals erkrankten zahlreiche Kinder an Polio, oftmals mit der Folge lebenslanger körperlicher Schäden. Nach Einführung der Schluckimpfung gingen die Erkrankungsraten drastisch zurück.

Der damals in der DDR flächendeckend eingesetzte Impfstoff wurde von der Bundesrepublik zurückhaltend betrachtet. 55 Jahre später bestehen derartige grundsätzliche Vorbehalte gegenüber Schutzimpfungen nicht mehr. So gestaltete der Gesetzgeber die Förderung des Impfwesens als einen Schwerpunkt des Präventionsgesetzes aus, indem er konstatierte: "Schutzimpfungen gehören zu den wichtigsten Maßnahmen der primären Prävention von Infektionskrankheiten."

Um möglichst jedem Patienten den Zugang zu dieser wichtigen Präventionsleistung zu ermöglichen, schuf der Gesetzgeber mit dem Infektionsschutzgesetz und der Schutzimpfungs-Richtlinie einen Anspruch auf Grundversorgung, einhergehend mit einer entsprechenden Erstattungspflicht der gesetzlichen Krankenkassen. Doch mit höheren Durchimpfungsraten kam die Sorge vor höheren Kosten im Gesundheitswesen. Um dem Kostenanstieg entgegenzuwirken, erfolgten zahlreiche Kostensparmaßnahmen. Die daraus resultierenden Regelungen führen im Praxisalltag zunehmend zu Mehraufwand und stellen insofern ein Ärgernis für Ärzte, Apotheker und Patienten dar.

Ein Beispiel ist der zum 01.01.2011 mit dem Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz eingeführte EU-Referenzbetrag für alle Impfungen, die auf der Grundlage der Schutzimpfungs-Richtlinie (Pflichtleistungen) durchgeführt

werden. Dieser gilt nicht für regional empfohlene Impfungen (Satzungsleistungen), weswegen in Sachsen zwei getrennte Verordnungs- und Abrechnungswege eingeführt werden mussten. Es gehen noch heute zahlreiche Arztanfragen zu den Unterschieden zwischen Pflicht- und Satzungsleistungen ein.

Ein weiteres Beispiel sind die Impfstoffausschreibungen. In § 132 e Abs. 2 SGB V hat der Gesetzgeber festgelegt, dass "die Versorgung der Versicherten ausschließlich mit den vereinbarten Impfstoffen" erfolgt, soweit nicht anders vereinbart. Aus Sicht der KV Sachsen sind vor allem die Influenzaimpfstoffausschreibungen scharf zu kritisieren. Da wir jedoch keinen Einfluss auf diese Ausschreibungen haben und kein Vertragspartner sind, können wir hier nur immer wieder auf die Missstände aufmerksam machen und versuchen, die Politik zum Einlenken zu bewegen. Zu den negativen Folgen der Impfstoffausschreibungen gehören Angst vor Lieferengpässen, Unsicherheiten bei der Planung von Impfterminen und damit eine zunehmende Impfmüdigkeit bei Ärzten, Apothekern und Patienten.

Dazu kommt eine zunehmende Nivellierung der medizinischen Unterschiede von Impfstoffen. Es dauerte Jahre, bis der nasale Lebendimpfstoff bei Vorliegen entsprechender Indikationen von den Krankenkassen für Kinder bis zum 7. Lebensjahr erstattet wurde. Der erste tetravalente Influenzaimpfstoff steht gesetzlich Versicherten bis heute nur nachrangig nach den ausgeschriebenen Grippeimpfstoffen oder über den öffentlichen Gesundheitsdienst/die betriebliche Vorsorge zur Verfügung.

Grundsätzlich vermissem ich den erforderlichen Weitblick für die Sicherstellung der Impfstoffversorgung. Wer immer nur den billigsten Impfstoff bezahlt, schafft nicht nur ein innovationsfeindliches Klima, sondern zerstört auch bestehende Strukturen. In Deutschland haben wir noch genau zwei Hersteller, welche über ein breites Portfolio an Mehrfachimpfstoffen verfügen. Die Ergebnisse dieser Sparpolitik sehen wir derzeit an der eingeschränkten Verfügbarkeit von Impfstoffen mit Pertussiskomponente.

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass das Impfen in den letzten Jahren erfreulicherweise immer mehr in den Fokus gerückt wurde. Der nächste Schritt muss nun eine Erhöhung der Durchimpfungsrate und eine Vereinfachung der Regularien sein.

angesprochenen Herdenimmunität und durch das Vermeiden bzw. Verzögern des Auftretens von Antibiotikaresistenzen. Daher sind adäquate Kostenmodelle notwendig, die den Besonderheiten von Impfstoffen Rechnung tragen.

Investitionen in Forschung, Entwicklung und Produktion: Unterstützung des Innovationskreislaufs

Steuerliche Forschungsförderung einführen

Während die steuerliche Forschungsförderung in allen größeren und den meisten kleineren OECD-Ländern bereits seit langem eingeführt wurde und sich bewährt hat, verfügt Deutschland bisher noch immer nicht über dieses sinnvolle Instrument. In Großbritannien wurde die Steuergutschrift für Forschung und Entwicklung für KMU, die noch nicht profitabel sind, inzwischen von 11 % auf 14,5 % erhöht. Und in Österreich wurde Anfang 2011 die Gutschrift von 8 % auf 10 % angehoben; ab 2016 steigt sie sogar auf 12 %. Um eine steuerliche Förderung auch in Deutschland in die Tat umzusetzen, wäre die Einführung einer Steuergutschrift in Höhe von 10 % aller eigenfinanzierten F&E-Aufwendungen unabhängig von der Betriebsgröße sinnvoll. Sollte das Unternehmen Verluste machen, könnte die Steuergutschrift direkt ausgezahlt werden, was insbesondere Start-ups zugute käme: Dadurch würde

nämlich deren Liquidität und Investitionsfähigkeit gestärkt. Die Politik sollte dieses Instrument einsetzen, das dazu beitragen könnte, die nicht unbedeutende derzeitige Impfstoffforschung und -produktion in Deutschland zu erhalten und möglichst auszubauen. Dadurch könnten auch Start-ups dazu motiviert werden, auf diesem Gebiet zu forschen.

Verbesserung der steuerlichen Rahmenbedingungen für kleine, forschungsintensive Unternehmen und Wagniskapitalgeber erforderlich

Investitionen in junge Unternehmen – gerade auch solche, die Impfstoffe entwickeln – sind generell langfristiger Natur und risikoreich. Hinzu kommen oft hohe Verlustvorträge in den Bilanzen sowie häufige Wechsel der Anteilseigner von Start-ups als Teil der Finanzierungsstrategie ("Exit"), wobei die Lebensdauer von Wagniskapitalfonds wesentlich kürzer ist als die Produktzyklen in der Biotech-Industrie. Um eine Investition in kleine, forschungsintensive Unternehmen am Standort Deutschland attraktiver zu machen, sollten die steuerlichen Rahmenbedingungen verbessert werden, z. B. durch die Fortschreibung des Verlustvortrags über mehrere Jahre mit der Möglichkeit der Verrechnung mit späteren Gewinnen, wie es in den USA, Großbritannien oder Frankreich der Fall ist. Zudem sollte man den Wegfall der Verlust-

ABBILDUNG 24 | Damit der Innovationszyklus rundlaufen kann ...
... bessere Balance zwischen medizinischem Fortschritt und Kostenkontrolle erforderlich



Quelle: BCG-Analyse

vorträge beim Wechsel der Anteilseigner rückgängig machen. Hier gibt es noch weiteren Verbesserungsbedarf.

Erschwerend kommt hinzu, dass gerade in Deutschland Wagniskapital extrem knapp ist. Daher ist das Ziel der Bundesregierung nachdrücklich zu begrüßen, Deutschland als Investitionsstandort für Wagniskapital international attraktiv zu machen. Dies soll laut Koalitionsvertrag durch ein Venture-Capital-Gesetz erreicht werden, das u. a. die Rahmenbedingungen für Wagniskapitalgeber verbessern soll. Dieses Gesetzesvorhaben sollte möglichst bald unter Dach und Fach gebracht werden, um den Abstand zu anderen Ländern in diesem wichtigen Bereich nicht noch größer werden zu lassen.

ABSCHLIESSEND sei noch einmal hervorgehoben, dass Impfungen das Mittel der Wahl sind, um globale Ausbrüche von Infektionskrank-

heiten zu verhindern. Dies ist insbesondere angesichts möglicher künftiger Epidemien von besonderer Relevanz, vor allem in Zeiten stark zunehmender Verstädterung sowie extrem hoher Mobilität. Im Hinblick auf Impfstoffe bedarf es synergistischer Anstrengungen auf zwei Ebenen gleichzeitig, um die Menschen optimal zu schützen: Zum einen muss die Impfbereitschaft in der Bevölkerung erhöht werden; zum anderen müssen die richtigen Rahmenbedingungen gesetzt werden, damit Impfstoffhersteller weiterhin in Forschung und Entwicklung innovativer Impfstoffe investieren. Die Umsetzung der genannten Maßnahmen würde die Nachhaltigkeit bewirken, die erforderlich ist, um die Hersteller- und Produktvielfalt in Deutschland zu erhalten. Dadurch könnten Impfstoffe – darunter auch solche, die heute noch im Entwicklungsstadium sind – auch künftig ihren Beitrag zum Nutzen für den einzelnen Menschen, für die Gesellschaft und den Standort Deutschland leisten.

Abkürzungsverzeichnis

AIDS	Acquired Immune Deficiency Syndrome
ART	Antiretroviral Treatment
BCG	The Boston Consulting Group
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BIP	Bruttoinlandsprodukt
CMV	Cytomegalievirus
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CTA	Chemisch-technische(r) Assistent(in)
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DTP	Impfstoff gegen Diphtherie, Tetanus, Pertussis
EFI	Expertenkommission Forschung und Innovation
EFPIA	European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations
EMA	European Medicines Agency
ETEC	Enterotoxische Escherichia coli
EU	Europäische Union
EVD	Ebola-Virus-Krankheit
EVM	European Vaccine Manufacturers
F & E	Forschung und Entwicklung
FSME	Frühsommer-Meningoenzephalitis
Gavi	The Vaccine Alliance
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GKV-WSG	GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz
HBV	Hepatitis-B-Virus
Hib	Haemophilus influenzae Typ B
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HPV	Humanes Papillomvirus
HTA	Health Technology Assessment
IAVI	International AIDS Vaccine Initiative
KMU	Kleine und mittlere Unternehmen
MMR	Impfstoff gegen Masern, Mumps, Röteln
MMRV	Impfstoff gegen Masern, Mumps, Röteln und Varizellen (Windpocken)
mRNA	Messenger-Ribonukleinsäure
MTA	Medizinisch-technische(r) Assistent(in)
MVA	Modified Vaccinia Virus Ankara
PCV	Pneumococcal Conjugate Vaccine
PDP	Product Development Partnership
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
RKI	Robert Koch-Institut
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SBA	US Small Business Administration
STIKO	Ständige Impfkommission
VCI	Verband der Chemischen Industrie
vfa	Verband der forschenden Pharma-Unternehmen
vfa bio	Interessengruppe Biotechnologie im Verband der forschenden Pharma-Unternehmen (vfa)
VSV	Vesicular Stomatitis Virus
WHO	World Health Organization
ZNS	Zentralnervensystem

Quellen

Verwendete Bilder

Für die Erlaubnis zum Abdruck der auf der Titelseite verwendeten Bilder bedanken sich die Verfasser der Studie bei den Rechteinhabern:

Titelbild:

Impfpass: Fotolia; DNA: Fotolia

Verwendete Datenbanken

Analysen und Statistiken des vfa

Bureau van Dijk

EMA (European Medicines Agency)

Evaluate Ltd, EvaluatePharma

IMS Health GmbH & Co. OHG

Pharmaprojects – Pharmaceutical Research & Development Pipeline Intelligence [Internet].
London (England): Informa UK Ltd; www.citeline.com

vfa bio gehören derzeit 32 Unternehmen an:

AbbVie
Actelion Pharmaceuticals
Amgen
apceth
AstraZeneca
Baxalta
Bayer
Biogen
BioNTech
Bristol-Myers Squibb
Boehringer Ingelheim
CureVac
Cytolon
Cytonet
Genzyme (ein Unternehmen der Sanofi-Gruppe)
GlaxoSmithKline
Janssen
Lilly Pharma
Medigene
Merck Serono
Mologen
MSD Sharp & Dohme
Novartis Pharma
Novo Nordisk Pharma
Paion
Pfizer
Rentschler Biotechnologie
Roche
Sanofi
Swedish Orphan Biovitrum
Takeda
UCB

Unser besonderer Dank gilt:

Den Vertretern von vfa bio Frau Dr. Sabine Sydow und Herrn Dr. Siegfried Throm sowie Herrn Dr. Rolf Hömke für die konstruktive Zusammenarbeit

Den Mitgliedsfirmen von vfa bio für die Bereitschaft zur intensiven Kooperation

Dem Projektteam Frau Ellen Felder und Herrn Gerd Meyer für die grafische und redaktionelle Aufbereitung des Manuskripts

Die Autoren



Dr. Jürgen Lücke
*Senior Partner and Managing Director
der Boston Consulting Group
Leiter der Praxisgruppe Health Care
in Deutschland und Österreich*



Dr. Mathias Bädeker
*Knowledge Expert Health Care
Boston Consulting Group*



Dr. Markus Hildinger
Knowledge Expert Health Care

Kontakt

Für weitere Informationen zu diesem Bericht kontaktieren Sie bitte:

luecke.juergen@bcg.com

baedeker.mathias@bcg.com

[illegible]

BCG

THE BOSTON CONSULTING GROUP

vfa. Die forschenden
bio. Pharma-Unternehmen

