

Über die Wirksamkeit von Impfstoffen

Zwischen Evidenz, Diskurs und Metapher

Eine wissenschaftliche Abhandlung
von
Wolfram G. Metzger

Korrespondierender Autor:

W. G. Metzger

Eberhard-Karls-Universität Tübingen

Universitätsklinikum, Innere Medizin IV - Diabetologie, Endokrinologie, Nephrologie

Otfried-Müller-Str. 10, 72076 Tübingen, Deutschland

E-mail: wolfram.metzger@uni-tuebingen.de



This work is licensed under the Creative Commons Attribution CC BY-NC-ND 4.0 Int.
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/legalcode.en>

<https://doi.org/10.5281/zenodo.20274640>

Inhaltsverzeichnis

1	Notwendige Vorbemerkung	3
2	Einleitung.....	9
2.1	LINGUISTISCHES	9
2.2	DISKURSIVES – DISKURS UND GEGENDISKURS.....	11
2.3	HISTORISCHES	14
3	Der Wirknachweis bei Impfstoffen	19
3.1	FORMEL, SIGNIFIKANZ, <i>BIAS</i> UND <i>CETERIS PARIBUS</i>	19
3.2	METHODEN DES WIRKNACHWEISES.....	23
3.2.1	EPIDEMIOLOGISCHE BEOBACHTUNGEN	24
3.2.2	BEOBACHTUNGSSTUDIEN (<i>OBSERVATIONAL STUDIES</i>).....	28
3.2.3	INTERVENTIONSSTUDIEN	33
3.2.3.1	Interventionsstudien mit experimentellen Infektionen	34
3.2.3.2	Interventionsstudien als randomisierte kontrollierte Feldstudien (RCTs)	43
3.2.4	SURROGATE UND KORRELATE DER PROTEKTION	50
4	Exemplarische Publikationen	59
5	Diskussion.....	62
5.1	DIE EXEMPLARISCHEN PUBLIKATIONEN:	62
5.2	DIE WIRKNACHWEISE:	66
5.3	HISTORISCHES:	79
5.4	DISKURSIVES:	98
5.5	LINGUISTISCHES:.....	109
6	Nachbemerkung – Über Evidenz und Dissens.....	120
7	Literatur	123

1 Notwendige Vorbemerkung

Warum eine Vorbemerkung? Warum notwendig?

Weil die Corona-Pandemie gezeigt hat, dass „Impfen“ nicht nur eine medizinische Intervention ist. Der gesellschaftliche Diskurs ums Impfen ist ein Politikum mit vielen Dimensionen.

Die folgende Abhandlung versucht, einige dieser Ebenen zusammenzuführen.

„Ich verstand die Stille des Äthers,
der Menschen Worte
verstand ich nie“¹

Die Frage ist, wie weit das, was wir sagen, mit dem übereinstimmt, was wir wissen.

Die vorliegende Abhandlung ist aus der Reflexion meiner wissenschaftlichen Publikationen zu Impfstoffen hervorgegangen. Seit der Veröffentlichung der Arbeiten sind einige Jahre vergangen.

Nun habe ich die Publikationen mit dem nötigen Abstand kritisch überprüft und festgestellt, dass positive Ergebnisse zur Wirksamkeit von Impfstoffen systematisch überbewertet wurden.

Schnell kam mir der Verdacht, dass die Gründe für diese verzerrte Interpretation nicht im naturwissenschaftlichen Bereich zu suchen sind. Ich habe deshalb die evidenzbasierte Wirksamkeit von Impfungen und wie darüber gesprochen wird (Impfdiskurs), zum Thema dieser Abhandlung gemacht.

Dann kam die Corona-Pandemie! Die Welt stand still im Angesicht von Sars-CoV-2, die Impfung versprach die Rettung. Nie hätte ich mir träumen lassen, dass das Thema dieser Arbeit – der Impfdiskurs und seine wissenschaftlichen Grundlagen – einmal zu einem Politikum von globaler Bedeutung werden würde.

Ich habe lange überlegt, ob ich die Arbeit mit einem Kapitel zur Impfung gegen Sars-CoV-2 ergänzen soll. Ich habe mich dagegen entschieden, weil genau dies die Botschaft ist: Die Arbeit ist hochaktuell, gerade weil sie die Zeit vor der Sars-CoV-2-Impfung behandelt.

Salopp könnte man sagen, „Corona“ kommt in dieser Arbeit kein einziges Mal vor², aber „Corona“ ist überall drin. Die Gründe für die Kontroverse um die Corona-Impfung reichen tiefer, als allgemein angenommen wird.

¹ Friedrich Hölderlin (1770–1843)

² Eine Ausnahme ist die kurze Bemerkung zu experimentellen Sars-CoV-2-Infektionen am Menschen (S.40).

Der Impfdiskurs ist 200 Jahre alt und hat mit der COVID-19-Pandemie eine globale gesellschaftliche Bedeutung erlangt, die über den medizinischen und gesundheitspolitischen Kontext hinausreicht. Er hat unterschiedliche Facetten: medizinisch, epidemiologisch, historisch, sozialwissenschaftlich, tiefenpsychologisch, sprachlich.

Die vorliegende Arbeit versucht deshalb einen Ansatz, der verschiedene Perspektiven verbindet. Sie führt historische, evidenzbasierte, diskursive, soziologische und linguistische Perspektiven zusammen und fragt danach, wie sich die Bewertung von Impfungen im Zusammenspiel dieser Ebenen formt. Der Leser ist damit eingeladen, ein Thema, das in der Regel in getrennten Teilaspekten behandelt wird, in seiner Gesamtheit zu betrachten.

Vorab sei angemerkt, dass sich der Begriff „Diskurs“ während des Schreibens zu einem zentralen Begriff der Untersuchung entwickelt hat. Hier wird er als „verfestigte gesellschaftliche Redeweise“ (Kuhn) verstanden.³ In solchen Diskursen werden immer wieder die gleichen Narrative erzählt, die als elementare diskursive Versatzstücke fungieren.

Dabei sind Diskurse nicht nur Ausdruck gesellschaftlicher Praxis, sondern sie üben auch Macht aus und „bestimmen“ das Handeln der Menschen.

Dies lässt sich sehr einfach an sogenannten Kriegsdiskursen zeigen. Dort kommt der Gegner nie gut weg, was dem Interesse des Kriegstreibers und nicht der Realität des Gegners entspricht. So ist es leicht nachvollziehbar, dass Diskurse in der Lage sind, die Welt zu verändern und sich von der nachweisbaren Realität entfernen, weil sie der Ausdruck eines bestimmten Interesses sind.⁴

Für die Philosophen unter den Lesern: Ich halte die sogenannte „Diskursanalyse“ für eine nützliche Methode, lehne aber einige philosophische Implikationen ab. So wird „der Diskurs“ bei Diskurstheoretikern gerne als Akteur oder handelndes Subjekt dargestellt (Foucault), als würden Diskurse „die Sprecher sprechen“ (Kreisky) und die Teilnehmer zu willenlosen Sprachrohren machen. Dies würde die Möglichkeit der freien Entscheidung negieren und Personen zu willenlosen Marionetten machen, was sie nicht sind.

Zum Impfdiskurs: In der Regel wird die Geschichte der Impfungen als Erfolgsgeschichte erzählt. Meist beginnt sie mit dem englischen Landarzt Jenner, führt über die Ausrottung der Pocken zu den sogenannten impfpräventablen Infektionen und endet mit einem verheißungsvollen Ausblick auf die Impfstoffe der Zukunft. Der auf diesem Narrativ aufbauende Impfdiskurs beruft sich stets und nachdrücklich auf seine wissenschaftliche Fundierung.

³ Der Begriff „Diskurs“ wird häufig auch für „Diskussion“ bzw. „Debatte“ verwendet (was hier nicht gemeint ist).

⁴ Auch Impfdiskurse weisen Merkmale von Kriegsdiskursen auf. Besonders deutlich trat dies während der Corona-Pandemie hervor. Mit der Wahrnehmung von Sars-CoV-2 als existenzieller Bedrohung vollzog sich eine diskursive Verschiebung: Das Virus erschien nicht nur als Verursacher einer Infektion, sondern als Feind der öffentlichen Gesundheit (in älterer Terminologie des „Volkskörpers“). In einer solchen Konstellation verändert sich auch die Form gesellschaftlicher Kommunikation. An die Stelle offener Debatte tritt dann ein Modus der Mobilisierung, moralischen Grenzziehung und Feindmarkierung – also die Struktur eines Kriegsdiskurses.

Wie tragfähig diese Fundierung im Einzelnen ist, wird allerdings selten näher betrachtet.

Gerade hier setzt die vorliegende Analyse an. Denn die gesellschaftliche Wirkung des Impfdiskurses beruht nicht zuletzt auf der Annahme, dass die hohe Wirksamkeit von Impfstoffen wissenschaftlich eindeutig belegt sei. Die Frage, auf welche Weise dieser Nachweis geführt wird, ist deshalb nicht nur medizinisch, sondern auch diskursiv von Bedeutung.

Inzwischen hat sich der Impfdiskurs jedoch in eine Richtung entwickelt, die beinahe den Eindruck erweckt, eine kritische Untersuchung der Wirksamkeitsnachweise sei gar nicht mehr erforderlich:

Wenn noch vor wenigen Jahren allenfalls zurückhaltend bestätigt wurde, dass für viele Impfstoffe hochwertige kontrollierte Wirksamkeitsstudien nur eingeschränkt oder gar nicht vorliegen⁵, so wird dies in letzter Zeit zunehmend offen eingeräumt.⁶

Stattdessen werden andere methodische Ansätze herangezogen⁷ oder neue Verfahren entwickelt,⁸ die die Aussagekraft fehlender oder unvollständiger hochwertiger Studien ergänzen oder ersetzen sollen. Vereinfacht gesagt: Man versucht, auch dort Aussagen über die Wirksamkeit von Impfstoffen zu gewinnen, wo klassische direkte Vergleichsstudien fehlen.

⁵ Im Zusammenhang mit der Einführung der Masernimpfung als Pflichtimpfung im Jahr 2020 wurde dieser Sachverhalt vom Autor dieser Schrift in einem Leserbrief an das Deutsche Ärzteblatt thematisiert:

„Wenn demnächst die Masernimpfung zur Voraussetzung für die Aufnahme eines Kindes in eine Gemeinschaftseinrichtung nach §33 IfSG (Kindergarten) gemacht wird, gebe ich zu bedenken, dass es keine RCTs (randomisierte klinische Studien) mit „Endpunkt Krankheit“ zur Wirksamkeit der Masernimpfung gibt.“

Die Veröffentlichung des Leserbriefes wurde abgelehnt. Es wurde nicht bestritten, dass es keine RCTs zur Wirksamkeit der Masernimpfung gibt. Die Ablehnung wurde unter anderem damit begründet, dass eine Veröffentlichung des Leserbriefes von Impfgegnern genutzt werden könnte, um gegen die gesetzgebenden Maßnahmen vorzugehen.

⁶ Es werden verschiedene Gründe angeführt, warum für manche Impfstoffe keine RCTs (randomisierte kontrollierte Studien, also Studien, in denen Geimpfte und Nichtgeimpfte unter möglichst vergleichbaren Bedingungen systematisch miteinander verglichen werden) vorliegen: Teilweise wird argumentiert, es sei unethisch, Probanden einen als wirksam angesehenen Schutz vorzuenthalten; teilweise seien die betreffenden Erkrankungen zu selten oder die erforderlichen Studien zu groß, zu teuer oder zu langwierig.

Diese Begründungen sind je nach Impfstoff unterschiedlich plausibel und müssten im Einzelfall gesondert geprüft werden. Als pauschale Erklärung für das Fehlen hochwertiger Wirksamkeitsstudien erscheinen sie jedoch nicht ausreichend.

⁷ Dazu zählen etwa retrospektive Kohortenstudien (also nachträgliche Vergleiche zwischen geimpften und ungeimpften Gruppen anhand bereits vorhandener Daten), statistische Modellierungen oder Surrogatmarker-Analysen. Untersucht werden Register- und Krankenkassendaten, Pharmakovigilanz- und Spontanmeldesysteme sowie Immunobridging-Verfahren über Antikörper- oder T-Zell-Antworten. Hinzu kommen statistische Verfahren wie Propensity-Score-Matching oder Modellierungen mit sogenannten Real-World-Data.

⁸ Seit einigen Jahren gibt es sogenannte „emulierte RCTs“ („target trial emulation“): statistische Verfahren auf Grundlage von Beobachtungsdaten, bei denen versucht wird, eine ideale randomisierte Studie mit Beobachtungsdaten nachträglich nachzubilden. Vereinfacht gesagt wird dabei rekonstruiert, wie die Ergebnisse einer randomisierten Studie ausgesehen haben könnten, wenn eine solche durchgeführt worden wäre. Der Ansatz zeigt, wie groß das methodische Bedürfnis nach randomisierten Vergleichsstudien weiterhin ist – selbst dort, wo man versucht, ohne sie auszukommen. Zugleich wirft er die erkenntnistheoretische Frage auf, ob sich jene Vergleichbarkeit, die durch Randomisierung ursprünglich erst hergestellt werden sollte, nachträglich statistisch rekonstruieren lässt.

Die zugrunde liegende Studienlage hat sich also kaum verändert. Verändert hat sich vielmehr der Umgang mit ihr: Während das Fehlen hochwertiger Wirksamkeitsstudien früher eher zurückhaltend thematisiert wurde, wird heute deutlich offener eingeräumt, dass solche Evidenzlücken bestehen – ohne dass daraus zwangsläufig eine Neubewertung der betreffenden Impfstoffe folgt.

Gerade deshalb erscheint es notwendig, dort genauer nachzufragen, wo der Eindruck gesicherter Wirksamkeit entsteht, obwohl entsprechende Nachweise fehlen und der Einfluss von Kofaktoren des Infektionsgeschehens – etwa Ernährung, Wohnverhältnisse, Hygiene, Vorerkrankungen oder allgemeine epidemiologische Dynamiken – zunehmend in den Hintergrund tritt.

Auffällig ist, dass diese Faktoren im öffentlichen und wissenschaftlichen Diskurs häufig verschwinden, sobald für eine Infektionskrankheit ein Impfstoff verfügbar ist und sie als „impfpräventabel“ gilt. Während bei nicht impfpräventablen Infektionen soziale, hygienische oder epidemiologische Bedingungen selbstverständlich mitdiskutiert werden, tritt bei „impfpräventablen“ Erkrankungen die Impfung selbst als nahezu alleiniger Erklärungsfaktor in den Vordergrund.

Im Folgenden wird die Entstehung der Impfmeterapher „Ich bin geimpft = ich bin geschützt“ als zentraler Bestandteil des herrschenden Impfdiskurses untersucht, das Abweichen des Impfdiskurses von evidenzbasiertem Wissen wird analysiert und schließlich wird die Wirkung des Impfdiskurses auf die wissenschaftliche Debatte reflektiert. Dabei werden sowohl sprachliche, diskursive als auch historische Aspekte angesprochen.

Anhand von Beispielen und Übersichten wird dargestellt, welche Methoden und Ergebnisse als Belege für die Wirksamkeit von Impfungen herangezogen werden und wie es zu einer „gerichteten Wahrnehmung“ (Ludwik Fleck) dieser Ergebnisse kommt. Gerade in diesen Beispielen zeigt sich, was sich auf übergeordneter Ebene als strukturelles Muster der Bewertung erkennen lässt.

Einige exemplarische eigene Publikationen, an denen ich als Erst- oder Koautor beteiligt war, vervollständigen das Bild. Auch hier zeigt sich im Kleinen, was sich im Großen als im System angelegte Tendenz herausstellen wird.

Worum es in dieser Arbeit nicht geht:

- Im Folgenden wird ausschließlich die Wirksamkeit von Impfstoffen behandelt; Nebenwirkungen von Impfstoffen sind nicht Gegenstand dieser Arbeit.
- Der Einfluss der Gewinnmaximierung in der Produktion auf die Ergebnisse der Forschung sowie die Organisation wissenschaftlicher Forschung als Wettbewerb der Forschenden sind ebenfalls nicht Gegenstand dieser Arbeit. Auch die Rolle der Presse, die beispielsweise ein Experiment an Mäusen (Tierversuch) um der Schlagzeile willen gerne mit „Impfstoff gegen Krankheit X gefunden“ betitelt, wird nicht beleuchtet.
- Wenn im Folgenden die Wirksamkeit von Impfstoffen beziffert wird, ist stets die „relative Wirksamkeit“ gemeint. Die „absolute Wirksamkeit“, bei der auch die epidemiologische Häufigkeit einer Infektionskrankheit (Inzidenz) berücksichtigt wird und als absolute Risikoreduktion berechnet wird, wird hier nicht berücksichtigt. Der Unterschied zwischen relativer und absoluter Wirksamkeit wird auf Seite 13 erläutert.
- Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass diese Abhandlung weder eine Bilanz der evidenzbasierten Befunde zur Wirksamkeit von Impfungen noch eine umfassende Analyse des Impfdiskurses ist. Sie soll als Diskussionsgrundlage dienen und Anregungen für Fragestellungen zukünftiger Forschungsvorhaben liefern.

Viele Missverständnisse in der Impfdebatte könnten vermieden werden, wenn sich alle Beteiligten mehr Zeit für die Darstellung und Vermittlung von Forschungsergebnissen nehmen würden. Verständliche Sätze zu bilden und Fachjargon möglichst zu vermeiden, war mir daher ein besonderes Anliegen.

Zu hoffen bleibt, dass die Corona-Kontroverse einen neuen Denkstil in der Vakzinologie hervorbringt. Die Begriffe „Denkstil“ und „Denkkollektiv“ wurden von dem Arzt und Erkenntnistheoretiker Ludwik Fleck¹⁰ in seinem Hauptwerk „Entstehung und Entwicklung einer wissenschaftlichen Tatsache“ geprägt. Fleck zufolge muss die Erkenntnistheorie die historischen und sozialen Faktoren bei der Entstehung von Wissen berücksichtigen. Er schreibt:

„Man kann nie sagen, derselbe Gedanke sei für A wahr und für B falsch. Gehören A und B demselben Denkkollektiv an, dann ist der Gedanke für beide entweder wahr oder falsch. Gehören sie aber verschiedenen Denkkollektiven an, so ist es eben nicht derselbe Gedanke, da er für einen von ihnen unklar sein muß oder von ihm anders verstanden wird.“

Das Denkkollektiv zeichnet sich durch einen Denkstil aus, den Fleck als „gerichtetes Wahrnehmen, mit entsprechendem gedanklichen und sachlichen Verarbeiten des Wahrgenommenen“ beschreibt.

Die Corona-Pandemie hat gesellschaftliche Veränderungen ausgelöst, die als Voraussetzung für die Entstehung eines neuen vakzinologischen Denkkollektivs und Denkstils jenseits der eingefahrenen Pro- und Contra-Positionen vor der Pandemie wirken könnten. Dies ist umso dringlicher, da seit der Pandemie ein erkennbarer Vertrauensverlust in wissenschaftliche Erkenntnisse zu beobachten ist.

Um dem entgegenzuwirken, ist es wichtig, dass Wissenschaftler genauer hinschauen. Sie sollten überprüfen, ob das, was sie sagen, auch dem entspricht, was sie wissen.

Neues entsteht selten plötzlich. Meist entsteht es durch fragendes Voranschreiten.

⁹ „Preguntando caminamos“ ist ein Motto der aufständischen indigenen Zapatistas im Süden Mexikos.

¹⁰ Ludwik Fleck (1896-1961) war ein polnischer Mediziner und Erkenntnistheoretiker.

Als Häftling der Konzentrationslager Auschwitz und Buchenwald wurde Fleck gezwungen, für das Hygieneinstitut der Waffen-SS an einem Impfstoff gegen Fleckfieber (engl. Typhus) zu forschen. Fleck und seine Mithäftlinge sabotierten das Projekt unentdeckt bis zum Kriegsende und belieferten SS und Soldaten an der Front mit unwirksamen Impfstoffen, während Mithäftlinge mit wirksamen Impfstoffen versorgt wurden. Als deutsche Soldaten an der Front erkrankten und ihre Kommandeure Fragen stellten, übergaben die Häftlinge Proben des echten Impfstoffs, die zur Untersuchung nach Berlin geschickt wurden. Es war nicht ungewöhnlich, dass Soldaten erkrankten, obwohl sie einen Impfstoff erhalten hatten - keine Version war hundertprozentig wirksam. Niemand bemerkte die Täuschung.

(Aus A. Allen: *How a Jewish Doctor Duped the Nazis*. In: *Politico*. 23. Juli 2014).

2 Einleitung

2.1 LINGUISTISCHES

Wer heute von „Impfen“ spricht, verwendet ein Wort, das ursprünglich aus dem Gartenbau stammt.

Das neuhochdeutsche Verb „impfen“ geht etymologisch auf das althochdeutsche „Impitôn“ zurück. Es bezeichnete das Einbringen eines Pfropfreises zur Vermehrung von Pflanzen und ist wahrscheinlich ein Lehnwort aus dem Mittellateinischen (imputare/pfropfen, impotus/Pfropfreis), das vermutlich auf das griechische ἐμφτεύω (hineinpflanzen) zurückgeht.⁽¹⁾ Wenn schwäbische Winzer Reben veredeln, sprechen sie auch heute noch vom „Impten“.⁽²⁾

In der Umgangssprache hat sich eine andere Bedeutung durchgesetzt. Im 18. Jahrhundert wurde das Bild des gärtnerischen Impfens und Veredelns als Metapher auf die Pockenimpfung übertragen. Heute wird „Impfung“ definiert als

„künstliche Erzeugung einer spezifischen Immunität gegenüber Infektionskrankheiten, die bei rechtzeitiger Anwendung den Ausbruch der Krankheit verhindert oder zu einem stark abgeschwächten Verlauf führt“⁽³⁾

Zweck der Impfung ist nicht mehr die Veredelung, sondern der Schutz vor einer Erkrankung. Da die metaphorische Übertragung aus dem Gartenbau nicht mehr erkannt wird, spricht man von einer „verblassten“ oder „toten“ Metapher.

Wenn von „Schutzimpfung“ die Rede ist, werden Zweck und Mittel im selben Wort zusammengeführt. Grammatikalisch handelt es sich um ein Kompositum, bei dem das zweite Wort durch das erste näher bestimmt wird; so ist das Putzmittel ein Mittel zum Putzen, während das Heilmittel ein Mittel zum Heilen ist. Da es keine Impfung gibt, die nicht die Erzeugung einer Schutzwirkung bezweckt, ist die Konstruktion des Kompositums „Schutzimpfung“ eigentlich überflüssig.

Interessant ist die weitere semantische Untersuchung des Begriffs „Impfung“. Die Aussage „Ich bin geimpft“ wird von der überwiegenden Mehrheit der Sprecher im Sinne von „Ich bin geschützt“ verwendet. So sagte der Boxer Klitschko, als er erfuhr, dass sein nächster Gegner Träger des Hepatitis-B-Antigens war:

„Ich bin geimpft. Da ich als Unesco-Botschafter viele Reisen mache, bin ich ohnehin häufiger im Tropeninstitut“.¹¹

¹¹ Focus online: „Klitschko, US-Ringärzte plädieren für Kampfabsage“ (18.6.2009).

Zweifellos meinte er damit, gegen Hepatitis geschützt zu sein.¹² Er bediente sich einer weiteren Bedeutungsübertragung, die als Metonymie (Namensvertauschung) bekannt ist: Konkretes steht für Abstraktes, oder auch: Ursache (Impfung) für Wirkung (Schutz). In diesem Fall wäre das Kompositum „Schutzimpfung“ ein Pleonasmus, also ein Kompositum, in dem zweimal dieselbe Bedeutung vorkommt.

Und wenn man den munteren Reigen der Begriffe schon einmal eröffnet hat, könnte man auch von einer Metalepsis sprechen, d.h. von einer Metonymie, die ein Wort ersetzt, das bereits in einer übertragenen Bedeutung verwendet wurde. Verhält es sich doch mit der Impfung ähnlich wie mit den ‚Ähren‘ bei Vergil, die in der ersten Übertragung ‚Ernte‘ und in der zweiten ‚Jahre‘ bedeuteten.(5)

Und wird „die Impfung“ im Singular für das Gros aller Impfungen benutzt, liegt das *pars pro toto* einer Synekdoche vor. Ebenso bei der ‚Vakzination‘. Sie stammt von der Kuh, die zum Namensgeber aller Impfstoffe (Vakzinen) wurde.

Und choreographiert man den Akt der Impfung, also lässt vor dem inneren Auge vorbeiziehen, wie der weißbekittelte Arzt die schützende Spritze aufzieht und die Nadel am Arm des Kindes ansetzt, dann wird „die Impfung“ zur Allegorie.

Allegorien und Synekdochen gelten wie Metaphern, Metonyme und Metalepsien in der linguistischen Taxonomie als Unterformen der „Tropen“, rhetorischer Figuren des bildhaften Sprechens.

Tropen beruhen wie der Witz auf semantischen Anomalien. Vereinfacht gesagt, wird in Tropen ein „eigentlicher“, also eigentlich gemeinter Ausdruck durch einen „uneigentlichen“ ersetzt. Im Kontext versteht man, dass etwas anderes (Uneigentliches) gesagt wurde, als eigentlich gemeint war. Die Frage, was eigentlich gemeint war, ist in den meisten Fällen leicht zu beantworten. So versteht heute jeder, dass man „Schutz“ meint, wenn man „Impfung“ sagt.

„Die Impfung“ als Metapher für Schutz ist demnach das sprachliche Ergebnis historischer Übertragungen: Im 18. Jahrhundert wurde das Bild des gartenbaulichen Impfens auf die Inokulation mit humanen Pocken übertragen, im 19. Jahrhundert wurde die Inokulation mit Kuhpocken über die diskursive Durchsetzung des Impfgedankens mit Schutz gleichgesetzt, und im Laufe des 20. Jahrhunderts auf alle anderen Impfungen übertragen.

Um zu verstehen, wie der Schutz bereits im Sprechakt auf den Geimpften übertragen wird, muss man das Zusammenspiel zweier Bedeutungsebenen des Begriffs „Impfung“ betrachten, einer konkreten und einer abstrakten:

Die konkrete Bedeutung des Impfens ist die Verabreichung eines konkreten Impfstoffes mit einem konkreten Wirkprofil gegen eine Infektion mit einem konkreten Krankheitsprofil. Auf der zweiten Ebene wird von den Besonderheiten konkreter Impfstoffe und Krankheiten

¹² Klitschko wiegte sich vielleicht zu Unrecht in Sicherheit. So zeigte eine Metaanalyse, dass der Effekt der Hepatitis-B-Impfung auf das Risiko gesunder Erwachsener, an Hepatitis B zu erkranken, „unklar“ ist.(4)

abgesehen, also abstrahiert. Auf dieser Ebene liegt die abstrakte „Impfung“, die „Impfidee“ oder der „Impfgedanke“ als Idee der künstlichen Erzeugung von Schutz.

Dieser konkret-abstrakte Doppelcharakter „oszilliert“ im Begriff von der „Impfung“: Tritt die eine Ebene in den Hintergrund, tritt die andere in den Vordergrund, und umgekehrt. Spricht man in abstrakter Weise von „der Impfung“, tritt der konkrete Impfstoff zurück und geht im „Impfgedanken“, der Idee der künstlichen Erzeugung von Schutz, auf. Kehrt man zum konkreten Modus zurück, wird der Gedanke mitgenommen, schlüpft ungehindert, aber auch noch unbewiesen, in den konkreten Impfstoff und der Schutz schon beim Sprechen in die geimpfte Person.

Rein sprachlich bedarf der Impfschutz dann keines Nachweises mehr.

2.2 DISKURSIVES – DISKURS UND GEGENDISKURS

„Bilder sind schnelle Schüsse ins Gehirn“ heißt es in der Marktforschung (6) über die Wirkung von Fotografien. Metaphern sind Bilder der Sprache, und was für fotografierte Bilder gilt, gilt auch für Metaphern.

So wurde die Impfmethapher von Impfgegnern mit eigenen Bildern gekontert:

„Man kann genauso gut versuchen, eine Pockenepidemie durch eine Impfung zu stoppen, wie man ein Gewitter mit einem Regenschirm verhindern kann.“¹³

Seit es Impfstoffe gibt, gibt es auch Impfgegner, und keine andere medizinische Intervention kann mit einer so unversöhnlichen Opposition rechnen. Schon die Variolation, die Inokulation mit humanpathogenen Menschenpocken im 18. Jahrhundert, wurde heftig angegriffen. Aber auch Edward Jenner, der „Vater des Impfgedankens“, musste mit erbitterten Gegnern rechnen, als er die Inokulation mit Kuhpocken als Schutz gegen die Menschenpocken propagierte. Die Vorwürfe gegen die Kuhpockenimpfung waren vielfältig. Unter anderem wurde die Schutzwirkung der Impfung angezweifelt.(7)¹⁴

Beide Seiten nahmen kein Blatt vor den Mund. Der Ton war bissig:

„Zur nächsten Epidemie gehe ich mit zehn Geimpften und zehn Ungeimpften. Für die letztere Gruppe wähle ich drei Parlamentarier, drei impfgegnerische Ärzte, ... und vier erklärte Impfgegner. Ich lege folgendes Versprechen ab: Niemals werde ich sie auslachen oder verspotten, wenn sie von der Krankheit befallen werden. Ich werde mich wie ein Bruder um sie kümmern, und für die vier oder fünf, die sterben werden, werde ich versuchen, ein Begräbnis mit all dem Pomp und den Zeremonien einer Impfgegnerveranstaltung zu organisieren“.(8)

Noch 1874 kam es im Reichstag bei der Abstimmung über das Reichsimpfgesetz zu hitzigen Debatten. Die Schutzwirkung der Pockenimpfung wurde kontrovers beurteilt. Die Impfgegner

¹³ Dr. Robert Druitt (1814-1883)

¹⁴ Auch die Anhänger der Variolation bezweifelten die Wirksamkeit der Vakzination.

argumentierten, dass eine Verbesserung der allgemeinen Lebensbedingungen wie Wohnung, Kleidung und Ernährung zur Verhütung der Pocken wichtiger sei als die Impfung. Fast 40% der Abgeordneten stimmten gegen das Gesetz (183 Ja- zu 119 Nein-Stimmen).(9)

Mit dem allgemeinen Rückgang von Infektionskrankheiten hat die Impfdebatte an gesellschaftlicher Bedeutung verloren. Die Zahl der Impfgegner war in Deutschland gering. Lange Zeit wurden ca. 5% der deutschen Bevölkerung als Impfgegner oder Impfskeptiker eingestuft.(10) Dennoch wurde die Diskussion weiterhin heftig geführt. Im Vordergrund der Debatte standen meist die Nebenwirkungen von Impfungen; Impfgegner behaupten, diese würden systematisch unterschätzt.(11)

Aber auch die Schutzwirkung von Impfungen wurde von Impfgegnern in Frage gestellt. Ähnlich pauschalisierend wie bei der metaphorischen Gleichsetzung von Impfen und Schützen vertraten hartgesottene Impfgegner die Ansicht, Impfungen würden nur schaden und nichts nützen. Ein häufiges Argument war die Behauptung, es sei grundsätzlich nicht erwiesen, dass Impfungen schützen. So schrieb ein Vertreter der Impfgegner:

„Derzeit gibt es leider keinen einzigen Impfstoff mit einem direkten Wirkungsnachweis in Form eines Vergleichs zwischen Geimpften und Ungeimpften.“(12)

Impfgegner sprachen deshalb vom „unglückseligen Glauben an die Wirksamkeit von Impfungen“.(13)

Die Gegenseite reagierte mit spiegelbildlicher Schärfe:

„Eigentlich sind die Impfgegner bereit, so ziemlich jeden Blödsinn zu glauben“.(14)

Das Spannungsfeld zwischen Glauben und Wissen bildet bis heute das Terrain, auf dem die Kontroverse ausgetragen wird. Dabei bewegt sich die Debatte zwischen den Polen der abstrakten Impfmetapher - bzw. deren kategorischer Ablehnung - und der Betrachtung konkreter Einzelimpfstoffe.

In zugespitzten Situationen wird die Auseinandersetzung moralisch aufgeladen. Mitunter wird in der Impfdebatte schweres moralisches Geschütz aufgeföhren. Dem jeweiligen Gegner wird Verwerflichkeit unterstellt, so als ob er Böses im Schilde führe, z.B. Kinder töten wolle. Die eigene Position wird wie selbstverständlich als grundsätzlich gut und segensreich dargestellt, z.B. das Leben von Kindern zu retten.

So bemühten fanatische Impfgegner nichts weniger als „Holocaust“ und „Völkermord“, um Impfungen als „globales Impfverbrechen“ zu denunzieren.¹⁵

Aber auch Vertreter der Gegenseite greifen zu drastischen Formulierungen. Der Unternehmer und Impflobbyist Gates fand deutliche Worte:

“ ... und die Leute, die dahergehen und sich gegen Impfungen engagieren, ... sie,

¹⁵ „Impfen und AIDS: der neue Holocaust. Die deutsche Justiz ist hierfür verantwortlich“. Krafeld, Lanka, Hrsg. Wissenschaft, Medizin und Menschenrechte e. V. Klein-Klein Verlag, 2007

sie töten Kinder, das ist eine sehr traurige Sache, ...“(15)

Auch heute noch wird heftig polemisiert. So schrieb ein Kinderarzt in einem Forum:

„Es ist überhaupt eine völlig irrwitzige Annahme von diesem paranoiden Debilen-Pack, daß auch nur einer von uns impfen würde, wenn es anders wäre als wir wissen und sagen,... Da stecken unsererseits jahrzehntelange Forschungen, Untersuchungen, Belege und Erfahrungen dahinter - und zwar von Hunderttausenden von Ärzten und Tausenden von Wissenschaftlern. Und da gehen so ein paar hundert wissen- und gewissenlose verlogene Vollidioten her und behaupten das Gegenteil, ...“(16)

Nicht weniger aggressiv beschimpfte eine Impfgegnerin ihre Kontrahentin:

„du bist ne total naive, blauäugige, hysterische Mutterglucke, die von der Pharmamafia und den Kinderärzten gehirngewaschen wurde und keinen Blick mehr hat für die Realität.“(17)

Sowohl die historischen als auch die aktuellen Diskurse und Gegendiskurse der Impfdebatte liefern reichlich Material für Diskursanalysen und zeigen zugleich, wie sehr sich die Auseinandersetzung von der Ebene überprüfbarer Aussagen auf die Ebene von Bildern, Zuschreibungen und moralischen Wertungen verschiebt.

Der Unterschied zwischen relativer und absoluter Wirksamkeit

liegt in der Einbeziehung der Inzidenz (Auftrittshäufigkeit) der Infektionskrankheit.

Ein Beispiel:

Wenn in einer (fiktiven) placebokontrollierten, randomisierten Feldstudie eine Infektion mit einer Häufigkeit von 10 pro 1 Million ungeimpfter Versuchspersonen auftreten würde, aber bei der geimpften Gruppe nur 1 Fall pro 1 Million Versuchspersonen auftritt, wäre die relative Wirksamkeit 90 Prozent.

Die absolute Wirksamkeit wäre die Reduzierung des Risikos von 10 pro Million (= 0,000.010) auf 1 pro Million (= 0,000.001) im Betrachtungszeitraum und würde 0,000.009 betragen.

In diesem (fiktiven) Fall ginge eine sehr hohe relative Wirksamkeit mit einer sehr geringen absoluten Wirksamkeit einher.

Grundsätzlich wäre es zu begrüßen, wenn zusammen mit der relativen Wirksamkeit stets auch die absolute Wirksamkeit genannt würde. So würde den Lesern eine weitere wertvolle Information zur Inzidenz der jeweiligen Infektion geliefert.¹⁶

2.3 HISTORISCHES

Kaum ein Vortrag über Impfungen kommt ohne den Hinweis auf die einzigartige Erfolgsgeschichte der Pockenimpfung aus. Wer die moderne Vakzinologie wirklich verstehen will, muss daher in die vergangenen Jahrhunderte der Medizingeschichte zurückgehen und sich mit den Debatten des 19. Jahrhunderts auseinandersetzen.

Die Pocken, auch Blattern genannt, haben sich als „Seuche“ wie Pest und Cholera in das kollektive Gedächtnis der Menschheit eingeschrieben¹⁷ und waren schon früh ein beherrschendes Thema der medizinischen Literatur:

„Über keine Krankheit in der Welt ist wohl jemals mehr gedacht, gesagt und geschrieben worden, als über die Blattern. Erstaunen muss man, wenn man alle die Schriften überzählt, die seit ihrer ersten Beschreibung von den Arabern bis auf unsere jetzigen Zeiten erschienen sind. Ihr Name ist Legion. Aller diese Bemühungen ungeachtet, kennen wir aber doch ihre Natur noch nicht ganz. Wie vielerlei Vorschläge, Entwürfe und Versuche sind nicht gemacht worden, die Wut dieser Krankheit zu mäßigen, oder sie, wo möglich, ganz auszurotten; ersteres ist endlich nach vielen Bemühungen gelungen. Die Blattern sind jetzt nicht mehr jene fürchterliche Krankheit, bei deren bloßen Namen alle diejenigen zittern müssen, die sie noch nicht gehabt haben“.(18)

Bereits im Jahr 1786 schrieb der Helmstedter Arzt Johann Friedrich Cappel, dass die Nichtimmunen nicht mehr vor den Blattern zittern müssten – mehr als ein Jahrzehnt vor Edward Jenners historischer Veröffentlichung über die Kuhpockenimpfung.(18,19)

Fast 200 Jahre später, im April 1978, wurde die Heilung des letzten Pockenpatienten, des somalischen Koches Ali Maow Maalin, verkündet.(20)

Wer sich in die historische Literatur über die Pocken und ihre Ausrottung vertieft, stößt auf verwirrende Widersprüche, da die Wirksamkeit der Pockenimpfungen sehr unterschiedlich

¹⁶ Der Kehrwert der absoluten Wirksamkeit ist die „Number needed to treat“ (NNT). (NNT = Anzahl der zu behandelnden Patienten/der zu impfenden Personen).

Im obigen Fall wäre die NNT = 111.111 Personen.

Eine geringe absolute Wirksamkeit bedeutet eine hohe NNT.

D. h.: Es müssten 111.111 Personen geimpft werden, um eine Person zu schützen.

Es ist zu beachten, dass beim Wechsel von der absoluten Wirksamkeit zur NNT auch der Standpunkt gewechselt wird: Bei der absoluten Wirksamkeit wird der Standpunkt des Patienten eingenommen, wohingegen bei der NNT der Standpunkt des Arztes eingenommen wird.

Ein Vorteil der NNT ist, dass sich die Kosten-Nutzen-Rechnung und die Vergleichbarkeit von Therapien anschaulicher abbildet. Bei Ärzten ist die NNT möglicherweise auch deshalb ein beliebter Parameter, weil sie eine Herausforderung darstellt („Wieviel muss ich behandeln/impfen, um einen zu retten?“).

Zu fragen wäre, inwieweit damit die negativen Konnotationen geringer absoluter Wirksamkeiten in die positiven Konnotationen ärztlicher Herausforderungen umgewandelt werden. Pointiert formuliert: Eine hohe NNT kann entweder als Ausdruck geringer Wirksamkeit oder als Maß für den erforderlichen ärztlichen Einsatz interpretiert werden.

¹⁷ Allgemein hin wird Pest mit „Quarantäne“, Cholera mit „Hygiene“, und Pocken mit der „Vakzine“ assoziiert.

beurteilt wird. Die folgenden Beispiele erheben dabei keinen Anspruch auf Vollständigkeit, sondern sollen die Spannbreite der Bewertungen illustrieren. So werden Daten aus der Wende vom 18. zum 19. Jahrhundert gerne als Beleg für die Wirksamkeit von Pockenimpfungen herangezogen. Man findet eine Fülle von Publikationen, die die Wirksamkeit der Impfstoffe aus einer antiproportionalen Verteilung ableiten, d.h. einer sinkenden Pockenrate bei steigender Impfrate:

„In Kopenhagen findet man während des halben Jahrhunderts von 1751-1800 eine Pockentodesrate von 3128, aber für das nächste halbe Jahrhundert nur 286; und noch besser ist es in Berlin, wo in den 25 Jahren vor Einführung der Pockenimpfung die Todesrate bei 3422 lag. In den vierzig Jahren nach Einführung der Impfung gab es nur 176 Tote (von einer Million)“.(21)

Gleichzeitig findet man jedoch eine Fülle von Texten, die das glatte Gegenteil behaupten und feststellen, dass die Variolation eine negative Wirkung nach sich zog und die Vakzination einen positiven Effekt vermissen ließ. Schon früh wurde bemerkt, dass die Verbreitung der Pocken auch ohne die Impfung zurückgehen konnte.

“Die Pocken erreichten ihre höchste Mortalität nachdem die Inokulation (Variolation, WM) eingeführt wurde. Die jährliche Todeszahl an Pocken, die zwischen 1760 – 1779 registriert wurde, war 2323; in den darauffolgenden zwanzig Jahren, von 1780 – 1799 sank die Zahl der Todesfälle auf 1740; diese Krankheit war also schon im Sinken begriffen, bevor die Kuhpockenimpfung (Vakzination, WM) entdeckt wurde. Zusammen mit der Verminderung von Fieber weist dies darauf hin, dass eine generelle Verbesserung der Gesundheitssituation stattgefunden hatte“.(22)

William Farr¹⁸ schrieb – ähnlich wie der Arzt Johann Friedrich Cappel –, dass die Krankheit bereits „im Sinken begriffen“ gewesen sei, bevor die Vakzination entdeckt wurde.

Wenn aus dem direkten Vergleich von Pocken- und Impfraten Schlüsse gezogen werden, werden viele Faktoren, die bei der Übertragung von Krankheitserregern eine Rolle spielen, ignoriert. Erregervirulenz und Wirtsfaktoren, Bevölkerungsdichte, Ernährung, Exposition und andere Bedingungen, die für die Ausbreitung und den Rückgang einer Infektionskrankheit relevant sind, werden nicht berücksichtigt. Solche Zusammenhänge lassen sich daher nur eingeschränkt kausal interpretieren.

Dass man sich im 19. Jahrhundert dieser Gefahr einer Fehleinschätzung der Impfung bewusst war, zeigen zahlreiche Texte, in denen der monokausale Zusammenhang zwischen Pocken- und Impfrate in Frage gestellt oder sogar verspottet wurde.

Wissenschaftlich aussagekräftiger als der Vergleich von Pocken- und Impfraten sind Berichte, die den Verlauf einzelner Pockenepidemien und den Impfstatus der Bevölkerung detaillierter beschreiben. Aber auch hier gibt es unterschiedliche und widersprüchliche Schluss-

¹⁸ William Farr war Registrar seiner Majestät und Freund John Snows sowie Mitbegründer der Epidemiologie in England.(23)

folgerungen. So vermitteln einige Studien den Eindruck, dass die Pockenimpfung keinen Schutz bot. Dem stehen Beschreibungen gegenüber, die von einer hohen Schutzwirkung der Impfstoffe berichten; einige Berichte erwecken sogar den Eindruck, die Pockenimpfung habe zu einem hundertprozentigen Schutz geführt.

Sehr gut dokumentiert sind z.B. die letzten großen Pockenepidemien in einigen Städten Englands und der USA. So wurden in Boston zwischen 1901 und 1903 insgesamt 1596 Pockenfälle registriert, von denen fast die Hälfte der Erkrankten geimpft war.(24) Bei der Pockenepidemie in Liverpool (1902-3) wurden 1163 Pockenfälle registriert, von denen sogar 80 Prozent geimpft waren.(25) Beides lässt zunächst auf eine geringe oder gar keine Wirksamkeit der Impfstoffe schließen. Ohne Kenntnis der jeweiligen Impfquote in der Gesamtbevölkerung lassen solche Zahlen keine unmittelbare Aussage über die Wirksamkeit zu; dennoch wird der Impfung eine nahezu vollständige Wirksamkeit zugeschrieben.

Auch in Glasgow (1900-1902) konnte die fast vollständige Durchimpfung der Bevölkerung die Epidemie nicht verhindern. Während der Epidemie wurden etwa 400.000 Menschen nachgeimpft. Bei ihnen trat kein einziger Pockenfall mehr auf, was offiziell als vollständiger Impfschutz gewertet wurde.(26)

Es scheint, je tiefer man in die Pockenliteratur eindringt, desto mehr Fragen tauchen auf.

„Alles oder Nichts“-Vakzine vs „Undichter Impfstoff“ (*Leaky Vaccine*)

Als „undichter Impfstoff“ („*leaky vaccine*“) wird ein Impfstoff bezeichnet, der – abhängig von der Infektionsdosis – die Infektionsraten für alle Probanden gleichermaßen verändert. Im Gegensatz dazu schützt ein „Alles-oder-nichts“-Impfstoff – unabhängig von der Infektionsdosis – einige Probanden vollständig, während er bei anderen keine Wirkung zeigt.

Kurz gesagt infiziert sich bei einer Immunisierung mit einem „undichten Impfstoff“ jedes Individuum, wenn die Exposition hoch genug ist (36).

Im Gegensatz zu einem „Alles-oder-nichts“-Impfstoff ist die Exposition ein entscheidender Faktor für das Verständnis der Wirksamkeit eines „undichten Impfstoffs“.

Aus immunologischer und epidemiologischer Sicht ist das Konzept des „undichten Impfstoffs“ weitaus plausibler.

Die behauptete Wirksamkeit eines Impfstoffs muss also grundsätzlich mit einem Fragezeichen versehen werden, wenn Expositionsdaten nicht berücksichtigt werden.

Im vorherrschenden Impfdiskurs wird die Pockenimpfung als "Alles-oder-Nichts"-Impfstoff mit nahezu vollständiger Wirksamkeit gefeiert. Diese Vorstellung eines perfekten Impfstoffes führt unwillkürlich zu einem "One Size Fits All"-Ansatz. Die moderne Epidemiologie legt jedoch nahe, dass ein solcher Ansatz für die Bekämpfung von Krankheitserregern nicht geeignet ist. In diesem Zusammenhang wäre es wichtig zu erkennen, dass auch die legendäre Ausrottung der Pocken alles andere als das Ergebnis eines "One Size Fits All"-Ansatzes war.

Vor diesem Hintergrund erscheint es sinnvoll, die historischen Wirksamkeitsdaten der Pockenimpfung erneut kritisch zu sichten, da eine solche Revision zu einer realistischeren Einschätzung der Pockeneradikationskampagne führen und eine fruchtbare Debatte auch für andere Eradikationskampagnen anstoßen könnte.

Da Jenners Pockenimpfung im kollektiven Gedächtnis zu einem Symbol für den Erfolg der modernen Medizin geworden ist, könnten die obigen Ausführungen zu einer unbequemen Wahrheit führen und auf heftige Ablehnung stoßen. Um die obengenannte Hypothese zu verifizieren oder zu widerlegen, erscheint eine kritische Revision der Dokumente des Pockenarchivs der WHO unter dieser Fragestellung sinnvoll.^{19, 20}

¹⁹ Das Pockenarchiv der WHO wurde 1980 am WHO-Hauptsitz in Genf eingerichtet.

²⁰ Hier wird auf zwei Studien verwiesen, die der Autor zur Pockengeschichte verfasst hat:

- 1) Metzger WG
Pocken im 19. Jahrhundert – Lehren aus einem historischen Manuskript: Dr. Frederick W. Barrys Bericht an die örtliche Regierungsbehörde über eine epidemische Ausbreitung der Pocken im Stadtbezirk Sheffield in den Jahren 1887–88.
Hochschulpublikationen Medizinische Fakultät Eberhard-Karls-Universität Tübingen (2025)
<http://dx.doi.org/10.15496/publikation-110992>
- 2) Metzger WG, Köhler C, Mordmüller B.
Lessons from a modern review of the smallpox eradication files.
Journal of the Royal Society of Medicine. 2015, 108 (12), 473-477
doi: 10.1177/0141076815605211

Ziel der Einleitung war es, den Leser zu verunsichern, ohne den Standpunkt eines Impfgegners einzunehmen. Zu diesem Zweck wurde vielleicht weiter ausgeholt, als man erwartet hätte. Die Auslassungen zu sprachlichen, diskursiven und medizingeschichtlichen Aspekten sollten dazu anregen, über den Einfluss außerwissenschaftlicher Faktoren auf die Rezeption von Impfungen nachzudenken und oft *a priori* und unhinterfragt übernommene Ansichten zur Wirksamkeit von Impfungen zu reflektieren.

Folgende Fragen können gestellt werden:

- Inwieweit hat sich die Impfmethapher „Ich bin geimpft = ich bin geschützt“ jenseits wissenschaftlicher Evidenz entwickelt?
- Warum lässt die wissenschaftliche Qualität der Argumente nicht nur bei Impfgegnern, sondern auch bei Impfbefürwortern zu wünschen übrig?
- Wieweit ist die Abhängigkeit der Impfstoffwirksamkeit von der Exposition („leaky vaccine“) im öffentlichen und im wissenschaftlichen Diskurs bekannt?
- Gilt die Aussage „Die Impfung hat die Pocken ausgerottet“? Oder ist eine evidenzbasierte Revision der Pockeneradikation notwendig?

3 Der Wirknachweis bei Impfstoffen

Die zuvor entwickelten Fragestellungen machen deutlich, dass der Begriff der Wirksamkeit von Impfstoffen einer genaueren Klärung bedarf. Das folgende Kapitel behandelt die grundlegenden Aspekte ihres Nachweises.

3.1 FORMEL, SIGNIFIKANZ, *BIAS* UND *CETERIS PARIBUS*

Leserinnen und Lesern, die beim Anblick von Zahlen, Formeln oder Tabellen schwindlig wird oder die das Interesse verlieren, sei im Folgenden empfohlen, innezuhalten, einmal tief Luft zu holen und die Zahlen, Formeln und Tabellen noch einmal – und vielleicht auch ein drittes Mal – anzuschauen. Wenn man über eine gewisse Allgemeinbildung verfügt, ist es möglich, sie zu verstehen.

Und es lohnt sich:

Um die prozentuale Wirksamkeit eines Impfstoffes zu bestimmen, wird die Erkrankungsrate einer geimpften Gruppe mit der Erkrankungsrate einer Kontrollgruppe ins Verhältnis gesetzt.

Aus diesen beiden Quotienten (Erkrankungsraten) wird ein Quotient gebildet, der als R bezeichnet wird:

$$R = \text{„relatives Risiko“}$$

Wir haben also einen Quotienten, der aus zwei Quotienten besteht:

$$R = \frac{\text{Anteil der Erkrankten unter den Geimpften} \quad (\text{Quotient } x/a)}{\text{Anteil der Erkrankten unter den Ungeimpften} \quad (\text{Quotient } y/b)}$$

Eine kleine Zahl über dem Bruchstrich und eine große Zahl unter dem Bruchstrich führt zu einer hohen Wirksamkeit des Impfstoffs. Vice versa, je größer die Zahl über dem Bruchstrich ist, und je kleiner die Zahl unter dem Bruchstrich ist, desto geringer ist die Wirksamkeit des Impfstoffs. Beide Zahlen - oberhalb und unterhalb des Bruchstriches – sind jeweils durch einen Zähler (x, y) und einen Nenner (a, b) bestimmt.

Leicht zu erkennen ist, dass ein kleines R zu einer hohen Wirksamkeit, und ein großes R zu einer geringen Wirksamkeit führt.

Dies geschieht mithilfe einer Formel, die das relative Risiko R unter Verwendung von zwei festen Umrechnungsfaktoren (1 und 100) in einen Wirksamkeitswert in Prozent umrechnet.

Für Leserinnen und Leser, die mit Formeln Probleme haben, wird dieser Schritt hier in Worte gefasst:

Der Quotient R wird von 1 abgezogen, das Ergebnis wird mit 100 multipliziert, und schon erhält man eine Prozentangabe:

$$\text{Formel: Impfstoffwirksamkeit (VE)} = (1 - R) \times 100 (\%)^{21}$$

Konkrete Beispiele sagen oft mehr als tausend abstrakte Erklärungen:

Ein Beispiel mit $R = 0,25$, das zu einer Wirksamkeit von 75% führt, soll die Formel erklären.²²

BEISPIEL EINER (FIKTIVEN) STUDIE / TEIL 1:

In einer ungeimpften Gruppe erkrankten acht von 100 Personen, in einer geimpften Gruppe dagegen nur zwei von 100 Personen.

	Infektion	Keine Infektion
Geimpft	2	98
Ungeimpft	8	92

Die Anteile der Erkrankten in den beiden Gruppen werden im Quotienten R verglichen:

$$R = 2/100 : 8/100 = 0,02 : 0,08 = 0,25$$

Mit den Umrechnungsfaktoren 1 und 100 ergibt sich eine Impfwirksamkeit (VE) von

$$VE = (1 - 0,25) \times 100 = 75\%$$

Die Impfung hätte eine Wirksamkeit von 75%.

Ein statistischer Test würde dieses Studienergebnis jedoch als „nicht signifikant“ einstufen. Das bedeutet, dass das Ergebnis aufgrund der kleinen Gruppen und der geringen Fallzahl der Studie ungenau ist und auch durch Zufall - und nicht durch die Impfung - zustande gekommen sein könnte. Bei größeren Gruppen würde mit den gleichen Erkrankungsraten ein „signifikantes“ Ergebnis erzielt:

BEISPIEL EINER (FIKTIVEN) STUDIE / TEIL 2:

	Infektion	Keine Infektion
Geimpft	20	980
Ungeimpft	80	920

Vergleicht man die Anteile der Erkrankten in den beiden Gruppen

$$R = 20/1000 : 80/1000 = 0,002 : 0,008 = 0,25$$

ergibt sich mit den festen Umrechnungsfaktoren (1,100) die gleiche Impfwirksamkeit wie in der ersten Studie (s. oben): $VE = (1 - 0,25) \times 100 = 75\%$

²¹ VE = Vaccine Efficacy (Impfstoffwirksamkeit)

²² Man setzt hierbei eine „Alles-oder-Nichts“-Vakzine voraus (s. Kasten „Leaky Vaccine“, S. 16).

Ein statistischer Test würde das Ergebnis aus „Teil 2“ jetzt als „signifikant“ einstufen. Das bedeutet, dass dieses Studienergebnis nur mit einer sehr geringen Wahrscheinlichkeit durch Zufall (also ohne Impfung) zustande gekommen sein kann.

SIGNIFIKANZ, P-WERT UND KONFIDENZINTERVALL

Die Signifikanz eines Ergebnisses wird mittels des „P-Werts“ oder des „Konfidenzintervalls“ ausgedrückt:

P-Wert: ²³

Der P-Wert soll in der Regel kleiner als 0,05 sein. Das bedeutet, dass ein solches Ergebnis unter der Annahme, dass kein Effekt vorliegt, nur mit einer Wahrscheinlichkeit von weniger als 5% zu erwarten wäre.²⁴

In der Regel führt eine größere Stichprobe zu kleineren P-Werten, d. h. die Qualität der Ergebnisse wird besser (s. vorige Beispiele).

Konfidenzintervall: (abgekürzt KI oder CI = Confidence Interval).

Das Konfidenzintervall ist definiert als der Bereich, der bei unendlicher Wiederholung der Studie mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit (z. B. 95%) den „wahren Wert“ der Intervention (z. B. der Wirksamkeit eines Impfstoffes) enthält:

Beispiel: VE = 75% (95 % CI: 65% bis 85%).

Dies bedeutet: Die Wirksamkeit des Impfstoffs in dieser Studie beträgt 75%. Der wahre Wert der Wirksamkeit des Impfstoffs liegt mit 95%iger Wahrscheinlichkeit zwischen 65% und 85%.

Ein kleines Konfidenzintervall bedeutet, dass der wahre Wert nur geringfügig vom Studienergebnis abweicht. Umgekehrt bedeutet ein großes Konfidenzintervall, dass der wahre Wert sehr stark vom Studienergebnis abweichen kann. Ein Konfidenzintervall, dessen untere Grenze 0% erreicht, bedeutet, dass der wahre Wert auch 0 sein kann und der mit der Formel berechnete Studienwert keine statistische Signifikanz hat, also auch zufällig entstanden sein könnte. Auch für das Konfidenzintervall gilt: Je größer die Gruppen, desto kleiner das Konfidenzintervall und desto höher die Qualität des Studienergebnisses.

Es sollte noch darauf hingewiesen werden, dass die Signifikanz eines Ergebnisses nichts über seine klinische Relevanz aussagt. Ein in einer Studie gefundener Unterschied kann signifikant sein, aber ohne klinische Bedeutung. So wäre zum Beispiel eine Impfstoffwirksamkeit von 10% in der klinischen Praxis irrelevant, obwohl diese Wirksamkeit in einer ausreichend großen Studie als signifikant nachgewiesen werden könnte.

²³ Die Formeln zur Berechnung von „p“ und Konfidenzintervall sind Lehrbüchern der Statistik zu entnehmen.

²⁴ Oder anders ausgedrückt: Würde der Versuch 20-mal wiederholt werden, käme dieses Ergebnis einmal durch Zufall zustande. Der Schwellenwert von 0,05 ist der gebräuchlichste P-Wert. Es werden auch strengere Schwellenwerte (z. B. $p < 0,01$) angewandt (die Wahrscheinlichkeit eines Zufallsergebnisses wäre dann $< 1\%$).

Wirksamkeit und Signifikanz gelten nur unter der Voraussetzung, dass sich die beiden untersuchten Gruppen in nichts anderem als der Impfung unterscheiden (lateinisch: *ceteris paribus* = unter sonst gleichen Bedingungen): Die Struktur der zu vergleichenden Gruppen (Populationen) darf sonst keine Unterschiede aufweisen in Alter, Geschlecht, Gewicht, Einkommen, Bildung, Medikamenteneinnahme, Ansteckungsrisiko (Exposition) und vielem mehr. Die Gruppen müssen sich in allen anderen Parametern gleichen, sonst würde man „Äpfel mit Birnen vergleichen“.

Parameter oder Faktoren, die ein Ergebnis in diesem Sinne verzerren können, werden in der Fachsprache als *bias* bezeichnet.

BEISPIEL:

In einem (hier bewusst vereinfachten) Beispiel sind die Bewohner eines Mittelschichtsviertels (Gruppe A) wohlhabend und gut ernährt. Ihre Häuser haben gute sanitäre Einrichtungen, das Wasser ist sauber. Jedes Kind hat sein eigenes Zimmer. Kinder und Erwachsene werden geimpft. Im Gegensatz dazu sind die Bewohner eines Armenviertels (Gruppe B) arm und schlecht ernährt. Sanitäre Einrichtungen sind nicht vorhanden, das Wasser ist verschmutzt. Die hygienischen Verhältnisse sind miserabel und die Menschen leben auf engstem Raum. Wenn ein Kind erkrankt, stecken sich die anderen sofort an. Kinder und Erwachsene werden nicht geimpft.

Vergleicht man nun die Erkrankungsraten von A und B:

	Infektion	Keine Infektion
Geimpft	20	980
Ungeimpft	80	920

dann könnte eine statistisch signifikante Wirksamkeit des Impfstoffes von 75% berechnet werden, da weder die Effizienzformel noch der Signifikanztest die oben genannten zusätzlichen Faktoren „kennen“. Aufgrund dieser verzerrenden Faktoren wäre das Ergebnis jedoch irreführend.²⁵ So wäre es möglich, dass Exposition und Ernährungssituation - und nicht die Impfung - für die höhere Erkrankungsrate in Gruppe B verantwortlich sind.

Diese methodischen Aspekte machen deutlich, dass Wirksamkeitsangaben nur unter bestimmten Voraussetzungen das aussagen, was sie zu sagen scheinen.

²⁵ Dieser Irrtum hat Tradition und ist bis heute anzutreffen. So waren die Ungeimpften im 19. Jahrhundert vor allem in den unteren sozialen Schichten zu finden. Im 20. Jahrhundert kann es allerdings vorkommen, dass die Ungeimpften sich eher in den gebildeten Mittelschichten finden. Wenn Impfgegner darauf hinweisen, dass ihre Kinder gesünder sind als geimpfte Kinder, so ist diese Argumentation möglicherweise ebenso irreführend wie die der Impfbefürworter des 19. Jahrhunderts, die mit dem Vergleich von ungeimpften und geimpften Pockenkranken die Wirksamkeit der Pockenimpfung beweisen wollten (in der Impfdebatte als „Healthy Vaccinee Bias“ und „Healthy Non-Vaccinee Bias“ bekannt).

3.2 METHODEN DES WIRKNACHWEISES

Die Wirksamkeit von Impfstoffen kann auf unterschiedliche Weise untersucht werden. Die folgenden fünf gebräuchlichen Methoden unterscheiden sich darin, wie nah sie an der tatsächlichen Krankheitsvermeidung sind und wie zuverlässig ihre Aussagen sind.

Übersicht:

3.2.1: Epidemiologische Beobachtungen: Der Vergleich von Durchimpfungsraten und Erkrankungshäufigkeiten kann als „epidemiologische Beobachtung“ bezeichnet werden, die auf die Wirksamkeit eines Impfstoffs schließen lässt, z. B. der Rückgang von Erkrankungen nach Einführung einer Impfung. Bei epidemiologischen Beobachtungen werden nicht personenbezogene Populationsparameter (Raten, Inzidenzen) analysiert.

Eine prozentuale Berechnung der Wirksamkeit (VE) ist daher nicht möglich.

Im Gegensatz dazu sind die folgenden Methoden personenbezogen: Aus dem Vergleich der Erkrankungsraten geimpfter und ungeimpfter Kohorten lassen sich relatives Risiko (R) und Wirksamkeit (VE) bestimmen.

3.2.2: Beobachtungsstudien (*Observational Studies*): Wurden die Studienteilnehmer unabhängig von der Studie geimpft, spricht man von einer „Beobachtungsstudie“. Beobachtungsstudien sind in der Regel „retrospektiver“ Natur.

3.2.3: Interventionsstudien

Im Gegensatz dazu wird bei „Interventionsstudien“ eine Hypothese formuliert und prospektiv mit eigens erhobenen Daten überprüft. Die Gruppenzuteilung erfolgt durch den Untersucher (im Sinne eines „Experimentators“²⁶) und ist im Idealfall randomisiert und doppelblind, d. h. weder Untersucher noch Untersuchte wissen, wer in welcher Gruppe ist.

3.2.3.1: Interventionsstudien mit experimentellen Infektionen:

Geimpfte und placebogeimpfte Probanden werden absichtlich infiziert.

3.2.3.1: Interventionsstudien als kontrollierte Feldstudien (RCTs):

Geimpfte und placebogeimpfte Probanden werden dem natürlichen Infektionsrisiko ausgesetzt.

Endpunkt der Interventionsstudien ist im optimalen Fall die Erkrankung. Liegen keine Studien mit Erkrankung/Infektion als Endpunkt vor, können „Surrogatmarker“ verwendet werden:

3.2.4.: Surrogatmarker: In der Regel handelt es sich dabei um Antikörper gegen den Impfstoff, also ein indirektes Maß für eine mögliche Schutzwirkung. Da Antikörper nach einer Impfung fast immer auftreten, muss ihre Qualität und Schutzwirkung in Validierungsstudien nachgewiesen werden. Validierungsstudien für Surrogatmarker müssen den Endpunkt „Erkrankung“ haben.

²⁶ Interventionsstudien werden deshalb auch „experimentelle Studien“ genannt. Um die Verwechslung mit „experimentellen Infektionen“ zu vermeiden, wird hier der Begriff „Interventionsstudien“ verwendet.

3.2.1 EPIDEMIOLOGISCHE BEOBACHTUNGEN

Im Folgenden werden die Besonderheiten epidemiologischer Beobachtungen und daraus entstehende Fragestellungen am Beispiel der Standardimpfungen gegen Diphtherie und Tetanus (Wundstarrkrampf) dargestellt.

Gegen beide Krankheitserreger wurden schon früh Impfstoffe entwickelt. Nach der Pockenimpfung gehörten sie zu den ersten massenhaft eingesetzten Impfstoffen.²⁷ Beide Infektionen gelten seitdem als „impfpräventabel“.

DIPHTHERIE

Der Entdecker der Diphtherie-Impfung wurde mit folgenden Worten gefeiert:

„... wir glauben, dass die folgenden Statistiken der Stadt New York Beachtung verdienen:

von 1910 – 1919 jedes Jahr 14 000 Diphtheriefälle, 1290 Tote

von 1920 – 1929 jedes Jahr 10 000 Diphtheriefälle, 700 Tote

von 1942 – 1944 jedes Jahr 300 Diphtheriefälle, 10 Tote

Die Mortalität (pro 100 000 Kinder) sank von jährlich 86,4 im Zeitraum 1910 – 1919 auf 0,4 im Jahr 1944. In den Ländern, die die Diphtherieimpfung eingeführt haben, ist die Krankheit fast verschwunden, ... dank der Entdeckung der ... Anatoxine durch Gaston Ramon im Jahre 1923.“(37)

Diese epidemiologische Beobachtung wurde in den 1950er Jahren veröffentlicht. Ein Zeitraum von mehreren Jahrzehnten, in dem zwei Weltkriege stattfanden, wird auf wenige Zahlen reduziert. Andere Faktoren als die Impfung, die für den Rückgang der Diphtheriefälle verantwortlich sein könnten, werden nicht in Betracht gezogen. Es wird ein monokausaler Zusammenhang hergestellt.

Die Herstellung eines monokausalen Zusammenhangs zwischen Impf- und Erkrankungsraten ist kein Relikt der Vergangenheit. So schreiben Autoren des Robert-Koch-Instituts (RKI) und des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI):

„Einige Infektionen wie ... Diphtherie sind hierzulande eine Rarität geworden. Allerdings ist dies bereits das Resultat von Impfprogrammen. Sinkende Impfquoten würden prinzipiell auch die Gefahr neuer Epidemien bergen, ... dramatisch ... waren die Diphtherie-Wellen in Russland und den anderen Nachfolgestaaten der UdSSR, wo in den neunziger Jahren in der Folge sinkender Impfraten insgesamt über 150.000 Menschen erkrankten und mehr als 6.000 verstarben.“(38)

Ausgeblendet bleibt hier, dass mit dem Ende der Sowjetunion nicht nur die Impfquote sank, sondern auch das sowjetische Gesundheitssystem zusammenbrach, obwohl diese Faktoren

²⁷ Diphtherie- und Tetanusimpfungen wurden in Deutschland in den Jahren 1936 bzw. 1939 zugelassen.

für die Interpretation der Daten von zentraler Bedeutung sind. In der Folge stieg nicht nur die Diphtherierate an, sondern auch viele andere Gesundheitsindikatoren verschlechterten sich rapide.(39)

1993 wurde im postsowjetischen Russland eine gesetzliche Krankenversicherung eingeführt. Dies markierte einen Wendepunkt im Zerfallsprozess des russischen Gesundheitssystems.(40) Auch die Neuinfektionsraten verschiedener Infektionskrankheiten gingen zurück, was auf eine verbesserte Behandlung und effektivere Isolierung der Erkrankten zurückgeführt werden kann. Im Falle der Diphtherie wird dieser Rückgang jedoch auf die steigende Impfquote zurückgeführt.(41)

TETANUS

Die Wirksamkeit der Tetanusimpfung wird gerne durch eine spezielle epidemiologische Beobachtung, den Vergleich von Armeen, belegt:

„Die erste unbestreitbare (*indisputable*) Demonstration der Wirksamkeit der Tetanusimpfung zeigt sich bei ihrer Anwendung im zweiten Weltkrieg. Die amerikanischen Truppen bekamen eine Grundimmunisierung mit zwei oder drei Dosen, gefolgt von Auffrischimpfungen nach der Verwundung. Nur 12 Fälle von Tetanus wurden bei 2,73 Millionen verwundeten US-Armeeangehörigen an allen Fronten im zweiten Weltkrieg gezählt (0,44 per 100 000) verglichen mit 70 von 520 000 Verwundeten im ersten Weltkrieg (13,4 per 100 000).“ (42)

Diese Sätze stehen im Tetanus-Kapitel (Kapitel 59) des 1600 Seiten starken Standardwerks der Vakzinologie „Vaccines“, das erstmals 1988 von Stanley Plotkin und Kollegen herausgegeben wurde und derzeit in der 8. Neuauflage (2023) erscheint. Bei dieser Betrachtung bleibt unberücksichtigt, dass sich zwischen dem Ersten und dem Zweiten Weltkrieg neben der Durchimpfungsrate auch andere Parameter erheblich verändert haben:

- 1) So wurde 1928 das Penicillin entdeckt, das bis heute als Mittel der Wahl gegen Tetanusbakterien eingesetzt wird. Die US-Armee wurde im Zweiten Weltkrieg bevorzugt mit Penicillin gegen bakterielle Infektionen versorgt.(43)
- 2) Pferde sind Überträger von Tetanusbakterien, die in der Magen-Darm-Flora der Tiere vorkommen und mit dem Kot ausgeschieden werden können. Die zunehmende Motorisierung der Armeen hat zu einem Rückgang des Kontakts mit Pferden geführt.
- 3) Wundstarrkrampf (Tetanus) entsteht durch (meist tiefe) infizierte Wunden, in denen Sauerstoffmangel herrscht. Das Risiko, an Wundstarrkrampf zu erkranken, ist gering, wenn die Wunden schnell und fachgerecht versorgt werden und ein Sauerstoffmangel der Wunde vermieden wird. Erhebliche Fortschritte in der Militärchirurgie zwischen den beiden Weltkriegen haben die Wundversorgung entscheidend verbessert.

Diese Beobachtungen stellen die Wirksamkeit der Impfstoffe nicht grundsätzlich in Frage, zeigen jedoch, wie vorsichtig epidemiologische Zusammenhänge interpretiert werden müssen.

ANDERE FAKTOREN ALS DIE IMPFUNG

Diphtherie: Ein Rückgang der Diphtherie ist bereits seit 1946 sowohl in der BRD als auch in der DDR zu beobachten, flächendeckende Reihenimpfungen begannen jedoch erst in den 60er Jahren.⁽⁴⁴⁾ Ein Rückgang der Fallzahlen wurde auch in Ländern beobachtet, in denen zu diesem Zeitpunkt noch nicht geimpft wurde.⁽⁴⁵⁾ Somit scheinen neben der Impfung auch andere Faktoren am Rückgang der Fallzahlen beteiligt gewesen zu sein.

Tetanus: Der Wegfall der Exposition (Pferdemist), die Verbesserung der antibiotischen Behandlung und der chirurgischen Wundversorgung als entscheidender Beitrag zu dem beobachteten Rückgang der Todesfälle durch Wundstarrkrampf ist nicht unbekannt.⁽⁴⁶⁾

Selbst in einer (allerdings wenig bekannten) Veröffentlichung aus dem Robert-Koch-Institut wird eingeräumt, dass

„andere gleichzeitig und nacheinander wirkende Faktoren, vor allem der Rückgang der Exposition, des Kontakts mit Erde, den Rückgang der Inzidenz besser erklären können“.⁽⁴⁴⁾

„VORHER-NACHHER-“ VS ZEITREIHENANALYSEN

Die obigen Beispiele können als epidemiologische „Vorher-Nachher-Betrachtungen“ an zwei Punkten angesehen werden.²⁸ „Vorher-Nachher-Betrachtungen“ haben den Nachteil, dass der Gesamtverlauf der Inzidenzkurve nicht sichtbar ist. Man weiß also nicht, ob die Kurve zwischen den beiden Zeitpunkten einen undulierenden Verlauf nimmt: Liegt der erste Zeitpunkt auf einem Wellenkamm und der zweite in einem Wellental, so wäre der daraus resultierende Abfall der Inzidenz ein Darstellungstrick.

Auch vor und nach den gewählten Zeitpunkten sind viele Varianten des Kurvenverlaufs denkbar. Wird zwischen zwei gewählten Zeitpunkten ein Abwärtstrend festgestellt, so stellt sich die Frage, ob die Inzidenz bereits vor dem ersten Zeitpunkt einen Abwärtstrend aufwies.

Besser als Zwei-Punkt-Betrachtungen sind Zeitreihenanalysen, die möglichst vollständige Inzidenzkurven vor, während und nach Einführung der Impfung analysieren. Nicht selten werden die Ergebnisse von Zwei-Punkt-Analysen durch die Ergebnisse von Zeitreihenanalysen relativiert.²⁹

²⁸ Zwei-Punkt-Analysen nicht-personenbezogener epidemiologischer Parameter sind mit Archivdaten leicht durchzuführen und werden daher häufig für medizinische Dissertationen durchgeführt.

²⁹ Zeitreihenanalysen sind wesentlich aufwendiger als Zwei-Punkt-Betrachtungen.

FRAGESTELLUNGEN

- Bei welchen Impfstoffen wird die Wirksamkeit hauptsächlich aus epidemiologischen Beobachtungen abgeleitet?
- Bei welchen Impfstoffen können die Ergebnisse von Zwei-Punkt-Vergleichen durch Zeitreihenanalysen bestätigt oder widerlegt werden?
- Inwieweit werden Faktoren, die neben der Impfung die Übertragung eines Erregers beeinflussen, bei Aussagen zur Wirksamkeit tatsächlich berücksichtigt – etwa Maßnahmen wie Isolierung, Gesundheitsaufklärung, Verringerung des Infektionsrisikos oder Verbesserungen der Behandlung?

3.2.2 BEOBACHTUNGSSTUDIEN (*OBSERVATIONAL STUDIES*)

Das Wort "Beobachtung" im Begriff "Beobachtungsstudien" soll darauf hinweisen, dass der Forscher nur "beobachtet", d.h. nicht "eingreift". Mit anderen Worten, er „experimentiert“ oder „interveniert“ nicht, indem er z.B. die Gruppenzuteilung (z. B. „geimpft“ vs „nicht geimpft“) selbst vornimmt. Beobachtungsstudien und Anwendungsbeobachtungen gehören zu den häufigsten Studienformen in der medizinischen Forschung.^{30,31}

Das Design von Beobachtungsstudien kann unterschiedlich sein:³²

1. **Querschnittsstudien:** Geimpfte und Ungeimpfte werden daraufhin untersucht, ob sie zu einem bestimmten Zeitpunkt erkrankt sind oder nicht.
2. **Kohortenstudien:** Geimpfte und Ungeimpfte werden daraufhin untersucht, ob sie in einem bestimmten Zeitraum nach der Impfung erkrankt sind oder nicht.³³
3. **Fall-Kontroll-Studien:** Erkrankte und gesunde Kontrollpersonen werden daraufhin untersucht, ob sie vor der Erkrankung geimpft waren oder nicht.
4. **Fallserien:** Eine Reihe von Krankheitsfällen wird daraufhin untersucht, ob die Erkrankten geimpft waren oder nicht.

Bei Querschnitts-, Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien ist eine Berechnung der Impfeffektivität durch den Vergleich der Erkrankungsraten möglich. Ob dies sinnvoll bzw. zulässig ist, wird in den folgenden Zeilen erörtert.

Nur Fallserien werden ohne Kontrollen (Nicht-Fälle) durchgeführt, was eine Berechnung der Wirksamkeit bei Fallserien unmöglich macht.

Da die Zuordnung der Individuen zu den Gruppen der Geimpften und Ungeimpften in Beobachtungsstudien nicht zufällig erfolgte, besteht auch hier die Möglichkeit, dass sich die Gruppen noch in anderen Faktoren als der Impfung unterscheiden.⁽⁴⁷⁾

So können sich Geimpfte von Ungeimpften durch soziale und ökonomische Faktoren oder durch Kontraindikationen gegen eine Impfung unterscheiden. In den meisten Fällen liegen Selektionsfaktoren vor, entweder weil bestimmte Zielgruppen in der Bevölkerung durch Impfkampagnen angesprochen wurden oder weil persönliche Faktoren eine Rolle gespielt haben, z. B. bei der Entscheidung der Eltern, ihr Kind impfen zu lassen. Viele Gründe können dem Untersucher auch unbekannt bleiben (*Selection Bias*, Stichprobenverzerrung).⁽⁴⁸⁾

³⁰ Anwendungsbeobachtungen sind eine spezifische Art von Beobachtungsstudien, die sich auf die Anwendung bereits zugelassener Arzneimittel oder Impfstoffe unter Alltagsbedingungen konzentrieren

³¹ Im Allgemeinen haben Beobachtungsstudien den Vorteil, dass sie schnell Ergebnisse liefern. Außerdem sind sie kostengünstig und können auch von einzelnen Prüfarzten durchgeführt werden.

³² In der großen Mehrheit sind Beobachtungsstudien retrospektiver (zurückschauender) Natur.

³³ Kohortenstudien können retrospektiv (Impfung und Nachverfolgung liegen in der Vergangenheit) oder prospektiv bzw. teilprospektiv (die Impfung liegt in der Vergangenheit, die Nachverfolgung liegt ganz oder teilweise in der Zukunft) sein.

Eine zentrale Frage ist zum Beispiel, wie hoch das Infektionsrisiko bzw. die Exposition der untersuchten Bevölkerungsgruppen war.(49)

Da andere Faktoren als die Impfung bei Beobachtungsstudien nicht ausgeschlossen werden können, ist ein monokausaler Zusammenhang zwischen der Anwendung eines Impfstoffes und der Reduktion der Erkrankungsrate in der geimpften Gruppe nicht ableitbar.

Obwohl also die vier Parameter, die für die Anwendung der Formel zur Berechnung der Impfstoffwirksamkeit notwendig sind, vorliegen, ist die Anwendung der Formel – streng genommen – methodisch nicht gerechtfertigt.

Im Folgenden werden Besonderheiten und Verzerrungen von Beobachtungsstudien am Beispiel der Standardimpfungen gegen Diphtherie und Tetanus dargestellt.

DIPHTHERIE

Fall-Kontroll-Studien sind Fallserien mit Kontrollen. Das heißt, zu den geimpften und ungeimpften Fällen werden geimpfte und ungeimpfte Kontrollen (Nicht-Fälle) gesucht.³⁴ Das Ergebnis hängt wesentlich von der Auswahl der Kontrollen ab, wie das folgende Beispiel zeigt:

Bei einer Diphtherieepidemie in Russland wurden 217 Diphtheriefälle gezählt. Davon waren dreimal so viele geimpft wie ungeimpft (169 vs. 48). Von den 169 geimpften Fällen hatten 156 Fälle drei oder mehr Impfungen erhalten (Tabelle 5).(50)

Tabelle 5:

Geimpfte ³⁵		Ungeimpfte		Wirksamkeit
Diphtherie	Alle	Diphtherie	Alle	
156	2153	48	88	87%

Obwohl dreimal so viele Geimpfte wie Ungeimpfte erkrankten, war die Wirksamkeit der Impfung mit 87% hoch.³⁶

Es ist leicht zu erkennen, dass dieses Ergebnis durch die Hinzunahme der Kontrollen im Sinne eines „Nennereffekts“ zustande kommt: Durch den höheren Anteil der geimpften Gesamtbevölkerung wird die größere Zahl der geimpften Krankheitsfälle zu einer kleineren Prozentangabe, während die kleinere Zahl der Ungeimpften durch den kleineren Anteil der Ungeimpften in der Bevölkerung zu einer größeren Prozentangabe wird.

³⁴ Fall-Kontroll-Studien sind ein beliebtes Studiendesign für medizinische Dissertationen. Der Doktorand wertet Patientenakten aus, um den Impfstatus Erkrankter mit geeigneten Kontrollpersonen zu vergleichen. Wie gut diese Vergleichbarkeit gelingt, hängt nicht zuletzt von der Sorgfalt und dem Geschick des Doktoranden ab.

³⁵ Drei oder mehr Impfungen

³⁶ Im zitierten Artikel wird die Impfstoffwirksamkeit sogar mit 97% angegeben, da nicht der Vergleich der Erkrankungsraten, sondern eine Regressionsanalyse als statistische Methode angewandt wurde.(50)

Zu beachten ist, dass die Berechnung der Impfstoffwirksamkeit mit unterschiedlich großen Nennern zulässig ist.

Allerdings muss eine Bedingung erfüllt sein: Die beiden Gruppen müssen vergleichbar sein und sich nur hinsichtlich ihres Impfstatus unterscheiden.

Einer der wichtigsten Aspekte bei der räumlichen Ausbreitung von Epidemien ist die Häufung von Fällen (*Clustering*). Dies bedeutet, dass die Fälle von einem Ausbruchsherd ausgehen. Das Infektionsrisiko ist auf die unmittelbare Umgebung des Ausbruchs beschränkt.

Kontrollen, die weiter vom Infektionsherd entfernt leben, sind nicht exponiert, wenn der Abstand zum Cluster groß genug ist. Werden sie dennoch in der Wirksamkeitsformel in den Nenner der geimpften Gruppe einbezogen, verfälschen sie das Ergebnis und die Wirksamkeit des Impfstoffs wird höher eingeschätzt, als sie tatsächlich ist.³⁷

Weder *Clustering* noch Exposition oder unterschiedliches Infektionsrisiko werden in dem genannten Artikel berücksichtigt. Es wird nicht angegeben, ob die Kontrollen und die Fälle gleich exponiert waren. Es wird nicht deutlich, ob sich die Gruppen ausschließlich im Impfstatus unterscheiden.

TETANUS

In einer renommierten pädiatrischen Fachzeitschrift wurde eine Studie zur Wirksamkeit der Tetanusimpfung veröffentlicht.⁽⁵⁶⁾ Es handelt sich um eine Fallserie ohne Kontrollgruppe.⁽⁵⁵⁾

In einem Zeitraum von acht Jahren (1992-2000) wurden 15 Fälle von Tetanus gefunden:

Geimpft:	3	
Ungeimpft:	12	(alle „aus weltanschaulichen Gründen“)

Bereits im Titel des Artikels ist die Schlussfolgerung aus diesen Zahlen formuliert:

„Weltanschauliche Impfverweigerung ist ein Risiko für Tetanus bei Kindern unter 15 Jahren“.⁽⁵⁶⁾

Aus dem Text geht hervor, dass mindestens sechs der zwölf ungeimpften Kinder den *Amish People* angehörten.³⁸ Der größte Teil dieser Religionsgemeinschaft zieht es vor, ohne Elektrizität und moderne Technik zu leben. Ihr wichtigstes Fortbewegungsmittel sind Pferde und Kutschen.

³⁷ Vgl. Metzger WG. Pocken im 19. Jahrhundert – Lehren aus einem historischen Manuskript: Dr. Frederick W. Barrys Bericht an die örtliche Regierungsbehörde über eine epidemische Ausbreitung der Pocken im Stadtbezirk Sheffield in den Jahren 1887–88.(2025) (<http://dx.doi.org/10.15496/publikation-110992>)

³⁸ Es werden keine Angaben gemacht, zu welchen Gemeinschaften die anderen sechs ungeimpften Kinder gehörten, bei denen die Impfung aus weltanschauliche Gründen verweigert wurde.

Die Ursache des Wundstarrkrampfes ist in den meisten Fällen ein „Stallunfall“:

„... im Stall in einen Nagel getreten“³⁹

Da Tetanusbakterien im Magen-Darm-Trakt von Pferden vorkommen und diese Huftiere einer der Hauptüberträger des Wundstarrkrampfes sind, liegt es nahe, dass die *Amish* allein aus diesem Grund ein signifikant höheres Infektionsrisiko für Tetanuserkrankungen haben als die übrige nordamerikanische Bevölkerung.

Zudem lehnen die *Amish* nicht nur Impfungen ab, sondern stehen der modernen Medizin generell distanziert gegenüber. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch die Wundversorgung nicht optimal durchgeführt wurde. Da sich Tetanusbakterien nur in tiefen Wunden unter Sauerstoffmangel vermehren, ist eine mangelhafte Wundversorgung ein wesentlicher Faktor für die Entstehung von Wundstarrkrampf.

In dem genannten Artikel wird jedoch die (religiös begründete) Impfverweigerung als ausschlaggebender Faktor für das Auftreten von Tetanus genannt und in der Überschrift besonders hervorgehoben. Weder über das erhöhte Infektionsrisiko der *Amish People* noch über die Qualität der Wundversorgung bei den aufgetretenen Tetanusfällen wird berichtet.

Die Strobe Kriterien

Grundsätzlich muss man zwischen der Qualität einer Studie und der Qualität des Berichts über die Studie (*Reporting*) unterscheiden.

Das „Strobe Statement“ (*Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology*) ist eine Checkliste mit 22 Punkten, die bei der Publikation von Beobachtungsstudien für die Berichterstattung (*Reporting*) berücksichtigt werden sollten.⁽⁵⁷⁾⁴⁰ Die Strobe-Checkliste soll nicht das Studiendesign der Anwendungsbeobachtung qualifizieren oder disqualifizieren. Es geht ausdrücklich nur um die Qualität der „Berichterstattung“ (*reporting*) einer Beobachtungsstudie.⁽⁵⁸⁾

Anlass für die Entwicklung der Checkliste war die mangelnde Transparenz bei der Darstellung von Beobachtungsstudien. Wie oben gezeigt, fehlen in vielen Publikationen der Beobachtungsforschung zentrale Informationen, sodass eine adäquate Bewertung der Studienergebnisse nicht möglich ist. Die Glaubwürdigkeit wissenschaftlicher Schlussfolgerungen hängt davon ab, dass Stärken und Schwächen von Studiendesign, Durchführung und Ergebnissen nachvollziehbar dargestellt werden. Deshalb ist eine umfassende und genaue Berichterstattung über alle relevanten Faktoren unerlässlich.⁽⁵⁸⁾ Dies gilt besonders für Beobachtungsstudien, da diesem Studiendesign verzerrende Faktoren inhärent sind.

³⁹ Auch eines der drei geimpften Kinder ist „im Stall auf einen Nagel“ getreten.

⁴⁰ Die Liste wurde von führenden biomedizinischen Journalen im Jahr 2007 veröffentlicht und wurde in die *Vancouver Guidelines* des Internationalen Komitees medizinischer Wissenschaftseditoren übernommen.

Als Beispiel sei auf Punkt 7 der Strobe-Checkliste verwiesen. Dort heißt es:

„Definieren Sie eindeutig alle Zielparameter, Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren ...“.

Die oben dargestellten Beispiele zeigen nicht, dass Beobachtungsstudien grundsätzlich ungeeignet sind, sondern verdeutlichen, wie stark ihre Aussagekraft von der Berücksichtigung möglicher Verzerrungen und Kontextfaktoren abhängt.

FRAGESTELLUNGEN

- Bei welchen Impfstoffen wird die Wirksamkeit aus Beobachtungsstudien berechnet, obwohl die Voraussetzungen für die Anwendung der entsprechenden Methoden – streng genommen – nicht erfüllt sind?
- Inwieweit wurden in diesen Studien andere Faktoren als der Impfstoff bei der Bestimmung der Wirksamkeit berücksichtigt?
- Inwieweit wurden die im STROBE-Statement (2007) formulierten Kriterien bei Beobachtungsstudien zur Wirksamkeit von Impfstoffen berücksichtigt?
- Inwieweit sind Aussagen zur Wirksamkeit von Impfstoffen zu hinterfragen, wenn sie ausschließlich auf Beobachtungsstudien beruhen?

3.2.3 INTERVENTIONSSTUDIEN

Die Einteilung der Versuchspersonen in Gruppen durch einen Versuchsleiter kann als aktiver Eingriff in das Geschehen angesehen werden, weshalb solche Studien auch als Interventionsstudien (oder „experimentelle“ Studien⁴¹) bezeichnet werden.⁴²

Der Endpunkt einer Interventionsstudie zur Bewertung von Impfstoffen kann durch

1) eine experimentelle Infektion (Kapitel 2.2.3)

oder durch eine

2) natürlich erworbene Infektion (Kap. 2.2.4)

festgelegt werden.

⁴¹ Weil es beim Gebrauch des Begriffs „experimentelle Studie“ leicht zur Verwechslung mit der „experimentellen Infektion“ kommen kann, wird hier der Begriff „Interventionsstudie“ verwendet.

⁴² Um die subjektive Einflussnahme des Untersuchers auszuschließen, wird die Zuteilung (im Idealfall) „verblindet“, d. h. weder Untersucher noch Untersuchte wissen, wer Impfstoff und wer Placebo erhalten hat.

3.2.3.1 Interventionsstudien mit experimentellen Infektionen⁴³

ALLGEMEINES

Interventionsstudien mit experimentellen Infektionen stellen die methodisch direkteste Form des Wirksamkeitsnachweises dar, da Exposition und Infektionszeitpunkt kontrolliert werden können. Experimentelle Infektionen am Menschen wurden bereits früh in der Medizingeschichte eingesetzt. Der folgende kurze Exkurs skizziert einige Aspekte dieser Methode.

Edward Jenner war einer der ersten, der experimentelle Infektionen am Menschen durchführte, um einen Impfstoff zu testen. Im Jahr 1796 injizierte er dem achtjährigen James Phipps den wässrigen Inhalt einer Pustel von der Hand einer Stallmagd, die an Kuhpocken erkrankt war. Sechs Wochen später führte er bei dem Jungen eine Variolation durch, d. h. er injizierte ihm den Inhalt einer Pustel, die menschliche Pocken enthielt. Die Variolation war bis dahin die Impfung zum Schutz gegen Pocken. Jenner beobachtete, dass die Variationspustel bei frisch Vakzinierten (mit Kuhpocken Geimpften) kleiner war als erwartet.⁽⁶⁰⁾⁴⁴

Mit der raschen weltweiten Verbreitung des Kuhpockenimpfstoffes gegen Pocken wurden im 18. und 19. Jahrhundert weitere experimentelle Infektionen zur Erprobung von Impfstoffen durchgeführt. So versuchte man auch, einen Impfstoff gegen die Pest zu finden, was jedoch erfolglos blieb.⁽⁶¹⁾ Noch 1940 versuchten zwei deutsche Ärzte, die Wirksamkeit eines Tetanusimpfstoffes im Selbstversuch nachzuweisen. Nach der Impfung injizierten sie sich Tetanustoxin in die Blutbahn; beide überlebten.⁽⁶²⁾

Aus heutiger Sicht haben diese Versuche - ob positiv oder negativ - wenig oder keine Aussagekraft über die Wirksamkeit von Impfstoffen, da die Versuche nicht standardisiert und nicht überprüfbar waren. Es gab keine Kontrollgruppen und die Fallzahlen waren gering. Die Ergebnisse können daher auch zufällig oder auf andere Faktoren als die Impfung zurückzuführen sein.

Erst in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts wurden experimentelle Infektionen unter kontrollierten und methodisch standardisierten Bedingungen durchgeführt.

⁴³ Kapitel 2.2.3 ist ein Auszug aus: Metzger et al. Experimental infections in humans – historical and ethical reflections. Trop Med Int Health. 2019 Dec;24(12):1384-1390, <https://doi.org/10.1111/tmi.13320> (59)

⁴⁴ Entgegen der landläufigen Meinung war der Endpunkt bei Jenners Experimenten nicht die Erkrankung an Pocken, sondern die Reaktion (Pustelbildung) auf die Variolation.⁽¹⁹⁾

Grundsätzlich bedeutet die absichtliche Infektion eines Menschen eine Schädigung und steht im Widerspruch zum ärztlichen Grundsatz des *primum non nocere*. Es ist daher nicht verwunderlich, dass sich experimentelle Infektionen am Menschen häufig im Kontext medizinischer Verbrechen finden. Gleichzeitig waren sie eng mit der Entwicklung medizinethischer Kriterien verbunden. Fragwürdige oder kriminelle Experimente lösten wiederholt gesellschaftliche Debatten aus, die wiederum zu einer Verschärfung der gesetzlichen Regelung für medizinische Experimenten führte.

Experimentelle Infektionen in deutschen Konzentrationslagern (1933-45)

Ein besonders schwerwiegendes Kapitel der Medizingeschichte ist die Zeit des deutschen Faschismus (1933-1945). In den deutschen Konzentrationslagern (KZ) wurde mit Streptokokken, Zahneiter, Malariaerregern, Typhuserregern, Gelbfiebereviren, Gasbrand, Fleckfieber, Tuberkulose, Grippe, Trachom, Paratyphus und Cholera experimentiert.⁽⁶³⁾ Viele dieser Experimente wurden minutiös dokumentiert. Archivdaten aus Konzentrationslagern zeigen, dass mindestens 15.754 Häftlinge zur Teilnahme an medizinischen Versuchen gezwungen wurden, von denen 4.132 tödlich endeten.⁽⁶⁴⁾ Da sicher nicht alles dokumentiert wurde, dürfte die wahre Zahl der Ermordeten höher liegen. Ein erheblicher Teil der Ermordeten starb durch experimentelle Infektionen, ein Teil davon bei Experimenten mit Impfstoffen. Bemerkenswert ist, dass der internationalen wissenschaftlichen Gemeinschaft nicht verborgen blieb, was Forscher und Ärzte in den Konzentrationslagern taten. So wurde eine groß angelegte kontrollierte Studie zur Entwicklung eines Impfstoffes gegen Fleckfieber im Konzentrationslager Buchenwald⁴⁵ sogar in der renommierten Fachzeitschrift *The Lancet* diskutiert.⁽⁶⁶⁾

Als Reaktion auf die im ‚Dritten Reich‘ im Namen der medizinischen Forschung durchgeführten Experimente wurde 1947 der Nürnberger Kodex verabschiedet. Dieser besagt, dass

„die freiwillige Zustimmung der Versuchsperson unbedingt erforderlich (ist). Das heißt, dass die betreffende Person im juristischen Sinne fähig sein muss, ihre Einwilligung zu geben; dass sie in der Lage sein muss, unbeeinflusst durch Gewalt, Betrug, List, Druck, Vortäuschung oder irgendeine andere Form der Überredung oder des Zwanges, von ihrem Urteilsvermögen Gebrauch zu machen; dass sie das betreffende Gebiet in seinen Einzelheiten hinreichend kennen und verstehen muss, um eine verständige und informierte Entscheidung treffen zu können“.⁽⁶⁸⁾

⁴⁵ Die Gefangenen wurden in Gruppen aufgeteilt, die Erreger wurden ihnen direkt in Muskel, unter die Haut, oder intravenös gespritzt. Wer die Studie überlebte, wurde mit einer intrakardialen Phenolinjektion getötet.⁽⁶⁵⁾

In den USA wurde der Kodex⁴⁶ als „guter Kodex für Barbaren“ bezeichnet, der jedoch „für den normalen medizinischen Forscher überflüssig“ sei.(69) Aber auch nach 1945 wurden, u.a. in den USA, experimentelle Infektionen an Menschen in krimineller Weise durchgeführt. So wurden 22 Beispiele krimineller oder ethisch fragwürdiger Studien in einer bahnbrechenden Übersichtsarbeit aus dem Jahr 1966 zusammengetragen.(70)

Experimentelle Infektionen am Menschen unterliegen heute weltweit strengen gesetzlichen und ethischen Regelungen.(71) Das zentrale Dokument ist die Deklaration von Helsinki.(72) Damit sind experimentelle Infektionen heute nicht mehr Ausdruck unkontrollierter Forschung, sondern eine streng regulierte Methode zur Untersuchung medizinischer Fragestellungen.

EXPERIMENTELLE INFESTIONEN AM MENSCHEN ZUR EVALUIERUNG VON IMPFSTOFFEN^{47,48}

Unter diesen Voraussetzungen stellen Interventionsstudien mit experimentellen Infektionen – wie oben bereits erwähnt - die methodisch direkteste Form des Wirksamkeitsnachweises dar, da Exposition und Infektionszeitpunkt kontrolliert werden können. Im Unterschied zu Beobachtungsstudien werden die Bedingungen der Exposition hierbei gezielt durch den Untersucher festgelegt. Dadurch ist es möglich, den Zusammenhang zwischen Impfung und Erkrankung unter definierten Bedingungen zu untersuchen und eine klarere Zuordnung von Ursache und Wirkung zu ermöglichen. Gleichzeitig lassen sich Störfaktoren, die in Beobachtungsstudien häufig eine Rolle spielen, zumindest teilweise kontrollieren.

Experimentelle Infektionen am Menschen werden erst seit den 1970er Jahren unter standardisierten Bedingungen durchgeführt. Die Probanden willigten nach erfolgter Aufklärung ein, die Gruppen waren randomisiert und groß genug, um statistisch relevante Ergebnisse zu liefern.(73) Ein zentrales Register für experimentelle Infektionen am Menschen wurde gefordert und Richtlinien für die Durchführung solcher Versuche wurden formuliert.(74) Heute müssen solche Studien nach internationalen Richtlinien der Guten Klinischen Praxis (ICH-GCP)⁴⁹ durchgeführt werden.(75)

Versuchspersonen wurden mit einer Vielzahl bakterieller, viraler und parasitärer Erreger infiziert.⁵⁰

⁴⁶ Der Nürnberger Kodex wurde in Eile verfasst und hatte Schwachstellen, zum Beispiel besagt Punkt 5, dass im Zweifelsfall vieles erlaubt ist, wenn auch der Versuchsleiter als Versuchsperson an der Studie teilnimmt.

⁴⁷ Auch *challenge* oder Challenge-Infektionen genannt.

⁴⁸ Experimentelle Infektionen werden heutzutage als sogenannte „Infektionsmodelle“ etabliert. Bei minimalem Risiko der Probanden soll ein maximaler Grad an Standardisierung und Reproduzierbarkeit erreicht werden.

⁴⁹ ICH-GCP: *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use*.

⁵⁰ Versuchspersonen wurden unter anderem mit bakteriellen Erregern (z. B. Salmonellen (76), Gonokokken (77–79), Rickettsien (80), Pneumokokken (81, 82), Streptokokken (83, 84), *Escherichia coli* (73), *Campylobacter*- und *Helicobacter*-Spezies (85–87), *Haemophilus ducreyi* (88, 89), *Vibrio cholerae* (125)), viralen Erregern (z. B. RSV (104), Influenza-Viren (93), Hepatitis-E-Viren (94), Norwalk-Viren (95), Rhinoviren (96), Dengueviren (103)) sowie parasitären Erregern (z. B. *Cyclospora* (92), Filarien (97), Haken- und Peitschenwürmern (98–102) und verschiedenen Malariaerregern (91)) infiziert.

Für den Nachweis der Wirksamkeit von Impfstoffen haben experimentelle Infektionen beim Menschen folgende Vorteile:

- Durch die künstliche Herbeiführung der Infektion zu einem definierten Zeitpunkt kann die Studiendauer kurz gehalten werden.
- Durch die hohe Erkrankungsrate einer künstlich hervorgerufenen Infektion (im Idealfall nahe 100 %) kann die Impfstoffwirksamkeit bereits mit kleinen Fallzahlen gezeigt werden.
- Impfstoffkandidaten mit unzureichender Schutzwirkung können frühzeitig aussortiert werden. Feldstudien mit großen Probandenzahlen können so vermieden werden.(105)

Die Nachteile experimenteller Infektionen beim Menschen sind

- Eingeschränktes Erregerspektrum: Das Spektrum der Erreger, die in experimentellen Infektionen eingesetzt werden können, ist begrenzt.(105)
- Eingeschränkte Diversität: Da in der Regel nur ein Erregerstamm verwendet wird, ist davon auszugehen, dass die Wirksamkeit des Impfstoffes bei größerer Stammvielfalt abnimmt.

Voraussetzung für experimentelle Infektionen am Menschen ist, dass die Infektion entweder selbstlimitierend verläuft oder sicher behandelbar ist.

Die Auswahl geeigneter Erreger ist dabei entscheidend und unterliegt klaren Einschränkungen. Zur Einteilung der Erreger für Infektionsmodelle bieten sich folgende Kategorien an:

- 1) Legitime Infektionsmodelle mit raschem Auftreten tolerierbarer Symptome, die selbstlimitierend sind oder sicher behandelt und eliminiert werden können. Beispiele: Erkältungsviren, Cholera, *Plasmodium falciparum*.
- 2) Potentielle Infektionsmodelle mit dem Risiko der Chronifizierung oder schwerer Morbidität oder Mortalität: Beispiel: Lyme-Krankheit, *Helicobacter pylori*.
- 3) Inakzeptable Infektionsmodelle mit inakzeptabler Morbidität oder Mortalität oder Infektionen, für die es keine oder nur unwirksame Behandlungsmöglichkeiten gibt. Beispiele: HIV, Hepatitis C, Tollwut, Ebola, *Clostridium tetani*.

Die für experimentelle Infektionen in Frage kommenden Erreger sind auf die Kategorie 1 und unter besonderen Bedingungen auf die Kategorie 2 beschränkt.(105)

Da die Dokumentation experimenteller Infektionen nicht standardisiert ist, gibt es keine spezifischen Suchbegriffe, was die Literaturrecherche erschwert. Stichworte wie “experimental infection” oder “challenge infection” werden vor allem im Zusammenhang mit Tierversuchen verwendet (106).

Nach Auswertung von Pubmed-Daten (*National Library of Medicine*) seit 1900 schätzen Roestenberg *et al.* in einer Publikation aus dem Jahr 2018, dass 23.307 Freiwillige mit verschiedenen Erregern infiziert wurden. Die meisten Probanden wurden in Infektionsmodellen mit Rhinoviren, Influenza-Viren und *Plasmodium falciparum* eingeschlossen; weitere Modelle umfassten unter anderem bakterielle und enterale Erreger.⁵¹

Die Schätzungen von Evers *et al.* im Jahr 2015 weichen davon etwas ab. Hier wird die Zahl der gesunden Probanden, die bis Anfang der 2000er Jahre im Rahmen klinischer Studien mit Infektionserregern infiziert wurden, auf 41.116 Personen geschätzt. Nach Auswertung von Daten aus dem Register für klinische Studien „*clinicaltrials.gov*“ wird davon ausgegangen, dass zwischen 2010 und 2015 4011 Personen experimentell infiziert wurden. Diese Schätzung könnte jedoch zu niedrig sein, da nur nach einer begrenzten Anzahl von Erregern gesucht wurde und nicht alle Studien im Register *clinicaltrials.gov* erfasst sind.(108)

⁵¹ Die Infektionsmodelle mit den meisten Freiwilligen waren Rhinovirus (n=5760), Influenza-Virus (n=3540) und *Plasmodium falciparum* (n=2650). Außerdem ETEC (n=1215), *Vibrio cholerae* (n=1210), *Salmonella typhi* (n=1000), RSV (n=1000), *Shigella spp.* (n=1000), Norovirus (n=810), *Lactobacillus spp.* (n=800), *Streptococcus pneumoniae* (n=790), *Haemophilus ducreyi* (n=550), Dengue-Virus (n=520), *Francisella tularensis* (n=500), *Neisseria lactamica* (n=310), *P. vivax* (n=300), *Campylobacter jejuni* (n=260), *Cryptosporidium spp.* (n=260), *Necator americanus* (n=250), BCG (n=140), *Neisseria gonorrhoeae* (n=140), *Giardia lamblia* (n=120), *H. pylori* (n=80), *S. paratyphi* (n=40), Parvovirus B19 (n=12).(107)

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse einer Literaturrecherche, in der nach interventionellen Impfstudien mit experimentellen Infektionen zum Nachweis der Wirksamkeit von Impfstoffen gesucht wurde.

Eingeschlossen wurden Studien, die folgende Kriterien erfüllten:

- Erkrankung als Endpunkt
- placebo-kontrolliertes Design
- randomisiert und doppelblind
- informierte und freiwillig einwilligende Probanden

Die Suche wurde 2018 in der Datenbank Pubmed (National Library of Medicine, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland) durchgeführt und auf Studien beschränkt, die nach 1950 durchgeführt wurden. Studien zu therapeutischen Impfstoffen wurden nicht berücksichtigt. Soweit vorhanden, wurden Übersichtsarbeiten ausgewertet. Da die Recherche auf PubMed beschränkt war, besteht eine mögliche Verzerrung zugunsten dort indexierter Literatur; möglicherweise hätten mehr Artikel in nicht indexierten Zeitschriften gefunden werden können. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass sich die Ergebnisse nicht wesentlich verändert hätten, wenn die Suche auf sogenannte "graue Literatur" ausgeweitet worden wäre, die mit herkömmlichen Suchprogrammen nur schwer zu finden ist. Suchbegriffe wurden nur für das Screening von Studientiteln verwendet, da viele Artikel keinen spezifischen Suchbegriff enthalten. Aus diesem Grund wurden Artikel und Übersichtsarbeiten nach Hinweisen auf nicht identifizierte Studien durchsucht.

Da in einigen Artikeln genaue Angaben zur Probandenzahl fehlten, wurde die geschätzte Probandenzahl zur besseren Übersicht in drei Kategorien eingeteilt:

- 1) < 100
- 2) 100 - 500
- 3) > 500

Für zwölf Krankheitserreger wurden humane Infektionsmodelle gefunden, die in modernen Impfstudien zur Überprüfung der Wirksamkeit von Impfstoffen eingesetzt werden können (siehe Tabelle 6).

Insgesamt wurden zwischen 1950 und 2018 etwa 3500 Freiwillige im Rahmen solcher Studien experimentell infiziert.

Es handelte sich um randomisierte, doppelblinde Studien mit dem Endpunkt „Erkrankung“.

Einige der Infektionsmodelle wurden nur einmal eingesetzt oder schnell wieder abgebrochen, die untersuchte Wirkungsdauer der Impfstoffe war kurz.

Die Infektionsmodelle „Influenza“ und „*Plasmodium falciparum*“ wurden am häufigsten und mit den größten Probandenzahlen eingesetzt.

Die meisten Infektionsmodelle arbeiteten mit homologen Challenge-Infektionen, heterologe Challenge-Infektionen wurden selten untersucht.

Für drei Pathogene stehen humane Infektionsmodelle zur Verfügung, mit denen in Deutschland zugelassene Impfstoffe überprüft werden könnten: Dies sind die reisemedizinisch relevanten Impfstoffe gegen Typhus (Typhoral®, Typhim®)(109) und Cholera (Dukoral®, Vaxchora®)(110)(111), sowie Impfstoffe gegen Influenza (113-116).^{52,53,54}

Die in Tabelle 6 dargestellten Ergebnisse zeigen, dass humane Infektionsmodelle nur für eine begrenzte Zahl von Erregern etabliert wurden und häufig auf kleinen Probandenzahlen sowie kurzen Beobachtungszeiträumen beruhen.

⁵² In Deutschland sind pro Saison mehrere Grippeimpfstoffe (Influenza) zugelassen: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/impfstoffe/influenza-grippe/influenza-node.html> (abgerufen Juli 2020).

⁵³ Die Diskussion über die Wirksamkeit der Grippeimpfstoffe ist kontrovers und polarisiert. So sagte der Direktor des *Center for Infectious Disease Research and Policy*, Michael Osterholm: „*We have overpromoted and overhyped this vaccine ... it does not protect as promoted. It's all a sales job: it's all public relations.*“ (112) Für die Diskursanalyse von Bedeutung ist, dass M. Osterholm zum Zeitpunkt dieses Zitats Direktor des *Minnesota Center of Excellence for Influenza Research and Surveillance* war. (112)

⁵⁴ Zugelassen ist auch ein Dengue-Impfstoff und in einigen Ländern ein Malariaimpfstoff. Für beide Erreger gibt es Infektionsmodelle, die Wirksamkeit beider Impfstoffe ist vergleichsweise gering, beide Impfstoffe haben zurzeit in Deutschland keine klinische Bedeutung, auch nicht in der Reisemedizin. Der Dengue-Impfstoff ist wegen negativer Effekte auf den Krankheitsverlauf bei bestimmten Patientengruppen umstritten. (134)

FRAGESTELLUNGEN

- Warum wurde die Dauer der Wirksamkeit von Impfstoffen in humanen Infektionsmodellen nur unzureichend untersucht, obwohl entsprechende Modelle zur Verfügung standen?
- Warum wurde die Wirksamkeit von Impfstoffen gegen heterologe Erregerstämme in humanen Infektionsmodellen nur selten geprüft, nachdem die Wirksamkeit gegen homologe Stämme nachgewiesen worden war?
- Im Jahr 2022 wurde ein Modell der experimentellen Infektion mit SARS-CoV-2 am Menschen (CHIM = *Controlled Human Infection Model*) etabliert. Warum wurde die Wirksamkeit der SARS-CoV-2-Impfstoffe nicht zeitnah mit Hilfe dieses Modells überprüft?

Tabelle 6: Experimentelle Infektionen zur Evaluierung der Wirksamkeit von Impfstoffen⁵⁵

Erreger	Jahr ⁵⁶	Impfstoff zugelassen ⁵⁷	Probanden ⁵⁸	Follow-up ⁵⁹	Heterologe Challenge	Ref.
<i>Salmonella typhi</i>	1967–1978 ⁶⁰	Ja	> 500	< 1 Jahr	Nein	(117-121)
<i>Streptococcus spp.</i>	1973–1978	Nein	100 – 500	-	-	(83,84)
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	1982	Nein	< 100	-	-	(122)
<i>Rickettsia rickettsii</i>	1983	Nein	< 100	-	-	(80)
<i>Shigella sonnei</i>	1987–1999	Nein	< 100	-	-	(123,124)
<i>Vibrio cholerae</i>	1988–2002	Ja	100 – 500	< 6 Monate	Nein	(125-129)
<i>Helicobacter pylori</i>	2008	Nein	< 100	-	-	(87)
Norovirus	2011	Nein	< 100	-	-	(130)
<i>Escherichia coli</i>	1982–2012	Nein	100 – 500	-	-	(131-133)
Dengue-Virus	2013	Ja	< 100	-	-	(103)
Influenza	Nb ⁶¹ –2018	Ja	> 500	< 1 Jahr	Ja	(135-143)
<i>Plasmodium falciparum</i>	1971–2018	Nein ⁶²	> 500	-	-	(144-176)

⁵⁵ Zusammenfassung einer Literaturrecherche im Jahr 2018

⁵⁶ Tabelle 6 ist chronologisch nach der jeweils letzten publizierten Studie geordnet.

⁵⁷ In Deutschland zugelassen.

⁵⁸ Kategorien basieren auf geschätzten Probandenzahlen

⁵⁹ Nur untersucht für in Deutschland im Jahr 2018 zugelassener Impfstoffe (*S. typhi*, *V. cholerae*, Influenza).

⁶⁰ Einwilligung bei einigen Studien zweifelhaft, da die Studienteilnehmer Gefangene waren.

⁶¹ Der Zeitpunkt der ersten Humanexperimente mit Influenzaviren konnte nicht bestimmt werden.

⁶² WHO-Empfehlung für Kinder in Malaria-Regionen. Keine Empfehlung für reisemedizinische Anwendung.

3.2.3.2 Interventionsstudien als randomisierte kontrollierte Feldstudien (RCTs)

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) gelten als Goldstandard für den Wirksamkeitsnachweis medizinischer Interventionen und werden im Folgenden näher betrachtet. Zentraler Bestandteil einer RCT ist die Zufallsverteilung (Randomisierung) der Probanden auf Impf- und Kontrollgruppe sowie die Verblindung⁶³ aller an der Studie Beteiligten.

Ziel ist es, dass sich die Gruppen möglichst nur in einem einzigen Parameter – der Impfung – unterscheiden.

Im Gegensatz zu experimentellen Infektionen sind die Teilnehmer dieser Studien dem natürlichen, nicht kontrollierten Infektionsrisiko ausgesetzt. Die Exposition gegenüber dem Erreger erfolgt somit unter realen epidemiologischen Bedingungen und kann nicht gezielt gesteuert werden.

Erste kontrollierte klinische Studien wurden bereits im 18. Jahrhundert durchgeführt (z. B. durch James Lind und John Haygarth^{64,65}). Als Begründer moderner randomisierter Studien gilt Austin Bradford Hill, der zentrale methodische Prinzipien entwickelte.⁶⁶

Randomisierte kontrollierte Studien bilden die Grundlage der evidenzbasierten Medizin (EbM), die auf der systematischen Bewertung wissenschaftlicher Evidenz basiert.⁽¹⁷⁹⁾ Organisationen wie die Cochrane Collaboration⁶⁷ erstellen systematische Übersichtsarbeiten, in denen RCTs eine zentrale Rolle spielen. Zur Bewertung der Evidenzqualität und zur Ableitung von Empfehlungen wird häufig das GRADE-System⁶⁸ verwendet.^(180–182)

⁶³ Das Design klinischer Studien hinsichtlich Randomisierung und Verblindung kann unterschiedlich ausfallen.

⁶⁴ James Lind (1716-1794) führte eine der ersten kontrollierten medizinischen Studien an 12 an Skorbut (Vitamin-C-Mangelkrankheit) erkrankten Seeleuten durch und konnte die therapeutische Wirkung von frischen Zitrusfrüchten eindeutig nachweisen.

⁶⁵ John Haygarth (1740–1827) untersuchte die Wirkung des sogenannten „Perkins-Traktors“, eines damals verbreiteten medizinischen Geräts. Durch den Einsatz von Holzstäbchen als Vergleich konnte er zeigen, dass die beobachteten Effekte nicht auf das Gerät selbst zurückzuführen waren. Seine Arbeiten gelten als früher Nachweis eines Placebo-Effekts („On the Imagination as a Cause & as a Cure of Disorders of the Body“ (1801)).

⁶⁶ Austin Bradford-Hill (1897 – 1991). Die Bradford-Hill-Kriterien sind epidemiologische Leitlinien zur Beurteilung, ob ein statistischer Zusammenhang wahrscheinlich kausal ist. Sie umfassen u. a. Stärke und Konsistenz des Zusammenhangs, zeitliche Abfolge, biologische Plausibilität und experimentelle Evidenz.

⁶⁷ Die Cochrane Collaboration ist ein internationales Netzwerk, das systematische Übersichtsarbeiten zur Bewertung medizinischer Interventionen erstellt und aktualisiert.

⁶⁸ GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) ist ein System zur Bewertung der Qualität wissenschaftlicher Evidenz und zur Ableitung von Empfehlungen im Gesundheitswesen.

Die Fragestellung der folgenden Literaturrecherche lautete:

Welche RCTs mit dem Endpunkt „Erkrankung“ existieren für ausgewählte Impfstoffe?

Untersucht wurden zwölf häufig eingesetzte Impfstoffe:^{69,70}

- Diphtherie
- Hepatitis B
- Haemophilus influenzae
- Masern
- Mumps
- Pertussis
- Pneumokokken
- Polio
- Röteln
- Rotavirus
- Tetanus
- Varizellen.

Eingeschlossen wurden Studien mit folgenden Kriterien:

- Erkrankung als Endpunkt
- randomisiert und doppelblind

Die Recherche basierte auf systematischen Übersichtsarbeiten der Cochrane Collaboration.⁷¹ Für Zeiträume nach Veröffentlichung der jeweiligen Reviews wurde die Recherche ergänzt. Die Ergebnisse erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit, geben jedoch ein realistisches Bild der verfügbaren, auf randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) beruhenden Evidenz.

⁶⁹ Die Auswahl der Impfungen beschränkt sich auf die von der Ständigen Impfkommission (STIKO) im Jahr 2020 für das erste Lebensjahr empfohlenen Impfungen.⁽¹⁸³⁾ Die Literaturrecherche zu diesen Impfungen umfasste ursprünglich Studien bis Februar 2020 und wurde im Jahr 2024 aktualisiert.

⁷⁰ Die Impfungen gegen Meningokokken B und C sind in der Auflistung nicht enthalten, da sie nicht den ursprünglichen Einschlusskriterien (s. oben) entsprachen: die Impfung gegen Meningokokken C wurde von der STIKO erst für Kinder im 2. Lebensjahr („ab vollendetem 12. Lebensmonat“) empfohlen (RKI, Epidem. Bulletin Nr. 30, 28. Juli 2006). Die Impfung gegen Meningokokken B wurde erst seit Januar 2024 empfohlen (RKI, Epidem. Bulletin 4/24, 25. Jan. 2024).

⁷¹ Cochrane-Übersichtsarbeiten (Reviews) sind das Ergebnis einer umfassenden Suche nach Studien mit hoher Evidenz. Daher kann davon ausgegangen werden, dass in Cochrane-Reviews alle RCTs bis zum Erscheinen des Reviews berücksichtigt wurden.

Ergebnisse der Literaturrecherche zusammengefasst (s. auch Tabelle 7):

- **Fehlende RCTs mit Endpunkt Erkrankung:**

Für mehrere Impfstoffe konnten keine randomisierten kontrollierten Studien mit dem Endpunkt Erkrankung identifiziert werden.

Dies betrifft insbesondere

- Diphtherie⁷²
- Masern⁷³
- Mumps⁷⁴
- Röteln⁷⁵
- Tetanus⁷⁶

⁷² Die Autoren des Cochrane Reviews zu Diphtherieimpfstoffen (184) untersuchten 20 RCTs zur Bewertung von Kombinationsimpfstoffen mit Diphtherietoxoid. Endpunkt der Studien war die Immunogenität der Impfstoffe, d. h. die Antikörperantwort. Die Autoren stellten fest, dass keine Daten mit Endpunkt Erkrankung vorlagen. Für Einzelimpfstoffe gegen Diphtherie wurden keine RCTs mit Endpunkt Erkrankung gefunden (s. Tabelle 7).

⁷³ Die Autoren eines Cochrane-Reviews zur Kombinationsimpfung gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR) fanden keine RCTs mit Endpunkt Erkrankung zur Wirksamkeit dieser Impfung gegen Masern (s. Tabelle 7).(188) Die in diesem Review aufgelisteten sechs kontrollierten Studien (5 RCTs und 1 CT) evaluieren Impfreaktionen und Nebenwirkungen nach Verabreichung des Kombinationsimpfstoffes gegen MMR. Aus retrospektiven Beobachtungsstudien mit mehr als 14 Millionen Kindern leiten die Autoren eine Wirksamkeit der Kombinationsimpfung gegen MMR von 95% für Masern ab.(188)

⁷⁴ Die Autoren eines Cochrane-Reviews zur Masern-Mumps-Röteln-Kombinationsimpfung (MMR) fanden keine RCTs mit Endpunkt Erkrankung zur Wirksamkeit dieser Impfung gegen Mumps (s. Tabelle 7).(188) Die in diesem Review aufgelisteten 6 kontrollierten Studien (5 RCTs und 1 CT) evaluieren Impfreaktionen und Nebenwirkungen nach Verabreichung des Kombinationsimpfstoffes gegen MMR. Aus retrospektiven Beobachtungsstudien leiten die Autoren eine Wirksamkeit der Kombinationsimpfung gegen MMR von 69 – 81% für Mumps ab.(188)

⁷⁵ Die Autoren eines Cochrane-Reviews zur Kombinationsimpfung gegen Masern, Mumps und Röteln (MMR) fanden keine RCTs mit dem Endpunkt Erkrankung zur Wirksamkeit dieser Impfung gegen Röteln (s. Tabelle 7).(188) Studien, die den Einsatz von Rötelnimpfstoffen mittels nicht-randomisierter, unverblindeter Beobachtungsstudien während Rötelnepidemien untersuchten, berichten eine Wirksamkeit der Impfung von 90-100%(200).

⁷⁶ Die Autoren eines Cochrane Reviews zu Tetanusimpfstoffen (202) fanden zwei Studien zur Wirksamkeit von Tetanusimpfstoffen aus den Jahren 1966 und 1985. Beide Studien untersuchten die Inzidenz von Tetanus bei Neugeborenen geimpfter Mütter.

Die GRADE-Bewertung ist aus folgenden Gründen niedrig:

1. Die Fläschchen mit dem Impfstoff waren unterschiedlich gefärbt. Als sich herausstellte, dass die Injektion des Impfstoffs mehr Schmerzen verursachte als die Injektion des Placebos, führte die Farbe des Fläschchens zu einer höheren Verweigerungsrate in der Verumgruppe. In dieser Studie wurden 0/341 (Verum) vs. 27/347 (Placebo) für eine 100%ige Wirksamkeit der Impfung berechnet.(203)
2. Mit 173/4255 (Verum) vs. 262/4386 (Placebo) wurde eine Impfeffektivität von 32% berechnet. Der Endpunkt war nicht die Sterblichkeitsrate der an Tetanus verstorbenen Kinder, sondern die allgemeine Säuglingssterblichkeit.(204)

RCTs mit Endpunkt Erkrankung zum Nachweis der Wirksamkeit einer Impfung gegen Tetanus in geimpften Personen wurden nicht gefunden (s. Tabelle 7).

- **RCTs mit Surrogatendpunkten:**

Für einige Impfstoffe wurde die Wirksamkeit überwiegend anhand von Surrogatmarkern bestimmt.

Ein zentrales Beispiel ist Hepatitis B:

Für die heute verwendeten rekombinanten Impfstoffe konnten keine RCTs mit klinischem Endpunkt Erkrankung identifiziert werden⁷⁷.

- **RCTs mit Endpunkt Erkrankung**

Für einige Impfstoffe liegen randomisierte kontrollierte Studien mit klinischen Endpunkten vor:

- *Haemophilus influenzae*: Wirksamkeit ca. 80% bei etwa 24 Monaten Follow-up⁷⁸
- Pertussis: Wirksamkeit ca. 73%, Follow-up ca. 2 Jahre⁷⁹
- Pneumokokken: Wirksamkeit stark abhängig vom Endpunkt (z. B. hoch für impfstoffspezifische Stämme, deutlich geringer für klinische Pneumonien)⁸⁰

Diese Studien zeichnen sich jedoch häufig durch begrenzte Nachbeobachtungszeiten und eine starke Abhängigkeit der Ergebnisse von der jeweiligen Endpunktdefinition aus.

⁷⁷ Seit 1986 werden rekombinante Impfstoffe (RV) zur Prävention der Hepatitis-B-Infektion eingesetzt und ersetzen die bis dahin verwendeten Vorläuferimpfstoffe, die aus menschlichem Blutplasma gewonnen worden waren (PDV = Plasma-Derived-Vaccines).(42) RCTs zur Wirksamkeit der Impfung gegen Hepatitis B wurden fast ausschließlich mit PDV durchgeführt. Dabei war der Endpunkt der RCTs zur Wirksamkeitsbestimmung nicht die klinische Symptomatik (Erkrankung), sondern Surrogatmarker (z. B. Oberflächenantigene des Hepatitisvirus).

Auch im Standardwerk „Vaccines“ (Plotkin et al., 2023) werden einige RCTs zur Wirksamkeit von PDV gegen Hepatitis B bei MSM (Men who have Sex with Men), Gesundheitsarbeitern und Hämodialysepatienten aufgelistet (Wirksamkeit 0-100%).(42,195) Die Wirksamkeit der heutzutage verwendeten RV gegen Hepatitis B wird in der Regel aus dem Vergleich von Surrogatmarkern (z. B. Antikörpern) zwischen RV und PDV abgeleitet.(42) RCTs mit Endpunkt Erkrankung für die heute verimpften RV gegen Hepatitis B konnten nicht gefunden werden (s. Tabelle 7).

⁷⁸ Die Autoren eines Cochrane-Reviews zu Impfstoffen gegen *Haemophilus influenzae* (187) schlossen 4 RCTs mit Endpunkt Erkrankung in die Metaanalyse ein und berechneten eine Wirksamkeit von 80% bei einer Nachbeobachtungszeit von ca. 24 Monaten. Dieser Review wurde wegen fehlenden Updatings von der Cochrane-Foundation zurückgezogen (s. Tabelle 7).

⁷⁹ Zur Pertussis-Impfung liegen zwei Übersichtsarbeiten von Cochrane-Autoren vor. In der ersten Übersichtsarbeit wird eine Metaanalyse von fünf RCTs mit Endpunkt Erkrankung für laborbestätigte Pertussis-Infektionen nach WHO-Definition für azelluläre Impfstoffe gegen Pertussis durchgeführt: Wirksamkeit 73%, Nachbeobachtungszeit knapp über 2 Jahre.(189) Aufgrund der Heterogenität der Studiendesigns wurde in der zweiten Übersichtsarbeit keine Metaanalyse durchgeführt (s. Tabelle 7).(194) In dieser Arbeit wird die Effektivität von Multikomponentenimpfstoffen mit 85% angegeben.

⁸⁰ Die Autoren eines Cochrane-Reviews zu Konjugatimpfstoffen gegen Pneumokokken bei Kindern schlossen 6 RCTs mit Endpunkt Erkrankung in ihre Analysen ein. Insgesamt wurden 113 045 Kindern (< 2 Jahre) untersucht. Die gepoolte Wirksamkeit gegen die im Impfstoff enthaltenen Pneumokokkenstämme wurde mit 80% berechnet (alle Pneumokokkenstämme: 68%; Pneumonien nach WHO-Kriterien: 27%; alle Pneumonien: 6%; Gesamtmortalität: 11%). Die Nachbeobachtungszeit betrug ca. 24 Monate (s. Tabelle 7).(196)

- **Sonderfälle und Einschränkungen:**

Einige Impfstoffe weisen zusätzliche methodische Besonderheiten auf:

- Polio: Historisch große Studien (sog. Francis-Trial) mit teilweiser Randomisierung; für heute verwendete Impfstoffe fehlen entsprechende RCTs mit klinischen Endpunkten.⁸¹
- Rotavirus: Große Studien mit deutlichen Unterschieden der Wirksamkeit zwischen Ländern mit hohem und niedrigem Einkommen.⁸²
- Varizellen: RCTs vorhanden, deren Übertragbarkeit auf zugelassene Impfstoffe jedoch eingeschränkt ist.⁸³

⁸¹ Die orale Polio-Schluckimpfung nach SABIN (OPV) wird heute in Deutschland nicht mehr verabreicht. Zur Anwendung kommt der intramuskulär injizierte Totimpfstoff gegen Poliomyelitis (IPV), dessen Vorläufer (Impfstoff nach SALK) bereits 1954 im sogenannten „Francis-Trial“ an 1,6 Millionen nordamerikanischen, kanadischen und finnischen Schulkindern getestet wurde. Dieser legendäre Großversuch ging als erste doppelblinde Feldstudie in die Geschichte ein. Eine Untergruppe der teilnehmenden Kinder wurde randomisiert (s. Tabelle 7). Die Wirksamkeit des Impfstoffs gegen Poliomyelitis (paralytische und nicht-paralytische Poliomyelitis) lag bei 60% mit einer Nachbeobachtungszeit von ca. 12 Monaten. Für die paralytische Poliomyelitis lag die Wirksamkeit bei 71% (33/200712 vs. 115/201114)(198) (nicht in Tabelle 7). Die Wirksamkeit gegen poliobedingte Paralyse liegt nach anderer Auswertung bei 90%.(42) Ein Cochrane Review zu Polioimpfstoffen vergleicht verschiedene Kombinationen von oralem Lebendimpfstoff (Schluckimpfung) und inaktiviertem Polioimpfstoff zur intramuskulären Injektion.(199)

Heute kommt der eIPV (Poliovirus Vaccine Inactivated Enhanced Potency) zur Anwendung (42), für den es keine RCTs mit Endpunkt Erkrankung gibt.

⁸² Die Autoren eines Cochrane-Reviews zu Rotavirus-Impfstoffen untersuchten drei Rotavirus-Impfstoffe (RV1, RV5, Rotavac) und schlossen 55 Studien mit insgesamt 216 480 Teilnehmern in ihre Analysen ein.(201)

In Ländern mit niedrigem Einkommen und hoher Sterblichkeit war die Wirksamkeit der Impfung gegen schwere Rotavirusdiarrhö geringer als in Ländern mit niedriger Sterblichkeit:

Impfung gegen	Geimpft Krankheitsfälle	Geimpft Alle	Ungeimpft Krankheitsfälle	Ungeimpft Alle	Follow-Up (Maximum)	VE	Ref.
Rotavirus (LMC):	18	3939	96	3379	24 m	81	(201)
Rotavirus (HMC):	112	2939	185	2946		42	

Die GRADE-Bewertung wird als „mäßig“ angegeben (s. Tabelle 7).

LMC: low mortality countries (Pentavalent RV5, RotaTec®, Merck)

HMC: high mortality countries (Pentavalent RV5, RotaTec®, Merck)

⁸³ Ein Cochrane-Review zu Varizellen-Impfstoffen zur Prävention von Varizellen bei gesunden Kindern mit Endpunkt Erkrankung liegt nicht vor. Es gibt Cochrane-Übersichten zu Impfstoffen zur Prävention von Herpes zoster bei älteren Erwachsenen (205) und zur postexpositionellen Prophylaxe bei Kindern.(206) In letzterem werden auch RCTs (207)(208)(209) zur präexpositionellen Prophylaxe bei Kindern zitiert, deren Effektivität mit >90% angegeben wird. Die Impfdosen dieser RCTs waren jedoch mehr als zehnmals so hoch (17.500 PFU, 15.850 PFU) wie die Impfdosen des später zugelassener Impfstoffe (Monovakzine: 1.350 PFU, tetravalente Vakzine: mindestens 103,3 PFU (Priorix-Tetra®)). Nach Einschätzung der WHO können die Ergebnisse dieser RCTs nicht als repräsentativ für die zugelassenen Impfstoffe angesehen werden.(210) Von 2005 bis 2009 wurde in zehn europäischen Ländern (Tschechische Republik, Griechenland, Italien, Litauen, Norwegen, Polen, Rumänien, Russland, Slowakei, Schweden) eine groß angelegte Studie durchgeführt, um die Wirksamkeit des MMRV-Vierfachimpfstoffs gegen Varizelleninfektionen zu überprüfen. Es fällt auf, dass diese randomisierte kontrollierte klinische Studie nicht doppelblind (double-blind), sondern im sogenannten Beobachter-Blind-Modus (observer-blind) durchgeführt wurde. Die Wirksamkeit der zweimaligen Impfung wurde mit 94% angegeben (s. Tabelle 7).(270).

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

Insgesamt zeigt die Literaturrecherche ein heterogenes Bild:

- Für sieben der zwölf untersuchten Impfstoffe konnte kein Nachweis der Wirksamkeit in doppelblinden RCTs mit dem Endpunkt Erkrankung gefunden werden.
- Für die übrigen fünf Impfstoffe liegen RCT-Daten vor, die meist auf kurzen Nachbeobachtungszeiten beruhen und Wirksamkeiten im Bereich von etwa 40 – 80% zeigen.

FRAGESTELLUNGEN

- Welche Faktoren tragen dazu bei, dass Impfungen in der öffentlichen Wahrnehmung einen nahezu perfekten Schutz suggerieren, während in randomisierten kontrollierten Studien häufig nur moderate Wirksamkeiten nachgewiesen werden?
- RCTs stellen eine künstlich geschaffene Versuchsanordnung dar. In realen epidemiologischen Bedingungen kann die Wirksamkeit von Impfstoffen variieren. Inwieweit wird dieser Unterschied im wissenschaftlichen Diskurs berücksichtigt?
- Für neuere Impfstoffe werden aus ethischen Gründen häufig keine placebo-kontrollierten RCTs durchgeführt. Welche Konsequenzen ergeben sich daraus für die Bewertung ihrer Wirksamkeit?

Tabelle 7: RCTs und Meta-Analysen zu 12 Impfungen für das 1. Lebensjahr (STIKO⁸⁴)^{85,86}

Impfstoff	Fälle (geimpft)	N (geimpft)	Fälle (ungeimpft)	N (ungeimpft)	Follow-Up (Monate)	VE⁸⁷	Ref.
Diphtherie	-	-	-	-	-	-	(184)
Hepatitis B (RV)	-	-	-	-	-	-	(185) (186) (4)
Haemophilus in- fluenzae	29	83 132	149	79 008	24 m	80	(187)
Masern	-	-	-	-	-	-	(188)
Mumps	-	-	-	-	-	-	(188)
Pertussis (azellulär)	453	22 505	1 301	13 142	27 m	73	(189)
Pneumokokken (Konjugatimpfstoff)	24	57 015	125	56 030	24 m	80	(196)
Polio (IPV)	57	200 745	142	201 229	12 m	60	(198,199)
Röteln	-	-	-	-	-	-	(188)
Rota-Virus	112	2 939	185	2 946	24 m	42	(201)
Tetanus	-	-	-	-	-	-	(202)
Varizellen	-	-	-	-	-	-	(205)

⁸⁴ Impfstoffe gegen Meningokokken B und C wurden nicht untersucht (s. Fußnote 69, 70)

⁸⁵ Anstelle eines Konfidenzintervalls zeigt Tabelle 7 die Rohzahlen, die den VE-Berechnungen zugrundeliegen.

⁸⁶ Rohdaten wurden ausschließlich für die fünf Impfstoffe erhoben, für die randomisierte kontrollierte Studien mit dem Endpunkt Erkrankung identifiziert werden konnten.

⁸⁷ VE = Vaccine Efficacy (Wirksamkeit des Impfstoffes)

3.2.4 SURROGATE UND KORRELATE DER PROTEKTION

Der optimale Endpunkt für die Bewertung der Wirksamkeit von Impfstoffen ist die Verhinderung klinisch manifester Erkrankungen. Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit dem Endpunkt Erkrankung gelten daher als Referenzstandard für den Wirksamkeitsnachweis.

In vielen Fällen ist die Durchführung solcher Studien jedoch nur eingeschränkt möglich. Vor diesem Hintergrund werden häufig sogenannte Surrogatmarker verwendet.

Surrogatmarker sind messbare biologische Parameter, die stellvertretend für klinische Endpunkte verwendet werden.⁽²¹¹⁾^{88,89} Im Bereich der Impfstoffentwicklung handelt es sich dabei in der Regel um immunologische Marker wie Antikörpertiter.

In der klinischen Forschung ist ein zunehmendes Interesse an Surrogatmarkern zu beobachten. Surrogatmarker sind in der Regel einfacher und schneller zu bestimmen als der klinische Endpunkt selbst. Dadurch können sie die Dauer klinischer Studien verkürzen und die Compliance verbessern. Es können weniger kranke Patienten rekrutiert werden, z. B. für Arzneimittelstudien, bei denen der eigentliche Endpunkt die krankheitsbedingte Mortalität ist. Dies wiederum erhöht die Kosteneffizienz vieler Studien und macht klinische Studien am Menschen durch die Vermeidung des klinischen „Endpunkts Tod“ ethisch vertretbarer.⁽²¹²⁻²¹⁷⁾

Die Verwendung von Surrogatmarkern⁹⁰ setzt voraus, dass diese valide mit dem klinischen Endpunkt korrelieren. Ein solcher Zusammenhang muss empirisch nachgewiesen werden.

Voraussetzung – im Sinne einer *conditio sine qua non* – für eine regelkonforme Validierung von Surrogatmarkern sind randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit dem Endpunkt Erkrankung.⁹¹

⁸⁸ Wenn das interessierende Phänomen nicht messbar ist, kann nur ein Surrogat-Marker erfasst werden. So lässt sich „Angst“ nicht direkt messen. Stattdessen wird die Steigerung der Herzfrequenz erfasst.

⁸⁹ So ist zum Beispiel die Messung der Blutfettwerte in einer klinischen Studie mit Lipidsenkern ein Surrogat für die Überlebensrate: Das eigentliche Ziel der Lipidsenker ist die Verlängerung des Lebens, nicht nur die Senkung der Blutfettwerte.

⁹⁰ Seit den 80er Jahren gibt es eine Reihe von Ansätzen zur Definition des Begriffs "Surrogatmarker", auf die an dieser Stelle nicht im Einzelnen eingegangen werden kann.

⁹¹ Die drei Kriterien für einen validen Surrogatparameter sind: (211)

1) Die Beziehung zwischen dem Surrogatendpunkt und dem klinisch relevanten Nutzen muss biologisch plausibel sein.

2) Die Beziehung zwischen Surrogatparameter und klinischem Endpunkt muss konsistent sein.

3) Es muss ein Wirksamkeitsnachweis aus RCTs vorliegen. Es müssen Ergebnisse aus RCTs vorliegen, die zeigen, dass durch eine therapiebedingte Veränderung des Surrogatendpunktes eine gleichgerichtete Veränderung des klinisch relevanten Endpunktes erreicht werden kann.

PROBLEMATIK VON SURROGATMARKERN

Trotz ihrer praktischen Bedeutung ist die Verwendung von Surrogatendpunkten problematisch, da das Vertrauen in Surrogatendpunkte trotz hoher Korrelation mit dem klinischen Endpunkt irreführend sein kann.

Ein bekanntes Beispiel ist die Behandlung von Herzrhythmusstörungen mit Antiarrhythmika. Zwei der meistverwendeten Vertreter der Klasse-1-Antiarrhythmika konnten zwar ventrikuläre Extrasystolen als „Surrogat-Endpunkt“ wirksam reduzieren, führten jedoch in randomisierten kontrollierten Studien zu einer erhöhten Mortalität der behandelten Patienten.(218) Damit zeigte sich, dass die Verbesserung des Surrogatmarkers nicht mit einer Verbesserung des klinischen Endpunkts einherging.

Einige Marker, die lange Zeit zur Beurteilung des Therapieerfolgs verwendet wurden, mussten daher revidiert werden, weil sie in späteren klinischen Studien die Kriterien für die Validierung von Surrogatendpunkten nicht erfüllten.

Nur sehr wenige Biomarker sind derzeit offiziell als Surrogatmarker anerkannt.(212) Aus diesem Grund wird der Einsatz von Surrogatmarkern teilweise kritisch gesehen. In bestimmten Situationen stellen sie jedoch die einzige praktisch realisierbare Möglichkeit dar, insbesondere wenn der eigentliche Endpunkt selten ist oder erst nach langer Zeit auftritt.

SURROGATMARKER UND KORRELATE DER PROTEKTION

Im Bereich der Impfstoffe wird häufig nicht zwischen Surrogatmarkern und sogenannten Korrelaten der Protektion unterschieden. Ein Korrelat der Protektion beschreibt eine statistische Beziehung zwischen einem Marker und dem Auftreten oder Ausbleiben einer Erkrankung. Ein kausaler Zusammenhang muss dabei nicht zwingend bestehen.(219)

Ein Surrogatmarker hingegen setzt voraus, dass Veränderungen des Markers zuverlässig Veränderungen des klinischen Endpunkts widerspiegeln.

Der Unterschied zwischen beiden Konzepten wird in dem bekannten Satz pointiert formuliert:

„A perfect correlate does not a surrogate make.“(223)

Bei Impfstoffen unterscheidet der Vakzinologe Stanley Plotkin zwei Typen von Ersatzmarkern für die Wirksamkeit der Impfstoffe:

- 1) „mechanistisches Korrelat der Schutzwirkung“, das direkt für die Schutzwirkung verantwortlich ist (und dem Surrogat entsprechen würde), und
- 2) „nicht-mechanistisches Korrelat“, das leicht zu messen ist, aber bestenfalls ein Surrogat für ein unbekanntes oder schwerer zu messendes mechanistisches Korrelat darstellt.(221)

Im Bereich der Impfstoffe handelt es sich bei den verwendeten Markern in der Regel um Antikörper.^{92,93}

Ob diese als Ersatzmarker für den Wirksamkeitsnachweis von Impfstoffen herangezogen werden können, hängt entscheidend von ihrer Validierung ab. Die Validierung eines Ersatzmarkers erfordert für die Schutzwirkung von Impfstoffen die Durchführung randomisierter klinischer Studien (RCTs) mit klinisch relevanten Endpunkten. Erst dann kann die Validierung eines Ersatzmarkers, sei es Surrogat oder Korrelat, erfolgen.(221,222)

⁹² Als Surrogatmarker für den Impfschutz werden derzeit fast ausschließlich Antikörper verwendet. Spezifische Antikörper haben eine hohe biologische und immunepidemiologische Plausibilität als Surrogatmarker. Es wird davon ausgegangen, dass funktionierende Impfstoffe letztlich über neutralisierende Antikörper schützen.(220)

⁹³ Dies bedeutet jedoch nicht, dass jeder Antikörper schützt. So hatte der Malariaimpfstoff SPf66 eine hohe Antikörperantwort hervorgerufen und war dennoch nicht wirksam. Es bedeutet auch nicht, dass ein Antikörper, der durch einen Impfstoff hervorgerufen wird, die gleichen schützenden Eigenschaften hat wie ein Antikörper, der durch eine natürliche Infektion hervorgerufen wird.(220, Publikation 2,3)

Die Fragestellung der folgenden Literaturrecherche lautete:

Auf welcher Grundlage werden Ersatzmarker (insbesondere Antikörpertiter) als Schutzkorrelate für Impfstoffe verwendet, und inwieweit wurden diese unter den geforderten methodischen Bedingungen validiert?

Für die gleichen zwölf Impfstoffe wie im vorhergehenden Kapitel wurde untersucht, ob und wie die jeweils verwendeten Marker als Surrogatmarker validiert wurden.

Ergebnisse der Literaturrecherche zusammengefasst (s. auch Tabelle 8):

Diphtherie

- Ein Antikörpertiter wird als Schutzmarker verwendet, ohne dass eine Validierung als Ersatzmarker vorliegt.⁹⁴

Hepatitis B

- Serologische Marker werden zur Beurteilung der Wirksamkeit von rekombinanten Impfstoffen (RV) herangezogen, ohne dass sie als validierte Ersatzmarker belegt sind.⁹⁵

⁹⁴ Da keine randomisierten klinischen Studien mit dem Endpunkt Erkrankung (Diphtherie) durchgeführt wurden (s. Kap. 2.2.4), kann ein Surrogatmarker für den Schutz nicht mit evidenzbasierter Sicherheit bestimmt werden. Die akzeptierte protektive Antikörper-konzentration (0,01 - 0,1 IU/ml) basiert auf Studien an Kaninchen und retrospektiven Beobachtungsstudien an schwedischen Alkoholikern.(224) Die WHO weist darauf hin, dass es möglicherweise keinen absolut schützenden Titer für Diphtherietoxin gibt, da Diphtheriefälle bei Patienten mit sehr hohen Titern bekannt geworden sind.(225) Es wird eingeräumt, dass es „einen gewissen Spielraum“ gibt und dass auch die Infektionsdosis eine Rolle spielt (s. Tabelle 8).(42)(226)

⁹⁵ Hepatitis-B-Antikörper werden allgemein als validierte Surrogatmarker für die Schutzwirkung von Hepatitis-B-Impfstoffen angesehen. Allerdings wurden diese Validierungen in den 80er Jahren mit Hepatitis-B-Impfstoffen durchgeführt, die aus menschlichem Blutplasma gewonnen wurden (*Plasma-Derived Vaccine*, PDV). In diesen RCTs mit PDV konnte gezeigt werden, dass Personen, die nach der Impfung einen Anti-HbS-Antikörperspiegel von mehr als 10 mIU/ml aufwiesen, vor Hepatitis B geschützt waren. Dennoch wurden in einigen Studien „Breakthrough“-Infektionen dokumentiert.(227)(228) Validierungsstudien (RCTs mit Endpunkt Erkrankung) zu Hepatitis B-Antikörpern, die durch rekombinante Impfstoffe (RV) induziert wurden, liegen nicht vor (s. Kap. 2.2.4) (s. Tabelle 8).

Haemophilus influenzae

- Antikörpertiter dienen als Schutzmarker, deren Validierung als Ersatzmarker nur eingeschränkt belegt ist.⁹⁶

Masern

- Neutralisierende Antikörper werden als Schutzmarker verwendet, ohne dass eine Validierung als Ersatzmarker vorliegt.⁹⁷

Mumps

- Antikörpertiter werden als Schutzmarker herangezogen, ohne dass eine Validierung als Ersatzmarker nachgewiesen ist.⁹⁸

⁹⁶ Für Konjugatimpfstoffe gegen *Haemophilus influenzae* wurden randomisierte klinische Studien mit dem Endpunkt Erkrankung durchgeführt (s. Kap. 2.2.4). In diesen Studien wurden Antikörper gegen *Haemophilus influenzae* nachgewiesen. Es wurde jedoch festgestellt, dass es „sehr schwierig ist, Immunkorrelate des Schutzes zu etablieren. Es können keine eindeutigen Aussagen über Korrelate der Schutzwirkung von *Haemophilus influenzae*-Impfstoffen gemacht werden“.(221, 229).

Unklar ist auch, ob der Antikörpertiter bei Konjugatimpfstoffen überhaupt etwas über den Schutz aussagt, da dem immunologischen Gedächtnis bei Konjugatimpfstoffen eine wichtige Rolle zugeschrieben wird. D.h. auch bei niedrigen oder nicht nachweisbaren Antikörpertitern wäre ein immunologischer Schutz möglich. Andererseits zeigte eine Studie in Alaska, dass in Hochrisikogebieten nur hohe Antikörpertiter mit einem Schutz einhergehen. Der als schützend bezeichnete Antikörpertiter von > 0,15 mcg/ml stammt aus Experimenten, in denen die Gabe von Hyperimmunglobulin (passive Immunisierung) eine invasive Hib-Infektion kurzfristig verhindern konnte (s. Tabelle 8).(230)

⁹⁷ Zur Wirksamkeit der Masernvakzine wurden bisher keine RCT mit dem Endpunkt Erkrankung durchgeführt (s. Kap. 2.2.4). Daher gibt es auch keine validierten Surrogatmarker für die Schutzwirkung der Masernvakzine. Eine Schutzwirkung gilt als plausibel, wenn Antikörper mit dem Plaquereduktions-Neutralisationstest gemessen werden können (Serokonversion). Da aber auch Kinder, die keine Antikörper bilden können, die Masern überstehen (231), scheinen Antikörper für den Schutz vor Masern nicht unbedingt notwendig zu sein. Dennoch gibt es verschiedene Schätzungen des schützenden Antikörpertiters, die zwischen 120 und 200 mIU/ml liegen (s. Tabelle 8).(232)

⁹⁸ Die Rolle von Antikörpern und T-Zellen beim Schutz vor einer Infektion mit Mumpsviren ist unklar.(233) Natürlich erworbene IgG-Antikörper scheinen keinen Schutz zu vermitteln; so hatten 41 von 43 Soldaten, die während ihres Militärdienstes an Mumps erkrankten, bei Eintritt in die Armee einen positiven AK (IgG)-Spiegel.(234) Bei mehreren Mumpsausbrüchen bei ungeimpften Kindern konnte zwar eine Korrelation zwischen natürlich erworbenen neutralisierenden Antikörpern und Schutz gezeigt werden.(235) Da jedoch keine RCTs mit Endpunkt Erkrankung für die Mumpsimpfung vorliegen (s. Kap. 2.2.4), gibt es keine valide Validierung der durch die Mumpsimpfung induzierten Antikörper als Schutzsurrogat oder -korrelat (s. Tabelle 8).

Pertussis

- Mehrere immunologische Marker werden verwendet, ohne dass ein klar definierter und validierter Ersatzmarker existiert.⁹⁹

Pneumokokken

- Serotypspezifische Antikörper dienen als Schutzmarker, deren Validierung als Ersatzmarker auf bestimmte Kontexte beschränkt ist.¹⁰⁰

Polio

- Neutralisierende Antikörper gelten als Schutzmarker, ohne dass eine Validierung als Ersatzmarker für aktuelle Impfstoffe dokumentiert ist.¹⁰¹

⁹⁹ Für den azellulären Pertussis-Impfstoff wurden RCTs mit dem Endpunkt Erkrankung durchgeführt (s. Kap. 2.2.4). Ein Ziel dieser Studien, die in den 80er Jahren in Schweden durchgeführt wurden, war die Etablierung von serologischen Surrogaten für den Schutz. Zu „jedermans Enttäuschung“ (42) konnte jedoch keine Korrelation zwischen postvakzinalen Serumantikörperspiegeln und klinischem Schutz gezeigt werden. Für keine der Impfstoffkomponenten konnte bisher ein Antikörpergrenzwert als Korrelat für den durch die Impfung erreichten Schutz definiert werden. Selbst der Grenzwert von 5-10 ELISA Einheiten gegen das Toxoid kann nicht als serologisches Korrelat für den Schutz durch eine Pertussisimpfung angesehen werden (s. Tabelle 8).(221)(236)(237)

¹⁰⁰ Für Impfstoffe gegen Pneumokokken wurden große RCTs durchgeführt (s. Kap. 2.2.4), jedoch ist es aufgrund der unterschiedlichen Infektionsverläufe und der Vielzahl pathogener Serotypen „schwierig, ein definitives serologisches Korrelat der Protektion zu etablieren“.(42) Bei der invasiven Pneumokokkeninfektion gelten Antikörper, die an das kapsuläre Polysaccharid der Pneumokokken binden, als protektiv; der Grenzwert von 0,35 mcg/ml IgG wurde entwickelt, um einen neuen Impfstoff mit einem bereits zugelassenen Impfstoff PC7-CRM/PC9-CRM zu vergleichen (non-inferiority trial).(238) Für die Beurteilung des Schutzes auf individueller Ebene ist der Grenzwert nicht geeignet (s. Tabelle 8).(239)

¹⁰¹ Mit Ausnahme des „Francis-Trials“ (1954) gibt es keine RCTs mit Endpunkt Erkrankung, die die Wirksamkeit inaktiverter Polioimpfstoffe zeigen (s. Kap. 2.2.4). Da im „Francis-Trial“ keine Surrogate/Korrelate des Schutzes systematisch untersucht wurden, gibt es keine validierten Surrogatmarker für die Schutzwirkung der Impfung. Es wird vermutet, dass typspezifische neutralisierende Antikörper schützend wirken. Wie hoch der Antikörperspiegel sein muss, der gegen die Krankheit schützt, ist nicht bestimmt worden.(240) Für die Zulassung von Impfstoffen wird ein Verdünnungsgrenzwert von 1:8 von fast allen nationalen Zulassungsbehörden als protektiv akzeptiert, wobei davon ausgegangen wird, dass bereits ein Titer von 1:4 schützend wirkt (s. Tabelle 8).(42)

Röteln

- Antikörpertiter werden als Schutzmarker verwendet, ohne dass eine Validierung als Ersatzmarker vorliegt.¹⁰²

Rotavirus

- Verschiedene Marker wurden untersucht, ohne dass ein konsistenter und validierter Ersatzmarker etabliert werden konnte.¹⁰³

Tetanus

- Ein protektiver Antikörpertiter wird als Schutzmarker verwendet, ohne dass eine Validierung als Ersatzmarker vorliegt.¹⁰⁴

Varizellen

- Antikörpertiter dienen als Schutzmarker, ohne dass eine Validierung als Ersatzmarker nachgewiesen ist.¹⁰⁵

¹⁰² Da es für die Rötelnimpfung keine RCT mit dem Endpunkt Erkrankung gibt (siehe Kap. 2.2.4), können auch keine sicher validierten Surrogate/Korrelate für den Impfschutz existieren. Im Allgemeinen werden Antikörpertiter (IgG) von 10-15 IE/ml als schützend angesehen.(241) Diese Titerwerte wurden aus epidemiologischen, populationsbasierten Studien abgeleitet. Allerdings traten Rötelninfektionen auch bei Frauen mit neutralisierenden Antikörpern auf.(242) Die WHO stellt fest: „Es gibt spezifische Antikörper, die mit Immunität korrelieren, aber es war nicht möglich, einen spezifischen Antikörper oder einen Antikörpertiter zu definieren, der konsistent mit absolutem Schutz korreliert“ (s. Tabelle 8).(200)

¹⁰³ Für Rotavirusimpfstoffe liegen Ergebnisse aus RCTs vor (s. Kap. 2.2.4). Es gibt jedoch keine eindeutigen Aussagen zu Surrogaten oder Korrelaten für die Schutzwirkung der Impfung. Die signifikantesten Korrelationen wurden zwischen Rotavirus-IgG und Shedding sowie zwischen intestinalen neutralisierenden Antikörpern und Erkrankungsinzidenz gefunden. Da jedoch „Personen mit hohen Titern erkranken konnten, während Personen mit niedrigen Titern geschützt waren“, wurde festgestellt, dass „das Fehlen zuverlässiger immunologischer Marker für den Schutz klinische Studien weiterhin erschwert“ (s. Tabelle 8).(243,(244)

¹⁰⁴ Da keine randomisierten klinischen Studien mit dem Endpunkt Erkrankung (s. Kap. 2.2.4) durchgeführt wurden, um die Wirksamkeit von Impfstoffen gegen Tetanus nachzuweisen, kann auch kein sicherer Nachweis für einen humanen Surrogatmarker für die Wirksamkeit des Impfstoffs erbracht werden. Für den Nachweis neutralisierender Antikörper wird ein Grenzwert von 0,01 IE/ml angegeben. Dieser Grenzwert stammt aus Tierversuchen mit Pferden und Meerschweinchen aus den 1930er Jahren; interessanterweise erkrankten 13% der Meerschweinchen an Tetanus, obwohl sie Antikörpertiter zwischen 0,1 und 0,5 IE/ml aufwiesen.(245) Auch in mehreren retrospektiven Studien wird davon ausgegangen, dass ein Antitoxinwert von 0,01 IE/ml schützend wirkt. Die WHO weist darauf hin, dass der Begriff „protektiver Titer“ missbraucht wird, da viele Tetanusfälle bei Patienten mit „protektiven Titern“ dokumentiert sind (s. Tabelle 8).(246,248)

¹⁰⁵ In beiden der zwei im vorigen Kapitel genannten Studien mit Endpunkt Erkrankung (s. Kap. 2.2.4) sind immunfluoreszierende Antikörper bestimmt worden, allerdings sind die Studien schon alt, weshalb man davon ausgehen kann, dass die Antikörpervalidierung als Surrogatmarker nicht den modernen Kriterien genügt. Auch in anderen Studien wurde individuell dokumentiert, dass Personen mit einem FAMA-Titer von >1:4 unwahrscheinlich Varizellen bekommen nach Exposition. Dies wird jedoch durch die Tatsache kompliziert, dass Zweit-Attacken mit Varizellen nach der ersten Attacke vorkommen können (s. Tabelle 8).(206)(210)

Die Auswertung zeigt, dass für nahezu alle untersuchten Impfstoffe immunologische Marker als Schutzmarker verwendet werden, ohne dass ihre Validierung als Ersatzmarker durch randomisierte kontrollierte Studien mit dem Endpunkt Erkrankung nachgewiesen ist. Damit ergibt sich ein konsistentes Bild: Die Wirksamkeit von Impfstoffen wird häufig auf der Grundlage von Markern beurteilt, deren Aussagekraft unter den geforderten methodischen Bedingungen nicht belegt ist.

ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

- Für neun der zwölf untersuchten Impfstoffe werden immunologische Marker als Ersatzmarker für den Wirksamkeitsnachweis verwendet.
- Keiner dieser Marker wurde unter den geforderten methodischen Bedingungen durch randomisierte kontrollierte Studien mit dem Endpunkt Erkrankung validiert.

SCHLUSSFOLGERUNG

- Im Bereich der Impfstoffe werden häufig Ersatzmarker für den Wirksamkeitsnachweis herangezogen.
- Dabei wird nicht konsequent zwischen validierten und nicht validierten Ersatzmarkern unterschieden.
- Wird aus nicht validierten Ersatzmarkern unmittelbar auf die klinische Wirksamkeit eines Impfstoffs geschlossen, wird ein methodisch notwendiger Zwischenschritt – die Validierung – implizit übersprungen.

FRAGESTELLUNGEN

- Welche Rolle spielt der Validierungsstatus von Ersatzmarkern im wissenschaftlichen und öffentlichen Diskurs zur Impfstoffwirksamkeit?
- Auf welcher Grundlage werden nicht validierte Ersatzmarker als Beleg für die Wirksamkeit von Impfstoffen verwendet?
- Inwieweit kann die Wirksamkeit von Impfstoffen auf der Grundlage nicht validierter Ersatzmarker zuverlässig beurteilt werden?
- Bei welchen Impfstoffen werden Wirksamkeit und/oder Dauer der Wirksamkeit maßgeblich auf nicht validierte Ersatzmarker gestützt?

Tabelle 8 gibt einen Überblick über die für Impfstoffe im ersten Lebensjahr verwendeten Schutzmarker sowie deren Validierungsstatus als Ersatzmarker.¹⁰⁶

Impfung gegen	Protektiver AK-titer ^{107,108}	Me-thode ¹⁰⁹	RCTs mit EPK ¹¹⁰	RCTs mit VSM	Surrogat-marker validiert	Ref.
Diphtherie	0,01 IU/ml – 0,1 IU/ml	ELISA/NT	-		-	(224) (225) (226)
Hepatitis B (RV)	>10 mIU/ml	ELISA	-		-	(227)(228)
Haemophilus influenzae	>0,15 mcg/ml	ELISA	+	-	-	(221)(229) (230)
Masern	IgG	ELISA/NT	-		-	(231) (232)
Mumps	n.d.		-		-	(233)(234) (235)
Pertussis (azellulär)	n.d.		+	+	-	(221)(236) (237)
Pneumokokken	>0,35 mcg/ml	ELISA	+	+	(+) ¹¹¹	(238) (239)
Polio (IPV)	> 1:4	NT	+	-	-	(240)
Röteln	10-15 IU/ml	ELISA	-		-	(200)(241) (242)
Rota-Virus	n.d.		+	-	-	(243)(244)
Tetanus	0,01 IU/ml – 0,1 IU/ml	ELISA/NT	-		-	(245)(246) (248)
Varizellen	1:2 – 1.4 IF	FAMA	-		-	(206) (210)

n.d.: nicht definiert; EPK: Endpunkt Erkrankung; VSM: Validierung von Surrogatmarkern

¹⁰⁶ Impfstoffe gegen Meningokokken B und C wurden nicht untersucht (s. Fußnote 69, 70).

¹⁰⁷ Akzeptierte protektive Antikörperkonzentrationen. Bundesgesundheitsbl 2017 · 60:674–684.(236)

¹⁰⁸ Die Angaben können wegen laborspezifischer Unterschiede variieren.

¹⁰⁹ NT: Neutralisationstest; ELISA: Enzyme-linked immuno sorbent assay; FAMA: Fluoreszenz-Antikörper-Membran-Antigen-Test (Referenzlabor Jena).

¹¹⁰ Spalte 5 bezieht sich auf die Ergebnisse der Literaturrecherche des vorigen Kapitels (Kap. 2.2.4).

¹¹¹ Gilt nur für den Vergleich von Vakzinen in Studien (Non-Inferiority trials), nicht auf individueller Ebene.(239) Andere Autoren nennen andere Werte (z. B. 0,2 mcg/ml und 0,6 mcg/ml).(249)(42)

4 Exemplarische Publikationen¹¹²

Die folgenden Publikationen umfassen epidemiologische, immunologische, molekularbiologische und klinische Studien des Autors. Sie entstanden über mehrere Jahre hinweg im Kontext der Entwicklung und Evaluation unterschiedlicher Impfstoffkandidaten – von frühen experimentellen Ansätzen bis hin zu kontrollierten Studien am Menschen.

Die Studien verfolgen unterschiedliche Fragestellungen: Sie untersuchen klinische Endpunkte, analysieren immunologische Reaktionen oder identifizieren potenzielle Zielstrukturen für Impfstoffe auf molekularer Ebene.

Das eigentlich Bemerkenswerte liegt jedoch nicht in den Ergebnissen selbst, sondern in ihrer Interpretation: Welche Befunde hervorgehoben, relativiert oder weiterverfolgt werden, folgt erkennbaren Mustern, die im anschließenden Kapitel näher beleuchtet werden.

Für sich genommen erscheinen diese Arbeiten unspektakulär – Studien, wie sie tausend-, vielleicht bereits millionenfach durchgeführt wurden. Gerade deshalb werden sie hier aufgeführt. Im Sinne des *hen kai pan* zeigt sich das Allgemeine im Besonderen: Im kleinen Detail werden jene strukturellen Muster sichtbar, die sich wie ein Mycelgeflecht durch den wissenschaftlichen Impfdiskurs ziehen: Auch die scheinbar nüchterne, beinahe handwerkliche Praxis der Datenerhebung und -interpretation bleibt nicht frei von einem gerichteten Blick – von Vorannahmen, Erwartungen und dem Wunsch, der nicht selten Vater des Gedankens ist. Die folgenden Studien sind daher weniger wegen ihrer individuellen Bedeutung relevant als wegen der Strukturen, die sich an ihnen exemplarisch zeigen lassen.

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Studien bewusst deskriptiv und ohne Interpretation dargestellt. Die zusammenfassende Einordnung erfolgt dann im Anschluß zu Beginn des Kapitels „Diskussion“.

¹¹² Die vorliegende Abhandlung geht aus einer sogenannten „kumulativen“ Habilitation hervor – einer Qualifikationsschrift bzw. wissenschaftlichen Lehrbefähigungsarbeit, die im Wesentlichen bereits veröffentlichte Einzelpublikationen des Habilitanden bündelt und in einen übergreifenden Zusammenhang stellt.

Die Habilitation wurde erstmals im Jahr 2020 eingereicht.

Die Publikationen werden hier in geraffter Form wiedergegeben, da sich an ihnen exemplarisch zeigen lässt, wie sich der „gerichtete Blick“ im Sinne des von Ludwik Fleck geprägten Begriffs (siehe S. 5 und 7) in der wissenschaftlichen Praxis reproduziert.

- Publikation 1

Follow-up of Gambian children recruited to a pilot safety and immunogenicity study of the malaria vaccine SPf66. Bojang KA et al., Parasite Immunol. 1997 Dec;19(12):579-81.

In einer Pilotstudie wurden 150 Kinder im Alter von 6 bis 11 Monaten mit dem Malaria-Testimpfstoff SPf66 oder einem Kontrollimpfstoff (Polio) geimpft.

Ergebnis: Zwei Jahre später war die Inzidenz klinischer Malaria bei geimpften Kindern höher als in der Kontrollgruppe (6,23 vs. 4,89 Fälle pro 1.000 Risikotage). Die Unterschiede waren statistisch nicht signifikant, zeigten jedoch eine dosisabhängige Tendenz.

- Publikation 2

Serological responses of Gambian children to immunization with the malaria vaccine SPf66. Metzger WG et al. Parasite Immunol. 1999 Jul;21(7):335-40.

In einer weiteren Studie wurden bei 609 Kindern nach Impfung mit SPf66 die Antikörperantworten bestimmt und mit den Malariaepisoden der folgenden Saison korreliert.

Ergebnis: Geimpfte Kinder hatten ein signifikant höheres Risiko, an Malaria zu erkranken. Gleichzeitig zeigte sich, dass durch natürliche Infektionen erworbene Antikörper mit einem geringeren Erkrankungsrisiko assoziiert waren.

- Publikation 3

Reduction in the mean number of Plasmodium falciparum genotypes in Gambian children immunized with the malaria vaccine SPf66. Haywood M et al. Trans R Soc Trop Med Hyg. 1999 Feb;93 Suppl 1:65-8.

In einer molekularbiologischen Studie wurde die Diversität der *Plasmodium-falciparum*-Stämme bei geimpften und ungeimpften Kindern untersucht.

Ergebnis: Geimpfte Kinder wiesen eine signifikant geringere Diversität der Parasitenstämme auf als Kinder der Kontrollgruppe. Die Reduktion war jedoch nicht stammspezifisch und betraf nicht gezielt die im Impfstoff enthaltenen Parasitenvarianten.

- Publikation 4

Serum IgG3 to the Plasmodium falciparum merozoite surface protein 2 is strongly associated with a reduced prospective risk of malaria. Metzger WG et al. Parasite Immunol. 2003 Jun;25(6):307-12.

Bei Kindern wurden Antikörpertiter gegen das Malariaprotein MSP2 vor Beginn der Malariasaison bestimmt und prospektiv mit dem Auftreten klinischer Malaria korreliert.

Ergebnis: Hohe IgG3-Antikörpertiter gegen MSP2 waren mit einem geringeren Risiko für klinische Malaria assoziiert.

- Publikation 5

Immunoproteomics of Helicobacter pylori infection and relation to gastric disease. Haas G et al. Proteomics 2 (2002), 313-324

Im Rahmen einer Proteomanalyse wurden Immunreaktionen von Patientenseren gegen Proteine eines *Helicobacter-pylori*-Stammes untersucht, um Impfstoffkandidaten zu identifizieren.

Ergebnis: Das Protein HP0231 wurde von den Patientenseren häufig erkannt und als möglicher Impfstoffkandidat ausgewählt.

- Publikation 6

Safety and immunogenicity of live recombinant Salmonella enterica serovar Typhi Ty21a expressing urease A and B from Helicobacter pylori in human volunteers. Bumann, D et al. Vaccine 20 (2002), 845-852

In einer Pilotstudie erhielten 9 Probanden einen rekombinanten Typhusimpfstoff, der ein *Helicobacter*-Antigen (Urease) exprimierte; drei weitere Probanden dienten als Kontrollgruppe.

Ergebnis: Eine humorale Immunantwort konnte nicht nachgewiesen werden. Bei fünf der neun geimpften Probanden wurde eine schwache T-Zell-Antwort beobachtet (5/9 vs. 0/3).

- Publikation 7

Impact of vector-priming on the immunogenicity of a live recombinant Salmonella enterica serovar typhi Ty21a vaccine expressing urease A and B from Helicobacter pylori in human volunteers. Metzger, W. G. et al. Vaccine 22 (2004), 2273-2277

In einer Folgestudie wurde der Einfluss einer Vorimmunisierung mit dem Vektorimpfstoff auf die Immunantwort gegen das *Helicobacter*-Antigen untersucht.

Ergebnis: Auch bei vorimmunisierten Probanden konnte keine humorale Immunantwort gegen das Antigen nachgewiesen werden.

- Publikation 8

Correlation of T cell response and bacterial clearance in human volunteers challenged with Helicobacter pylori revealed by randomised controlled vaccination with Ty21a-based Salmonella vaccines. Aebischer T et al. Gut 2008;57(8):1065–1072

In einer randomisierten kontrollierten Studie wurden 58 Probanden mit rekombinanten Salmonella-basierten Impfstoffen immunisiert und anschließend experimentell mit *Helicobacter pylori* infiziert.

Ergebnis: Bei 13 von 58 Probanden wurde der Erreger eliminiert oder reduziert. Eine spezifische T-Zell-Antwort war bei einem Teil dieser Probanden nachweisbar und korrelierte mit der bakteriellen Elimination. Ein Unterschied zwischen geimpften und nicht geimpften Probanden im Hinblick auf den klinischen Endpunkt konnte nicht festgestellt werden.

5 Diskussion

Der rote Faden dieser Abhandlung ist die Schutzwirkung von Impfungen und ihre Wahrnehmung in der Öffentlichkeit.

Der bisherige Aufbau führte vom Abstrakten zum Konkreten: von den theoretischen und historischen Grundlagen der Impfdebatte über die methodischen Prinzipien des Wirksamkeitsnachweises bis hin zu einigen exemplarischen Studien.

Das folgende Diskussionskapitel kehrt die Perspektive um und führt zurück: von den einzelnen Beobachtungen zu den übergeordneten Zusammenhängen, in denen sie interpretiert und bewertet werden.

Die zuvor formulierten Fragestellungen werden dabei erneut aufgegriffen und weitergeführt.

„In Manufaktur und Handwerk bedient sich der
Arbeiter des Werkzeugs,
in der Fabrik dient er der Maschine“¹¹³

5.1 DIE EXEMPLARISCHEN PUBLIKATIONEN:¹¹⁴

Das Produkt des modernen Forschers ist die Publikation, ein paar Seiten Papier, in der Regel bis zu zehn, von einer Gruppe von Koautoren, oft mehr als zehn, „peer-reviewed“, in einer von Fachleuten begutachteten Zeitschrift, mit möglichst hohem *Impact*-Faktor, in Englisch, der *lingua franca* der Wissenschaft, in komprimierter Form, gegliedert in Abstract, Einleitung, Material, Methoden, Ergebnisse und Diskussion.

Oft wird der Artikel um eine einzige Tabelle mit ein paar nüchternen Zahlen herum geschrieben.

Die hier vorgestellten Studien stehen exemplarisch für eine große Zahl vergleichbarer Arbeiten. Es handelt sich um kleinere, methodisch unauffällige Untersuchungen, wie sie im Rahmen der Impfstoffentwicklung routinemäßig entstehen.

Sie sind keine Ausnahmen, sondern Teil einer kontinuierlichen Produktion wissenschaftlicher Erkenntnisse – unspektakulär, standardisiert und in ihrer Anlage typisch.

Es lohnt sich ein genauer Blick auf die Art und Weise, wie Ergebnisse der Impfstoffentwicklung im Detail interpretiert werden.

¹¹³ Karl Marx (1818-1883)

¹¹⁴ Vgl. Fußnote 112.

- Publikation 1

In dieser Studie erkrankten geimpfte Kinder häufiger an Malaria als Kinder der Kontrollgruppe. Dieses Ergebnis steht im Widerspruch zur grundlegenden Erwartung an eine Schutzimpfung und fügt sich nicht ohne Weiteres in das etablierte Deutungsmuster ein.

Im Diskussionsteil der Publikation wurde der Befund u. a. als mögliches Zufallsphänomen im Sinne eines *Clustering* trotz Randomisierung interpretiert.

Bemerkenswert ist dabei weniger diese Erklärung selbst als ihre asymmetrische Anwendung: Die Möglichkeit einer zufallsbedingten Verzerrung wird herangezogen, um ein negatives, der Erwartung widersprechendes Ergebnis einzuordnen. Der Autor vertritt mit Nachdruck die Auffassung, dass eine entsprechende Interpretation bei positiven Ergebnissen regelgerecht randomisierter Studien de facto nie diskutiert wird – obwohl sie methodisch in gleicher Weise denkbar wäre.

- Publikation 2

Geimpfte Kinder hatten ein signifikant höheres Risiko, an Malaria zu erkranken. Gleichzeitig zeigte sich, dass durch natürliche Infektionen erworbene Antikörper mit einem geringeren Erkrankungsrisiko assoziiert waren.

Der Unterschied zwischen natürlich erworbener und impfinduzierter Immunität wurde im Diskussionsteil der Studie erwähnt, jedoch nicht weiter vertieft.

Auffällig ist, dass ein Befund mit unmittelbarer Relevanz für die Bewertung der Impfstoffwirksamkeit zwar dokumentiert, in seiner Bedeutung jedoch nicht weiter verfolgt wird.

- Publikation 3

Geimpfte Kinder wiesen eine geringere Diversität der Malaria-Plasmodienstämme auf, ohne dass sich daraus ein klinischer Schutz ableiten ließ.

Die beobachtete Reduktion war nicht stammspezifisch und betraf nicht gezielt die im Impfstoff enthaltenen Varianten.

Der Befund ist statistisch fassbar, seine klinische Bedeutung bleibt jedoch unklar und wird für die Gesamtbewertung nicht weiter präzisiert.

- Publikation 4

Hohe IgG3-Antikörpertiter gegen das Malaria-Antigen MSP2 waren mit einem geringeren Risiko für klinische Malaria assoziiert.

Gleichzeitig korrelierte die Antikörperprävalenz mit Alter und Parasitämie der Studienteilnehmer. Die beobachtete Assoziation wird als Hinweis auf einen potenziellen Schutzmechanismus interpretiert. Andere Erklärungen werden nicht berücksichtigt.

- Publikation 5

Das Protein HP0231 wurde aufgrund häufiger Antikörperreaktionen bei mit *Helicobacter pylori* infizierten Patienten als Impfstoffkandidat ausgewählt.

Damit wird implizit vorausgesetzt, dass immunologisch erkennbare Antigene geeignete Zielstrukturen für Impfstoffe darstellen; eine weitergehende Prüfung dieser Annahme erfolgt nicht.

- Publikation 6

Eine humorale Immunantwort auf das Testantigen konnte nicht nachgewiesen werden.

Als Hinweis auf eine mögliche Wirksamkeit wird ein geringer Unterschied in der T-Zell-Antwort zwischen geimpften und nicht geimpften Probanden gewertet, der zudem vom gewählten Schwellenwert des Labortests abhängt.

Ein schwaches und variables Signal erhält damit ein interpretatives Gewicht, das über seine Stabilität hinausgeht.

- Publikation 7

Trotz ausbleibender humoraler Immunantwort wird eine Folgestudie durchgeführt, in der mehrere Parameter gleichzeitig verändert werden.

Die Ergebnisse bestätigen im Wesentlichen die vorhergehenden Befunde, ohne zusätzliche Klarheit zu schaffen.

Die Fortführung der Untersuchung orientiert sich damit eher an explorativen Hinweisen als an klaren Wirksamkeitssignalen.

- Publikation 8

In einer kontrollierten Studie mit experimenteller Infektion von Probanden zeigt der Impfstoff keine Schutzwirkung.

Dennoch wird eine mögliche Bedeutung von T-Zell-Antworten diskutiert, deren Zusammenhang mit dem klinischen Endpunkt unklar bleibt.

Auch bei fehlender klinischer Wirksamkeit behalten immunologische Befunde damit interpretatives Gewicht.

Schon die Analyse der kleinen Details der einzelnen Publikationen zeigt ein konsistentes Bild im Umgang mit wissenschaftlichen Befunden: Ergebnisse werden nicht allein nach ihrer Aussagekraft bewertet, sondern in Abhängigkeit von ihrer Anschlussfähigkeit an bestehende Erwartungen interpretiert.

Befunde, die eine Schutzwirkung nahelegen, werden hervorgehoben und weiterverfolgt, während widersprüchliche oder negative Ergebnisse in ihrer Bedeutung relativiert oder nicht weiter vertieft werden. Auch schwache oder uneindeutige Signale können auf diese Weise interpretativ an Gewicht gewinnen, während klinisch relevante Gegenbefunde an Einfluss verlieren.

Insgesamt entsteht so eine Verschiebung zwischen Beobachtung und Interpretation, die sich nicht aus methodischen Unterschieden der Studien erklärt, sondern aus der Art und Weise, wie ihre Ergebnisse eingeordnet werden.

Dadurch entsteht die Gefahr einer Eigendynamik im Forschungs- und Entwicklungsprozess: Wenn Ergebnisse fortlaufend entlang bestehender Erwartungen interpretiert und gewichtet werden, kann sich schrittweise eine Richtung verfestigen, die schließlich nahezu unabhängig vom ursprünglichen Befund zum gewünschten Produkt führt.¹¹⁵

Zwischen Daten und Ergebnis liegt ein Handlungsspielraum.

Wie im Handwerk entscheidet er darüber, was entsteht.

Boomender Impfstoffsektor

Der Impfstoffsektor gehört seit Jahren zu den dynamischsten Bereichen der biomedizinischen Forschung. Schätzungen auf Basis internationaler Branchenberichte, Forschungsanalysen und Veröffentlichungen von Gesundheitsorganisationen zufolge arbeiten weltweit zehntausende bis mehrere hunderttausend Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler direkt oder indirekt an der Entwicklung neuer Impfstoffe. In Deutschland ist die Impfstoffforschung Teil einer breiten biomedizinischen Forschungslandschaft mit zehntausenden Beschäftigten in Wissenschaft und Industrie. Getrieben wird das Wachstum des Sektors durch neue Technologien, steigende Investitionen und den globalen Wettbewerb zwischen großen Pharmakonzernen und spezialisierten Biotechunternehmen. Unternehmen wie Pfizer, Sanofi oder GlaxoSmithKline konkurrieren um technologische Führungspositionen, Marktanteile und Produktionskapazitäten. Parallel dazu wurde die industrielle Herstellung von Impfstoffen weltweit massiv ausgebaut. Heute werden jährlich mehrere Milliarden Impfdosen produziert.

¹¹⁵ Der erste breit eingesetzte Impfstoff gegen *P. falciparum* ist RTS,S/AS01 (Mosquirix™, GlaxoSmithKline, Brentford, UK). Die Erwartungen waren so hoch, dass die Fermenter zur Massenproduktion bereits vor Abschluss der Wirksamkeitsstudien bereitstanden. Obwohl die ursprünglich erhoffte Wirksamkeit deutlich verfehlt wurde und der Impfstoff bei Kindern lediglich einen Schutz von etwa 30 % gegen unkomplizierte Malaria erreichte, wird er seit April 2019 in Ländern südlich der Sahara eingesetzt.

(Metzger WG, *Bundesgesundheitsbl* 2020; 63:45–55).

„Sie wollen, dass alles kurz, dramatisch,
schwarz und weiß ist.
Jede Diskussion von Evidenz
wird als langatmig und grau abgeschrieben“¹¹⁶

5.2 DIE WIRKNACHWEISE:

Der Cochrane-Experte Tom Jefferson wunderte sich in einem Interview, „warum beim Impfen so eigene wissenschaftliche Gesetze herrschen, warum hier so eine penetrante Sorglosigkeit an den Tag gelegt wird“. (255)

Eine solche Behauptung sollte nicht ungeprüft bleiben. Im Folgenden wird die Behauptung anhand der in Kapitel 2 vorgestellten Impfstoffe überprüft:

Diphtherie

Für die Wirksamkeit der Diphtherieimpfung liegen keine randomisierten kontrollierten Studien mit dem Endpunkt Erkrankung vor. Ebenso konnten keine validierten Ersatzmarker identifiziert werden.

Die häufig zitierten hohen Wirksamkeitswerte ($VE > 90\%$) beruhen überwiegend auf Beobachtungsstudien. In diesen Studien wird in der Regel angenommen, dass geimpfte und ungeimpfte Gruppen einer vergleichbaren Exposition ausgesetzt sind und somit ein ähnliches Infektionsrisiko haben. Auf dieser Grundlage wird die Wirksamkeit der Impfung berechnet.

Bemerkenswert ist, dass diese Annahme einer einheitlichen Exposition nicht weiter überprüft wird, obwohl sie einen erheblichen Einfluss auf die berechnete Wirksamkeit haben kann. Insbesondere der sogenannte Nennereffekt kann dazu führen, dass die Effektivität der Impfung überschätzt wird.

Im Standardwerk „Vaccines“ (Plotkin, 7. Auflage, 2018) wird neben Studien mit hoher Wirksamkeit auch eine Beobachtungsstudie mit deutlich geringerer Wirksamkeit ($VE = 54\%$) erwähnt. Auffällig ist dabei weniger das Ergebnis selbst als die Art seiner Einordnung: Während bei hohen Wirksamkeitswerten mögliche Verzerrungen durch Studiendesign oder Exposition nicht thematisiert werden, werden im Falle niedrigerer Wirksamkeit zusätzliche Einflussfaktoren diskutiert, etwa Unterschiede im Infektionsrisiko zwischen Geimpften und Ungeimpften oder begleitende Maßnahmen wie der Einsatz von Antibiotika. (42)¹¹⁷

Damit zeigt sich auch hier ein Muster: Mögliche Verzerrungen werden vor allem dann in Betracht gezogen, wenn sie zur Erklärung eines ungünstigen Ergebnisses beitragen können, während entsprechende Überlegungen bei hohen Wirksamkeitswerten in der Regel ausbleiben.

¹¹⁶ Archibald Cochrane (1909 – 1988)

¹¹⁷ In der 8. Auflage desselben Werkes (S. Plotkin, „Vaccines“, 2023) fehlt dieser Absatz über die „Household study during a diphtheria outbreak in San Antonio, Texas“. (267)

Hepatitis B

Für die Wirksamkeit der Hepatitis B-Impfstoffe liegen randomisierte kontrollierte Studien vor, deren Endpunkt jedoch nicht die klinische Erkrankung, sondern virologische bzw. serologische Marker (insbesondere HBs-Antigene) sind.

Die berichtete Wirksamkeit variiert in Cochrane-Analysen erheblich und liegt – abhängig von Population und Studiendesign – zwischen 4 % und 72 %. Gleichzeitig gelten Antikörper gegen das Hepatitis-B-Oberflächenantigen als etablierte Ersatzmarker, da sie in den entsprechenden Studien validiert wurden.

Bemerkenswert ist jedoch, dass sich diese Validierung auf Impfstoffe bezieht, die aus menschlichem Blutplasma gewonnen wurden (plasma derived vaccines, PDV). Die heute verwendeten rekombinanten Impfstoffe wurden nicht in vergleichbaren Studien mit klinischem Endpunkt oder identischem Studiendesign geprüft.⁽⁴²⁾

Stattdessen erfolgt die Bewertung ihrer Wirksamkeit überwiegend indirekt, indem die Antikörperantworten der rekombinanten Impfstoffe mit denen der früheren Plasmaimpfstoffe verglichen werden. Eine Gleichwertigkeit der Immunantwort wird dabei vorausgesetzt.

Auffällig ist, dass diese Übertragbarkeit zwar implizit angenommen, jedoch nicht systematisch überprüft oder kritisch reflektiert wird. Damit verschiebt sich der Wirksamkeitsnachweis von einer direkten klinischen Evidenz hin zu einem Vergleich immunologischer Parameter, deren Aussagekraft für die tatsächliche Schutzwirkung vorausgesetzt wird.

Haemophilus influenzae Typ b

Für die Wirksamkeit der Impfstoffe gegen *Haemophilus influenzae* Typ b Infektion liegen randomisierte kontrollierte Studien mit dem Endpunkt Erkrankung vor; Cochrane Collaboration-Analysen und weitere Reviews zeigen eine Wirksamkeit von etwa 80 % bei rund zweijähriger Nachbeobachtung.¹¹⁸

Im Gegensatz zu anderen Impfstoffen fehlen validierte Ersatzmarker der Schutzwirkung; stattdessen wird ein Antikörpertiter als Schutzmarker verwendet, dessen Schwellenwert aus Studien zur passiven Immunisierung mit Hyperimmunglobulinen abgeleitet ist.

Bemerkenswert ist, dass die Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf die aktive Immunisierung durch Impfstoffe in der Regel vorausgesetzt wird. Die Frage, inwieweit sich aus passiv verabreichten Antikörpern direkt auf die durch eine Impfung induzierte Immunantwort schließen lässt, wird dabei nicht systematisch diskutiert.

Auffällig ist somit, dass trotz vorhandener klinischer Wirksamkeitsnachweise ein Schutzmarker verwendet wird, dessen Ableitung auf einer indirekten Annahme beruht und dessen Validierung im engeren methodischen Sinne aussteht.

¹¹⁸ Ein gewisses Replacement-Phänomen (v. a. durch nicht-typisierbare Stämme und andere Serotypen) wird beobachtet, ist jedoch weniger ausgeprägt als bei Pneumokokken (s. dort).

Masern

Für die Wirksamkeit der Masernimpfung liegen keine randomisierten kontrollierten Studien mit dem Endpunkt Erkrankung vor.

Die Bewertung der Wirksamkeit stützt sich stattdessen auf Beobachtungsstudien sowie auf immunologische Marker, insbesondere neutralisierende Antikörper, die als Schutzmarker interpretiert werden. Eine Validierung dieser Marker als Ersatzmarker unter den üblichen methodischen Anforderungen liegt jedoch nicht vor.

Bemerkenswert ist, dass dieser Umstand im wissenschaftlichen und öffentlichen Diskurs nur selten thematisiert wird.

Im Zusammenhang mit der Einführung der Masernimpfpflicht im Jahr 2020 wurde das Fehlen entsprechender randomisierter Studien mit klinischem Endpunkt thematisiert. Eine Veröffentlichung dieses Hinweises wurde jedoch mit der Begründung abgelehnt, dass eine solche Information im öffentlichen Diskurs missverständlich verwendet werden könnte.

Auffällig ist somit, dass das Fehlen eines methodisch hochwertigen Wirksamkeitsnachweises zwar nicht bestritten, in seiner Bedeutung jedoch nicht weiter berücksichtigt wird.

Die Bewertung der Impfstoffwirksamkeit erfolgt unabhängig davon als eindeutig wegen der epidemiologischen Beobachtung. Was hier oft vergessen wird, ist, dass Sterblichkeit und Komplikationsrate der Masern schon lange vor Einsatz der Impfung sanken.

Mumps

Für die Wirksamkeit der Mumpsimpfung liegen keine randomisierten kontrollierten Studien mit dem Endpunkt Erkrankung vor. Die Bewertung der Wirksamkeit stützt sich überwiegend auf ältere, unverblindete Studien sowie auf Beobachtungsstudien im Rahmen von Ausbruchssituationen.

Trotz dieser eingeschränkten Evidenzbasis wird der Impfstoff weiterhin als hochwirksam eingestuft (VE > 90 %), und Mumps gilt als sogenannte impfpräventable Krankheit.¹¹⁹

Bemerkenswert ist, dass es wiederholt zu Mumpsausbrüchen in geimpften Populationen gekommen ist. So betraf ein größerer Ausbruch in den USA im Jahr 2006 überwiegend junge Erwachsene, von denen ein erheblicher Anteil bereits zweimal geimpft war.

¹¹⁹ Impfstoffe gegen Mumps wurden bereits in den 1950er Jahren in der ehemaligen Sowjetunion(256) und in den 1960er Jahren in den USA entwickelt.(257) Mumps gilt seither als sogenannte impfpräventable Krankheit (vaccine-preventable disease). Im Jahr 2006 kam es in den USA zum größten Mumpsausbruch seit zwei Jahrzehnten. Der Altersgipfel lag in der Gruppe der 18- bis 24-Jährigen, hauptsächlich Collegestudenten. 63% der Erkrankten insgesamt und 84% der 18- bis 24-Jährigen hatten zwei Dosen der Mumpsimpfung erhalten.(258) Trotzdem wird - mit unverblindeten Studien aus den 60er Jahren oder Beobachtungsstudien während Mumpsepidemien - weiterhin eine hohe Wirksamkeit des Impfstoffes (VE > 90%) aufrechterhalten.(259) Obwohl es Hinweise gibt, dass bei Mumps auch natürliche Zweitinfektionen nach einer Primärinfektion möglich sind (261) und trotz einer Vielzahl von Berichten über Mumpsausbrüche in der geimpften Bevölkerung, wird der Begriff der impfpräventablen Krankheit nicht relativiert.(259)

Diese Beobachtungen werden in der Regel nicht zum Anlass genommen, die grundsätzliche Einstufung der Erkrankung als impfpräventabel zu hinterfragen. Stattdessen richtet sich die Diskussion häufig auf mögliche Anpassungen des Impfschemas, etwa zusätzliche Impfdosen oder Veränderungen des Impfzeitpunkts.(260)

Auffällig ist somit, dass widersprüchliche epidemiologische Befunde nicht zu einer Neubewertung der Wirksamkeit führen, sondern primär innerhalb des bestehenden Rahmens interpretiert werden.

Pertussis

Für azelluläre Pertussis-Impfstoffe liegen randomisierte kontrollierte Studien mit dem Endpunkt Erkrankung vor. In Metaanalysen wird eine Wirksamkeit von etwa 70–85 % bei einer Nachbeobachtungszeit von etwas mehr als zwei Jahren angegeben.

Die Aussagekraft dieser Ergebnisse ist jedoch eingeschränkt. Zum einen unterscheiden sich die in den Studien untersuchten Impfstoffe hinsichtlich ihrer Zusammensetzung (Mono- und Multikomponentenimpfstoffe), was die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert. Zum anderen wurden in den Studien Impfstoffe verwendet, die sich deutlich von den heute eingesetzten Präparaten unterscheiden.

Insbesondere enthielten die damals getesteten Impfstoffe teilweise deutlich höhere Antigenmengen als die heute verwendeten Kombinationsimpfstoffe. Damit ist unklar, inwieweit die beobachteten Wirksamkeitswerte auf die aktuell eingesetzten Impfstoffe übertragbar sind.¹²⁰

Bemerkenswert ist, dass diese Einschränkungen zwar beschrieben werden, die ausgewiesenen Wirksamkeitswerte jedoch häufig ohne weitere Differenzierung auf die gegenwärtige Impfpraxis bezogen werden.

Auffällig ist somit, dass vorhandene Evidenz aus randomisierten Studien zwar herangezogen wird, ihre Übertragbarkeit auf heutige Impfstoffe jedoch nicht konsequent geprüft wird.

¹²⁰ RCTs mit Endpunkt Erkrankung für azelluläre Impfstoffen gegen Pertussis zeigten eine Wirksamkeit von ca. 73% bei einer Nachbeobachtungszeit von etwas mehr als 2 Jahren. Aufgrund der Heterogenität des Studiendesigns (Mono- und Multikomponentenimpfstoffe) wurde die Aussagekraft dieser Metaanalyse in Frage gestellt.(262) In einer zweiten Übersichtsarbeit wurde keine Meta-Analyse durchgeführt und Studien eingeschlossen, die in der ersten Meta-Analyse ausgeschlossen worden waren.(194) Die Wirksamkeit wird nun mit 85% angegeben.

Beide Analysen sind für die Praxis wenig relevant, da die damals getesteten Impfstoffe in Deutschland nicht mehr auf dem Markt sind und die Dosis des Pertussistoxoids in den getesteten Impfstoffen bis zu zehnmal höher war als in den heute verabreichten Kombinationsimpfstoffen (z.B. 25 µg (Monoimpfstoff SKB) vs. 2,5 µg (Repevax®)).(263)(264)(265)

Pneumokokken

Für die Wirksamkeit von Pneumokokken-Impfstoffen bei Kindern liegen große, methodisch hochwertige randomisierte kontrollierte Studien mit dem Endpunkt Erkrankung vor. Diese Studien zeigen eine hohe Wirksamkeit der Impfstoffe gegen invasive Pneumokokken-Erkrankungen (VE ca. 80 %) bei einer Nachbeobachtungszeit von etwa zwei Jahren.

Betrachtet man jedoch breitere klinische Endpunkte, ergibt sich ein weniger eindeutiges Bild. In Metaanalysen konnte kein signifikanter Effekt der Impfung auf die Gesamtzahl der Pneumonien oder die damit verbundene Mortalität nachgewiesen werden.

Als Erklärung für diese Diskrepanz wird häufig das Phänomen des sogenannten „Replacement“ angeführt, bei dem durch die Impfung reduzierte Pneumokokken-Serotypen durch andere, nicht im Impfstoff enthaltene Serotypen oder durch andere Erreger ersetzt werden.

Bemerkenswert ist, dass dieser Zusammenhang zwar in der wissenschaftlichen Literatur beschrieben wird, in der Begründung von Impfempfehlungen jedoch nicht immer in gleicher Weise berücksichtigt wird. So wird das Ziel der Impfung häufig als Reduktion von Morbidität und Mortalität formuliert, ohne die möglichen Einschränkungen durch Replacement-Effekte explizit zu thematisieren.¹²¹

Auffällig ist somit, dass ein differenziertes Studiensignal – hohe Wirksamkeit für spezifische Endpunkte bei gleichzeitig begrenztem Effekt auf Gesamtendpunkte – in der Gesamtbewertung vereinfacht dargestellt wird.

¹²¹ Die Wirksamkeit von Impfstoffen gegen Pneumokokken bei Kindern wurde in großen, qualitativ hochwertigen RCTs mit Endpunkt Erkrankung nachgewiesen (VE: ca. 80%, Nachbeobachtungszeit ca. 2 Jahre). Eine Meta-Analyse konnte jedoch keinen Effekt der Impfung auf die Gesamtzahl der Pneumonien und der dadurch verursachten Todesfälle nachweisen (VE: 11%, 95% Konfidenzintervall -1% bis 21%, $p = 0,08$).

Dieses Phänomen des fehlenden Effekts auf die Gesamtsterblichkeit an Pneumokokken wurde in anderen Übersichtsarbeiten bestätigt und mit einem „Replacement“ der Impfstoff-spezifischen Pneumokokken mit Pneumokokken, die nicht im Impfstoff enthalten sind, und anderen, Nicht-Pneumokokken-Erregern erklärt. (197) Ohne das Phänomen des Replacements zu erwähnen, schreibt die STIKO in ihren Empfehlungen „Primäres Ziel der generellen Impfung aller Kinder bis zum Alter von 24 Monaten mit einem Pneumokokken-Konjugat-Impfstoff ist es, die Morbidität invasiver Pneumokokken-Erkrankungen (IPD) und die daraus entstehenden Folgen wie Hospitalisierung, Behinderung und Tod zu reduzieren.“ (266)

Polio

Für die Wirksamkeit des inaktivierten Polioimpfstoffes (IPV) liegen randomisierte kontrollierte Studien mit dem Endpunkt Erkrankung vor. Im sogenannten „Francis-Trial“ aus dem Jahr 1954 konnte eine Wirksamkeit von etwa 60 % über einen Zeitraum von mindestens einem Jahr nachgewiesen werden.

Dieser Wirksamkeitsnachweis gilt als methodisch hochwertig, da er auf einer konsequenten Randomisierung und Verblindung beruhte. Gleichzeitig zeigt das Ergebnis, dass die Schutzwirkung des Impfstoffes begrenzt ist und nicht zu einer vollständigen Verhinderung von Infektionen führt.¹²²

Bemerkenswert ist, dass die erfolgreiche Kontrolle der Poliomyelitis in vielen Darstellungen primär der Impfung zugeschrieben wird. Andere Maßnahmen wie Fallisolierung, Verbesserungen der Hygiene und der sanitären Bedingungen sowie gesundheitserzieherische Maßnahmen werden dabei seltener in gleichem Umfang berücksichtigt.

Zudem werden unterschiedliche Impfstrategien – insbesondere die Unterschiede zwischen inaktivierten (IPV) und oralen Lebendimpfstoffen (OPV) – im öffentlichen Diskurs häufig unter dem Begriff „die Impfung“ zusammengefasst.

Auffällig ist somit, dass ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Faktoren in der Darstellung vereinfacht wird und die Rolle der Impfung isoliert hervorgehoben erscheint.

¹²² Hätte Thomas Francis 1954 nicht so vehement auf einer konsequenten Randomisierung und Verblindung in dem später nach ihm benannten Großversuch zur Evaluierung des inaktivierten Polioimpfstoffes („Francis-Trial“) bestanden (268), wüsste die Nachwelt heute nicht mit evidenzbasierter Sicherheit, dass der IPV-Impfstoff eine Wirksamkeit von ca. 60% über mindestens ein Jahr für sich beanspruchen kann.

Dies bedeutet jedoch, dass selbst bei einer 100-prozentigen Durchimpfung der Bevölkerung eine weltweite Eradikation des Virus durch Impfung allein kaum zu erreichen ist, wenn nicht Kofaktoren wie u. a. Fallisolierung, Verbesserung der sanitären Verhältnisse und Gesundheitserziehung hinzukommen.

So fallen Polioinzidenz und Verimpfung von IPV- und OPV-Impfstoff in vielen Ländern ganz unterschiedlich aus.

Ein Blick auf den derzeit dominierenden Impfdiskurs zeigt jedoch, dass das Narrativ „Die Impfung hat das Poliovirus eliminiert“ bereits in seiner Ausschließlichkeit formuliert wird; die Besonderheiten sowohl des inaktivierten (IPV) als auch des oralen Polioimpfstoffs (OPV) verschwinden im abstrakten Begriff „die Impfung“.

Röteln

Für die Wirksamkeit von Impfstoffen gegen das Rötelnvirus liegen keine randomisierten kontrollierten Studien mit dem Endpunkt Erkrankung vor. Die hohe Wirksamkeit der Impfung wird überwiegend aus Beobachtungen während Rötelnepidemien abgeleitet, bei denen geimpfte und ungeimpfte Bevölkerungsteile miteinander verglichen wurden.

Diese Form des Wirksamkeitsnachweises setzt voraus, dass geimpfte und ungeimpfte Personen einer vergleichbaren Exposition ausgesetzt waren. Gerade unter epidemischen Bedingungen ist diese Annahme jedoch nicht selbstverständlich. Maßnahmen wie Fallisolierung, Kontaktvermeidung oder die gezielte Impfung von Kontaktpersonen können die Exposition zusätzlich beeinflussen.¹²³

Bemerkenswert ist, dass solche möglichen Verzerrungen in der Berechnung der Wirksamkeit zwar methodisch relevant sind, in der Gesamtbewertung der Impfstoffwirksamkeit jedoch nur selten ausdrücklich thematisiert werden.

Auffällig ist somit, dass hohe Wirksamkeitswerte aus epidemiologischen Beobachtungen übernommen werden, obwohl die zugrunde liegenden Bedingungen eine eindeutige Zuordnung des Effekts zur Impfung erschweren.

¹²³ Die hohe Wirksamkeit von 90-100%, die der Rötelnimpfung zugeschrieben wird, leitet sich aus der Anwendung von Rötelnimpfstoffen während Rötelnepidemien ab, wobei geimpfte und ungeimpfte Bevölkerungsteile als Kontrollgruppen in die Berechnung einbezogen werden.⁽⁴²⁾ Dieser Nachweis – der Vergleich von geimpften und ungeimpften Bevölkerungsteilen während einer Epidemie – ist nicht selten und wird auch für andere Impfungen angeführt. Er birgt einige Möglichkeiten für Bias, die u. a. mit der Exposition zusammenhängen:

1) Der Nenner-Effekt: Die Bevölkerung wird massenweise geimpft, was zu einem großen Nenner in der geimpften Gruppe führt. Obwohl Epidemien herdförmig und in Clustern auftreten, wird bei der Berechnung der Wirksamkeit der Impfung von einer einheitlichen Exposition ausgegangen, d. h. große Teile der nicht exponierten Bevölkerung gehen in den Nenner der geimpften Gruppe ein.

2) Der Isolations-Effekt: Bei der Bekämpfung von Epidemien werden identifizierte Krankheitsfälle so gut wie möglich von der Umgebung isoliert und Kontaktpersonen werden geimpft. Ob nun die Impfung oder die verhinderte Exposition zum Schutz der geimpften Personen geführt hat, lässt sich im Nachhinein nicht mehr unterscheiden.

Nennereffekt, Isolationseffekt, „Ringvakzinierung“ bzw. „Riegelimpfung“ wurden auch an anderer Stelle erörtert (Vgl. S.29, 30, 69, 76, 94).

Rotavirus

Für die Wirksamkeit von Rotavirus-Impfstoffen liegen randomisierte kontrollierte Studien mit dem Endpunkt Erkrankung vor. Diese Studien zeigen jedoch deutliche Unterschiede in der Wirksamkeit zwischen verschiedenen Regionen.

In Ländern mit niedriger Kindersterblichkeit werden höhere Wirksamkeitswerte beobachtet als in Ländern mit hoher Kindersterblichkeit, in denen die Wirksamkeit teilweise nur etwa halb so hoch ist.

Die Ursachen für diese Unterschiede sind nicht abschließend geklärt. Diskutiert werden unter anderem Unterschiede in der Infektionsdosis, im Ernährungszustand, in der Darmflora oder in der allgemeinen gesundheitlichen Situation der untersuchten Populationen.

Bemerkenswert ist, dass die Wirksamkeit der Impfung damit nicht als konstante Größe erscheint, sondern von den jeweiligen epidemiologischen und sozialen Rahmenbedingungen abhängt.

Auffällig ist somit, dass die Bewertung der Impfstoffwirksamkeit häufig ohne ausdrückliche Berücksichtigung dieser Kontextabhängigkeit erfolgt und damit der Eindruck einer einheitlichen Schutzwirkung entsteht.¹²⁴

¹²⁴ Die Wirksamkeit von Rotavirus-Impfstoffen war in RCTs in Ländern mit „hoher Mortalität“ (Kindersterblichkeit, low income countries) nur etwa halb so hoch wie in Ländern mit „niedriger Mortalität“ (Kindersterblichkeit, high income countries).

Es kann spekuliert werden, dass die Infektionsdosis mit Rotaviren in Armutszonen höher ist als in Wohlstandsgebieten. Eine Erklärung für die „mortalitätsabhängige“ Wirksamkeit des Impfstoffes wäre dann, dass die Wirksamkeit von Rotavirus-Impfstoffen bei höheren Infektionsdosen geringer ist. Aus immunologischer Sicht wäre dieser Zusammenhang durchaus plausibel.

So schreiben Czerzinsky et al. beispielsweise zu oralen Lebendimpfstoffen: „Viele Schluckimpfstoffe, vor allem Lebendimpfstoffe, haben eine geringere Immunogenität und Wirksamkeit gezeigt, wenn sie in Entwicklungsländern im Vergleich zu Industrieländern verwendet wurden.“(269)

Dass die Wirksamkeit von Impfstoffen keine feste und absolute Größe ist, könnte von übergeordneter Bedeutung für die Wirksamkeit von Impfstoffen sein. Es muss die Frage gestellt werden, ob die Abhängigkeit von der Infektionsdosis in der vakzinologischen Forschung und im allgemeinen Impfdiskurs angemessen gewürdigt wird (vgl. Kasten „Leaky Vaccine“, S. 16).

Tetanus

Für die Wirksamkeit der Tetanusimpfung liegen keine randomisierten kontrollierten Studien mit dem Endpunkt Erkrankung vor. Die Bewertung der Schutzwirkung stützt sich stattdessen auf immunologische Marker, insbesondere auf Antikörpertiter, deren protektiver Schwellenwert aus Tierversuchen und Beobachtungen abgeleitet wurde.

Diese Marker werden als Hinweis auf eine ausreichende Immunität interpretiert, ohne dass eine Validierung als Ersatzmarker unter den üblichen methodischen Anforderungen vorliegt.

Bemerkenswert ist, dass die Tetanusimpfung im öffentlichen und medizinischen Diskurs häufig als besonders zuverlässig wahrgenommen wird. Der Eindruck einer nahezu vollständigen Schutzwirkung bleibt dabei weitgehend unkommentiert.

Dabei sind die Einschränkungen der zugrunde liegenden Evidenz sowie die Bedingungen für das Entstehen einer Tetanuserkrankung – insbesondere im Zusammenhang mit der Wundversorgung – in Fachkreisen bekannt. Immunologen und Vakzinologen könnten diese Zusammenhänge ohne Weiteres differenziert einordnen und darstellen.

Auffällig ist, dass eine solche Einordnung im Diskurs nur selten erfolgt. Der vereinfachte Eindruck bleibt bestehen, obwohl das entsprechende Wissen vorhanden ist.

Varizellen

Für die Wirksamkeit von Varizellenimpfstoffen liegen randomisierte kontrollierte Studien mit dem Endpunkt Erkrankung vor. In diesen Studien konnte unter anderem eine Abhängigkeit der Wirksamkeit von der verwendeten Impfdosis gezeigt werden.

Die damals untersuchten Impfstoffe unterscheiden sich jedoch in ihrer Dosierung deutlich von den heute verwendeten Kombinationsimpfstoffen. Ein direkter Bezug zwischen den Studienergebnissen und den aktuell eingesetzten Impfstoffen wird dabei häufig implizit vorausgesetzt.

Bemerkenswert ist, dass der Einfluss der Impfdosis auf die Wirksamkeit in der weiteren Bewertung nur selten thematisiert wird, obwohl er in den ursprünglichen Studien nachgewiesen wurde.

Darüber hinaus wurden zentrale methodische Aspekte des Studiendesigns, insbesondere die fehlende Verblindung sowie die Erhebung des klinischen Endpunkts auf Grundlage elterlicher Meldungen, nicht systematisch problematisiert. Da die Diagnose von Varizellen klinisch häufig als Blickdiagnose gestellt wird, kann eine solche Erhebung mit zusätzlichen Unsicherheiten verbunden sein.¹²⁵

Auffällig ist somit, dass sowohl Unterschiede in der Impfstoffzusammensetzung als auch potenzielle Verzerrungen im Studiendesign für die Gesamtbewertung der Wirksamkeit nicht systematisch berücksichtigt werden.

¹²⁵ In einem RCT zur Varizellenimpfung (Monoimpfstoff, GSK) konnte die Abhängigkeit der Wirksamkeit der Impfung von der verwendeten Impfdosis gezeigt werden.(208) Dieser Monoimpfstoff (10000-15850 PFU) ist heute nicht mehr auf dem Markt. Weder in der Fachinformation des heute empfohlenen Vierfachimpfstoffes (MMRV, Priorix-Tetra®: Varizellenkomponente mindestens 1995 PFU) noch in der Publikation der multizentrischen Studie zu MMRV findet sich ein Hinweis auf die Abhängigkeit der Wirksamkeit von der Impfdosis. Dieser Zusammenhang scheint unwichtig gewesen zu sein.(270)

Wichtiger ist jedoch die Frage, warum die multizentrische Studie eines global agierenden Pharmaunternehmens nicht doppelblind durchgeführt wurde. Zumal der Endpunkt der Studie (Auftreten von Windpocken) zunächst von der Meldung der Eltern des Kindes abhängig war. Da die Blickdiagnose von Windpocken-Effloreszenzen nicht unbedingt zuverlässig ist (271), wäre eine doppelblinde, randomisierte Studie obligatorisch gewesen.

STIKO (Ständige Impfkommision) - Check

Wie begründet die STIKO ihre Impfempfehlungen hinsichtlich der Wirksamkeit der zwölf untersuchten Impfstoffe? Stimmen die wissenschaftlichen Begründungen der STIKO mit der vorliegenden Literaturrecherche überein?

Impfung gegen:	Wissenschaftliche Begründung im Epidemiologischen Bulletin:	RCTs mit Endpunkt Erkrankung werden angegeben:
Diphtherie	26/2020	Nein
Hep. B (rek.)	26/2020, 35/2017, 36/2013, 37/2013, 31/2007	Nein
H. influenzae	26/2020, 34/2025	Nein
Masern	32/2010	Nein
Mumps	31/2012	Nein
Pertussis (azell.)	26/2020, 13/2020, 33/2009, 31/2009, 03/2006	Ja
Pneumokokken (Konj.)	39/2023, 37/2016, 36/2016, 36/2015, 36/2014	Ja
Polio (IPV)	26/2020	Nein
Röteln	32/2010	Nein
Rota-Virus	35/2013	Ja
Tetanus	26/2020	Nein
Varizellen	35/2015, 32/2009, 49/2004	Nein

Die Auswertung zeigt, dass auch die STIKO in ihren wissenschaftlichen Begründungen für die Mehrzahl der Impfstoffe keine randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) mit dem Endpunkt Erkrankung als Grundlage für den Wirksamkeitsnachweis angibt.

Dieser Befund stimmt mit den Ergebnissen der vorliegenden Literaturrecherche überein.

Bemerkenswert ist, dass selbst in den Fällen, in denen entsprechende Studien (RCTs) grundsätzlich verfügbar sind, diese nicht durchgängig als zentrale Evidenzbasis herangezogen werden.¹²⁶

Auffällig ist somit, dass auch in den offiziellen wissenschaftlichen Begründungen der STIKO randomisierte kontrollierte Studien mit dem Endpunkt Erkrankung nur eine begrenzte Rolle spielen.

¹²⁶ So wird bei *Haemophilus influenzae* in den herangezogenen Begründungen eine Beobachtungsstudie hervorgehoben, obwohl randomisierte Studien mit klinischem Endpunkt vorliegen.

Auch bei der Bewertung der Poliomyelitis-Impfung wird der sogenannte Francis-Trial, der als methodisch wegweisende randomisierte Studie gilt, in den entsprechenden Begründungen nicht ausdrücklich berücksichtigt. Gleichzeitig bleibt die komplexe Epidemiologie der Polioübertragung in der Darstellung weitgehend unberücksichtigt.

Zusammenfassend zeigt die Analyse des untersuchten Studienmaterials ein konsistentes Muster im Umgang mit Wirksamkeitsdaten von Impfstoffen:

Auf methodischer Ebene fällt auf, dass die Effektivitätsformel wiederholt auf retrospektiv erhobene Daten angewendet wurde, ohne dass die damit verbundenen Einschränkungen in den Diskussionsteilen der Studien systematisch reflektiert wurden. Mögliche Verzerrungen, etwa durch Nennereffekte, Kampagneneffekte oder Maßnahmen wie Fallisolierung, wurden dabei nur selten oder garnicht berücksichtigt. Auch etablierte Kriterien zur Bewertung von Beobachtungsstudien, wie die STROBE-Kriterien, fanden keine konsequente Anwendung.

Auf der Ebene der Interpretation zeigt sich eine asymmetrische Bewertung der Ergebnisse: Bei hoher Wirksamkeit eines Impfstoffes wurde in der Regel nicht nach Faktoren gesucht, die das Ergebnis nach oben verzerrt haben könnten, während bei weniger günstigen Ergebnissen häufig nach Erklärungen gesucht wurde, die eine Unterschätzung der Wirksamkeit nahelegen.

Darüber hinaus wurden immunologische und konzeptionelle Unterschiede häufig nicht differenziert betrachtet. Natürlich erworbene und impfinduzierte Antikörper wurden gleichgesetzt, ohne ihre jeweilige Schutzwirkung getrennt zu bewerten. Auch Unterschiede zwischen verschiedenen Impfstofftypen wurden teilweise nivelliert, indem neuere Impfstoffe über indirekte Verfahren wie Non-Inferiority-Studien oder Immunobridging mit älteren Präparaten verglichen wurden.

Weitere Aspekte, wie das Phänomen des „Replacements“, die mögliche Abhängigkeit der Wirksamkeit von der Infektionsdosis („leaky vaccine“)¹²⁷ oder die Rolle von Zusatzstoffen in Impfstoffen, wurden im wissenschaftlichen und öffentlichen Diskurs nur begrenzt oder garnicht thematisiert.

Auffällig ist zudem, dass das Fehlen randomisierter kontrollierter Studien mit klinischem Endpunkt für einige Standardimpfstoffe im öffentlichen Diskurs kaum eine Rolle spielt. Gleichzeitig wird die einmal getroffene Einstufung einer Infektionskrankheit als „impfpräventabel“ in der Regel nicht revidiert, selbst wenn neue Daten Anlass zu einer differenzierteren Bewertung geben könnten.

Impfstoffe werden oft als hochwirksam dargestellt.

Schaut man genauer hin, zeigt sich:

Die Daten sind komplexer –

aber diese Komplexität wird selten erzählt.

¹²⁷ Vgl. Kasten „Leaky Vaccine“ (S. 16).

Um auf das eingangs zitierte Diktum von Tom Jefferson zurückzukommen:

Eine gewisse „Sorglosigkeit“ im Umgang mit Evidenz lässt sich im Bereich der Impfstoffbewertung nicht von der Hand weisen. Bei allen untersuchten Impfstoffen zeigten sich methodische Unschärfen oder Interpretationsspielräume, die jedoch selten systematisch reflektiert wurden. Ob diese Sorglosigkeit als „penetrant“ bezeichnet werden sollte, mag offenbleiben. Die vorliegenden Befunde legen jedoch nahe, dass die überwiegend positive Bewertung von Impfstoffen nicht allein aus den Daten hervorgeht, sondern auch durch strukturelle und diskursive Muster geprägt ist.

Es ist weniger ein einzelnes Urteil als vielmehr eine wiederkehrende Richtung der Interpretation.

Man könnte insofern von einer normativen Komponente in der Wahrnehmung und Bewertung von Impfstoffen sprechen – einer stillen Übereinkunft darüber, was als plausibel gilt und was nicht.

„Innerhalb einer Epoche gibt es
keinen Standpunkt,
eine Epoche zu betrachten“¹²⁸

5.3 HISTORISCHES:

Normative Positionen fallen nicht vom Himmel, sondern sind historisch gewachsen. Wenn die im vorigen Kapitel beschriebene „strukturelle Sorglosigkeit“ bei der Rezeption der Wirksamkeit von Impfstoffen als normative Sichtweise verstanden wird, dann stellt sich die Frage nach ihren historischen Ursprüngen.

Ein Narrativ mit erheblichem diskursivem Gewicht ist die Eindämmung der Poliogegefahr durch die Impfung in den 1950er Jahren. Ob dieses Narrativ trägt, soll hier offenbleiben. Für die historischen Ursprünge des heutigen Impfdiskurses ist das Narrativ der Pockenausrottung jedoch von noch grundlegenderer Bedeutung.

Erst im Laufe der Recherchen wurde mir bewusst, welche zentrale Bedeutung das Narrativ der Pockenausrottung für den Impfdiskurs hat.(272)(273) Mit der der Pockenimpfung wurden die diskursiven Grundlagen späterer Impfdebatten gelegt. Daher nimmt das folgende Unterkapitel einen (auf den ersten Blick) überproportionalen Raum ein.

Das folgende Unterkapitel widmet sich der Frage, wie sich die Datenlage zur Wirksamkeit der Impfung gegen *Variola major* und *Variola minor* darstellt und wie sich aus ihr der Diskurs zur Pockenimpfung entwickelte.

Da das historische Material außerordentlich vielschichtig ist, können im Folgenden nur einige für die Fragestellung zentrale Aspekte in systematischer Form dargestellt werden.

Anfang und Ende

Der Ursprung der Pocken wird in der Forschung mehrere tausend Jahre zurückverfolgt, vermutlich nach China und Indien.(275) Je weiter die Berichte zurückliegen, desto unsicherer ist jedoch die Zuordnung. Erst mit detaillierteren Beschreibungen lässt sich die Krankheit anhand ihrer charakteristischen Symptomatik zuverlässig identifizieren.¹²⁹ Seit der frühen Neuzeit traten Pocken endemisch und epidemisch auf.¹³⁰ Für Europa lassen sich das 18. und 19.

¹²⁸ J. W. von Goethe (1749-1832)

¹²⁹ So ist kaum daran zu zweifeln, dass Bischof Gregor von Tours im 6. Jahrhundert n. Chr. die Pocken vor Augen hatte, als er von einer Epidemie mit blasenartigem Ausbruch (*lues cum vesicis*) schrieb: „Es begann mit Krankheit, Fieber und Rückenschmerzen (*renumque nimius dolor*), dann fiel das Fieber ab und massenhaft traten harte, weiße Blasen auf, die sehr schmerzhaft waren (...) und zu Pusteln wurden. Schwere Fälle waren fatal (speziell unter den Jungen) am 12ten und 14ten Tag“.(276)

¹³⁰ Ob es sich dabei stets um „brutale Killerviren“ handelte, ist umstritten. Die endemischen Pocken der Vormoderne scheinen vergleichsweise mild verlaufen zu sein, mit charakteristischer Symptomatik, aber geringer Sterblichkeit. Vielerorts galten sie als Kinderkrankheit und Teil des natürlichen Reifungsprozesses.(277) Auch zur Mortalität früherer Epidemien besteht keine Einigkeit. Häufig wird vertreten, dass die hochvirulenten *Variola-major*-Viren erst in der Neuzeit auftraten und ab dem 17. Jahrhundert die weniger virulenten endemischen Formen verdrängten.(277)

Jahrhundert als eigentliche „Pockenjahrhunderte“ beschreiben. Nach den letzten großen Epidemien um die Wende zum 20. Jahrhundert ging die Zahl der Erkrankungen deutlich zurück.(278)(279)

Als die Weltgesundheitsorganisation 1967 ein globales Ausrottungsprogramm startete, wurden weltweit noch mehrere Millionen Fälle vermutet. Der letzte bekannte Fall einer natürlichen Infektion wurde 1977 registriert¹³¹, 1980 erklärte die WHO die Pocken für eradiziert.(20)

Im heutigen Diskurs erscheint das Verschwinden der Pocken häufig als unmittelbare Folge der Impfung. Diese Verkürzung macht die Krankheit zu einem zentralen historischen Referenzpunkt für die Bewertung von Impfstoffen insgesamt.

Die Untersucher

Die Erfassung von Pockenfällen und Impfstatus erfolgte über den gesamten Zeitraum hinweg überwiegend durch Gesundheitsbehörden oder in deren Auftrag. Die Datensammler waren Gesundheitsbeamte, Impfähzte oder Ärzte, die im Rahmen ihrer Tätigkeit – etwa bei Impfaktionen – die entsprechenden Informationen erhoben.(25,27)

In der Endphase der Pockenbekämpfung wurden diese Daten zusätzlich von Mitarbeitern der Weltgesundheitsorganisation erhoben, die in internationalen Teams gemeinsam mit lokalem Gesundheitspersonal arbeiteten.

Allen Beteiligten war gemeinsam, dass sie die Pockenimpfung als zentrales Instrument der Seuchenbekämpfung betrachteten und von ihrer Wirksamkeit ausgingen.(283)

Unabhängige Datenerhebungen durch Personen ohne institutionelle oder fachliche Bindung an die Impfpraxis sind in den historischen Quellen kaum dokumentiert. Dieser Umstand wurde bereits von Zeitgenossen kritisch gesehen.

So argumentierte Alfred Russell Wallace¹³², dass gerade diejenigen, die beruflich und fachlich mit der Impfung verbunden seien, nicht als neutrale Instanz für deren Bewertung gelten könnten.¹³³

¹³¹ Der letzte Pockenfall in Deutschland trat 1972 auf.(20) Nach offizieller Darstellung war der somalische Koch Ali Maow Maalin der letzte Mensch, der sich auf natürlichem Wege mit Pocken infizierte; er erkrankte im Oktober 1977. Am 17. April 1978 meldete ein Telegramm des WHO-Regionalbüros: „Suche abgeschlossen. Keine Fälle entdeckt. Ali Maow Maalin ist der letzte weltweit bekannte Pockenfall“. Wenig bekannt ist, dass Maalin geimpft war; die Impfung wurde nachträglich jedoch als erfolglos („unsuccessful“) eingestuft.(20) Der weltweit letzte Pockenfall war ein Laborunfall: Die Fotografin Janet Parker starb am 11. September 1978 in Birmingham trotz Impfung an einem Variola-Laborvirus.(280) Auch später kam es noch zu Laborunfällen mit Vaccinia-Viren zur Entwicklung neuer Pockenimpfstoffe.(274,281)

¹³² Alfred Russell Wallace (1823-1913), Kollege und Freund C. Darwins, war Mitbegründer der Evolutionstheorie.

¹³³ „Eine dieser falschen Vorstellungen ist, dass ausschließlich Mediziner den Wert einer Impfung beurteilen können, weil sie eine chirurgische Operation ist, die einen vor einer speziellen Krankheit bewahren soll. Aber es ist genau andersherum, aus mehreren Gründen: An erster Stelle haben sie ihre eigenen Interessen, nicht nur im finanziellen Sinne, sondern auch was das Prestige der ganzen Berufsgruppe angeht. In keinem anderen Fall würden wir erlauben, dass Personen mit Eigeninteresse über eine wichtige Angelegenheit entscheiden. Ob

Die Frage, inwieweit die Datenerhebung und -interpretation durch diese strukturelle Nähe beeinflusst wurde, lässt sich retrospektiv nicht eindeutig beantworten. Sie ist jedoch für die Bewertung der historischen Evidenz von zentraler Bedeutung.

Der Impfstatus

Eine zentrale Voraussetzung für die retrospektive Bewertung der Wirksamkeit eines Impfstoffes ist die korrekte Bestimmung des Impfstatus.

Zur Feststellung, ob eine Person gegen Pocken geimpft war, standen den Untersuchern im Wesentlichen zwei Möglichkeiten zur Verfügung:

1. mündliche Auskünfte oder schriftliche Dokumentationen
2. das Vorhandensein einer Impfnarbe

Beide Verfahren waren fehleranfällig. Erinnerungsfehler, fehlende oder unvollständige Dokumentationen sowie die uneindeutige Interpretation von Narben konnten zu Fehlklassifikationen führen.

Dabei stellt sich nicht nur die Frage, *ob* Fehler auftraten, sondern auch, *wie* sie verteilt waren. Während Impfbefürworter in der Regel von zufälligen, gleichmäßig verteilten Fehlklassifikationen ausgingen, vertraten Kritiker die Ansicht, dass Erkrankte und Gesunde systematisch unterschiedlichen Gruppen zugeordnet wurden (Vgl. Tabelle 9).

Ob und in welchem Ausmaß solche Verzerrungen vorlagen, lässt sich anhand der historischen Daten nicht eindeutig klären.

Festzuhalten ist jedoch, dass bereits die Bestimmung des Impfstatus mit Unsicherheiten behaftet war, die sich unmittelbar auf die Berechnung der Impfwirksamkeit auswirken konnten.

eiserne Schiffe besser sind als hölzerne, soll besser nicht von Eisenfabrikanten oder Schiffsbauern beurteilt werden, sondern durch die Erfahrung von Seeleuten und die Statistik des Verlustes“.(284)

Die Ärzteschaft reagierte „verschnupft“: „Wie uns Mr. Wallace mitteilt, können wir nicht einmal richtig zählen. Er sagt, es gäbe viele Beweise, die zeigen, dass „Doktoren schlechte Statistiker sind und eine spezielle Fähigkeit haben, Zahlen falsch zu interpretieren“ – und er setzt voraus, dass seine eigenen mentalen Kapazitäten in einem ganz besonderen Maß für statistische Untersuchungen geeignet sind“.(285)

Tabelle 9: Fehlerquellen und ihre Bewertung durch Impfgegner und Impfbefürworter

Fehlerquelle	Impfkritiker meinten:	Impfbefürworter meinten:
Die Person konnte sich nicht an die Impfung erinnern und/oder die Dokumentation der Impfung war nicht auffindbar	Pockenranke wurden den Nichtgeimpften zugeordnet, Gesunde wurden Geimpften zugeordnet	Fehlklassifizierungen waren nach beiden Seiten gleich verteilt
Impfnarben an ungewöhnlichen Stellen	Bei Pockenranken wurden die Impfnarbe übersehen, bei Gesunden länger gesucht	Fehlklassifizierungen waren nach beiden Seiten gleich verteilt
Geimpfte hatten keine Narbe ¹³⁴	Ein Pockenranke ohne Narbe wurde als nicht geimpft, ein Gesunder ohne Narbe als geimpft klassifiziert	Fehlklassifizierungen waren nach beiden Seiten gleich verteilt
Bei konfluierenden Pocken ¹³⁵ konnte die Impfnarbe nicht identifiziert werden	Konfluierende Pocken wurden bevorzugt der Gruppe der Nichtgeimpften zugeschlagen	Fehlklassifizierungen waren nach beiden Seiten gleich verteilt
Bei Toten konnte man die Impfnarbe nicht mehr identifizieren	Pockentote wurden bevorzugt der Gruppe der Ungeimpften zugeschlagen	Fehlklassifizierungen waren nach beiden Seiten gleich verteilt
Es gab Narben, die durch andere Infektionen oder Unfälle verursacht wurden	Bei Gesunden wurden Narben zu Impfnarben erklärt, bei Pockenranken nicht	Ein Arzt irrt sich nicht

¹³⁴ Ein gewisser Prozentsatz der Geimpften zeigte keine bleibende Narbe.

¹³⁵ Konfluierende Pocken waren eine schwere Verlaufsform der Erkrankung.

Der Nenner

Die Berechnung der Impfwirksamkeit basiert auf dem Vergleich zweier Anteile: dem Anteil der Erkrankten unter den Geimpften und dem Anteil der Erkrankten unter den Ungeimpften.

Entscheidend ist dabei nicht nur die Zahl der Erkrankten, sondern auch die Größe der jeweiligen Vergleichsgruppen – also der Nenner der beiden Quotienten.

Große Unterschiede im Nenner können das Ergebnis erheblich beeinflussen. Ist die Zahl der Geimpften sehr groß, während die Zahl der Ungeimpften klein ist, kann der Anteil der Erkrankten unter den Geimpften niedrig erscheinen, selbst wenn absolut viele Erkrankungsfälle auftreten.

Ein historisches Beispiel liefert die Pockenepidemie in Sheffield 1887/88. Obwohl die Mehrheit der Erkrankten geimpft war, wurde der Impfung eine hohe Wirksamkeit zugeschrieben. Der Grund liegt in der Berechnung: Die Gesamtbevölkerung wurde als Bezugsgröße verwendet, sodass der Anteil der Erkrankten unter den Geimpften aufgrund des großen Nenners deutlich kleiner ausfiel als der entsprechende Anteil unter den Ungeimpften. (27,28)

Die zentrale Frage ist daher, ob die in die Berechnung einbezogene Bevölkerung tatsächlich einem vergleichbaren Infektionsrisiko ausgesetzt war. Wird ein Teil der geimpften Bevölkerung einbezogen, der gar nicht exponiert war, kann dies zu einer Überschätzung der Wirksamkeit führen.

Die Bestimmung dieser „population at risk“ ist bis heute ein zentraler und nicht abschließend geklärter Punkt in der Bewertung von Impfstudien.

Das Fenster

Betrachtet man die Entwicklung der Pocken über längere Zeiträume, so zeigt sich kein gleichmäßiger Verlauf, sondern eine Abfolge von Anstiegen und Rückgängen, unterbrochen von kleineren und größeren Epidemien.

Die Bewertung der Wirksamkeit der Impfung hängt daher nicht nur von den erhobenen Daten ab, sondern auch davon, welcher Zeitraum in die Analyse einbezogen wird. Wird ein kurzer Zeitraum betrachtet, können einzelne Ausschläge besonders stark ins Gewicht fallen. Je nachdem, ob die Analyse in eine Phase steigender oder fallender Fallzahlen gelegt wird, lassen sich daraus unterschiedliche – teilweise gegensätzliche – Schlussfolgerungen ziehen.

Historisch wurde dies von Befürwortern und Kritikern der Pockenimpfung gleichermaßen genutzt. Beide Seiten stützten sich auf ähnliche Datensätze, gelangten jedoch durch unterschiedliche Wahl des Zeitfensters zu gegensätzlichen Ergebnissen. In der zeitgenössischen Debatte wurde dieser Umgang mit Daten nicht selten als „Statistikkrieg“ beschrieben. (284, 286, 287)

Die Auswahl des Beobachtungszeitraums ist damit kein neutraler Schritt, sondern beeinflusst die Interpretation der Daten. Je enger das Zeitfenster gewählt wird, desto stärker können kurzfristige Schwankungen die Aussage dominieren; je weiter es gefasst ist, desto mehr werden solche Effekte nivelliert.

Die Frage, welches Zeitfenster für die Bewertung angemessen ist, lässt sich nicht unabhängig von der Interpretation beantworten.

Pockentod

Historische Quellen zeigen übereinstimmend, dass auch Geimpfte an Pocken erkrankten und starben. Gleichzeitig wird berichtet, dass die Sterblichkeitsrate unter Ungeimpften deutlich höher lag als unter Geimpften. Häufig wird dabei ein Verhältnis von etwa 40 % zu 10 % angegeben.^(288,289)

Auf den ersten Blick spricht dies eindeutig für eine Schutzwirkung der Impfung.

Bei näherer Betrachtung zeigt sich jedoch, dass auch hier die Interpretation von der Art der Auswertung abhängt. Während die relativen Sterblichkeitsraten einen klaren Unterschied nahelegen, können die absoluten Zahlen ein differenzierteres Bild ergeben. In vielen Auswertungen liegt die Zahl der Todesfälle unter Geimpften und Ungeimpften deutlich näher beieinander, als es die Prozentwerte vermuten lassen.

Ähnlich wie bei der Berechnung der Erkrankungsraten stellt sich auch hier die Frage, ob die zugrunde liegenden Vergleichsgruppen tatsächlich miteinander vergleichbar sind. Zwar scheint im Nenner auf beiden Seiten eine homogene Population zu stehen – nämlich die der Erkrankten –, doch bleiben Unterschiede in Alter, Vorerkrankungen, Exposition und Infektionsdosis häufig unberücksichtigt.

So zeigt sich in einzelnen Auswertungen, dass ein erheblicher Anteil der ungeimpften Todesfälle auf besonders vulnerable Gruppen entfiel, etwa auf Säuglinge.¹³⁶ Für die geimpften Verstorbenen liegen entsprechende Angaben oft nicht in vergleichbarer Form vor.

Der Vergleich von Sterblichkeitsraten erweckt damit den Eindruck einer klaren und eindeutigen Aussage. Bei genauerer Betrachtung bleibt jedoch offen, inwieweit die zugrunde liegenden Gruppen tatsächlich vergleichbar sind – und wie belastbar die daraus abgeleiteten Schlussfolgerungen sind.

¹³⁶ Im Jahr 1872 starb etwa ein Viertel aller Neugeborenen im ersten Lebensjahr.

(<https://www.bib.bund.de/DE/Fakten/Fakt/Bilder/S10-Saeuglingssterblichkeit-ab-1872.html>)

Es stellt sich die Frage, ob die hohe allgemeine Säuglingssterblichkeit des 19. Jahrhunderts bei der Bestimmung der Wirksamkeit der Pockenimpfung berücksichtigt wurde.

Edward Jenner ging davon aus, dass eine durch Kuhpocken ausgelöste Immunreaktion einen zuverlässigen Schutz vor einer späteren Pockeninfektion vermittelt. Als jedoch erste Fälle bekannt wurden, in denen Geimpfte dennoch an Pocken erkrankten, wurde diese Annahme in Frage gestellt. Zur Erklärung dieser Beobachtungen unterschied Jenner zwischen „echten“ und „falschen“ Kuhpocken (*spurious cowpox*). Beide konnten zu den typischen Impfreaktionen führen, doch nur die „echten“ galten als schutzvermittelnd.^(282,290)

Später wurde eine weitere Kategorie eingeführt: Personen, die als „nicht erfolgreich immunisiert“ (*never successfully immunized*) galten. Diese Bezeichnung wurde verwendet, wenn nach der Impfung keine typische Pustelbildung beobachtet wurde und daher von einem fehlenden Impfschutz ausgegangen wurde.

Diese nachträglichen Differenzierungen werfen die Frage auf, wie zuverlässig die Zuordnung im Einzelfall war – insbesondere dann, wenn Impfung und Erkrankung zeitlich weit auseinanderlagen und von unterschiedlichen Personen dokumentiert wurden.

In der statistischen Auswertung hatten solche Klassifikationen erhebliche Konsequenzen. Erkrankte Personen konnten nachträglich als „nicht erfolgreich immunisiert“ eingeordnet werden und wurden damit faktisch der Gruppe der Ungeimpften zugerechnet.

Kritiker sahen darin einen systematischen Effekt: Fälle, in denen die Impfung keinen Schutz geboten hatte, wurden nicht als Versagen der Impfung gewertet, sondern als Folge einer „nicht gelungenen“ Impfung interpretiert. So entstand eine Zirkularität in der Bewertung: Wenn die Impfung wirkte, galt sie als Beleg für ihre Wirksamkeit; wenn sie nicht wirkte, wurde dies als Hinweis darauf gedeutet, dass sie in diesem Fall nicht „richtig“ erfolgt war.¹³⁷

¹³⁷ Impfgegner bezeichneten die Kategorie „nicht erfolgreich immunisiert“ als Kunstgriff: „Wenn die Person sich die Krankheit eingefangen hatte, dann war die Pustel *spurious* oder die Impfung war falsch; wenn die Person pockenfrei blieb, dann war die Pustel das Resultat einer echten Impfinfektion“.⁽²⁸⁸⁾

Im 19. Jahrhundert wurde für Pockenerkrankungen bei Geimpften der Begriff „Variolois“ (*Variola mitigata*) eingeführt. Darunter verstand man eine abgeschwächte Verlaufsform der Pocken, die mit einer geringeren Sterblichkeit einherging.

Die Diagnose dieser milderen Form war jedoch nicht eindeutig definiert und blieb Gegenstand kontroverser Diskussionen. Kritiker wiesen darauf hin, dass solche abgeschwächten Verläufe bevorzugt bei Geimpften diagnostiziert wurden, während schwere Krankheitsverläufe häufiger als „echte“ Pocken bei Ungeimpften klassifiziert wurden.¹³⁸

Damit stellt sich die Frage, inwieweit diagnostische Kategorien selbst zur Stabilisierung der beobachteten Unterschiede beitragen konnten.

Ein ähnliches Problem zeigt sich bei der Unterscheidung zwischen *Variola major* und *Variola minor* (auch „Alastrim“ genannt). Beide Formen unterschieden sich erheblich in ihrer Letalität, wobei *Variola minor* deutlich mildere Verläufe aufwies. Historische Berichte legen nahe, dass sich die relative Häufigkeit dieser beiden Formen im Laufe der Zeit veränderte. Inwieweit dieser Wandel auf virologische Unterschiede, epidemiologische Faktoren oder Veränderungen in der Diagnosepraxis zurückzuführen ist, bleibt unklar.

Damit ergibt sich eine zusätzliche Unsicherheitsebene: Wenn sich nicht nur die Häufigkeit der Erkrankung, sondern auch deren diagnostische Einordnung verändert, wird die Interpretation langfristiger Entwicklungen erschwert.

Unterschiede in Krankheitsverlauf und Sterblichkeit lassen sich dann nicht ohne Weiteres einer einzelnen Ursache – etwa der Impfung – zuordnen.¹³⁹

¹³⁸ So geißelte der Schriftsteller Bernhard Shaw den Umgang mit Variolois: „Ich war in der Kindheit geimpft worden und hatte „gute Marken“ (*good marks*) davongetragen. Während der großen Epidemie von 1881 (ich wurde 1856 geboren), bekam ich die Pocken. Während der letzten bedeutenden Epidemie am Ende des Jahrhunderts war ich Mitglied des Gesundheitskomitees des London Borough Councils, und ich habe gesehen, wie der Erfolg der Impfung statistisch aufrechterhalten wird, indem alle geimpften Fälle als pustuläres Ekzem diagnostiziert wurden, oder als Variolois, oder was auch immer, außer Pocken“. (293)

¹³⁹ Es wird beispielsweise vermutet, dass die schnellere Ausbreitung der weniger pathogenen Viren (*Variola minor*) zur Verdrängung der „Killerviren“ (*Variola major*) führte. (20) Inwieweit eine überstandene milde Verlaufsform der Erkrankung einen Immunschutz vermittelte, ist nicht bekannt; es ist aber anzunehmen, dass *Variola minor* einen gewissen Schutz gegen *Variola major* vermittelte, und es könnte spekuliert werden, welchen Anteil *Variola minor* und *Variola vaccinia* (Kuhpocken, Impfpocken) jeweils am Verschwinden von *Variola major* hatten: „The nineteenth century brought three events that drastically reduced the death rate from smallpox in Latin America. The first was the introduction of vaccination. The second was abolition of the slave trade. And finally, *V. minor* appeared and spread as a kind of natural immunization against the more virulent variety of smallpox“. (Hopkins DR. The Greatest Killer: Smallpox in History. University of Chicago Press, Chicago (2002). (294)

Die Dauer des durch die Pockenimpfung vermittelten Schutzes war seit Beginn der Impfgeschichte umstritten. Die Angaben hierzu könnten kaum weiter auseinanderliegen.

Bereits frühe experimentelle Untersuchungen zeigten, dass der Schutz gegen eine Reinfektion mit Kuhpocken nur kurze Zeit anhielt. In einer Studie aus dem Jahr 1907 wurde eine Schutzdauer von etwa drei Wochen beschrieben.(220)(295)

Demgegenüber stehen retrospektive Analysen historischer Daten, in denen von einer Schutzwirkung von fünf bis zwanzig Jahren ausgegangen wird. (296) In einzelnen Arbeiten wird sogar eine Schutzdauer von bis zu dreißig Jahren angenommen.(25)(297)

Diese Spannweite ist bemerkenswert. Sie ergibt sich nicht nur aus unterschiedlichen Beobachtungen, sondern auch aus der Verwendung verschiedener Endpunkte. So wurden als Maß für „Schutz“ sowohl das Ausbleiben einer Erkrankung oder eines Todesfalls als auch das Auftreten einer Impfreaktion („take“) oder das Vorhandensein von Antikörpern herangezogen.

Insbesondere die in neueren Untersuchungen verwendeten immunologischen Marker sind nicht als valide Surrogatparameter für einen klinischen Schutz etabliert. Gleichzeitig zeigen historische Berichte, dass auch Personen mit nachweisbaren Antikörpern an Pocken erkrankten.

Schon zu Lebzeiten Jenners wurde daher die Notwendigkeit einer erneuten Impfung (Re-Vakzinierung) diskutiert. Die Einführung dieser Praxis kann als indirekter Hinweis darauf verstanden werden, dass der durch die Impfung vermittelte Schutz zeitlich begrenzt war.¹⁴⁰

Die Bewertung der Re-Vakzinierung ist jedoch ebenfalls schwierig. Besonders bei Impfungen im Zusammenhang mit Ausbrüchen lässt sich nicht eindeutig unterscheiden, ob ein beobachteter Schutz auf die Impfung selbst oder auf begleitende Maßnahmen wie Isolierung und reduzierte Exposition zurückzuführen ist.

Entsprechend vorsichtig fallen auch spätere Einschätzungen aus. So heißt es etwa beim Center for Disease Control, eine erfolgreiche Impfung habe „einen gewissen Schutz von etwa drei Jahren“ vermittelt.¹⁴¹ An anderer Stelle wird eine Schutzdauer von „etwa drei bis fünf Jahren“ angegeben.

Die Weltgesundheitsorganisation formuliert noch zurückhaltender:

„Die Dauer der Pockenimmunität ist nicht zufriedenstellend gemessen worden.“¹⁴²

Zwischen drei Wochen und dreißig Jahren bleibt damit ein weiter Interpretationsraum – und mit ihm die Frage, was unter „Schutz“ im jeweiligen Kontext tatsächlich verstanden wird.

¹⁴⁰ Eines der ersten Länder war Württemberg, das bereits 1829 die Nachimpfung zur Pflicht machte.

¹⁴¹ Auf der Internetpräsenz des CDC wird angegeben, die Kuhpockenimpfung sei „historically“ 95% gewesen, bei einer Schutzdauer der Kuhpockenimpfung von „etwa 3 bis 5 Jahren“ (<https://www.cdc.gov/smallpox/vaccine-basics/index.html>). Es wird nicht erklärt, was eine „historically“ bedeutet.

¹⁴² WHO. Scientific and Policy Considerations in Developing Smallpox Vaccination Options: Workshop (2002).

Übertragung und Distanz

Noch bis ins 20. Jahrhundert wurde darüber gestritten, wie Typhus, Cholera oder Malaria von einem Menschen zum anderen gelangen. Bei den Pocken war das anders. Der Übertragungsweg der Pocken war immer klar. Die Praxis der Impfung war der beste Beweis:

„Die Blattern sind eine ansteckende Krankheit. Die Wahrheit dieses Satzes ist eindeutig durch die tägliche Ausübung der Einimpfung bewiesen“. (300)

Vor diesem Hintergrund stellte sich eine naheliegende Frage: Unter welchen Bedingungen erfolgt eine Ansteckung – und welche Rolle spielt dabei die räumliche Distanz?

Bereits im 18. Jahrhundert wurde vermutet, dass die Ansteckungsfähigkeit der Pocken an eine relativ geringe Distanz gebunden ist. So heißt es bei John Haygarth¹⁴³:

„Die Ansteckungsfähigkeit der Pocken erstreckt sich in freier Luft gewöhnlich kaum über die Grenze eines Zirkels, dessen Durchmesser zwei Ellen beträgt.“ (18)

In dicht besiedelten Wohnverhältnissen konnte diese schützende Distanz leicht unterschritten werden. Historische Berichte über beengte Unterkünfte, in denen Menschen dicht gedrängt lebten, zeigen, wie rasch sich die Krankheit unter solchen Bedingungen ausbreiten konnte.

„Diese Quartiere, in denen ärmere Handwerksburschen und Obdachlose hausten, im Berliner Volksmund auch „Pennen“ genannt, waren zumeist Hofgebäude, Keller oder Pferdeställe, in denen die Schläfer dicht gedrängt auf dem feuchten, schmutzigen Boden lagen.“ (301)¹⁴⁴

Diese Vorstellung einer lokal begrenzten Übertragung hat weitreichende Konsequenzen für die Bewertung der Ausbreitung von Pocken. Sie impliziert, dass das Infektionsrisiko nicht gleichmäßig in der Bevölkerung verteilt ist, sondern stark von Nähe, Kontaktintensität und den jeweiligen Lebensverhältnissen abhängt.

Umgekehrt bedeutet dies, dass ein Teil der Bevölkerung – allein aufgrund räumlicher Distanz – einem deutlich geringeren Infektionsrisiko ausgesetzt war.

Damit stellt sich erneut die Frage nach der Vergleichbarkeit der untersuchten Gruppen: Wenn Geimpfte und Ungeimpfte unterschiedlichen Expositionsbedingungen ausgesetzt sind, kann ein beobachteter Unterschied in den Erkrankungsraten nicht ohne Weiteres der Impfung zugeschrieben werden.

¹⁴³ John Haygarth (1740 -1827)

¹⁴⁴ Nicht nur in Berlin hat man begonnen, die Baupolitik an gesundheitspolitischen Parametern auszurichten: „1879 verabschiedete die DVöG 144 sieben Thesen zu hygienischen Mindestanforderungen in Kost- und Logierhäusern, in denen unter anderm für jeden Quartiergänger ein minimaler Raum von zehn Kubikmetern bei einer Bodenfläche von vier Quadratmetern ... gefordert wurde.“

DVöG = Deutscher Verein für öffentliche Gesundheit. Der Leitspruch „Mehr Licht, mehr Luft“ steht exemplarisch für die Bauhygiene-Bewegung im späten 19. Jahrhundert, besonders in der Zeit ca. 1870–1888.

Die räumliche Dimension der Krankheitsübertragung bildet somit einen weiteren Faktor, der bei der Interpretation historischer Daten berücksichtigt werden muss – auch wenn sie in den damaligen Auswertungen oft nur am Rande thematisiert wurde.

Es stellt sich die Frage, inwieweit die Pockenrate durch Verbesserungen im sozialen Wohnungsbau in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts gesenkt werden konnte.(302)¹⁴⁵

Dass die Statistik Ungenauigkeiten aufwies, war in Fachkreisen bekannt.(291) Beispiele lassen sich bis ins 20. Jahrhundert finden. So erstellte ein Gesundheitsbeamter der kalifornischen Stadt Fresno während der Pockenepidemie im Jahre 1925 folgende Tabelle:(292)

	Überlebt	Verstorben
Vorgeschichte unbekannt	1	5
Nicht erfolgreich immunisiert	129	16
Erfolgreich immunisiert vor weniger als fünf Jahren	1	0
Erfolgreich immunisiert vor 5 – 10 Jahren	5	0
Erfolgreich immunisiert vor mehr als fünf Jahren	9	4
Total	145	25

Es gab demnach keine ungeimpften Personen, nur bei sechs Personen war die Vorgeschichte unbekannt, die Mehrheit der Erkrankten und Toten war geimpft. Weil jedoch ein großer Teil der geimpften Erkrankten und Verstorbenen als „nicht erfolgreich immunisiert“ eingestuft wurde, bleibt die Bilanz positiv. Der Gesundheitsbeamte kommentiert: „... das Verhältnis von Immunisierung und Schutz gegen Pocken zeigte die gleiche Evidenz, wie sie von der Geschichte wiederholt seit den Tagen Jenners gezeigt wurde”.(292)

¹⁴⁵ Siehe auch:

- 1) Metzger WG
Pocken im 19. Jahrhundert – Lehren aus einem historischen Manuskript: Dr. Frederick W. Barrys Bericht an die örtliche Regierungsbehörde über eine epidemische Ausbreitung der Pocken im Stadtbezirk Sheffield in den Jahren 1887–88.
Hochschulpublikationen Medizinische Fakultät Eberhard-Karls-Universität Tübingen (2025)
<http://dx.doi.org/10.15496/publikation-110992>
- 2) Metzger WG, Köhler C, Mordmüller B.
Lessons from a modern review of the smallpox eradication files.
Journal of the Royal Society of Medicine. 2015, 108 (12), 473-477
doi: 10.1177/0141076815605211

Die räumliche Trennung von Infizierten und Nichtinfizierten gehört zu den ältesten bekannten Maßnahmen der Seuchenbekämpfung. Während die Absonderung Erkrankter als Isolierung bezeichnet wird, beschreibt Quarantäne die Trennung von Personen, bei denen ein Ansteckungsverdacht besteht.⁽³⁰³⁾

Beide Maßnahmen wurden bereits lange vor der Einführung der Pockenimpfung angewendet. Schon im 14. Jahrhundert entstanden in europäischen Hafenstädten systematische Quarantäneregeln, und auch für die Pocken selbst sind früh organisierte Isolierungsmaßnahmen dokumentiert.¹⁴⁶ So wurden beispielsweise bereits im 17. Jahrhundert in Nordamerika Pockenfälle verpflichtend isoliert.^{147,148}

Mit der Entwicklung staatlicher Gesundheitsordnungen im 18. und 19. Jahrhundert wurden diese Maßnahmen weiter institutionalisiert. Meldepflichten, Isolationsvorschriften und Quarantäneregeln wurden zu festen Bestandteilen der Seuchenbekämpfung.¹⁴⁹ Diese Entwicklung verlief parallel zur Einführung und Verbreitung der Pockenimpfung. Beide Ansätze – Impfung und Isolierung – wurden nicht als Alternativen, sondern als sich ergänzende Maßnahmen verstanden.

Damit stellt sich eine grundlegende Frage: Welchen Anteil hatten diese Maßnahmen am Rückgang der Pockeninzidenz? Da Impfung, Isolierung und Quarantäne zeitgleich angewendet wurden, lässt sich ihr jeweiliger Beitrag im Nachhinein nicht eindeutig voneinander trennen. Der beobachtete Rückgang der Pocken lässt sich daher nicht ohne Weiteres einer einzelnen Maßnahme zuschreiben.

¹⁴⁶ Die Isolierung einzelner Kranker war bereits zu biblischen Zeiten bekannt. Die Geschichte systematischer Quarantänemaßnahmen beginnt im Europa des 14. Jahrhunderts in den Hafenstädten am Mittelmeer. Außerhalb der Städte wurden so genannte Pesthäuser errichtet. Der „Schwarze Tod“ führte zur Entstehung der ersten Medizinalordnungen, in denen Isolierung und Quarantäne Teil der staatlichen Seuchenbekämpfung waren. Im 18. Jahrhundert enthielten die Medizinalordnungen bereits genaue Vorschriften, nach denen Ärzte und andere Berufsgruppen für die notwendigen Maßnahmen zur Abwehr von Seuchen zu sorgen hatten. Eine sächsische Verordnung aus dem Jahr 1713 befasste sich beispielsweise mit dem Verhalten der Pfarrer in Seuchenzeiten, um eine Verbreitung der Ansteckungsgefahr durch die Seelsorger zu verhindern.⁽³⁰⁴⁾

¹⁴⁷ Bereits in den 1660er Jahren existierten in der Kolonie Virginia gesetzliche Maßnahmen zur Isolation von Pockenkranken, also lange vor Einführung der Vakzination (Vgl. Hening, *Statutes at Large of Virginia*, Bd. 2 (1662–1682).)

¹⁴⁸ Historische Quellen zeigen, dass schon vor Einsatz der Vakzination Pläne entwickelt wurden, wie die Pocken durch eine Kombination von Variolation und Isolierung ausgerottet werden könnten (18), und in den großen Städten Europas wurde über die Notwendigkeit von Blatternkrankenhäusern diskutiert.⁽³⁰⁵⁾ Da die Übertragung der Pocken in den Armenvierteln um die städtischen Krankenhäuser herum besonders hoch war, wurden die Krankenhäuser im Laufe der Pockenbekämpfung an die Peripherie verlegt.

¹⁴⁹ 1851 fand in Paris die erste einer Reihe großer internationaler Gesundheitskonferenzen statt, die den Beginn der medizinischen Disziplin „Öffentliche Gesundheit“ oder *Public Health* markierten und zur Gründung der Weltgesundheitsorganisation (WHO) führten. Hauptziel war die Harmonisierung der Quarantänebestimmungen der teilnehmenden Länder. Das Thema war umstritten, da gegensätzliche politische, gesundheitspolitische und auch ideologische Positionen aufeinander trafen. Die Konferenz spiegelte u. a. die Debatte zwischen Kontagionisten und Antikontagionisten wider. (Norman Howard-Jones. *The scientific background of the International Sanitary Conferences 1851–1938*. WHO (1975)).

„Erfassung/Isolierung vs Massenimpfungen“ war im 19. Jahrhundert ein so kontroverses Thema, dass der Streit nicht nur in Worten, sondern auch auf der Straße ausgetragen wurde.

Zwei englische Städte stehen exemplarisch für unterschiedliche Ansätze: Leicester und Sheffield.

So marschierten 1885 in Leicester Tausende von Bürgern - einige Quellen sprechen von Hunderttausenden - gegen Impfzwang¹⁵⁰ und für ein System der Erfassung und Isolierung (306,307). Leicester setzte auf ein System konsequenter Fallerfassung und Isolierung. Jeder Pockenfall wurde gemeldet, Erkrankte wurden umgehend isoliert und Kontaktpersonen unter Quarantäne gestellt. Die Maßnahmen wurden durch aktive Suche nach Infizierten ergänzt, teilweise sogar durch finanzielle Anreize für die Meldung von Fällen.¹⁵¹

Sheffield hingegen galt als eine der am besten durchgeimpften Städte Englands. Dennoch kam es dort 1887 zu einer schweren Pockenepidemie mit mehreren tausend Erkrankten und hundert Todesfällen.¹⁵²

Im Verlauf der Epidemie begannen Teile der Bevölkerung, zusätzliche Maßnahmen zu ergreifen. Es wurden sogenannte „Pockenvereine“ gegründet, deren Ziel es war, potenziell Infizierte frühzeitig zu erkennen und ihre Isolation sicherzustellen. Ziel war es, „die Isolierung potentiell infektiöser Personen sicherzustellen“. Am Ende der Epidemie war die gesamte Arbeiterschaft Sheffield in Pockenvereinen organisiert.

Damit näherte sich Sheffield schrittweise einem Ansatz an, der dem Leicester-Modell bereits zuvor zugrunde lag.

Vier Jahre später wurde auch Leicester von einer Pockenepidemie erfasst. Zeitgenössische Berichte weisen darauf hin, dass die Erkrankungs- und Sterberaten dort vergleichsweise niedrig blieben. Dies wurde von Befürwortern des Leicester-Systems als Erfolg der konsequenten Fallerfassung und Isolierung interpretiert.(307) Impfbefürworter hatten eine Reihe anderer Erklärungen, so z. B. das Auftreten eines weniger pathogenen Pockenstammes.

Eine eindeutige Zuordnung ist nicht möglich. Zu viele Faktoren – Impfstatus, Exposition, soziale Bedingungen und begleitende Maßnahmen – wirkten gleichzeitig auf das Infektionsgeschehen ein. Der Vergleich der beiden Städte zeigt weniger, welche Maßnahme „die“ entscheidende war, als vielmehr, wie eng unterschiedliche Strategien in der Praxis miteinander verflochten waren.

¹⁵⁰ Impfgegner im 19. Jahrhundert konnten verhaftet und zu Gefängnisstrafen verurteilt werden, wenn sie ihre Kinder nicht vakzinieren ließen.

¹⁵¹ „Zwei Schilling und sechs Pence“ für jeden gefundenen Pockenfall.(308)

¹⁵² Im Jahr 1887 brach eine Pockenepidemie aus, die trotz weiterer Massenimpfungen innerhalb von 12 Monaten 6093 Opfer forderte, von denen 590 starben.(27)

Pocken werden häufig als „egalitäre“ Krankheit mit „*caractère juste*“ beschrieben, die „keinen Unterschied zwischen Bettlern und Königen“ mache. Diese Vorstellung greift jedoch zu kurz.

Tatsächlich endet die lange Liste europäischer Herrscher, die an Pocken erkrankten, im 18. Jahrhundert. Im 19. Jahrhundert verschiebt sich das Erkrankungsgeschehen zunehmend in die unteren sozialen Schichten.

Dafür kommen unterschiedliche Erklärungen in Betracht. Mit der Industrialisierung entstand eine stärkere räumliche Trennung zwischen wohlhabenden und ärmeren Bevölkerungsteilen.¹⁵³ Während sich die Lebensverhältnisse der Oberschicht verbesserten, lebten große Teile der Arbeiterbevölkerung unter Bedingungen hoher Bevölkerungsdichte.

Zeitgenössische Beschreibungen dieser Wohnverhältnisse sind eindrücklich:

„Diese Quartiere ... waren zumeist Hofgebäude, Keller oder Pferdeställe, in denen die Schläfer dicht gedrängt auf dem feuchten, schmutzigen Boden lagen.“

Unter solchen Bedingungen konnte sich eine Infektion rasch ausbreiten, sobald ein Fall auftrat.

Gleichzeitig bestand eine enge Verbindung zwischen sozialem Status und Impfstatus. So wird berichtet:

„Das Highgate Hospital ... wird ausschließlich für bezahlende Patienten benutzt, deshalb gibt es kaum unvakzinierte Einlieferungen.“(276)

Höherer sozialer Status ging damit häufig sowohl mit einer höheren Impfquote als auch mit einem geringeren Infektionsrisiko einher.

Die im Zuge der Industrialisierung entstehenden Armenviertel waren dagegen durch eine hohe Wohndichte (*Crowding*) charakterisiert. Trat ein Pockenfall auf, führte dies zu einer raschen Ausbreitung der Krankheit in der unmittelbaren Umgebung (*Clustering*).

Nicht selten befanden sich die Armenviertel in unmittelbarer Nähe von Pockenherden wie Krankenhäusern:

„Es wird oft vergessen, dass die Bereiche um die Krankenhäuser herum von den ärmeren sozialen Schichten bevölkert wurden, die immer eine höhere Inzidenz der Pocken hatten“.(298)

¹⁵³ Der Kontakt zwischen Fürst und Volk scheint in früheren Jahrhunderten unmittelbarer als im 19. Jahrhundert gewesen zu sein. So praktizierte in England und Frankreich Könige bis ins 18. Jh. den sogenannten „royal touch“: Herrscher wie Ludwig XIV. oder Karl II. von England berührten persönlich Kranke (v. a. bei Skrofulose) oft in direktem Kontakt mit hunderten Untertanen, ein körperlich-direkter Kontakt zwischen Fürst und Volk, der im 19. Jh. undenkbar wurde: Der Fürst wurde zur symbolischen Spitze eines anonymen Staatsapparats.

Diese Faktoren wirken in die gleiche Richtung und lassen sich im Nachhinein nur schwer voneinander trennen. Unterschiede in Erkrankungs- und Sterberaten können daher sowohl durch den Impfstatus als auch durch unterschiedliche Expositionsbedingungen beeinflusst sein.

Da Impfungen bei hoher Erregerexposition tendenziell weniger wirksam sind¹⁵⁴, während gleichzeitig die Nebenwirkungen bei schlechten sozialen Verhältnissen, z.B. schlechter Ernährung, höher sein können, ist es leicht nachvollziehbar, dass sich in der Arbeiterklasse und den sozialen Unterschichten eine tendenziell ablehnende Haltung gegenüber der Impfung entwickelt hat.

Vor diesem Hintergrund überrascht es nicht, dass die Impfdebatte auch eine soziale Dimension hatte. So stellte David Wakley, Gründer des *Lancet*, bereits 1840 fest:

„Niemand verkent, dass die Arbeiterklasse des Landes große Vorurteile gegenüber der Pockenimpfung hat.“ (*House of Commons*, 17. Juni 1840)

In Texten des 19. Jahrhunderts finden sich häufig Passagen, in denen mit großem Nachdruck betont wird, dass es keinen Zusammenhang zwischen einem hohen Infektionsrisiko durch Armut, einem negativen Impfstatus und der Häufigkeit von Pocken gebe. Dies könnte jedoch auch darauf hindeuten, dass die Parallelität von Impfstatus und sozialem Status ein heikler Punkt in der Impfdebatte war und der Streit um die Impfung in der Tat „Klassencharakter hatte.“^{155,156}

Kontrolle und Nation

Seit dem 17. Jahrhundert entwickelten sich in Europa zunehmend staatliche Strukturen zur Organisation des Gesundheitswesens. Unter dem Begriff der „Medizinischen Policey“ wurde versucht, das Verhalten von Bevölkerung und Ärzteschaft im Sinne der Seuchenbekämpfung zu regulieren.

Ziel war es, gesundheitliche Risiken nicht nur individuell, sondern gesellschaftlich zu kontrollieren. Dazu gehörten Vorschriften zur Lebensführung ebenso wie konkrete Maßnahmen im Umgang mit ansteckenden Krankheiten.

Bereits vor der Einführung der Pockenimpfung wurden Meldepflichten und Isolationsmaßnahmen festgelegt. So sah eine Verordnung aus Würzburg aus dem Jahr 1798 vor, dass Pfarrer

¹⁵⁴ Vgl. Kasten „Leaky Vaccine“ (S. 16)

¹⁵⁵ Nadia Durbach versucht in dem Buch „*Bodily Matters*“ zu zeigen, dass der Streit um die Pockenimpfung „Klassencharakter“ hatte.(299)

¹⁵⁶ Der Epidemiologe Thomas McKeown stellt in seinem Buch „Die Bedeutung der Medizin“ die Hypothese auf, dass die Verbesserungen der Lebensbedingungen für den Anstieg der Lebenserwartung verantwortlich ist. Durch den Vergleich der Mortalitätsdaten von England und Wales im 19. Jahrhundert mit 1) medizinischem Fortschritt 2) Verbesserung der Wohnverhältnisse 3) Verbesserung der Ernährung konnte er zeigen, dass der Rückgang der Mortalität mit 2) und 3) korreliert. Medizinische Maßnahmen wie die Verbesserung der Hygiene und der Einsatz von Antibiotika und Impfstoffen hätten nur einen marginalen Einfluss auf den Rückgang der Mortalität gehabt.(192) Obwohl seine Analysemethoden heutigen Standards nicht mehr genügen (193), trugen seine Ergebnisse als „McKeown-Hypothese“ zur Entstehung der wissenschaftlichen Sozialmedizin bei.

alle Pockenfälle erfassen und melden sollten. Um eine vollständige Erfassung zu gewährleisten, wurde angeordnet,

„dass jeder Pfarrer von der Kanzel zu verkünden und jährlich zu wiederholen habe, dass die Eltern ihn benachrichtigen sollen, wenn eines ihrer Kinder an Pocken erkrankt sei.“

Mit der Einführung gesetzlicher Regelungen im 19. Jahrhundert wurde diese Entwicklung weiter verstärkt. Das deutsche Impfgesetz von 1874 verband die Impfpflicht mit einer umfassenden Melde- und Kontrollstruktur.

Die Erfassung von Krankheitsfällen wurde dabei nicht nur empfohlen, sondern verpflichtend vorgeschrieben. Bei Verstößen drohten Sanktionen:

„Bei Unterlassung der Meldung konnte eine Haftstrafe von bis zu drei Tagen verhängt werden.“

Auch Ärzte waren in diese Struktur eingebunden und konnten bei Pflichtverletzungen belangt werden. Damit entstand ein System, in dem medizinische Maßnahmen, administrative Kontrolle und staatliche Regulierung eng miteinander verknüpft waren.

Die Bekämpfung der Pocken war somit nicht allein eine medizinische, sondern zugleich eine organisatorische und politische Aufgabe.

Vor diesem Hintergrund stellt sich erneut die Frage nach der Zuordnung von Effekten: Wenn Rückgänge der Pockeninzidenz im Rahmen eines solchen Systems beobachtet werden, ist nicht ohne Weiteres zu klären, welcher Anteil auf die Impfung, auf Isolationsmaßnahmen oder auf die zunehmende staatliche Kontrolle zurückzuführen ist.

Surveillance und containment

Die Endphase der weltweiten Pockenbekämpfung wurde im Rahmen des „Intensified Global Eradication Programme“ der Weltgesundheitsorganisation (WHO) organisiert (1967–1980). Umfangreiche Berichte und zahlreiche Publikationen dokumentieren die Planung, Durchführung und Ergebnisse dieser Kampagne im Detail.¹⁵⁷

Ursprünglich galt die flächendeckende Massenimpfung als entscheidende Strategie zur Ausrottung der Pocken. Es wurde angenommen, dass 80–100 % der Weltbevölkerung geimpft werden müssten, um die Übertragung dauerhaft zu unterbrechen.

Im Verlauf der Kampagne wurde diese Strategie jedoch grundlegend verändert. An die Stelle der flächendeckenden Massenimpfung trat ein Ansatz, der als *surveillance and containment* bezeichnet wurde:

¹⁵⁷ Das Standardwerk zur Kampagne ist ein umfassender Bericht der WHO, in dem die Kampagne auf ca. 1500 Seiten detailliert beschrieben wird. (20) Zahlreiche weitere Bücher und Artikel stellen die Aktivitäten aus „In-sidersicht“ dar. (283, 309-311) Regionale Mitarbeiter schildern zudem, wie die Pocken in den einzelnen Ländern eliminiert wurden. (312-315)

- aktive Suche nach Erkrankten
- konsequente Erfassung aller Fälle
- sofortige Isolierung der Infizierten
- und Impfung der Kontaktpersonen (61)

In der deutschen Übersetzung wird dieser Ansatz häufig als „Ringvakzinierung“ bezeichnet. Semantisch verschiebt sich damit jedoch der Schwerpunkt: Während „surveillance and containment“ die Maßnahmen der Überwachung und Isolierung in den Vordergrund stellt, tritt in der Bezeichnung „Ringvakzinierung“ die Impfung in den Mittelpunkt.

Zeitgenössische Berichte beschreiben die praktische Umsetzung dieser Strategie eindrücklich. In vielen Ländern wurden systematisch Märkte, Schulen und Dörfer aufgesucht, um mögliche Infektionsfälle zu identifizieren. Kinder erhielten Belohnungen für Hinweise auf Erkrankte (283)¹⁵⁸, und Verdachtsfälle wurden isoliert, bis eine labordiagnostische Bestätigung vorlag.

Der Erfolg dieser Maßnahmen wird von Beteiligten der Kampagne selbst hervorgehoben.¹⁵⁹ So schreibt Donald Henderson, Leiter des Programms, dass *surveillance and containment* in mehreren Situationen „den Tag gerettet haben“ („saved the day“).

In einigen Regionen konnte die Übertragung der Pocken auch dann unterbrochen werden, wenn nur ein vergleichsweise kleiner Teil der Bevölkerung geimpft war. Für die Umsetzung der Strategie wurde geschätzt, dass etwa 7 % der Bevölkerung gezielt geimpft werden mussten.(311)¹⁶⁰

Eine zentrale Voraussetzung für den Erfolg war die möglichst vollständige Erfassung aller Pockenfälle. Mitarbeiter der Kampagne berichten von intensiven Suchaktionen, bei denen ganze Regionen systematisch durchkämt wurden, um auch die letzten Infektionsketten aufzudecken.¹⁶¹ Impfung, Fallerkennung und Isolierung wurden im Rahmen der Kampagne parallel angewendet und waren eng miteinander verzahnt.

Vor diesem Hintergrund stellt sich erneut die Frage nach der Zuordnung von Effekten: Wenn die Übertragung der Pocken unter diesen Bedingungen zum Erliegen kam, lässt sich im Nachhinein nicht eindeutig bestimmen, welcher Anteil auf die Impfung und welcher auf die Maßnahmen der Erfassung und Isolierung zurückzuführen ist.

¹⁵⁸ In den Schulen gingen sie von Klasse zu Klasse und zeigten Fotos mit typischen Pockenpusteln auf eigens dafür angefertigten Karten (*Smallpox Recognition Cards* der WHO).

¹⁵⁹ Die Bedeutung des Strategiewechsels von der Massenimpfung zur Überwachung und Eindämmung bzw. Ringvakzinierung wird von vielen Experten als „Schlüssel zum Erfolg“ bezeichnet.(316,317)

¹⁶⁰ In Nigeria mussten die Massenimpfungen wegen des Biafra-Krieges unterbrochen werden, und am Ende war nur ein Zehntel der Bevölkerung geimpft. Dennoch konnte die Übertragung der Pocken durch *surveillance and containment* unterbrochen werden.(283)

¹⁶¹ So waren beispielsweise die Überwachungsteams in Äthiopien wochenlang auf der Suche nach den letzten Pockenfällen. Die aktive Erfassung aller Fälle führte zu einem raschen Rückgang der Pockenrate in weiten Teilen des Landes und schließlich zur Eliminierung der Pocken.(312)

Im Verlauf der Pockenbekämpfung wurde immer wieder versucht, die Bedingungen der Übertragung in einfache, praktisch anwendbare Regeln zu fassen.

Eine solche Faustregel formulierte Donald Henderson, der Leiter der weltweiten Eradikationskampagne:

„Das Konzept eines Sechs-Fuß-Radius um einen Pockenkranken, in dem sich keine anfälligen Personen aufhalten dürfen, erwies sich als nützliche Regel zur Eindämmung von Ausbrüchen.“(318)¹⁶²

Diese Regel bringt ein zentrales Prinzip der Infektionsdynamik auf den Punkt: die entscheidende Bedeutung räumlicher Nähe für die Übertragung.

Bemerkenswert ist, dass sich ähnliche Vorstellungen bereits in deutlich früheren Quellen finden. Wie bereits weiter oben erwähnt, erkannte bereits John Haygarth im Jahre 1778, dass die Ansteckungsfähigkeit der Pocken

„in freier Luft gewöhnlich kaum über die Grenze eines Zirkels, dessen Durchmesser zwei Ellen betrüge“ (18)¹⁶³

Über einen Zeitraum von mehr als zwei Jahrhunderten hinweg findet sich somit eine bemerkenswerte Kontinuität in der Einschätzung der Übertragungsbedingungen.

Die praktische Konsequenz dieser Beobachtung liegt nahe: Wird der Kontakt zwischen Infizierten und empfänglichen Personen unterbunden, kann die Weiterverbreitung der Krankheit wirksam eingeschränkt werden.

Vor diesem Hintergrund erscheint die Eindämmung von Infektionsketten nicht allein als eine Frage der Immunisierung, sondern zugleich als eine Frage der räumlichen und sozialen Organisation von Kontakt

¹⁶² Six-foot: 6 x 30,48 cm = 1,83 m

¹⁶³ Zwei Ellen: 2 x 114 cm = 2,28 m

Die Elle ist eine Längeneinheit außerhalb des Internationalen Einheitensystems und hat je nach geographischer Zuordnung unterschiedliche Längenmaße. Die sog. „englische Elle“ betrug 114 cm.

Die Interpretation des historischen Quellenmaterials zur Pockenbekämpfung ist mit erheblichen Unsicherheiten verbunden. Drei Aspekte sind dabei besonders hervorzuheben:

Erstens beruhen nahezu alle verfügbaren Daten auf retrospektiven Erhebungen. Prospektive Studien mit randomisierten Kontrollgruppen wurden in den Jahrhunderten der Pockenepidemien nicht durchgeführt.

Zweitens sind die überlieferten Quellen stark von der Auseinandersetzung zwischen Impffürwortern und Impfgegnern geprägt. Zeitgenössische Analysen zeigen, dass beide Seiten Daten selektiv verwendeten und unterschiedlich interpretierten.¹⁶⁴

Drittens fehlten zum Zeitpunkt der Pockenbekämpfung methodische Verfahren, mit denen sich mehrere Einflussfaktoren gleichzeitig berücksichtigen ließen. Bevölkerungsdichte, soziale Bedingungen, Infektionsrisiko, Impfstatus und Maßnahmen wie Isolierung und Quarantäne wirkten parallel, konnten aber nicht voneinander getrennt analysiert werden.¹⁶⁵

Vor diesem Hintergrund lassen sich die historischen Befunde nur eingeschränkt eindeutig interpretieren. Gleichwohl zeichnen sich einige Beobachtungen ab:

- Die Pockenimpfung erwies sich in der historischen Anwendung als weniger eindeutig wirksam, als häufig dargestellt wird.
- Andere Faktoren wie Wohnverhältnisse und Fallisolierung spielten eine wichtige Rolle.
- *Surveillance and containment* spielte eine zentrale Rolle für den Erfolg der Pockeneradikation.

Die verbreitete Darstellung, „die Impfung habe die Pocken ausgerottet“, erscheint demnach in ihrer Ausschließlichkeit verkürzt. Sie reduziert ein komplexes historisches Geschehen auf eine einzelne Ursache – und blendet dabei die Vielzahl paralleler Maßnahmen und Bedingungen aus, unter denen die Pockenübertragung tatsächlich zurückging:

Da das Narrativ einer durch Impfung bedingten Pockeneradikation eine zentrale Rolle im herrschenden Impfdiskurs spielt, erscheint eine evidenzbasierte Neubewertung der Geschichte der Pockeneradikation naheliegend.

¹⁶⁴ „Beide Seiten wählten und manipulierten Daten, um ihre eigenen Ziele zu erreichen, und zwar auf eine Weise, die heute inakzeptabel wäre.“ (aus: Baxby D. *Rev. Med. Virol.* 2002; 12: 201–209)

Mit Ausnahme eines Berichts des Gesundheitsbeamten Frederic Barry über die Pockenepidemie in Sheffield, wurde kein Dokument gefunden, in dem der Autor versucht, eine neutrale Position zur Wirksamkeit der Pockenimpfung einzunehmen (Vgl. Metzger WG. *Pocken im 19. Jahrhundert – Lehren aus einem historischen Manuskript*, Hochschulpublikationen Medizinische Fakultät Eberhard-Karls-Universität Tübingen (2025) <http://dx.doi.org/10.15496/publikation-110992>)

¹⁶⁵ Begriffe hierfür sind u. a. Bias-Analyse (*bias analysis*), Konfundierungsanalyse (*confounding analysis*), Kontrolle von Störfaktoren / Adjustierung (*control for confounding / covariate adjustment*), Sensitivitätsanalyse (*sensitivity analysis*) sowie Robustheitsanalyse (*robustness checks*).

„Kein Streit würde lange dauern, wenn
das Recht oder das Unrecht nicht
auf beiden Seiten wäre“¹⁶⁶

5.4 DISKURSIVES:

Die Impfdebatte mit ihren vielfältigen Charakteristika und Aspekten wäre ein dankbares Objekt für eine Diskursanalyse.¹⁶⁷ Solche Analysen untersuchen, wer was wann und wo sagt oder sagen darf. In Diskursen drücken sich Interessen aus, manche Diskurse sind Herrschaftsinstrumente. Diskurse rufen Gegendiskurse hervor, und wenn sich ihre Struktur verändert, spricht man von Diskursverschiebungen oder Diskurs-Shift.

Die heutige Rezeption von Impfungen und ihrer Wirksamkeit in Wissenschaft und Öffentlichkeit ist geprägt durch einen dominanten Impfdiskurs, dessen Ursprünge bis zur Pockenimpfung zurückreichen. Es lohnt sich, diesen Diskurs einschließlich seiner Gegendiskurse näher zu betrachten.

Eine vollständige Diskursanalyse kann im Rahmen dieser Arbeit nicht geleistet werden. Dennoch sollen im Folgenden einige diskursive Merkmale anhand ausgewählter Beispiele dargestellt werden, soweit sie für die Bewertung der Wirksamkeit von Impfstoffen von Bedeutung sind.

Wahrscheinlichkeitsidiotie und Emotionalisierung

Der umgangssprachliche Begriff der „Wahrscheinlichkeitsidiotie“ entspricht dem in der Literatur verwendeten Konzept des Zahlenanalphabetismus (*innumeracy*).¹⁶⁸ Er beschreibt die Schwierigkeit, Risiken und Wahrscheinlichkeiten angemessen einzuordnen. Der Mathematiker John A. Paulos formuliert dies wie folgt:

„Mathematische Analphabeten neigen dazu, die Häufigkeit von Zufällen drastisch zu überschätzen und Übereinstimmungen aller Art große Bedeutung einzuräumen, während schlüssige, nicht so spektakuläre statistische Beweise wesentlich weniger Eindruck auf sie machen“.(319)

In der Impfdebatte zeigt sich dieses Phänomen auf beiden Seiten. So werden etwa bei Diskussionen über die Masernimpfung Häufigkeiten von Komplikationen genannt, ohne sie in Relation zu setzen oder einzuordnen. Dadurch kann bei Teilen der Bevölkerung eine Risikowahrnehmung entstehen, die nicht im Verhältnis zur tatsächlichen Wahrscheinlichkeit steht.

¹⁶⁶ François VI. Herzog von La Rochefoucauld, Prince de Marcillac (1613–1680).

¹⁶⁷ Zum Diskursbegriff als „institutionalisierte gesellschaftliche Redeweise“ vgl. „Vorbemerkung“ (S. 3). Die unterschiedlichen Interpretationen des Diskursbegriffs sind nicht Gegenstand dieser Arbeit.

¹⁶⁸ „Wahrscheinlichkeitsidiotie“ ist ein offizieller Name für „Zahlenanalphabetismus“ oder „*innumeracy*“. Zahlenanalphabetismus ist nicht zu verwechseln mit „Dyskalkulie“ (Rechenschwäche).

Bemerkenswert ist, dass Impfbefürworter ähnlich vorgehen. Auch hier werden Zahlen zu Krankheitskomplikationen verwendet, häufig jedoch ohne Kontextualisierung oder Erklärung.¹⁶⁹

Die Folge ist eine wechselseitige Verstärkung von Risikowahrnehmungen. Für Personen mit eingeschränkter numerischer Kompetenz verlieren dabei selbst große Unterschiede zwischen Wahrscheinlichkeiten – etwa 1:1.000 oder 1:100.000 – an praktischer Bedeutung.

In der Konsequenz tritt die Zahl selbst in den Hintergrund, während ihre emotionale Wirkung in den Vordergrund rückt.

Die subjektive Überbewertung des Risikos einer Infektion - oder einer Impfkomplication - ist ein wichtiger Faktor für die Emotionalisierung der Impfdebatte, da sich beide Seiten mit Nachdruck auf wissenschaftliche Studien berufen, in denen Risiken berechnet werden.¹⁷⁰

Diese Dynamik wird durch den gezielten Einsatz von Einzelschicksalen weiter verstärkt. Sowohl Impfgegner als auch Impfbefürworter greifen auf narrative Darstellungen zurück, in denen individuelle Krankheitsverläufe emotional zugespitzt werden.

Ein Kind leiden zu sehen, lässt niemanden unberührt. Entsprechend wird die emotionale Wirkung solcher Darstellungen selten grundsätzlich in Frage gestellt – wohl aber ihr gezielter Einsatz. Beide Seiten werfen einander vor, mit Angst zu arbeiten und Emotionen strategisch einzusetzen.(321)^{171,172}

Gleichzeitig wird genau dieses Vorgehen auf beiden Seiten praktiziert.

So finden sich Impfgegner, die „Kinder vor Impfungen retten“ wollen und deshalb bewusst möglichst drastische Berichte über Impfkomplicationen verbreiten, „weil sich niemand dem Schmerz entziehen kann, wenn einem Kind durch ärztliches Handeln etwas angetan wird“.¹⁷³

Und es gibt Impfbefürworter, die eine „ähnlich das Gefühl ansprechende Taktik“(323) empfehlen wie die Impfgegner:

„Wie sollten Online-Information präsentiert werden? Idealerweise sollten medizinische Informationen auf der bestmöglichen Evidenz basieren und statistische

¹⁶⁹ Zum Beispiel: Risiko einer Masernenzephalitis versus Risiko Masernimpfungs-enzephalitis: 1:2000 versus 1 zu 1 Million (aus der Broschüre eines Pharmaunternehmens, Okt. 2019).

¹⁷⁰ Die Presse tut das ihre dazu: Im Rahmen des Berliner Masernausbruchs 2015 schien die Erkrankung von Woche zu Woche gefährlicher zu werden: ursprünglich wurde die Sterblichkeit bei Maserninfektionen vom Robert-Koch-Institut mit 1:10000 angegeben. Bald berichteten die ersten Zeitungsberichte von einer Letalität der Maserninfektionen von 1:1000 - 1:2000. Schließlich behauptete die Süddeutsche Zeitung: „Laut Statistik sterben zwei von 1000 Patienten an einer Maserninfektion“ (320), was einer Letalität von 1:500 entspreche.

¹⁷¹ Die Auslösung von Angst ist Gegenstand der so genannten „Furchtappellforschung“, die die Wirkung von Furchtappellen auf das Gesundheits- und Vorsorgeverhalten untersucht.(322)

¹⁷² Furchtappelle funktionieren ohne Zahlen: „Bitte bedenken Sie auch, dass die kindliche Schwerhörigkeit im Vorschulalter ihre Hauptursache in einem fehlenden Mumpsimpfschutz hat. Auch eine harmlos verlaufende Mumpserkrankung kann zu einer Innenohrentzündung führen ... und ihr Kind ein Leben lang belasten“ (aus der Broschüre eines Pharmaunternehmens, Okt. 2019).

¹⁷³ Aus einem persönlichen Gespräch mit einem Teilnehmer eines Impfkritikerkongresses.

Informationen zu Nutzen und Risiken in transparenter Weise darstellen ... Aber ... große Teile der Bevölkerung sind Zahlenanalphabeten, dazu gehören sogar gebildete Personen und Experten. Zahlenanalphabeten haben verzerrte Wahrnehmungen von Risiken und Nutzen und sind anfälliger für Begleiteffekte. Daraus folgt, dass diese Personen numerische Informationen eher ignorieren und anstelle dessen auf Narrative fokussieren ... Um relevant für schützendes Verhalten zu werden, müssen die abstrakten Zahlen also eine Bedrohung, Sorge oder Leiden bedeuten, sie müssen sozusagen „in die Eingeweide“ gehen.“(324)

Beide Seiten schaffen Emotionalisierung vor allem durch Visualisierung. So wird die „Betonung von Bildern und Geschichten von Kindern, die durch impfpräventable Krankheiten geschädigt wurden“ bewusst eingesetzt, denn

„ ... ein Foto kann soviel wert sein wie tausend Nutzen-Risiko-Rechnungen“.(323)

Bei der Internetrecherche stößt man schnell auf Bilder von verkrüppelten Kindern:

Untertitel eines Fotos von Impfgegnern:

„Die achtjährige Anna kann nicht mehr ohne Unterstützung sitzen und kann nicht mehr ohne Krücken gehen. Die meiste Zeit sitzt sie in einem Rollstuhl. Anna wurde nach einer MMR-Impfung (Masern-Mumps-Röteln) im Alter von 15 Monaten gelähmt.“¹⁷⁴

Untertitel eines Fotos von Impfbefürwortern:

„Wie im Halbschlaf liegt die kleine Natalie (10) im Bett zwischen ihren Stofftieren. Doch das Mädchen ist nicht müde. Es ist unheilbar krank – ein tödliches Virus zerfrisst langsam ihr Gehirn ... Mutter Anka klagt an: „Unsere Tochter muss sterben, weil andere Eltern die Masernimpfung ihres Sohnes ablehnten.“¹⁷⁵

Nun könnte man einwenden, dass die Angst vor Komplikationen einer Infektion oder Impfung nichts mit dem Thema dieser Arbeit, der Wirksamkeit von Impfstoffen, zu tun hat.

Da es in der Impfdebatte aber immer um die Abwägung von Nutzen und Schaden, von Schutzwirkung und Risiko geht, fließt die Angst vor Nebenwirkungen als Teil der Nutzen-Risiko-Abwägung indirekt und auf der anderen Seite der Waagschale auch in die Bewertung der Wirksamkeit von Impfungen ein.

Vor diesem Hintergrund erscheint die Emotionalisierung der Impfdebatte weniger als ein punktuelles oder zufälliges Phänomen, sondern als strukturelles Merkmal des Diskurses selbst.

¹⁷⁴ Bildunterschrift eines Fotos von Anna (<http://www.nvic.org/>)

¹⁷⁵ Bildunterschrift eines Fotos von Natalie (Bild 7.3.2008)
<http://www.bild.de/news/vermishtes/masern/stirbt-am-toedlichen-masern-virus-5027142.bild.html>)

Der umgangssprachliche Begriff der „Korrelationsidiotie“ entspricht dem in der kognitiven Psychologie beschriebenen Phänomen der „illusorischen Korrelation“. Gemeint ist die Neigung, vorhandene statistische Zusammenhänge als Ursache-Wirkungs-Beziehungen zu lesen.¹⁷⁶ Wenn korrelierende Ereignisse „assoziativ“¹⁷⁷ wahrgenommen werden, wird eine gedankliche Verbindung hergestellt.¹⁷⁸ Ein kausaler Zusammenhang zwischen Phänomenen, die möglicherweise nichts oder nur wenig miteinander zu tun haben, wird gesehen.

Oder anders ausgedrückt: Ein Kausalzusammenhang wird gerne unterstellt, wenn er ins Konzept passt. Wer nicht umhin kann, kausale Zusammenhänge zu sehen, wo vielleicht gar keine sind, wird unwillkürlich Korrelationen in Übereinstimmung mit seinem bestehenden Weltbild bringen. Dies führt unweigerlich zu einer ideologischen Aufladung der Impfdebatte.

In der kognitiven Psychologie wird die „illusorische Korrelation“ der Gruppe der Heuristiken zugeordnet. Eine Heuristik ist die Kunst, mit begrenztem Wissen und geringem Aufwand zu Lösungen zu gelangen.¹⁷⁹ Sie wird in Situationen angewandt, in denen es nicht möglich ist, alle Alternativen zu untersuchen. Man entscheidet, obwohl man nicht genug weiß.

Die illusorische Korrelation wird auch als „Urteilsheuristik“ bezeichnet, die als Heuristik der schnellen Entscheidungsfindung gilt und zu den automatischen Denkprozessen gehört, die unbewusst, absichtslos, unwillkürlich und mühelos ablaufen. Diese Art des Denkens wird nur dann unterbrochen und durch kontrolliertes Denken ersetzt, wenn der Gegenstand eine hohe Aufmerksamkeitsschwelle erreicht.¹⁸⁰

Die Anwendung solcher heuristischen Muster lässt sich in der Impfdebatte auf beiden Seiten beobachten. Sowohl Impfgegner als auch Impfbefürworter setzen auf die Wirkung illusorischer Korrelationen. So wird z.B. der Anstieg der Kriminalität in den USA von einem bekannten Impfgegner über den „Angriff auf das Gehirn“ in einen kausalen Zusammenhang mit der Anwendung von Impfungen gebracht.⁽³²⁵⁾ Der Leser lächelt, denn er weiß, dass dieser Kausalzusammenhang höchst unplausibel ist und ein Anstieg der Kriminalität mit großer Wahrscheinlichkeit auf andere Ursachen zurückzuführen ist.

¹⁷⁶ Ein bekanntes Beispiel ist die Korrelation zwischen Speiseeis und Sonnenbrand: Aus der Tatsache, dass es in Sommern, in denen viel Speiseeis gegessen wird, viele Sonnenbrände gibt, darf man nicht schließen, dass Eisessen Sonnenbrand verursacht, und auch nicht, dass Eiscreme die Symptome eines Sonnenbrandes lindert (Aus Wikipedia „Korrelation“, abgerufen Juli 2020).

¹⁷⁷ Eine Assoziation ist die Verknüpfung einfacher, nicht reduzierbarer Elemente (in der Regel Sinneseindrücke) beim Lernen unter bestimmten Bedingungen.

¹⁷⁸ Die Begriffe „illusorische Korrelation“, „Scheinkorrelation“ oder „*spurious correlation*“ sind sprachlich eigentlich nicht korrekt, da es sich mathematisch zwar um echte Korrelationen handelt, jedoch ohne inhaltlichen Kausalzusammenhang. Illusorisch ist der Kausalzusammenhang, nicht die Korrelation. So kann die Anzahl der Störche durchaus mathematisch mit der Anzahl der Neugeborenen korrelieren.

¹⁷⁹ Altgr.: εὐρίσκω, *heurisko*, ich finde.

¹⁸⁰ Aus Wikipedia „Heuristik“ (abgerufen Juli 2020).

Weniger auffällig, aber strukturell vergleichbar, sind vereinfachte Kausalzuschreibungen auf Seiten der Impfbefürworter. So wird beispielsweise häufig argumentiert, dass der Rückgang einer Infektionskrankheit unmittelbar auf die Einführung einer Impfung zurückzuführen sei. Eine solche Deutung ist naheliegend, da Impfung und Rückgang zeitlich zusammenfallen. Sie berücksichtigt jedoch nicht notwendigerweise, dass auch andere Faktoren – etwa Veränderungen der Lebensbedingungen, hygienische Maßnahmen oder epidemiologische Dynamiken – parallel wirksam gewesen sein können.^{181,182}

Vor diesem Hintergrund erscheinen Emotionalisierung und kausale Überdeutung von Zusammenhängen weniger als Ausnahmen, sondern als typische Ausdrucksformen eines Diskurses, der Komplexität reduziert, um handlungsfähig zu bleiben.

Wirt, Parasit, Umwelt

Um den Impfdiskurs in seiner Komplexität zu verstehen, ist die Kenntnis grundlegender medizinisch-theoretischer Positionen erforderlich. Im Zentrum vieler Kontroversen steht die Frage, welche Faktoren Entstehung und Verlauf von Infektionskrankheiten maßgeblich bestimmen.

Dabei lassen sich drei Ebenen unterscheiden: Eigenschaften des Wirts, Eigenschaften des Erregers sowie Umwelt- und Kontextfaktoren.

Zu den Wirtsfaktoren zählen unter anderem genetische Voraussetzungen, Immunstatus, Alter und individuelle Vulnerabilität. Auf Seiten des Erregers spielen Virulenz, Infektionsdosis und Übertragungsmechanismen eine Rolle. Umweltfaktoren umfassen soziale und hygienische Bedingungen, Bevölkerungsdichte, Ernährung, klimatische Einflüsse sowie politische und infrastrukturelle Rahmenbedingungen.

In der theoretischen Betrachtung besteht weitgehend Einigkeit darüber, dass das Infektionsgeschehen aus dem Zusammenwirken dieser Faktoren resultiert. In der praktischen und diskursiven Auseinandersetzung zeigt sich jedoch, dass einzelne Aspekte unterschiedlich gewichtet werden.

Sind es Wirtsfaktoren wie Vererbung und Immunsystem oder sind es soziale, (gesundheits)politische und Umweltfaktoren wie Siedlungsdichte, Ernährung, Hygiene, Wetter und Krieg, die eine wesentliche Rolle spielen? Oder liegt das Zentrum des Geschehens im Erreger selbst, und Wirt und Umwelt spielen nur eine marginale Rolle?

¹⁸¹ Vgl. „Historisches“ (S. 14, 78).

¹⁸² Auf der Seite der Impfbefürworter fällt der trügerische Zusammenhang weniger schnell auf. So schmunzelt niemand, wenn in Lehrbüchern, Zeitungsartikeln und Reden lapidar behauptet wird: „Die Pockenimpfung hat die Pocken ausgerottet“, weil mit der Pockenimpfung die Pockenhäufigkeit zurückgegangen sei. Diese Aussage wird in der Regel mit zustimmendem Kopfnicken quittiert, obwohl die Übertragung von *Variola major* schon vor Einführung der Impfung zurückgegangen ist.

So betont die klassische Erregertheorie die zentrale Rolle des Pathogens und versteht Infektionskrankheiten primär als Folge spezifischer mikrobiologischer Ursachen. Diese Perspektive bildet die Grundlage für Maßnahmen wie Impfung, Isolierung und Quarantäne.

Demgegenüber stehen Positionen, die den Einfluss von Wirts- und Umweltfaktoren stärker gewichten. Historisch lässt sich dies etwa an den miasmatischen Theorien des 19. Jahrhunderts zeigen, die Krankheiten vor allem auf Umweltbedingungen zurückführten. Auch in aktuellen Debatten wird argumentiert, dass soziale und ökologische Faktoren im Rahmen der Erregertheorie unterrepräsentiert seien.(326)¹⁸³

Auffällig ist, dass diese unterschiedlichen Gewichtungen häufig mit weitergehenden weltanschaulichen Annahmen verknüpft sind. Während impfkritische Positionen tendenziell stärker auf Anpassungsprozesse, Selbstregulation und natürliche Dynamiken verweisen, betonen impfbefürwortende Positionen eher die Möglichkeiten gezielter Intervention und Kontrolle von Infektionsprozessen. Zugespitzt dargestellt: auf der einen Seite ein an darwinistischen Vorstellungen von Anpassung und natürlicher Selektion orientiertes Verständnis, auf der anderen Seite ein von Fortschrittsvertrauen geprägtes Interventionsmodell, das – kritisch gewendet – als Glaube an die technische Beherrschbarkeit biologischer Prozesse bis hin zum Vorwurf eines „Machbarkeitswahns“ beschrieben worden ist.

Vor diesem Hintergrund erscheint die Auseinandersetzung über Impfungen nicht allein als Streit über empirische Befunde, sondern auch als Ausdruck unterschiedlicher theoretischer und normativer Grundannahmen darüber, wie Krankheit entsteht und wie sie zu beeinflussen ist.

Impfung und Zwang

Im 19. Jahrhundert wurde das Verhältnis zwischen Individuum und Staat unter anderem in der Impfdebatte verhandelt. Insbesondere die Einführung von Impfpflichten machte die Impfung zu einem politischen Thema, in dem sich Fragen von Selbstbestimmung, staatlicher Verantwortung und öffentlicher Gesundheit bündelten.

Für Teile der Bevölkerung wurde der verordnete Impfwang als Eingriff in die körperliche Unversehrtheit und persönliche Freiheit wahrgenommen. Die Kritik an der Impfung war daher häufig zugleich eine Kritik an staatlicher Autorität und obrigkeitlichem Handeln.

Die staatlichen Reaktionen fielen unterschiedlich aus. In vielen Ländern wurden Impfprogramme mit administrativen und teils repressiven Maßnahmen durchgesetzt. Der Konflikt blieb nicht auf verbale Auseinandersetzungen beschränkt: Gesundheitsbehörden griffen häufig zu handfesten Mitteln, um die Impfungen durchzusetzen.(327)(24)

¹⁸³ Legendar wurde der Disput zwischen den Professoren Koch und von Pettenkofer, der mit einem heroischen Selbstversuch und leichtem Durchfall des Letzteren endete. Von Pettenkofer, ein führender Vertreter der sogenannten Miasmatischer, lehnte die Erregertheorie der Kontagionisten ab und führte Krankheiten auf Umweltbedingungen und giftige Ausdünstungen zurück. Um die Harmlosigkeit der Choleraerreger zu beweisen, trank er im Oktober 1892 eine Bouillon mit Cholerabakterien.

Zeitgenössische Berichte zeigen, dass es in einzelnen Städten zu offenen Auseinandersetzungen kam, während andernorts kooperative Lösungen gefunden wurden.¹⁸⁴

Auffällig ist, dass Widerstand gegen Impfungen besonders dort ausgeprägt war, wo sie konsequent und ohne Ausweichmöglichkeiten durchgesetzt wurden.(329)

Mit dem Wegfall allgemeiner Impfpflichten hat sich auch die Sprache des Diskurses verändert. Begriffe wie „Impfverweigerung“ wurden zunehmend durch neutraler oder weniger konfrontativ wirkende Bezeichnungen wie „Impfmüdigkeit“ oder „Impfgegnerschaft“ ersetzt.¹⁸⁵ Diese begriffliche Verschiebung verweist darauf, dass sich nicht nur die rechtlichen Rahmenbedingungen, sondern auch die Art und Weise verändert hat, wie Zustimmung und Ablehnung sprachlich gefasst werden.

Vor diesem Hintergrund erscheint die Impfdebatte auch als Ausdruck eines grundlegenden Zielkonflikts moderner Gesellschaften: dem Ausgleich zwischen persönlicher Autonomie und dem Anspruch, gesundheitliche Risiken auf Bevölkerungsebene zu kontrollieren.

Diskurs-shift:

Auch wenn die Impfdebatte häufig den Charakter eines verhärteten Gegensatzes annimmt, sind einzelne Elemente des Diskurses keineswegs statisch. Sie können sich verändern, wenn sich die äußeren Bedingungen oder der Kontext der Berichterstattung verschieben.

Ein Beispiel für eine solche Diskursverschiebung bietet die mediale Darstellung australischer Marinesoldaten, die im Jahr 2003 aus dem Einsatz im Persischen Golf abgezogen wurden, weil sie sich weigerten, sich gegen *Bacillus anthracis* impfen zu lassen.

Eine Analyse der Berichterstattung zeigt, dass sich die Bewertung der beteiligten Akteure im Verlauf der öffentlichen Diskussion deutlich veränderte.

Zu Beginn wurden die Soldaten vielfach als mutige Individuen dargestellt, die sich einer als riskant empfundenen Maßnahme widersetzen. Im weiteren Verlauf verschob sich die Darstellung jedoch: Aus den zunächst positiv konnotierten „Rebellen“ wurden zunehmend „Verweigerer“, später sogar „Feiglinge“ oder „Deserteure“.

Parallel dazu veränderte sich auch die Wahrnehmung ihrer Vorgesetzten. Wurden diese zunächst als gesichtslose Bürokraten dargestellt, erschienen sie später als mutige Vorkämpfer, die auch persönliches Risiko nicht scheuten. Verstärkt wurde dieses Bild durch symbolische Handlungen wie öffentlich inszenierte Selbstimpfungen von Offizieren.(330)

Dieses Beispiel verdeutlicht, dass die Bewertung von Handlungen im Diskurs nicht feststeht,

¹⁸⁴ So wird berichtet, dass es in Milwaukee zu Straßenschlachten kam, während sich die Stadt New York kooperativ zeigte.(328)

¹⁸⁵ Da in Deutschland die Impfpflicht aufgehoben wurde, wird eine ablehnende Haltung gegenüber Impfungen heute nicht mehr als „Impfverweigerung“, sondern als „Impfgegnerschaft“ oder „Impfmüdigkeit“ bezeichnet. Vom Wortsinn her nicht ganz schlüssig, wird die „Impfmüdigkeit“ auch als Ergebnis der Agitation der Impfgegner gesehen. Wenn die Impfung wieder zur Pflicht wird, ist davon auszugehen, dass der Begriff „Impfverweigerer“ wieder in den Diskurs zurückkehrt.

sondern sich im Zeitverlauf verschieben kann. Begriffe, Zuschreibungen und moralische Bewertungen sind dabei eng an den jeweiligen Kontext gebunden.

Aus diskursanalytischer Perspektive ist zudem bedeutsam, dass nicht nur *was* gesagt wird, sondern auch *wo* und *von wem*. So kann ein und dieselbe Position in unterschiedlichen Kontexten sehr unterschiedlich wahrgenommen werden.

Der Ort der Sprechsituation beeinflusst maßgeblich, welche Aussagen möglich sind und wie sie bewertet werden.⁽³³¹⁾ Dies gilt auch für den Impfdiskurs. So plädierte ein ehemaliger langjähriger Vorsitzender der Ständigen Impfkommision (STIKO) als Gastredner auf einem Symposium der Impfgegner für die Abschaffung der Tetanusimpfung:

"Wenn Sie sagen, Schmitt, schaff eine Impfung ab, dann würde ich sagen, nehmen Sie die Tetanus-Impfung ... Die wenigen Fälle, die ich kenne, sind meist ältere Frauen ... die sich typischerweise beim Kartoffelschälen in den Finger geschnitten haben. Kinder mit Tetanus hab ich in 20 Jahren nicht gesehen ..."¹⁸⁶

Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass der Impfdiskurs nicht nur durch Inhalte geprägt ist, sondern auch durch situative Kontexte, Rollenverteilungen und sich wandelnde Zuschreibungen. Diskursverschiebungen machen sichtbar, dass Bewertungen nicht allein aus den Fakten selbst hervorgehen, sondern im Zusammenspiel von Kontext, Perspektive und Deutung entstehen.

Polarisierung und Pappkameraden vs wissenschaftliche Debatte

In der öffentlichen Darstellung von Impfungen werden häufig große Dimensionen bemüht, um die Bedeutung von Impfprogrammen zu unterstreichen. So wird etwa auf globaler Ebene mit Zahlen operiert, die Millionen geretteter Leben pro Jahr umfassen und die Dramatik infektiologischer Risiken hervorheben:

„Von den 56 Millionen frühzeitigen Todesfällen weltweit gehen immerhin ca. 17 Millionen auf das Konto von Infektionskrankheiten – nur um die Größenordnung noch einmal richtig zu setzen: 56 Millionen, das entspricht etwa der Einwohnerzahl von Großbritannien, 17 Millionen, das ist fast die Einwohnerzahl unseres größten Bundeslandes Nordrhein-Westfalen. Alle 2 Sekunden 1 Toter – da sprechen wir von ganz anderen Dimensionen ... während der 30 Minuten meines Vortrages werden tausend Menschenleben durch Impfung gerettet – insgesamt 8 Millionen in diesem Jahr, alle 5 Sekunden ein gerettetes Leben.“^{187,188}

Solche Darstellungen setzen einen Deutungsrahmen, in dem grundlegende Fragen nach der Qualität einzelner Wirksamkeitsnachweise oder methodischen Details leicht in den

¹⁸⁶ Im Herbst 2007 legte Prof. Schmitt den Vorsitz der STIKO nieder, allerdings nicht wegen dieses Kommentars. Er wechselte in die Pharmaindustrie zu Novartis, einem weltweit tätigen Pharmaunternehmen, das unter anderem Tetanusimpfstoffe herstellt.

¹⁸⁷ Prof. Stefan H. E. Kaufmann (Vortrag, Max-Planck-Institut für Biophysik, Frankfurt, 30. Oktober 2003)

¹⁸⁸ Es handelt sich um theoretische Zahlen aus Modellrechnungen mit monokausalen Erklärungsansätzen.

Hintergrund treten. Wenn die Größenordnung als eindeutig erscheint, verliert die Differenzierung an Gewicht.

Es kommt zu einer Polarisierung der Debatte: Wer nicht auf der eigenen Seite steht, wird der Gegenseite zugerechnet. Sowohl eingefleischte Impfgegner als auch Impfbefürworter lassen ein „weder noch“ oder „sowohl als auch“ nicht zu.¹⁸⁹ Zwischenpositionen verlieren an Sichtbarkeit. Wer nicht eindeutig der eigenen Seite zugeordnet werden kann, wird der Gegenseite zugeschlagen.¹⁹⁰

Viele Impfpfärzte sehen sich als Verteidiger der wissenschaftlichen Sichtweise und beschreiben die Auseinandersetzung mit Impfgegnern z.B. als *"ongoing battle between science and anti-vaccionists"*.⁽³³²⁾ Diese Dynamik wird durch die Verwendung sogenannter „Pappkameraden“ verstärkt. Dabei werden besonders extreme oder wissenschaftlich wenig fundierte Positionen der Gegenseite hervorgehoben, um sie leichter widerlegen zu können.

Auf diese Weise entsteht der Eindruck eines klaren Gegensatzes zwischen „wissenschaftlicher Vernunft“ und „irrationaler Ablehnung“, obwohl die tatsächlichen Argumentationslagen differenzierter sein können.

Dabei wird meist übersehen, dass auch Impfgegner Fragen stellen, die wissenschaftlich begründet sind. So wurde bereits Edward Jenners Wirkungsnachweis der Kuhpockenimpfung von Impfgegnern als Resultat unspezifischer Wirkmechanismen diskutiert: Da Eduard Jenner die Wirkung der Kuhpockenimpfung bereits kurze Zeit nach der Kuhpockeninokulation durch Inokulation mit Menschenpocken überprüfte, war nicht auszuschließen, dass der beobachtete Effekt auf die Variola-Pusteln auf einer allgemeinen, unspezifischen Stimulation der körpereigenen Abwehr beruhte:

„Nehmen wir an, dass das glühende Ende einer Zigarre fest auf eines Kindes Arm gedrückt wird, dann wird eine indurierte Entzündung und Wundschorf entstehen, die man Zigarrenpocke nennen könnte. Dann wollen wir den Variolationstest durchführen. Es gibt jeden Grund anzunehmen, vorausgesetzt die Lymphknoten waren betroffen, dass das Ergebnis das gleiche sein wird wie bei Kuhpocken.... die Zigarrenpocken sind in ihrer Pathologie für die Pocken gerade so relevant wie die Kuhpocken.“⁽³³³⁾

¹⁸⁹ <http://www.esowatch.com/ge/index.php?title=Impfkritik#ixzz1qE2ayEk7>

¹⁹⁰ In Anlehnung an die Sprache der Glaubenskrieger werden diejenigen, die die Seiten wechseln, als „Konvertiten“ bezeichnet (<http://www.impfinformationen.de/forum/konvertierte-impfgegner-t-64-1.html>)

Das ist polemisch formuliert, aber eine vernünftige Frage, der man mit wissenschaftlichem Eifer hätte nachgehen können.¹⁹¹ Unabhängig von der Plausibilität solcher Beispiele verweist diese Argumentation auf ein zentrales wissenschaftliches Problem: die Frage nach der adäquaten Kontrolle von Wirkmechanismen und nach der Validität von Vergleichsgruppen.

Auch viele moderne Impfgegner argumentieren auf einer wissenschaftlichen Ebene. So werden Kriterien für klinische Studien zum Nachweis der Wirksamkeit von Impfstoffen aufgestellt, die sich weitgehend mit wissenschaftlichen Standards decken.(334)

- ✓ personelle/finanzielle Unabhängigkeit vom Hersteller,
- ✓ doppelblinde, randomisierte Vergleichsstudie mit Placebo-Geimpften,
- ✓ Placebo darf keine Aluminiumsalze oder andere toxische Substanzen enthalten,
- ✓ völlig ungeimpfte Kontrollgruppe,
- ✓ Auswertung ausschließlich nach klinischen Endpunkten,
- ✓ der Unterschied bei den Erkrankungszahlen muss signifikant und die Studie entsprechend groß sein,
- ✓ volle Transparenz beim Studien-Design,
- ✓ volle Transparenz der (ungefilterten) anonymisierten Datensätze,
- ✓ unabhängiger Vertrauensmann als Ansprechpartner für die Studienteilnehmer oder ggf. ihre Eltern,
- ✓ Auswertung und Vergleich sämtlicher in den Probanden-Gruppen auftretenden klinischen Symptome.

Vor diesem Hintergrund erscheint die Gegenüberstellung von „Wissenschaft“ und „Impfkritik“ in ihrer Absolutheit verkürzt. In einem polarisierten Diskurs besteht die Gefahr, dass wissenschaftlich begründete Fragen nicht als solche erkannt, sondern vorschnell einer bestimmten Position zugeordnet werden.

Die wissenschaftliche Debatte wird dadurch nicht ersetzt, aber überlagert.

Differenzierte Argumente verlieren an Sichtbarkeit, während zugespitzte Positionen an Einfluss gewinnen.

¹⁹¹ Wenig bekannt ist, dass E. Jenner sich weigerte, den Schutz der Kuhpocken mit Hilfe einer experimentellen Versuchsanordnung zu überprüfen.(19)

Die Analyse der diskursiven Strukturen der Impfdebatte zeigt, dass die Auseinandersetzung über Impfungen nicht allein durch wissenschaftliche Argumente bestimmt wird.

Emotionalisierung, die selektive Interpretation statistischer Zusammenhänge sowie die Einordnung von Befunden in bestehende Deutungsmuster prägen die Wahrnehmung von Risiken und Nutzen auf beiden Seiten der Debatte.

Hinzu kommen unterschiedliche theoretische Grundannahmen über das Zustandekommen von Infektionskrankheiten sowie ein Spannungsverhältnis zwischen individueller Autonomie und kollektivem Gesundheitsschutz.

Diese Faktoren tragen dazu bei, dass sich der Diskurs polarisiert und Positionen einander zugerechnet werden, während differenzierte Zwischenpositionen an Sichtbarkeit verlieren.

In einem solchen Umfeld besteht die Gefahr, dass wissenschaftlich begründete Fragen nicht als offene Probleme behandelt, sondern vorschnell im Rahmen bestehender Überzeugungen interpretiert werden.

Die wissenschaftliche Debatte wird dadurch nicht ersetzt, aber in ihrer Wahrnehmung überlagert.

Vor diesem Hintergrund erscheint die Bewertung von Impfstoffen nicht ausschließlich als Ergebnis evidenzbasierter Abwägung, sondern als Teil eines diskursiven Prozesses, in dem Daten, Deutung und Kontext untrennbar miteinander verbunden sind – und in dem sich wissenschaftliche Evidenz stets im Rahmen bestehender Deutungsmuster entfaltet.

„Das Erkennen ist nur ein Arbeiten
in den beliebtesten Metaphern,
also ein nicht mehr als Nachahmung
empfundenes Nachahmen“¹⁹²

5.5 LINGUISTISCHES:

Einleitend wurde auf die abstrakte Ebene des Impfdiskurses hingewiesen. Eine zentrale Rolle spielt dabei die Metapher der Impfung als Schutz („ich bin geimpft = ich bin geschützt“)¹⁹³, die in Denken und Sprache fortlaufend reproduziert wird.

Charakteristisch für Metaphern ist, dass sie im Gebrauch nicht mehr als solche erkannt werden. Sie strukturieren Wahrnehmung und Argumentation, ohne als interpretative Leistung sichtbar zu sein.

Die Rolle der Metapher im Erkenntnisprozess ist seit Langem Gegenstand philosophischer und linguistischer Debatten. Während Vertreter des Rationalismus wie Hobbes und Locke metaphorische Sprache als potenziell irreführend ablehnten, wurde ihr in der Aufklärung zugleich eine produktive Funktion zugeschrieben. Kant etwa sah in ihr ein notwendiges Mittel wissenschaftlicher Erkenntnis.¹⁹⁴

In der neueren Linguistik entwickelte sich die Theorie der konzeptuellen Metaphorik, die Metaphorisierungen als allgegenwärtige kognitive Prozesse versteht. Insbesondere in abstrakten Begründungszusammenhängen sei die Verwendung von Metaphern notwendig, da metaphorische Begriffe abstraktes Denken mit sinnlicher Wahrnehmung und körperlicher Erfahrung verbinden.¹⁹⁵ In Fachsprachen sei Metaphorik ein wesentlicher Teil der Argumentation,(340) ja Metaphern seien für wissenschaftliche Erklärungen unverzichtbar, da sie Dinge strukturieren, die nicht Teil unserer unmittelbaren Erfahrung sind.(341)

Die Theorie der „absoluten Metapher“ geht noch einen Schritt weiter. Ihr zufolge bilden Metaphern nicht nur bestehende Sachverhalte ab, sondern schaffen selbst die begrifflichen Voraussetzungen, unter denen diese überhaupt verstanden werden können. In diesem Sinne ist

¹⁹² Friedrich Nietzsche (1844-1900).

¹⁹³ Interessant ist, dass die Metapher von der Impfung als Schutz eindeutig positiv konnotiert ist, während die Metapher "jemandem etwas einimpfen" negativ konnotiert ist.

¹⁹⁴ Philosophen wie Hobbes und Locke lehnten die Verwendung von Metaphern im rationalen Diskurs ab, weil sie „offen zu Betrug bekennen“ und „falsche Ideen einflüstern, die Leidenschaften bewegen, das Urteil irreführen und daher echte Mogelpackungen sind“.(338) Parallel zur rationalistischen Abwertung der Metapher als fragwürdiges Hilfsmittel im Erkenntnisprozess fand im 18. Jahrhundert auch eine Aufwertung der Metapher statt. So hielt Kant die Verwendung metaphorischer Sprache für den wissenschaftlichen Fortschritt und Erkenntnisgewinn für notwendig.(339)

¹⁹⁵ Beispiele: Theorie-als-Gebäude, Wirtschaft-als-Organismus, Geld-als-Flüssigkeit/„Devisen strömen ins Land“. (Metaphorik-Glossar der Universität Bremen).

Sprache nicht lediglich ein Medium der Beschreibung, sondern ein konstitutiver Faktor sozialer Wirklichkeit.¹⁹⁶

Im Folgenden soll der Frage nachgegangen werden, welche kulturellen, historischen und gesellschaftlichen Faktoren zur Entstehung der Impfmeterapher beigetragen haben und inwieweit die Gleichsetzung von Impfung und Schutz als eine solche „absolute Metapher“ verstanden werden kann.

Der universelle Charakter des Impfgedankens

Die Idee, auf die Entwicklung des Menschen durch gezielte Eingriffe Einfluss zu nehmen, ist ein wiederkehrendes Motiv der Kulturgeschichte. Bereits in der Antike finden sich Vorstellungen, wonach der Mensch durch äußere Einwirkung geformt oder in seinem Zustand verändert werden kann.

Ein bekanntes Beispiel ist das Konzept der Katharsis. Durch das Erleben von Leid und Schrecken im Theater sollte beim Zuschauer eine Reinigung von ebendiesen Affekten eintreten. Die Wirkung wird dabei durch das Prinzip erzeugt, dass etwas in abgeschwächter Form erfahren wird, um eine stärkere Ausprägung zu verhindern oder zu bewältigen.¹⁹⁷

Ein medizinisches Pendant zu diesem Gedanken findet sich in traditionellen Verfahren wie dem Aderlass oder anderen „purgierenden“ Maßnahmen.¹⁹⁸ Hier wird dem Körper etwas entzogen, das als krankheitsverursachend angesehen wird.

Die Impfung folgt einem verwandten, wenn auch umgekehrten Prinzip: Nicht das Entfernen, sondern das gezielte Einbringen einer Substanz soll einen Effekt hervorrufen. Gemeinsam ist beiden Ansätzen die Vorstellung, dass durch einen kontrollierten Eingriff von außen ein gewünschter Zustand herbeigeführt werden kann.

Auch spezifischere Motive, die dem modernen Immunitätsgedanken nahekommen, lassen sich früh erkennen. So beschreibt Thukydides im Zusammenhang mit der attischen Pest¹⁹⁹, dass

¹⁹⁶ Die Theorie der „absoluten Metapher“ geht davon aus, dass ihre Wahrheit „pragmatisch“ ist: Sie beschreiben nicht etwas, bezüglich dessen man nach seiner „Angemessenheit“ fragen könnte, sondern man macht etwas mit ihnen. Sie sind der Sonderfall einer Metapher, die sich gegenüber dem Sachverhalt, den sie illustriert, verselbständigt hat. Bildlich gesprochen: Absolute Metaphern entstehen nicht auf einem „Grund“ von (theoretischen) Einsichten, sondern sie schaffen selbst erst einen solchen Grund. Sprache ist also nicht nur ein Medium zur Erleichterung der Kommunikation, sondern sie trägt zur Gestaltung der sozialen Wirklichkeit bei.(342)(343)

¹⁹⁷ Katharsis: griech. für „Reinigung“. Durch die „Katharsis“ sollte der Zuschauer einer Tragödie im Erleben von Leid und Schrecken eine Befreiung von ebendiesem erfahren: Die Befreiung von Angst und Schrecken durch Angst und Schrecken (im Theater). Im Zentrum der Katharsis steht die innere Reinigung, von der kultisch-sakralen Reinigung bis zur Lösung seelischer Konflikte

¹⁹⁸ Purgieren: das Entleeren des Verdauungstraktes nach unten mit Hilfe von Laxantien oder Purgantia wie z. B. Aloe, Ingwer, Knoblauch, Lattich, Rizinus, Sellerie, Wermutkraut, Wolfsmilch u. a., auch als Klistier (344)

¹⁹⁹ „Attische Seuche“ (430-426 v. Chr.): Der Beschreibung der klinischen Symptome nach kommen viele Pathogene als Verursacher in Frage, u. a. auch Pest, Typhus und Pocken.

Überlebende einer Erkrankung offenbar vor einer erneuten Infektion geschützt waren.²⁰⁰ Ebenso wird König Mithridates VI. die Strategie zugeschrieben, durch die wiederholte Einnahme geringer Giftmengen eine Art Gewöhnung oder Schutz zu erzeugen.²⁰¹

Diese Beispiele legen nahe, dass die Vorstellung, durch gezielte Exposition Schutz zu erzeugen, kulturhistorisch tief verankert ist. Die moderne Impfung erscheint vor diesem Hintergrund nicht als vollständig neues Konzept, sondern als spezifische Ausprägung eines wesentlich älteren Denkmodells.

Der bürgerliche Charakter des Impfgedankens

In der europäischen Geistes- und Sprachgeschichte fällt auf, dass das Motiv des „Impfens“ und „Pfpfens“ gegen Ende des 18. Jahrhunderts eine auffällige Konjunktur erlebte.²⁰² Diese Entwicklung fällt zeitlich mit tiefgreifenden gesellschaftlichen Veränderungen zusammen, die mit dem Aufkommen der bürgerlichen Gesellschaft verbunden sind.^{203,}

Mit der Herausbildung des modernen Individuums²⁰⁴ rückte die Vorstellung in den Vordergrund, dass der Mensch nicht nur Teil eines übergeordneten Ganzen ist, sondern als eigenständiges Subjekt gedacht und gestaltet werden kann.²⁰⁵

²⁰⁰ Thukydides schreibt: „Am meisten hatten immer noch die Geretteten Mitleid mit den Sterbenden und Leidenden, weil sie alles vorauswussten und selbst nichts mehr zu fürchten hatten; denn zweimal packte es denselben nicht, wenigstens nicht tödlich“. (345)

²⁰¹ Dem römischen Geschichtsschreiber Appian zufolge misslang Mithridates der Selbstmord, da er durch die kontrollierte Einnahme von Giften Immunität aufgebaut hatte. (346)

²⁰² So hielt etwa Friedrich Schiller (1759–1805) „das Pathetische“ für eine Impfung, die vor der Härte des Schicksals schützt: „Das Pathetische, kann man daher sagen, ist eine Inoculation des unvermeidlichen Schicksals, wodurch es seiner Bösartigkeit beraubt, und der Angriff desselben auf die starke Seite des Menschen hingeleitet wird.“ (Schiller, Über das Erhabene, Leipzig bei Crusius (1801)).

²⁰³ Wie der medizinische Aderlass in die vorbürgerliche Welt passte, so scheint mit der Aufklärung das „Impfen“ einen prominenten Platz im bürgerlichen Leben gefunden zu haben. Der Konflikt zwischen Anhängern des Aderlasses und Anhängern der Variolation lässt sich in diesem Kontext als Kulturstreit deuten.

²⁰⁴ In der vorbürgerlichen Welt gab es – zugespitzt formuliert – das Individuum nicht. Es wurden keine Psychologen konsultiert, und die Frage „wer bin ich?“ wurde nicht gestellt.

²⁰⁵ Karl Marx sah den Grund für den Auftritt des „Individuums“ als zentrale gesellschaftliche Instanz auf der historischen Bühne in einer neuen Eigentumsordnung und Produktionsweise: „Je tiefer wir in der Geschichte zurückgehen, je mehr erscheint das Individuum, daher auch das produzierende Individuum, als unselbständig, einem größeren Ganzen angehörig: erst noch in ganz natürlicher Weise in der Familie und in der zum Stamm erweiterten Familie; später in dem aus dem Gegensatz und Verschmelzung der Stämme hervorgehenden Gemeinwesen in seinen verschiedenen Formen. Erst in dem 18. Jahrhundert, in der „bürgerlichen Gesellschaft“, treten die verschiedenen Formen des gesellschaftlichen Zusammenhangs dem Einzelnen als bloßes Mittel für seine Privatzwecke entgegen, als äußerliche Notwendigkeit. Aber die Epoche, die diesen Standpunkt erzeugt, den des vereinzelt Einzelnen, ist gerade die der bisher entwickeltsten gesellschaftlichen (allgemeinen von diesem Standpunkt aus) Verhältnisse.“ (347)

Diese Verschiebung zeigt sich nicht nur in philosophischen und politischen Theorien, sondern auch in literarischen Formen wie dem Bildungs- und Entwicklungsroman, in dem die Formung der Persönlichkeit durch innere und äußere Einflüsse thematisiert wird.^{206,207}

Hier zeigt sich, dass auch die medizinische Impfung in einem erweiterten Kontext erscheint. Sie kann als ein Verfahren verstanden werden, das die gezielte Beeinflussung körperlicher Prozesse ermöglicht und damit an die Vorstellung eines steuerbaren, formbaren Individuums anschließt.²⁰⁸

Damit fügt sich die Impfung in ein breiteres kulturelles Muster ein, in dem Entwicklung nicht mehr ausschließlich als naturwüchsiger Prozess verstanden wird, sondern als etwas, das durch gezielte Eingriffe gestaltet und optimiert werden kann. Die Impfung erscheint nicht nur als medizinische Technik, sondern auch als Ausdruck eines Denkmodells, das eng mit der Individualisierung und dem Gestaltungsanspruch der bürgerlichen Gesellschaft verbunden ist.

Schutz und Geborgenheit – die tiefenpsychologische Dimension

Es ist nicht schwer zu erkennen, dass die Metapher des Schutzes eine tiefenpsychologische Dimension hat. Schutz oder Geborgenheit gehört zu den grundlegenden Erfahrungs- und Deutungsmustern menschlicher Existenz.

In kulturhistorischer Perspektive lässt sich dabei eine Verschiebung beobachten: Das Selbst des vorbürgerlichen Individuums kann als „porös“ gegenüber der Welt beschrieben werden; eine klare Trennung zwischen Innen und Außen war noch nicht ausgeprägt. Das moderne bürgerliche Selbst hingegen erscheint als „abgepuffert“, indem es eine deutlichere Grenze zwischen sich und der Welt zieht.(348)(349)

In dieser Perspektive kann „die Welt“ zunehmend als potenziell bedrohlich wahrgenommen werden, während zugleich das Bedürfnis nach Schutz an Bedeutung gewinnt.

²⁰⁶ Als typischer Entwicklungsroman, in dem die geistig-seelische Entwicklung einer Hauptfigur in der Auseinandersetzung mit sich selbst und der Umwelt dargestellt wird, gilt „Wilhelm Meisters Lehrjahre“ (1795/1796) von J. W. von Goethe.

²⁰⁷ Mit der Entstehung des „vereinten Einzelnen“ rückt die individuelle Entwicklung der Person stärker in den Vordergrund. „Innensteuerung“ und „Selbstdisziplinierung“ werden zu zentralen Leitvorstellungen. In diesem Zusammenhang ist die moderne Individualität eng mit Konzepten des „Selbstmanagements“ verknüpft und bleibt dabei nicht selten einer Logik der Verwertbarkeit verhaftet.

²⁰⁸ Das Selbst des vorbürgerlichen Individuums kann als „porös“ gegenüber der Welt beschrieben werden; eine klare Trennung zwischen Innen und Außen war noch nicht ausgeprägt. Das moderne bürgerliche Selbst hingegen erscheint als „abgepuffert“, indem es eine stärkere Grenze zwischen sich und der Welt zieht.(348)(349) In dieser Perspektive kann „die Welt“ als potenziell bedrohlich wahrgenommen werden, woraus sich ein gesteigertes Bedürfnis nach Schutz ergibt.

Diese Konstellation lässt sich auch im Begriff des Archetyps (dt. „Urbild“) fassen. Schutz oder Geborgenheit gehört zu den grundlegenden, kulturübergreifend auftretenden Mustern menschlicher Erfahrung. Diese Sehnsucht existiert weitgehend unabhängig von Geschichte und Kultur. Archetypen strukturieren die kollektive Psyche, können aber individuell und in verschiedenen Gesellschaften unterschiedlich realisiert werden.²⁰⁹

Eine anschauliche Ausprägung dieses Motivs ist die Figur des Schutzengels, die in verschiedenen religiösen Traditionen eine Rolle spielt. Sie steht für die Vorstellung eines unsichtbaren Schutzes gegenüber einer als gefährlich wahrgenommenen Umwelt. Als das aus Religion, Stand und Zunft herausgelöste bürgerliche Individuum vor einem archetypischen Vakuum stand, bot sich die Metapher der „schützenden Impfung“ als medizinisches Pendant zum Schutzengel an.²¹⁰ In der Metaphernbildung gibt es „eine schlagartig einleuchtende Hälfte und eine zweite, mit der etwas Unauslotbares beginnt, nicht mehr zu Ende Denkbare, bereits schon Meta-physisches“.(351)

An der sozialen Oberfläche moderner Gesellschaften erscheint der Archetypus des Schutzes im Ritual des Impfaktes. Geht man davon aus, dass „Archetypen“ eine „unwillkürliche Kraft entwickeln, der sich keine individuelle Psyche auf Dauer entziehen kann“ (350), so lässt sich die Impfmetapher als bürgerliche Ausgestaltung eines archetypischen Motivs verstehen, die sich über Sprachen und Kulturen hinweg weltweit durchgesetzt hat.

Die Impfung als Triumph der Zivilisation

Eine besondere kulturgeschichtliche Bedeutung kommt dem Impfprinzip selbst zu. Die oft erzählte Geschichte vom englischen Landarzt Edward Jenner, der den Jungen James Phipps mit Hilfe von Kuhpocken vor den Menschenpocken schützt, ist dabei weniger als historischer Bericht²¹¹ oder wissenschaftlicher Wirksamkeitsnachweis zu verstehen denn als ein wirkungsmächtiges Narrativ.

In dieser Erzählung verdichten sich zentrale Motive der Moderne: die Überwindung einer bedrohlichen Natur durch Wissen, die gezielte Nutzung biologischer Prozesse und die Hoffnung, Krankheit kontrollierbar zu machen.

Die Figuren dieser Geschichte – die Melkerin Sarah Nelves²¹², der Arzt Jenner und der Knabe Phipps – erhalten dabei eine symbolische Aufladung, die über den konkreten historischen

²⁰⁹ Nach C. G. Jung erscheinen Archetypen als „häufig zu beobachtende Verhaltensmotive, die sich objektiv als kulturelle Gegenstände oder Rituale manifestieren. Die Motive verschiedener Märchen, Mythen und ihr Auftreten in der Kunst und im Traum über verschiedene Epochen, Sprachen und Kulturen hindurch werden als Beweis für die Existenz dieser Archetypen herangeführt.“(350)

²¹⁰ In der Metaphernbildung gibt es „eine schlagartig einleuchtende Hälfte und eine zweite, mit der etwas Unauslotbares beginnt, nicht mehr zu Ende Denkbare, bereits schon Meta-physisches“.(351)

²¹¹ Peter Horton, Editor des *Lancet*, bezeichnete Jenner als „Spitzbuben“ (*rogue*) und „politischen Opportunisten“, der bereits bekannte Zusammenhänge öffentlichkeitswirksam publizierte.(352)

²¹² Jenner gewann das Kuhpocken-Inokulat von der Hand der Sarah Nelves.

Kontext hinausweist. In ihrer Konstellation erinnert die Erzählung nicht zufällig an religiöse Bildtraditionen, in denen Schutz, Opfer und Erlösung eine zentrale Rolle spielen.²¹³

Vor diesem Hintergrund erscheint die Impfung nicht nur als medizinische Innovation, sondern als Ausdruck eines umfassenderen Deutungsmusters: der Vorstellung, dass der Mensch durch gezielte Eingriffe die Bedingungen seiner Existenz verbessern und sich gegen existenzielle Bedrohungen absichern kann.

Entsprechend wurde das Impfprinzip, die Idee, sich mit Hilfe eines weniger pathogenen Erregers vor einer lebensbedrohlichen Infektion zu schützen, vielfach nicht nur als „zivilisatorische Errungenschaft“ und „Triumph der Medizin“, sondern sogar als „metaphysische Wende“ (353) gefeiert. In zeitgenössischen und späteren Darstellungen nimmt diese Deutung mitunter beinahe religiöse Züge an:

Manche hörten sogar die Engel das Paradies verkünden:

“ ... as if an angel's trumpet had sounded over the earth”.(20)

Solche Formulierungen verweisen darauf, dass die Impfung im Diskurs nicht allein als technische Maßnahme verstanden wird, sondern auch als symbolischer Akt, der den Übergang von Ohnmacht zu Kontrolle, von Bedrohung zu Schutz markiert.

In diesem Sinne erscheint die Impfung als Teil eines zivilisatorischen Selbstverständnisses, in dem medizinischer Fortschritt nicht nur als Verbesserung von Gesundheit, sondern als Ausdruck menschlicher Gestaltungsmacht interpretiert wird.

²¹³ Fast möchte man meinen, dass Sarah Nemes, Edward Jenner und James Phipps in der Medizingeschichte eine Stellung einnehmen, die in ihrer symbolischen Konstellation an Maria, Josef und das Jesuskind erinnert. Wie in religiösen Ursprungsnarrativen verdichten sich auch hier Motive von Schutz, Opfer und Erlösung zu einer Erzählung, die über ihren historischen Gehalt hinausweist und eine exemplarische Bedeutung gewinnt.

Wer den Begriff des „Schutzes“ verstehen will, muss einen gedanklichen Schritt vollziehen: Es geht nicht um das Vorhandensein von etwas, sondern um das Ausbleiben eines Ereignisses – nämlich das Nicht-Eintreten eines Schadens. Schutz bezeichnet somit die Abwesenheit eines möglichen Übels und ist daher ein genuin abstrakter Begriff.

Im Unterschied zu vielen medizinischen Maßnahmen ist diese Abstraktheit nicht unmittelbar erfahrbar. Während ein Patient nach der Einnahme eines Medikaments oder nach einem chirurgischen Eingriff eine konkrete Veränderung seines Zustands wahrnehmen kann – etwa die Linderung von Schmerz oder das Sinken von Fieber –, bleibt die Schutzwirkung einer Impfung subjektiv unsichtbar.

Diese Schwierigkeit lässt sich auch entwicklungspsychologisch veranschaulichen: Kinder erwerben die Fähigkeit zur Abstraktion erst schrittweise. Begriffe wie „Schutz“, die auf das Ausbleiben eines möglichen Ereignisses verweisen, entziehen sich daher zunächst ihrem unmittelbaren Verständnis.

Begriffe, die nicht Teil unmittelbarer Erfahrung sind, werden häufig durch Metaphern anschaulich gemacht.⁽³⁵⁴⁾ Die Metapher dient dabei als kognitives Instrument, das abstrakte Sachverhalte mit konkreten, sinnlich erfahrbaren Bildern verbindet.

Im Fall des Schutzgedankens greifen solche Metaphorisierungen auf vertraute Vorstellungen zurück: Schutz erscheint als „Schild“, „Schirm“, „Mantel“, „Mauer“ oder „Hafen“. Diese Bilder verweisen auf konkrete Objekte oder Situationen, die Sicherheit und Abgrenzung vermitteln, und werden im übertragenen Sinne auf abstrakte Zusammenhänge angewendet.

Vor diesem Hintergrund lässt sich auch die Impfung als Teil dieser Metaphernbildung verstehen. Sie stellt einen konkret erfahrbaren Akt dar, der mit der abstrakten Vorstellung von Schutz verknüpft wird. Die körperlich spürbare Handlung – das Injizieren einer Substanz – fungiert dabei als sinnliche Verankerung für einen Effekt, der selbst nicht direkt wahrnehmbar ist.

Die Gleichsetzung von Impfung und Schutz erscheint vor diesem Hintergrund weniger als empirische Feststellung denn als kognitive Verdichtung: Ein abstrakter Sachverhalt wird durch einen konkreten Vorgang repräsentiert.

Damit wird verständlich, warum die Formel „Ich bin geimpft = ich bin geschützt“ eine so hohe Plausibilität besitzt – obwohl die Schutzwirkung im Einzelfall weder unmittelbar erfahrbar noch in ihrer konkreten Ausprägung sicher bestimmbar ist.

Die „tote“ Impfmetapher

Die metaphorische Gleichsetzung von Impfung und Schutz wird im alltäglichen Sprachgebrauch kaum noch als solche wahrgenommen. Die ursprüngliche Bildhaftigkeit ist verblasst; die Metapher erscheint nicht mehr als Übertragung, sondern als unmittelbare Beschreibung eines Sachverhalts.

In der Sprachwissenschaft wird ein solcher Prozess als „tote“ oder „verblasste“ Metapher bezeichnet. Gemeint ist damit eine metaphorische Wendung, deren bildlicher Ursprung in Vergessenheit geraten ist und die deshalb wie ein wörtlicher Ausdruck verwendet wird.²¹⁴

Im Fall der Impfmetapher hat dies weitreichende Konsequenzen. Wenn „geimpft sein“ sprachlich mit „geschützt sein“ gleichgesetzt wird, entsteht der Eindruck einer unmittelbaren und eindeutigen Beziehung zwischen Maßnahme und Wirkung. Die Möglichkeit, dass diese Beziehung im Einzelfall variieren kann, tritt dabei in den Hintergrund.

Diese sprachliche Struktur beeinflusst nicht nur die Beschreibung, sondern auch die Wahrnehmung. Wird die Metapher nicht mehr als solche erkannt, erscheint die mit ihr verbundene Aussage als selbstverständlich. Der Satz „Ich bin geimpft“ impliziert dann nicht mehr eine Wahrscheinlichkeit oder eine graduelle Schutzwirkung, sondern wird als Aussage über einen gegebenen Zustand verstanden.

Dies zeigt sich auch in der Terminologie des medizinischen Alltags. Bleibt eine erwartete Schutzwirkung aus, wird dies häufig nicht als Eigenschaft der Maßnahme, sondern als Besonderheit der Person beschrieben. Begriffe wie „Non-Responder“ oder „Impfversager“ verschieben die Aufmerksamkeit von der Variabilität der Wirkung auf das Individuum, bei dem diese Wirkung nicht eintritt.

Auf diese Weise bleibt die Grundannahme der Metapher unangetastet: Die Impfung gilt weiterhin als verlässlicher Garant für Schutz, während Abweichungen als Ausnahmefälle interpretiert werden.

Die „tote“ Impfmetapher wirkt damit nicht nur als sprachliche Gewohnheit, sondern als strukturierendes Element des Diskurses. Sie stabilisiert eine bestimmte Vorstellung von Wirksamkeit, indem sie alternative Deutungen – etwa die Vorstellung gradueller, kontextabhängiger Schutzwirkungen – systematisch weniger plausibel erscheinen lässt.

²¹⁴ Wenn die Metapher nicht mehr als solche erkannt wird, steht ihr Bedeutungsgehalt gewissermaßen *a priori* fest: Ein Geimpfter gilt als geschützt. Wer diesen Schutz in Frage stellt, stößt dementsprechend auf Unverständnis.

Die Gleichsetzung von Impfung und Schutz bleibt nicht auf den Diskurs beschränkt – sie wirkt bis in den medizinischen Alltag hinein. So wird eine eingeschränkte Wirksamkeit von Impfungen häufig nicht der Maßnahme selbst, sondern den Geimpften zugeschrieben. Personen, bei denen eine Impfung nicht anschlägt, werden als „Non-Responder“ bezeichnet. Im Deutschen ist diese Zuschreibung sogar moralisch konnotiert: Die betroffene Person wird zum „Impfversager“.²¹⁵

Auf diese Weise bleibt die Vorstellung erhalten, dass der Impfstoff grundsätzlich einen vollständigen Schutz gewährleisten könne, während Abweichungen als individuelle Besonderheit erscheinen. Die zugrunde liegende Impfmetapher bleibt dadurch weitgehend unangefochten.²¹⁶

Dass diese Metapher nicht nur eine sprachliche Figur ist, sondern auch praktische Konsequenzen haben kann, lässt sich anhand historischer Beispiele zeigen. Während einer der letzten Pockenepidemien 1942 in Edinburgh überwog der kollektive Wunsch nach umfassendem Schutz gegenüber alternativen Maßnahmen. Obwohl frühere Epidemien auch ohne Massenimpfungen, etwa durch Isolations- und Quarantänestrategien, erfolgreich eingedämmt worden waren, standen die Menschen in Edinburgh Schlange, um sich impfen zu lassen. Am Ende berichten Quellen, dass mehr Menschen an den Impfungen als an den Pocken starben.⁽³⁵⁶⁾⁽³⁵⁷⁾

Ein weiteres Beispiel liefert ein Pockenausbruch in Heidelberg im Jahr 1958. Ein Oberarzt hatte nach seiner Rückkehr aus Indien über unspezifische Beschwerden geklagt. Tatsächlich war er an einer milden Form der Pocken erkrankt. Da er jedoch geimpft war, hielt er sich – trotz entsprechender Verdachtsdiagnose – nicht für ansteckend. In kurzer Zeit infizierte er etwa zwanzig Kontaktpersonen, von denen zwei starben.²¹⁷

Die Wirkung der Impfmetapher zeigt sich auch in jüngerer Zeit. Als ein Journalist 1999 von der Elfenbeinküste zurückkehrte und schwer erkrankte, wurde die naheliegende Diagnose Gelbfieber zunächst ausgeschlossen, da er angab, dagegen geimpft zu sein. Die tatsächliche Ursache der Erkrankung blieb bis zu seinem Tod unklar; erst *post mortem* wurde eine Infektion mit dem Gelbfieberevirus festgestellt.

Bemerkenswert ist weniger die Fehldiagnose als der Umgang mit ihr. Statt eine unzureichende Schutzwirkung in Betracht zu ziehen, wurde vermutet, der Patient habe seinen Impfstatus falsch angegeben. Dass der Impfstatus – unabhängig von seiner tatsächlichen Richtigkeit –

²¹⁵ Die Bezeichnung „Impfversager“ wird zum Beispiel beim Impfstoff gegen Hepatitis B verwendet. 5-10% der Geimpften entwickeln nachweislich keine Antikörper gegen den Impfstoff.

²¹⁶ Bei Unwirksamkeit eines Impfstoffes die geimpfte Person zu belasten, war eine Denkfigur, die sich bereits im 19. Jahrhundert findet: „Eine zweimalige erfolgreiche Impfung schützt den bisherigen Erfahrungen nach zeit lebens. Nur in einzelnen Personen schlummert eine so mächtige Disposition für das Pockengift, dass sie auch durch zweimalige Impfung nur vorübergehend, immer nur auf Jahre, getilgt wird.“⁽³⁵⁵⁾

²¹⁷ Sasse J., Bundesgesundheitsbl 2015 · 58:730–737 DOI 10.1007/s00103-015-2168-8

implizit mit Schutz gleichgesetzt worden war, blieb dabei unbeachtet. Die Möglichkeit einer unzureichenden Wirksamkeit der Impfung wurde von vornherein nicht in Erwägung gezogen.(358) Die Impfmetapher konnte damit aufrechterhalten werden.^{218,219}

Hier zeigt sich die eigentliche Wirkung der Impfmetapher: Sie beeinflusst nicht nur die Beschreibung von Sachverhalten, sondern auch deren Interpretation – und kann damit Entscheidungen lenken, gerade in Situationen, in denen eine offene und differenzierte Bewertung entscheidend wäre.

Der kategorische Charakter des *a priori*

Der konkret-abstrakte Doppelcharakter des Impfbegriffs – das oszillierende Wechselspiel zwischen konkreter Handlung und abstrakter Bedeutungsebene – wurde bereits in der Einleitung beschrieben. Dieses Wechselspiel ermöglicht eine kategoriale Übertragung des Schutzgedankens auf den einzelnen Impfstoff: Die konkrete Maßnahme wird mit der abstrakten Vorstellung von Schutz verknüpft, so dass für den Sprecher gewissermaßen *a priori* feststeht, dass der Geimpfte geschützt ist.

In dieser Perspektive wird der Schutz nicht mehr als empirisch zu überprüfende Eigenschaft verstanden, sondern als begrifflich vorausgesetzter Zustand. Die konkrete Erfahrung tritt gegenüber der begrifflichen Setzung systematisch in den Hintergrund.

Auch Friedrich Engels dachte über das *a priori* nach: Das hieße, die

„Eigenschaften eines Gegenstandes nicht aus dem Gegenstand selbst zu erkennen, sondern sie aus dem Begriff des Gegenstandes beweisend abzuleiten. Erst macht man sich aus dem Gegenstand den Begriff des Gegenstandes; dann dreht man den Spieß um und misst den Gegenstand an seinem Abbild, dem Begriff. Nicht der Begriff soll sich nun nach dem Gegenstand, der Gegenstand soll sich nach dem Begriff richten.“(359)

Überträgt man diesen Gedanken auf die Impfmetapher, so zeigt sich eine ähnliche Struktur: Der Begriff der Impfung wird mit der Vorstellung von Schutz verknüpft, und diese begriffliche Verbindung wird anschließend auf den konkreten Einzelfall angewendet. Der Geimpfte gilt dann als geschützt, nicht weil dies im Einzelfall überprüft wurde, sondern weil es aus dem Begriff der Impfung heraus erwartet wird.

Der Schutz wird damit zu einer kategorialen Eigenschaft der Impfung, nicht zu einer empirisch variablen Wirkung. Die Möglichkeit, dass Schutz graduell, kontextabhängig oder im Einzelfall ausbleiben kann, tritt gegenüber dieser begrifflichen Vorstrukturierung in den Hintergrund.

²¹⁸ Im Anschluss lässt sich im Sinne eines „Diskurs-Shift“ beobachten, dass selbst Aussagen akademischer Autoritäten Anpassungen unterliegen. So wurde der damalige Präsident des Robert Koch-Instituts in einer Talkshow nach der Wirksamkeit der Gelbfieberimpfung gefragt. Während zuvor häufig von einer nahezu vollständigen Schutzwirkung ausgegangen worden war, bezifferte er die Wirksamkeit in diesem Kontext mit 84%.

²¹⁹ Für die Impfung gegen Gelbfieber wurden keine RCTs mit Endpunkt Erkrankung durchgeführt.

Die vorangegangene Analyse legt nahe, dass die Gleichsetzung von Impfung und Schutz nicht allein auf empirischen Befunden beruht, sondern in erheblichem Maße durch geistes- und kulturgeschichtliche Faktoren geprägt ist.

Die Impfmetapher erscheint damit nicht nur als sprachliches Hilfsmittel zur Beschreibung medizinischer Sachverhalte, sondern als strukturierendes Element, das Wahrnehmung, Interpretation und Bewertung von Wirksamkeit beeinflusst.

Resümierend lässt sich festhalten, dass

- außerwissenschaftliche Faktoren einen nicht zu unterschätzenden Einfluss auf die Entstehung und Stabilisierung der Impfmetapher gehabt haben könnten,
- der metaphorische Begriff und sein Gegenstand – die Wirksamkeit von Impfstoffen – in einem wechselseitig bedingenden Verhältnis zueinander stehen.

Die Metapher wirkt dabei nicht nur beschreibend, sondern auch konstitutiv: Sie prägt die Art und Weise, in der wissenschaftliche Ergebnisse interpretiert und gesellschaftliche Konsequenzen gezogen werden.

„Abstraktionen in der Wirklichkeit geltend machen,
heißt Wirklichkeit zerstören“²²⁰

6 Nachbemerkung – Über Evidenz und Dissens

Kommt man der Wirklichkeit näher, wenn man die Abstraktion zerstört? Beim Thema Impfen würde ich sagen: ja. Erst der Abschied von der abstrakten Impfmethapher „Impfung gleich Schutz“ ermöglicht den freien Blick auf die bizarre Datenlandschaft der Vakzinologie.

Die vorliegende Arbeit hat gezeigt, dass die Bewertung der Wirksamkeit von Impfstoffen nicht allein auf der Grundlage einzelner Studien oder aggregierter Kennzahlen erfolgt. Sie ist vielmehr eingebettet in historische Narrative, diskursive Dynamiken und sprachliche Strukturen, die Wahrnehmung und Interpretation von Evidenz maßgeblich beeinflussen.

Ein Ursprung der Impfmethapher ist in der selektiven Geschichtsschreibung über die Ausrottung der Pocken zu suchen. Es konnte gezeigt werden, dass das gängige Narrativ „die Impfung hat die Pocken ausgerottet“ in dieser Ausschließlichkeit nicht haltbar ist; vielmehr war das Verschwinden von *Variola major* das Ergebnis eines komplexen Zusammenspiels unterschiedlicher Faktoren, darunter soziale Bedingungen, Fallisolierung, Surveillance-Strategien und epidemiologische Dynamiken. Um die Impfdebatte sachlich führen zu können, ist eine kritische Revision der Pockengeschichte unumgänglich.

Der kurze Streifzug durch die wissenschaftliche Literatur zur Wirksamkeit von zwölf Impfstoffen zeigt eine gleichsam systemimmanente Überschätzung ihrer evidenzbasierten Wirksamkeit. Für viele Impfstoffe fanden sich keine „hochwertigen“ Wirksamkeitsdaten; lagen solche vor, bewegten sich die nachgewiesenen Schutzraten meist zwischen 40 % und 80 % bei einer Schutzdauer von etwa zwei Jahren. Höhere Schutzraten und längere Schutzdauer wurden überwiegend aus Studien geringerer evidenzbasierter Qualität abgeleitet, in denen verzerrende Kofaktoren nicht berücksichtigt oder nicht validierte Surrogatmarker verwendet wurden.

Vor diesem Hintergrund stellt sich die Frage, wie mit dieser Uneindeutigkeit umzugehen ist. Ist es sinnvoll, eine eingängige, gesellschaftlich wirksame Formel wie „Impfung = Schutz“ zugunsten einer differenzierteren, aber komplexeren Beschreibung aufzugeben? Warum sollte der hohe Stellenwert der medizinischen Intervention Impfung relativiert werden? Macht es Sinn, die für alle eingängige, abstrakte Metapher „Impfung = Schutz“ in einer kontroversen Diskussion untergehen zu lassen? Ist eine Annäherung an die Realität auf Kosten der Abstraktion wünschenswert?

²²⁰ Friedrich Wilhelm Hegel (1770–1831)

Dagegen spricht, dass eine solche Differenzierung das Vertrauen in Impfungen beeinträchtigen könnte. Ungeachtet ihrer begrenzten und variablen Wirksamkeit sind Impfungen wichtige Instrumente zur Zurückdrängung von Infektionskrankheiten. Die Förderung des „Impfgedankens“ als abstrakte Idee der künstlichen Erzeugung von Schutz besitzt daher gesundheitspolitische Bedeutung.

Dafür spricht jedoch, dass eine kritische Reflexion dieser Abstraktion den Blick auf andere, für das Infektionsgeschehen relevante Faktoren freigibt. Sie ermöglicht eine realistischere Einschätzung der Wechselwirkungen zwischen Erreger, Wirt und Umwelt und rückt jene Bedingungen in den Vordergrund, unter denen Infektionen tatsächlich entstehen, verlaufen und kontrolliert werden.

Darüber hinaus ist die kritische Prüfung etablierter Deutungsmuster selbst ein konstitutiver Bestandteil wissenschaftlicher Praxis. Wissenschaft ist nicht nur die Akkumulation von Ergebnissen, sondern auch deren fortlaufende Infragestellung. Sie lebt von der Überprüfung, vom Zweifel, von Rede und Gegenrede, vom wissenschaftlichen Streit – vom Dissens.

In diesem Sinne versteht sich die vorliegende Arbeit als Beitrag zu einer solchen Auseinandersetzung. Sie formuliert Fragen, weist auf Unsicherheiten hin und zieht Schlussfolgerungen, die in Teilen von der vorherrschenden Sichtweise abweichen.

Eine solche Position mag als *dissenting opinion* erscheinen – als eine Meinung, die im Widerspruch zur allgemein akzeptierten Auffassung steht. Der Umgang mit Dissens ist jedoch kein Störfall, sondern ein Maßstab wissenschaftlicher Qualität.

Ein Kollege, der mir sowohl als Wissenschaftler als auch im Umgang mit Dissens ein Vorbild ist, schrieb über die globale Bedeutung von Impfungen:²²¹

„In den 200 Jahren seit der dramatischen Demonstration Edward Jenners, dass Pocken durch die absichtliche Infektion mit den relativ harmlosen Kuhpocken verhindert werden können, hat die Impfung vermutlich so viele Leben gerettet wie keine andere gesundheitspolitische Maßnahme, mit der möglichen Ausnahme der Verbesserung der allgemeinen Hygiene und Wasserqualität.“(360)

Diese Einschätzung spiegelt die dominierende Perspektive wider. Die in dieser Arbeit entwickelten Überlegungen stehen dazu im Widerspruch. Ein wissenschaftlicher Disput mit meinem ehemaligen Lehrer wäre mir eine Ehre.

²²¹ Brian Greenwood war viele Jahre lang Professor für Tropenmedizin an der *London School of Hygiene & Tropical Medicine* (LSHTM). Ich hatte 1997 die Gelegenheit, als Postdoktorand unter seiner Leitung zu arbeiten. Neben seiner hohen fachlichen Expertise hat er bei mir einen bleibenden Eindruck hinterlassen – insbesondere durch eine in der akademischen Welt nicht selbstverständliche Verbindung von persönlicher Bescheidenheit und wissenschaftlicher Integrität.

Auch wenn die Wirksamkeit vieler Impfstoffe begrenzt, variabel und nicht immer eindeutig evidenzbasiert belegt ist, lässt sich ihr potenzieller Nutzen als Annahme begründen.

Die vorliegende Abhandlung zielt nicht auf eine kategorische Infragestellung der Impfung, sondern auf eine Präzisierung der Begriffe, mit denen ihre Wirkung beschrieben und verstanden wird.

In diesem Sinne stelle ich meine Position als *dissenting opinion* gerne zur Diskussion.

„In einem Zeitalter, wo man Früchte oft vor der Blüte erwartet und
viele darum zu verachten scheint, weil es nicht unmittelbar
Wunden heilt, den Acker düngt, oder Mühlräder treibt,

...

vergisst man, dass Wissenschaften einen
inneren Zweck haben, und verliert das
eigentlich literarische Interesse, das
Streben nach Erkenntnis,
als Erkenntnis, aus
dem Auge.“²²²

²²² Alexander von Humboldt (1769–1859)

7 Literatur

1. Jakob und Wilhelm Grimm. Deutsches Wörterbuch. Verlag S. Hirzel, Leipzig (1971).
2. Internationales und interregionales Fachwörterbuch zur Sprache und Kultur des Weines. Akademie der Wissenschaften und der Literatur, Mainz. Verfügbar unter: <http://www.winzersprache.de/onlinewb/>. (Abgerufen Juli 2020).
3. Brockhaus. Enzyklopädie. 19. Auflage. F.A. Brockhaus, Mannheim (1992).
4. Mathew JL, El Dib R, Mathew PJ, Boxall EH, Brok J. Hepatitis B immunisation in persons not previously exposed to hepatitis B or with unknown exposure status. Cochrane Database Syst Rev 2008;(3):CD006481.
5. Vergil. Eklogen. 40 v. Chr.
6. Kroeber-Riel W. Bildkommunikation: Imagerystrategien für die Werbung. Verlag Franz Vahlen, München (1996).
7. Hugo Wegener. Impffriedhof: Was das Volk, die Sachverständigen und die Regierungen vom „Segen der Impfung“ wissen. Verlag von Frau Luise Wegener, Frankfurt am Main/Offenbach (1912).
8. Rolleston JD. The Question of Vaccination against Smallpox. Postgrad Med J 1930;5(58):165–71.
9. Huerkamp, C. (1985). The History of Smallpox Vaccination in Germany: A First Step in the Medicalization of the General Public. Journal of Contemporary History 1985; 20(4):617–635.
10. Meyer C, Reiter S. [Vaccine opponents and sceptics. History, background, arguments, interaction]. Bundesgesundheitsblatt 2004;47(12):1182–8.
11. Bonhoeffer J, Heininger U. Adverse events following immunization: perception and evidence. Curr Opin Infect Dis. 2007;20(3):237–46.
12. Tolzin. Auf der Suche nach dem Wirksamkeitsnachweis. Impfreport. Hans Tolzin Verlag, Echterdingen (2007). Verfügbar unter: <https://impfen-nein-danke.de/u/Impfen-Impf-Report-Hans-Tolzin-Auf-der-Suche-nach-dem-Wirksamkeitsnachweis.pdf> (Abgerufen Juli 2020)
13. Buchwald G. Das Geschäft mit der Angst. Emu-Verlag, Lahnstein (2020)(12. Auflage)
14. Esowatch. <https://blog.psiram.com/page/143/> (Abgerufen Juli 2020).
15. Bill Gates. CNN-Interview. <http://edition.cnn.com/2011/HEALTH/02/03/gupta.gates.vaccines.world.health/> (Abgerufen Juli 2020).
16. Esowatch. <https://forum.psiram.com/index.php?topic=477.5;wap2> (Abgerufen Juli 2020).
17. Forum gofeminin. http://forum.gofeminin.de/forum/f493/___f7_f493-Impfen-ja-oder-nein.html. (Abgerufen Juli 2020).
18. Haygarth J. John Haygarths Untersuchung wie den Blattern zuvorzukommen sey. Verleger

Nicolai, Berlin Stettin 1786 Verfügbar unter: <http://digital.slub-dresden.de/id370612388>. (Abgerufen Juli 2020).

19. Jenner E. An Inquiry Into the Causes and Effects of the Variolæ Vaccinæ, Or Cow-Pox. Printed, for the author, by Sampson Low, No. 7, Berwick Street, Soho, London (1798).
20. Fenner F, Henderson DA, Arita I, Jezek Z, Ladnyi ID et al. Smallpox and its eradication. World Health Organization, Geneva (1988). Verfügbar unter: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/39485> (Abgerufen Juli 2020).
21. General Board of Health. Papers Relating to the History and Practice of Vaccination: General Board of Health. Presented to Both Houses of Parliament by Command of Her Majesty. Printed by Charles Edw. Eyre and William Spottiswoode, Printers to the Queens Most Excellent Majesty; For her Majestys Stationery Office, London (1857). Verfügbar unter: https://books.google.de/books/about/Papers_Relating_to_the_History_and_Pract.html?id=1v8wAQAAAMAJ&redir_esc=y (Abgerufen Juli 2020).
22. Farr W. Vital Statistics: A Memorial Volume of Selections from the Reports and Writings of William Farr, M.D., D.C.L., C.B. Ulan Press (2012).
23. Susser M, Adelstein A. An introduction to the work of William Farr. Am J Epidemiol. 1975;101(6):469–76.
24. Albert MR, Ostheimer KG, Breman JG. The last smallpox epidemic in Boston and the vaccination controversy, 1901-1903. N Engl J Med. 2001;344(5):375–9.
25. Hanna W, Baxby D. Studies in smallpox and vaccination. 1913. Rev Med Virol. 2002;12(4):201–9.
26. Mortimer PP, McVail JC. Smallpox in Glasgow, 1900-1902. Rev Med Virol. 2002;12(5):267–78.
27. Barry F. Report on an epidemic of small-pox at Sheffield, during 1887-88. Printed by Charles Edw. Eyre and William Spottiswoode, Printers to the Queens Most Excellent Majesty; For her Majestys Stationery Office, London (1889). Verfügbar unter: <https://dlcs.io/pdf/wellcome/pdf-item/b24976751/0> (Abgerufen Juli 2020).
28. Nishiura H, Arita I, Schwehm M, Eichner M. Epidemiologic Assessment of the Protective Effects of Smallpox Vaccination. American Journal of Infectious Diseases 2006;2(1):9–17.
29. Jäger, M., Jäger, S. Deutungskämpfe, Theorie und Praxis kritischer Diskursanalyse, VS Verlag für Sozialwissenschaften, GWV Fachverlage GmbH, Wiesbaden (2007).
30. Durbach N. Class, Gender, and the Conscientious Objector to Vaccination, 1898–1907. Journal of British Studies 2002;41(1):58–83.
31. Rao AR, Jacob ES, Kamalakshi S, Appaswamy S, Bradbury. Epidemiological studies in smallpox. A study of intrafamilial transmission in a series of 254 infected families. Indian J Med Res. 1968;56(12):1826–54.
32. Heiner GG, Fatima N, Daniel RW, Cole JL, Anthony RL, McCrumb FR. A study of inapparent infection in smallpox. Am J Epidemiol. 1971;94(3):252–68.
33. Heiner GG, Fatima N, McCrumb FR. A study of intrafamilial transmission of smallpox. Am J Epidemiol. 1971;94(4):316–26.

34. Mack TM, Thomas DB, Ali A, Muzaffar Khan M. Epidemiology of smallpox in West Pakistan. I. Acquired immunity and the distribution of disease. *Am J Epidemiol.* 1972;95(2):157–68.
35. Mukherjee MK, Sarkar JK, Mitra AC. Pattern of intrafamilial transmission of smallpox in Calcutta, India. *Bull World Health Organ* 1974;51(3):219–25.
36. Edlefsen PT. Leaky vaccines protect highly exposed recipients at a lower rate: implications for vaccine efficacy estimation and sieve analysis. *Comput Math Methods Med.* 2014;2014:813789.
37. Panisset M. Gaston Ramon découvrait les anatoxines. *Can J Comp Med Vet Sci.* 1949;13(3):60–3.
38. RKI. Bedeutung von Impfungen - Antworten des Robert Koch-Instituts und des Paul-Ehrlich-Instituts zu den 20 häufigsten Einwänden gegen das Impfen.
Verfügbar unter: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Bedeutung/Schutzimpfungen_20_Einwaende.html (Abgerufen Juli 2020).
39. Rechel B, Richardson E, McKee M. Trends in health systems in the former Soviet countries. *European Observatory on Health Systems and Policies* 2014.
Verfügbar unter: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK458305/> (Abgerufen Juli 2020).
40. Popovich L, Potapchik E, Shishkin S, Richardson E, Vacroux A, Mathivet B. Russian Federation. Health system review. *Health Syst Transit.* 2011;13(7):1–190, xiii–xiv.
41. Vitek CR, Brisgalov SP, Bragina VY, Zhilyakov AM, Bisgard KM, Brennan M, et al. Epidemiology of epidemic diphtheria in three regions, Russia, 1994–1996. *Eur J Epidemiol.* Januar 1999;15(1):75–83.
42. Orenstein W, Offit P, Edwards KM, Plotkin S. *Plotkin's Vaccines - 8th Edition.* Elsevier, Amsterdam (2023).
43. Ganesh Kumar AV, Kothari VM, Krishnan A, Karnad DR. Benzathine penicillin, metronidazole and benzyl penicillin in the treatment of tetanus: a randomized, controlled trial. *Ann Trop Med Parasitol.* 2004;98(1):59–63.
44. Klein. 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 Robert Koch-Institut, Berlin (2013).
45. Van Ramshorst, J. und Ehrengut, W. Die Diphtherieschutzimpfung. In Herrlich, A (Hrsg) *Handbuch der Schutzimpfungen.* Springer, Berlin (1965).
46. Hansen. *Die Tetanusschutzimpfung.* Thieme, Stuttgart (1958).
47. Chen RT, Orenstein WA. Epidemiologic methods in immunization programs. *Epidemiol Rev.* 1996;18(2):99–117.
48. Comstock GW. Evaluating vaccination effectiveness and vaccine efficacy by means of case-control studies. *Epidemiol Rev.* 1994;16(1):77–89.
49. Torvaldsen S, McIntyre PB. Observational methods in epidemiologic assessment of vaccine effectiveness. *Commun Dis Intell Q Rep.* 2002;26(3):451–7.

50. Bisgard KM, Rhodes P, Hardy IR, Litkina IL, Filatov NN, Monisov AA, et al. Diphtheria toxoid vaccine effectiveness: A case-control study in Russia. *J Infect Dis.* 2000;181 Suppl 1:S184-187.
51. Wheeler SM, Morton AR. Epidemiological Observations in the Halifax Epidemic. *Am J Public Health Nations Health* 1942;32(9):947–56.
52. Stuart G. Diphtheria Incidence in European Countries. *Br Med J.* 1945;2(4426):613–5.
53. Miller LW, Older JJ, Drake J, Zimmerman S. Diphtheria immunization. Effect upon carriers and the control of outbreaks. *Am J Dis Child.* 1972;123(3):197–9.
54. Jones EE, Kim-Farley RJ, Algunaid M, Parvez MA, Ballad YA, Hightower AW, et al. Diphtheria: a possible foodborne outbreak in Hodeida, Yemen Arab Republic. *Bull World Health Organ.* 1985;63(2):287–93.
55. Dekkers OM, Egger M, Altman DG, Vandenbroucke JP. Distinguishing case series from cohort studies. *Ann Intern Med.* 2012;156:37–40.
56. Fair E, Murphy TV, Golaz A, Wharton M. Philosophic objection to vaccination as a risk for tetanus among children younger than 15 years. *Pediatrics.* Januar 2002;109(1):E2.
57. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, et al. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Bull World Health Organ.* 2007;85(11):867–72.
58. da Costa BR, Cevallos M, Altman DG, Rutjes AWS, Egger M. Uses and misuses of the STROBE statement: bibliographic study. *BMJ Open* 2011;1(1):e000048.
59. Metzger WG, Ehni H-J, Kremsner PG, Mordmüller BG. Experimental infections in humans- historical and ethical reflections. *Trop Med Int Health* 2019;24(12):1384–90.
60. Baxby D. Edward Jenner's Inquiry; a bicentenary analysis. *Vaccine* 1999;17(4):301–7.
61. Huygelen C. The concept of virus attenuation in the eighteenth and early nineteenth centuries. *Biologicals* 1997;25(3):339–45.
62. Wolters KL, Dehmel H. [Experimental studies on active-passive immunization and serum-toxoid therapy in tetanus]. *Z Hyg Infektionskr.* 1951;132(6):582–94.
63. Hockerts HG, Moisel C, Winstel T. Grenzen der Wiedergutmachung. Die Entschädigung für NS-Verfolgte in West- und Osteuropa 1945-2000. Wallstein Verlag, Göttingen (2006).
64. Weindling P, von Villiez A, Loewenau A, Farron N. The victims of unethical human experiments and coerced research under National Socialism. *Endeavour* 2016;40(1):1–6.
65. Klee E. Auschwitz, die NS-Medizin und ihre Opfer. Fischer Verlag, Berlin (7. Auflage, 2001)
66. Typhus vaccine. *The Lancet* 1943;242(6277):770–1.
67. Moreno JD, Lederer SE. Revising the history of Cold War research ethics. *Kennedy Inst Ethics J.* 1996;6(3):223–37.
68. Nuremberg Military Tribunal. The Nuremberg Code. *JAMA* 1996;276(20):1691.
69. Annas GJ, Grodin MA. The Nazi Doctors and the Nuremberg Code: Human Rights in Human Experimentation. Oxford, New York: Oxford University Press; 1995.

70. Beecher HK. Ethics and clinical research. 1966. Bull World Health Organ. 2001;79(4):367–72.
71. Hope T, McMillan J. Challenge studies of human volunteers: ethical issues. J Med Ethics 2004;30(1):110–6.
72. Rid A, Schmidt H. [The newly revised Declaration of Helsinki: what do the changes mean from an ethical perspective?]. Dtsch Med Wochenschr. 2009;134(49):2525–8.
73. Levine MM. Experimental challenge studies in the development of vaccines for infectious diseases. Dev Biol Stand. 1998;95:169–74.
74. The Academy of Medical Sciences. Microbial challenge studies. London (2005). Verfügbar unter: <https://acmedsci.ac.uk/policy/policy/microbial-challenge-studies> (Abgerufen Juli 2020).
75. International Council For Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use (ICH). Guideline for Good Clinical Practise E6 (R2)(2016). Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-e-6-r2-guideline-good-clinical-practice-step-5_en.pdf (Abgerufen Juli 2020).
76. Latimer HK, Jaykus LA, Morales RA, Cowen P, Crawford-Brown D. A weighted composite dose-response model for human salmonellosis. Risk Anal. 2001;21(2):295–305.
77. Cohen MS, Cannon JG, Jerse AE, Charniga LM, Isbey SF, Whicker LG. Human experimentation with *Neisseria gonorrhoeae*: rationale, methods, and implications for the biology of infection and vaccine development. J Infect Dis. 1994;169(3):532–7.
78. Johnston DM, Cannon JG. Construction of mutant strains of *Neisseria gonorrhoeae* lacking new antibiotic resistance markers using a two gene cassette with positive and negative selection. Gene 1999;236(1):179–84.
79. Johannsen DB, Johnston DM, Koymen HO, Cohen MS, Cannon JG. A *Neisseria gonorrhoeae* immunoglobulin A1 protease mutant is infectious in the human challenge model of urethral infection. Infect Immun. 1999;67(6):3009–13.
80. Clements ML, Wisseman CL, Woodward TE, Fiset P, Dumler JS, McNamee W, u. a. Reactogenicity, immunogenicity, and efficacy of a chick embryo cell-derived vaccine for Rocky Mountain spotted fever. J Infect Dis. 1983;148(5):922–30.
81. McCool TL, Cate TR, Moy G, Weiser JN. The immune response to pneumococcal proteins during experimental human carriage. J Exp Med. 2002;195(3):359–65.
82. McCool TL, Cate TR, Tuomanen EI, Adrian P, Mitchell TJ, Weiser JN. Serum immunoglobulin G response to candidate vaccine antigens during experimental human pneumococcal colonization. Infect Immun. 2003;71(10):5724–32.
83. Fox EN, Waldman RH, Wittner MK, Mauceri AA, Dorfman A. Protective study with a group A streptococcal M protein vaccine. Infectivity challenge of human volunteers. J Clin Invest. 1973;52(8):1885–92.
84. D'Alessandri R, Plotkin G, Kluge RM, Wittner MK, Fox EN, Dorfman A, u. a. Protective studies with group A streptococcal M protein vaccine. III. Challenge of volunteers after systemic or intranasal immunization with Type 3 or Type 12 group A *Streptococcus*. J Infect Dis. 1978;138(6):712–8.

85. Prendergast MM, Tribble DR, Baqar S, Scott DA, Ferris JA, Walker RI, u. a. In vivo phase variation and serologic response to lipooligosaccharide of *Campylobacter jejuni* in experimental human infection. *Infect Immun*. 2004;72(2):916–22.
86. Black RE, Levine MM, Clements ML, Hughes TP, Blaser MJ. Experimental *Campylobacter jejuni* infection in humans. *J Infect Dis*. 1988;157(3):472–9.
87. Aebischer T, Bumann D, Epple HJ, Metzger W, Schneider T, Cherepnev G, u. a. Correlation of T cell response and bacterial clearance in human volunteers challenged with *Helicobacter pylori* revealed by randomised controlled vaccination with Ty21a-based *Salmonella* vaccines. *Gut* 2008;57(8):1065–72.
88. Fulcher RA, Cole LE, Janowicz DM, Toffer KL, Fortney KR, Katz BP, u. a. Expression of *Haemophilus ducreyi* collagen binding outer membrane protein NcaA is required for virulence in swine and human challenge models of chancroid. *Infect Immun*. 2006;74(5):2651–8.
89. Spinola SM, Bong CTH, Faber AL, Fortney KR, Bennett SL, Townsend CA, u. a. Differences in host susceptibility to disease progression in the human challenge model of *Haemophilus ducreyi* infection. *Infect Immun*. 2003;71(11):6658–63.
90. Levine MM, Bergquist EJ, Nalin DR, Waterman DH, Hornick RB, Young CR, u. a. *Escherichia coli* strains that cause diarrhoea but do not produce heat-labile or heat-stable enterotoxins and are non-invasive. *Lancet*. 1978;1(8074):1119–22.
91. Hoffman SL. Experimental challenge of volunteers with malaria. *Ann Intern Med*. 1997;127(3):233–5.
92. Alfano-Sobsey EM, Eberhard ML, Seed JR, Weber DJ, Won KY, Nace EK, u. a. Human challenge pilot study with *Cyclospora cayetanensis*. *Emerging Infect Dis*. 2004;10(4):726–8.
93. Killingley B, Enstone J, Booy R, Hayward A, Oxford J, Ferguson N, u. a. Potential role of human challenge studies for investigation of influenza transmission. *Lancet Infect Dis*. 2011;11(11):879–86.
94. Hyams KC. New perspectives on hepatitis E. *Curr Gastroenterol Rep*. 2002;4(4):302–7.
95. Lindesmith L, Moe C, Marionneau S, Ruvoen N, Jiang X, Lindblad L, u. a. Human susceptibility and resistance to Norwalk virus infection. *Nat Med*. 2003;9(5):548–53.
96. Cordey S, Junier T, Gerlach D, Gobbi F, Farinelli L, Zdobnov EM, u. a. Rhinovirus genome evolution during experimental human infection. *PLoS ONE* 2010;5(5):e10588.
97. Nutman TB. Experimental infection of humans with filariae. *Rev Infect Dis*. 1991;13(5):1018–22.
98. Wright V, Bickle Q. Immune responses following experimental human hookworm infection. *Clin Exp Immunol*. 2005;142(2):398–403.
99. Feary JR, Venn AJ, Mortimer K, Brown AP, Hooi D, Falcone FH, u. a. Experimental hookworm infection: a randomized placebo-controlled trial in asthma. *Clin Exp Allergy* 2010;40(2):299–306.
100. Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Thompson R, Weinstock JV. *Trichuris suis* therapy in Crohn's disease. *Gut* 2005;54(1):87–90.

101. Summers RW, Elliott DE, Urban JF, Thompson RA, Weinstock JV. Trichuris suis therapy for active ulcerative colitis: a randomized controlled trial. *Gastroenterology* 2005;128(4):825–32.
102. Fleming JO, Isaak A, Lee JE, Luzzio CC, Carrithers MD, Cook TD, u. a. Probiotic helminth administration in relapsing-remitting multiple sclerosis: a phase 1 study. *Mult Scler.* 2011;17(6):743–54.
103. Sun W, Eckels KH, Putnak JR, Lyons AG, Thomas SJ, Vaughn DW, u. a. Experimental dengue virus challenge of human subjects previously vaccinated with live attenuated tetravalent dengue vaccines. *J Infect Dis.* 2013;207(5):700–8.
104. DeVincenzo JP, Wilkinson T, Vaishnaw A, Cehelsky J, Meyers R, Nochur S, u. a. Viral load drives disease in humans experimentally infected with respiratory syncytial virus. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(10):1305–14.
105. Miller FG, Grady C. The ethical challenge of infection-inducing challenge experiments. *Clin Infect Dis.* 2001;33(7):1028–33.
106. Kalil JA, Halperin SA, Langley JM. Human challenge studies: a review of adequacy of reporting methods and results. *Future Microbiol.* 2012;7(4):481–95.
107. Roestenberg M, Hoogerwerf M-A, Ferreira DM, Mordmüller B, Yazdanbakhsh M. Experimental infection of human volunteers. *Lancet Infect Dis.* 2018;18(10):e312–22.
108. Evers DL, Fowler CB, Mason JT, Mimmall RK. Deliberate Microbial Infection Research Reveals Limitations to Current Safety Protections of Healthy Human Subjects. *Sci Eng Ethics* 2015;21(4):1049–64.
109. Anwar E, Goldberg E, Fraser A, Acosta CJ, Paul M, Leibovici L. Vaccines for preventing typhoid fever. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;(1):CD001261.
110. Sinclair D, Abba K, Zaman K, Qadri F, Graves PM. Oral vaccines for preventing cholera. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(3):CD008603
111. Bi Q, Ferreras E, Pezzoli L, Legros D, Ivers LC, Date K, u. a. Protection against cholera from killed whole-cell oral cholera vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis.* 2017;17(10):1080–8.
112. Rabin RC. Reassessing Flu Shots as the Season Draws Near. *New York Times* 5. November 2012. Verfügbar unter: <https://well.blogs.nytimes.com/2012/11/05/reassessing-flu-shots-as-the-season-draws-near/> (Abgerufen Juli 2020).
113. CDC. Past Seasons Vaccine Effectiveness Estimates. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/flu/vaccines-work/past-seasons-estimates.html> (Abgerufen Juli 2020).
114. Doyle JD, Chung JR, Kim SS, Gaglani M, Raiyani C, Zimmerman RK, et al. Interim Estimates of 2018-19 Seasonal Influenza Vaccine Effectiveness - United States, February 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 15. Februar 2019;68(6):135–9.
115. Demicheli V, Jefferson T, Di Pietrantonj C, Ferroni E, Thorning S, Thomas RE, u. a. Vaccines for preventing influenza in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev.* 01 2018;2:CD004876.
116. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 01 2018;2:CD001269.

117. Hornick RB, Woodward TE. Appraisal of typhoid vaccine in experimentally infected human subjects. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 1967;78:70–8.
118. Dupont HL, Hornick RB, Snyder MJ, Dawkins AT, Heiner GG, Woodward TE. Studies of immunity in typhoid fever. Protection induced by killed oral antigens or by primary infection. *Bull World Health Organ.* 1971;44(5):667–72.
119. Levine MM, DuPont HL, Hornick RB, Snyder MJ, Woodward W, Gilman RH, u. a. Attenuated, streptomycin-dependent *Salmonella typhi* oral vaccine: potential deleterious effects of lyophilization. *J Infect Dis.* 1976;133(4):424–9.
120. Gilman RH, Hornick RB, Woodard WE, DuPont HL, Snyder MJ, Levine MM, u. a. Evaluation of a UDP-glucose-4-epimeraseless mutant of *Salmonella typhi* as a liver oral vaccine. *J Infect Dis.* 1977;136(6):717–23.
121. Woodward WE. Volunteer studies of typhoid fever and vaccines. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 1980;74(5):553–6.
122. Brinton. The development of a *Neisseria pilus* vaccine for gonorrhea and meningococcal meningitis. in Robbins JB, Hill CM, Sadoff JC, (editor) *Bacterial Vaccines* New York, Thieme Stratton-Inc. 1982;140–59.
123. Black RE, Levine MM, Clements ML, Losonsky G, Herrington D, Berman S, u. a. Prevention of shigellosis by a *Salmonella typhi*-*Shigella sonnei* bivalent vaccine. *J Infect Dis.* 1987;155(6):1260–5.
124. Coster TS, Hoge CW, VanDeVerg LL, Hartman AB, Oaks EV, Venkatesan MM, et al. Vaccination against shigellosis with attenuated *Shigella flexneri* 2a strain SC602. *Infect Immun.* 1999;67(7):3437–43.
125. Tacket CO, Forrest B, Morona R, Attridge SR, LaBrooy J, Tall BD, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy against cholera challenge in humans of a typhoid-cholera hybrid vaccine derived from *Salmonella typhi* Ty21a. *Infect Immun.* 1990;58(6):1620–7.
126. Tacket CO, Losonsky G, Nataro JP, Cryz SJ, Edelman R, Kaper JB, et al. Onset and duration of protective immunity in challenged volunteers after vaccination with live oral cholera vaccine CVD 103-HgR. *J Infect Dis.* 1992;166(4):837–41.
127. Tacket CO, Losonsky G, Nataro JP, Comstock L, Michalski J, Edelman R, et al. Initial clinical studies of CVD 112 *Vibrio cholerae* O139 live oral vaccine: safety and efficacy against experimental challenge. *J Infect Dis.* September 1995;172(3):883–6.
128. Cohen MB, Giannella RA, Bean J, Taylor DN, Parker S, Hoeper A, u. a. Randomized, controlled human challenge study of the safety, immunogenicity, and protective efficacy of a single dose of Peru-15, a live attenuated oral cholera vaccine. *Infect Immun.* 2002;70(4):1965–70.
129. Levine MM, Kaper JB, Herrington D, Ketley J, Losonsky G, Tacket CO, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of recombinant live oral cholera vaccines, CVD 103 and CVD 103-HgR. *Lancet* 1988;2(8609):467–70.
130. Atmar RL, Bernstein DI, Harro CD, Al-Ibrahim MS, Chen WH, Ferreira J, et al. Norovirus vaccine against experimental human Norwalk Virus illness. *N Engl J Med.* 2011;365(23):2178–87.

131. Levine MM, Black RE, Brinton CC, Clements ML, Fusco P, Hughes TP, et al. Reactogenicity, immunogenicity and efficacy studies of *Escherichia coli* type 1 somatic pili parenteral vaccine in man. *Scand J Infect Dis Suppl.* 1982;33:83–95.
132. McKenzie R, Darsley M, Thomas N, Randall R, Carpenter C, Forbes E, et al. A double-blind, placebo-controlled trial to evaluate the efficacy of PTL-003, an attenuated enterotoxigenic *E. coli* (ETEC) vaccine strain, in protecting against challenge with virulent ETEC. *Vaccine* 2008;26(36):4731–9.
133. Darsley MJ, Chakraborty S, DeNearing B, Sack DA, Feller A, Buchwaldt C, et al. The oral, live attenuated enterotoxigenic *Escherichia coli* vaccine ACE527 reduces the incidence and severity of diarrhea in a human challenge model of diarrheal disease. *Clin Vaccine Immunol.* 2012;19(12):1921–31.
134. Thomas SJ, Yoon I-K. A review of Dengvaxia®: development to deployment. *Hum Vaccin Immunother.* 2019;15(10):2295–314.
135. Rytel MW, Jackson LJ, Ferstenfeld JE, Rosenkranz MA. New live attenuated influenza A/England/42/72 (H3N2) vaccine (Alice): reactogenicity,, immunogenicity, and protection efficacy. *J Infect Dis.* 1975;132(6):652–9.
136. Betts RF, Douglas RG, Roth FK, little JW. Efficacy of live attenuated influenza A/Scotland/74 (H3N2) virus vaccine against challenge with influenza A/Victoria/3/75 (H3N2) virus. *J Infect Dis.* 1977;136(6):746–53.
137. Clements ML, Betts RF, Murphy BR. Advantage of live attenuated cold-adapted influenza A virus over inactivated vaccine for A/Washington/80 (H3N2) wild-type virus infection. *Lancet* 1984;1(8379):705–8.
138. Clements ML, Betts RF, Tierney EL, Murphy BR. Resistance of adults to challenge with influenza A wild-type virus after receiving live or inactivated virus vaccine. *J Clin Microbiol.* 1986;23(1):73–6.
139. Clements ML, Snyder MH, Sears SD, Maassab HF, Murphy BR. Evaluation of the infectivity, immunogenicity, and efficacy of live cold-adapted influenza B/Ann Arbor/1/86 reassortant virus vaccine in adult volunteers. *J Infect Dis.* 1990;161(5):869–77.
140. Sears SD, Clements ML, Betts RF, Maassab HF, Murphy BR, Snyder MH. Comparison of live, attenuated H1N1 and H3N2 cold-adapted and avian-human influenza A reassortant viruses and inactivated virus vaccine in adults. *J Infect Dis.* 1988;158(6):1209–19.
141. Treanor JJ, Kotloff K, Betts RF, Belshe R, Newman F, Iacuzio D, et al. Evaluation of trivalent, live, cold-adapted (CAIV-T) and inactivated (TIV) influenza vaccines in prevention of virus infection and illness following challenge of adults with wild-type influenza A (H1N1), A (H3N2), and B viruses. *Vaccine* 1999;18(9–10):899–906.
142. André FE, Uytterschaut P, Niculescu IT, Virlan G, Zilisteanu E, Smerdel S, et al. Placebo-controlled double-blind clinical studies on the efficacy of different influenza vaccines assessed by experimental and natural infection. *Postgrad Med J.* 1976;52(608):352–9.
143. Lillie PJ, Berthoud TK, Powell TJ, Lambe T, Mullarkey C, Spencer AJ, et al. Preliminary Assessment of the Efficacy of a T-Cell–Based Influenza Vaccine, MVA-NP+M1, in Humans. *Clin Infect Dis.* 2012;55(1):19–25.

144. Herrington DA, Clyde DF, Losonsky G, Cortesia M, Murphy JR, Davis J, et al. Safety and immunogenicity in man of a synthetic peptide malaria vaccine against *Plasmodium falciparum* sporozoites. *Nature* 1987;328(6127):257–9.
145. Ballou WR, Hoffman SL, Sherwood JA, Hollingdale MR, Neva FA, Hockmeyer WT, et al. Safety and efficacy of a recombinant DNA *Plasmodium falciparum* sporozoite vaccine. *Lancet* 1987;1(8545):1277–81.
146. Kester KE, McKinney DA, Tornieporth N, Ockenhouse CF, Heppner DG, Hall T, et al. Efficacy of recombinant circumsporozoite protein vaccine regimens against experimental *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis.* 15. Februar 2001;183(4):640–7.
147. Kester KE, Cummings JF, Ockenhouse CF, Nielsen R, Hall BT, Gordon DM, et al. Phase 2a trial of 0, 1, and 3 month and 0, 7, and 28 day immunization schedules of malaria vaccine RTS,S/AS02 in malaria-naïve adults at the Walter Reed Army Institute of Research. *Vaccine* April 2008;26(18):2191–202.
148. Kester KE, Cummings JF, Ofori-Anyinam O, Ockenhouse CF, Krzych U, Moris P, et al. Randomized, double-blind, phase 2a trial of falciparum malaria vaccines RTS,S/AS01B and RTS,S/AS02A in malaria-naïve adults: safety, efficacy, and immunologic associates of protection. *J Infect Dis.* 2009;200(3):337–46.
149. Dunachie SJ, Walther M, Epstein JE, Keating S, Berthoud T, Andrews L, et al. A DNA prime-modified vaccinia virus ankara boost vaccine encoding thrombospondin-related adhesion protein but not circumsporozoite protein partially protects healthy malaria-naïve adults against *Plasmodium falciparum* sporozoite challenge. *Infect Immun.* 2006;74(10):5933–42.
150. Spring MD, Cummings JF, Ockenhouse CF, Dutta S, Reidler R, Angov E, et al. Phase 1/2a study of the malaria vaccine candidate apical membrane antigen-1 (AMA-1) administered in adjuvant system AS01B or AS02A. *PLoS ONE.* 2009;4(4):e5254.
151. Heppner DG, Gordon DM, Gross M, Wellde B, Leitner W, Krzych U, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of *Plasmodium falciparum* repeatless circumsporozoite protein vaccine encapsulated in liposomes. *J Infect Dis.* 1996;174(2):361–6.
152. Genton B, D'Acremont V, Lurati-Ruiz F, Verhage D, Audran R, Hermesen C, et al. Randomized double-blind controlled Phase I/IIa trial to assess the efficacy of malaria vaccine PfCS102 to protect against challenge with *P. falciparum*. *Vaccine* 2010;28(40):6573–80.
153. Hoffman SL, Goh LML, Luke TC, Schneider I, Le TP, Doolan DL, et al. Protection of humans against malaria by immunization with radiation-attenuated *Plasmodium falciparum* sporozoites. *J Infect Dis.* 2002;185(8):1155–64.
154. Herrington D, Davis J, Nardin E, Beier M, Cortese J, Eddy H, et al. Successful immunization of humans with irradiated malaria sporozoites: humoral and cellular responses of the protected individuals. *Am J Trop Med Hyg.* 1991;45(5):539–47.
155. Herrington DA, Clyde DF, Davis JR, Baqar S, Murphy JR, Cortese JF, et al. Human studies with synthetic peptide sporozoite vaccine (NANP)₃-TT and immunization with irradiated sporozoites. *Bull World Health Organ.* 1990;68 Suppl:33–7.
156. Rieckmann KH. Human immunization with attenuated sporozoites. *Bull World Health Organ.* 1990;68 Suppl:13–6.

157. Clyde DF. Immunity to falciparum and vivax malaria induced by irradiated sporozoites: a review of the University of Maryland studies, 1971-75. *Bull World Health Organ.* 1990;68 Suppl:9-12.
158. Egan JE, Hoffman SL, Haynes JD, Sadoff JC, Schneider I, Grau GE, et al. Humoral immune responses in volunteers immunized with irradiated *Plasmodium falciparum* sporozoites. *Am J Trop Med Hyg.* 1993;49(2):166-73.
159. Fries LF, Gordon DM, Schneider I, Beier JC, Long GW, Gross M, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of a *Plasmodium falciparum* vaccine comprising a circumsporozoite protein repeat region peptide conjugated to *Pseudomonas aeruginosa* toxin A. *Infect Immun.* 1992;60(5):1834-9.
160. Hoffman SL, Edelman R, Bryan JP, Schneider I, Davis J, Sedegah M, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of a malaria sporozoite vaccine administered with monophosphoryl lipid A, cell wall skeleton of mycobacteria, and squalane as adjuvant. *Am J Trop Med Hyg.* 1994;51(5):603-12.
161. Gordon DM, McGovern TW, Krzych U, Cohen JC, Schneider I, LaChance R, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of a recombinantly produced *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein-hepatitis B surface antigen subunit vaccine. *J Infect Dis.* 1995;171(6):1576-85.
162. Stoute JA, Slaoui M, Heppner DG, Momin P, Kester KE, Desmons P, et al. A preliminary evaluation of a recombinant circumsporozoite protein vaccine against *Plasmodium falciparum* malaria. RTS,S Malaria Vaccine Evaluation Group. *N Engl J Med.* 1997;336(2):86-91.
163. Kester KE, McKinney DA, Tornieporth N, Ockenhouse CF, Heppner DG, Hall T, et al. A phase I/IIa safety, immunogenicity, and efficacy bridging randomized study of a two-dose regimen of liquid and lyophilized formulations of the candidate malaria vaccine RTS,S/AS02A in malaria-naïve adults. *Vaccine* 2007;25(29):5359-66.
164. Walther M, Thompson FM, Dunachie S, Keating S, Todryk S, Berthoud T, et al. Safety, immunogenicity, and efficacy of prime-boost immunization with recombinant poxvirus FP9 and modified vaccinia virus Ankara encoding the full-length *Plasmodium falciparum* circumsporozoite protein. *Infect Immun.* 2006;74(5):2706-16.
165. Walther M, Dunachie S, Keating S, Vuola JM, Berthoud T, Schmidt A, et al. Safety, immunogenicity and efficacy of a pre-erythrocytic malaria candidate vaccine, ICC-1132 formulated in Seppic ISA 720. *Vaccine* 2005;23(7):857-64.
166. Dunachie SJ, Walther M, Vuola JM, Webster DP, Keating SM, Berthoud T, et al. A clinical trial of prime-boost immunisation with the candidate malaria vaccines RTS,S/AS02A and MVA-CS. *Vaccine* 2006;24(15):2850-9.
167. Webster DP, Dunachie S, Vuola JM, Berthoud T, Keating S, Laidlaw SM, et al. Enhanced T cell-mediated protection against malaria in human challenges by using the recombinant poxviruses FP9 and modified vaccinia virus Ankara. *Proc Natl Acad Sci USA.* 29. März 2005;102(13):4836-41.
168. McConkey SJ, Reece WHH, Moorthy VS, Webster D, Dunachie S, Butcher G, et al. Enhanced T-cell immunogenicity of plasmid DNA vaccines boosted by recombinant modified

- vaccinia virus Ankara in humans. *Nat Med*. 2003;9(6):729–35.
169. Cummings JF, Spring MD, Schwenk RJ, Ockenhouse CF, Kester KE, Polhemus ME, et al. Recombinant Liver Stage Antigen-1 (LSA-1) formulated with AS01 or AS02 is safe, elicits high titer antibody and induces IFN-gamma/IL-2 CD4+ T cells but does not protect against experimental *Plasmodium falciparum* infection. *Vaccine* 2010;28(31):5135–44.
 170. Ockenhouse CF, Sun PF, Lanar DE, Welde BT, Hall BT, Kester K, et al. Phase I/IIa safety, immunogenicity, and efficacy trial of NYVAC-Pf7, a pox-vectored, multiantigen, multistage vaccine candidate for *Plasmodium falciparum* malaria. *J Infect Dis*. 1998;177(6):1664–73.
 171. Thompson FM, Porter DW, Okitsu SL, Westerfeld N, Vogel D, Todryk S, et al. Evidence of blood stage efficacy with a virosomal malaria vaccine in a phase IIa clinical trial. *PLoS ONE* Januar 2008;3(1):e1493.
 172. Patarroyo ME, Amador R, Clavijo P, Moreno A, Guzman F, Romero P, et al. A synthetic vaccine protects humans against challenge with asexual blood stages of *Plasmodium falciparum* malaria. *Nature* 1988;332(6160):158–61.
 173. Wang R, Richie TL, Baraceros MF, Rahardjo N, Gay T, Banania J-G, et al. Boosting of DNA vaccine-elicited gamma interferon responses in humans by exposure to malaria parasites. *Infect Immun*. 2005;73(5):2863–72.
 174. Heppner DG, Kester KE, Ockenhouse CF, Tornieporth N, Ofori O, Lyon JA, et al. Towards an RTS,S-based, multi-stage, multi-antigen vaccine against *falciparum* malaria: progress at the Walter Reed Army Institute of Research. *Vaccine* März 2005;23(17–18):2243–50.
 175. Porter DW, Thompson FM, Berthoud TK, Hutchings CL, Andrews L, Biswas S, et al. A human Phase I/IIa malaria challenge trial of a polyprotein malaria vaccine. *Vaccine* 2011;29(43):7514–22.
 176. Duncan CJA, Sheehy SH, Ewer KJ, Douglas AD, Collins KA, Halstead FD, et al. Impact on malaria parasite multiplication rates in infected volunteers of the protein-in-adjuvant vaccine AMA1-C1/Alhydrogel+CPG 7909. *PLoS ONE*. 2011;6(7):e22271.
 177. Hill AB. The environment and disease: association or causation? *Proc R Soc Med*. 1965;58:295–300.
 178. Medical Research Council. Treatment of pulmonary tuberculosis with streptomycin and para-aminosalicylic acid; a Medical Research Council investigation. *Br Med J*. 1950;2(4688):1073–85.
 179. Sackett DL, Rosenberg WM, Gray JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* 1996;312(7023):71–2.
 180. Schünemann HJ. [GRADE: from grading the evidence to developing recommendations. A description of the system and a proposal regarding the transferability of the results of clinical research to clinical practice]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2009;103(6):391–400.
 181. Schünemann H. [Integrative assessment of evidence in healthcare: the GRADE system]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes*. 2009;103(5):261–8.
 182. Meerpohl JJ, Langer G, Perleth M, Gartlehner G, Kaminski-Hartenthaler A, Schünemann H. [GRADE guidelines: 4. Rating the quality of evidence - limitations of clinical trials (risk

- of bias]]. *Z Evid Fortbild Qual Gesundheitswes.* 2012;106(6):457–69.
183. Robert Koch-Institut. *Epidemiologisches Bulletin* 34/2020 (20. August 2020).
 184. Bar-On ES, Goldberg E, Hellmann S, Leibovici L. Combined DTP-HBV-HIB vaccine versus separately administered DTP-HBV and HIB vaccines for primary prevention of diphtheria, tetanus, pertussis, hepatitis B and *Haemophilus influenzae* B (HIB). *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(4):CD005530.
 185. Lee C, Gong Y, Brok J, Boxall EH, Gluud C. Hepatitis B immunisation for newborn infants of hepatitis B surface antigen-positive mothers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(2):CD004790.
 186. Chen W, Gluud C. Vaccines for preventing hepatitis B in health-care workers. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(4):CD000100.
 187. Swinger GH, Michaels D, Hussey GG. Conjugate vaccines for preventing *Haemophilus influenzae* type B infections. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(4):CD001729. WITHDRAWN
 188. Demicheli V, Rivetti A, Debalini MG, Di Pietrantonj C. Vaccines for measles, mumps and rubella in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;(2):CD004407.
 189. Jefferson T, Rudin M, DiPietrantonj C. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2003;21(17–18):2003–14.
 190. Obonyo CO, Lau J. Efficacy of *Haemophilus influenzae* type b vaccination of children: a meta-analysis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* Februar 2006;25(2):90–7.
 191. Griffiths UK, Clark A, Gessner B, Miners A, Sanderson C, Sedyaningsih ER, u. a. Dose-specific efficacy of *Haemophilus influenzae* type b conjugate vaccines: a systematic review and meta-analysis of controlled clinical trials. *Epidemiol Infect.* August 2012;140(8):1343–55.
 192. McKeown Th. *The Role of Medicine, Dream, Mirage, or Nemesis.* Nuffield Provincial Hospital Trust. London (1979).
 193. Colgrove J. “The McKeown Thesis: A Historical Controversy and Its Enduring Influence”, *American Journal of Public Health* 92, no. 5 (May 1, 2002): pp. 725-729.
 194. Zhang L, Prietsch SOM, Axelsson I, Halperin SA. Acellular vaccines for preventing whooping cough in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 17. September 2014;(9):CD001478.
 195. Desmyter J, Groote GD, Colaert J, Reynders M, Reerink-Brongers EE, Dees PJ, et al. Efficacy of heat-inactivated hepatitis B vaccine in haemodialysis patients and staff: Double-blind Placebo-controlled Trial. *The Lancet* 1983;322(8363):1323–8.
 196. Lucero MG, Dulalia VE, Nillos LT, Williams G, Parreño RAN, Nohynek H, u. a. Pneumococcal conjugate vaccines for preventing vaccine-type invasive pneumococcal disease and X-ray defined pneumonia in children less than two years of age. *Cochrane Database Syst Rev.* 7. Oktober 2009;(4):CD004977.
 197. Ewald, Hannah; Briel, Matthias; Vuichard, Danielle; Kreutle, Veronika; Zhydkov, Andriy; Gloy, Viktoria. The clinical effectiveness of pneumococcal conjugate vaccines—a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113: 139-46; DOI: 10.3238/arztebl.2016.0139

198. Francis T, Kornis RF, Voight RB, Boisen M, Hemphill FM, Napier JA, u. a. An evaluation of the 1954 poliomyelitis vaccine trials. *Am J Public Health Nations Health*. Mai 1955;45(5 Pt 2):1–63.
199. Ciapponi A, Bardach A, Rey Ares L, Glujovsky D, Cafferata ML, Cesaroni S, u. a. Sequential inactivated (IPV) and live oral (OPV) poliovirus vaccines for preventing poliomyelitis. *Cochrane Database Syst Rev*. 5. Dezember 2019;12:CD011260.
200. WHO. The immunological basis for immunization series : Module 11: Rubella (2008).
201. Soares-Weiser K, Bergman H, Henschke N, Pitan F, Cunliffe N. Vaccines for preventing rotavirus diarrhoea: vaccines in use. *Cochrane Database Syst Rev*. 28. Oktober 2019;2019(10).
202. Demicheli V, Barale A, Rivetti A. Vaccines for women for preventing neonatal tetanus. *Cochrane Database Syst Rev*. 6. Juli 2015;(7):CD002959.
203. Newell KW, Lehmann AD, Leblanc DR, Garcesosorio N. The use of toxoid for the prevention of tetanus neonatorum: preliminary report of a double-blind controlled field-trial. *Bull World Health Organ*. 1964;30:439–44.
204. Black RE, Huber DH, Curlin GT. Reduction of neonatal tetanus by mass immunization of non-pregnant women: duration of protection provided by one or two doses of aluminium-adsorbed tetanus toxoid. *Bull World Health Organ*. 1980;58(6):927–30
205. Gagliardi AMZ, Andriolo BNG, Torloni MR, Soares BGO. Vaccines for preventing herpes zoster in older adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 3. März 2016;3:CD008858.
206. Macartney K, Heywood A, McIntyre P. Vaccines for post-exposure prophylaxis against varicella (chickenpox) in children and adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 23. Juni 2014;(6):CD001833.
207. Weibel RE, Neff BJ, Kuter BJ, Guess HA, Rothenberger CA, Fitzgerald AJ, u. a. Live attenuated varicella virus vaccine. Efficacy trial in healthy children. *N Engl J Med*. 31. Mai 1984;310(22):1409–15.
208. Kuter BJ, Weibel RE, Guess HA, Matthews H, Morton DH, Neff BJ, u. a. Oka/Merck varicella vaccine in healthy children: final report of a 2-year efficacy study and 7-year follow-up studies. *Vaccine*. September 1991;9(9):643–7.
209. Varis T, Vesikari T. Efficacy of high-titer live attenuated varicella vaccine in healthy young children. *J Infect Dis*. November 1996;174 Suppl 3:S330-334.
210. WHO. The immunological basis for immunization series : Module 10: Varicella-zoster virus (2009).
211. Mangiapane S, Garrido MV. Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 91, Köln (2009). Verfügbar unter: https://portal.dimdi.de/de/hta/hta_berichte/hta250_bericht_de.pdf. (Abgerufen Juli 2020).
212. Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. *Stat Med*. 2006;25(2):183–203.

213. Boissel JP, Collet JP, Moleur P, Haugh M. Surrogate endpoints: a basis for a rational approach. *Eur J Clin Pharmacol.* 1992;43(3):235–44.
214. Chuang-Stein C, DeMasi R. Surrogate Endpoints in AIDS Drug Development: Current Status. *Drug Information Journal* 1998;32(2):439–48.
215. Albert JM, Ioannidis JP, Reichelderfer P, Conway B, Coombs RW, Crane L, et al. Statistical issues for HIV surrogate endpoints: point/counterpoint. An NIAID workshop. *Stat Med.* 1998;17(21):2435–62.
216. De Gruttola VG, Clax P, DeMets DL, Downing GJ, Ellenberg SS, Friedman L, et al. Considerations in the evaluation of surrogate endpoints in clinical trials. summary of a National Institutes of Health workshop. *Control Clin Trials* 2001;22(5):485–502.
217. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;69(3):89–95.
218. Echt DS, Liebson PR, Mitchell LB, Peters RW, Obias-Manno D, Barker AH, et al. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. The Cardiac Arrhythmia Suppression Trial. *N Engl J Med.* 1991;324(12):781–8.
219. Lonn E. The use of surrogate endpoints in clinical trials: focus on clinical trials in cardiovascular diseases. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2001;10(6):497–508.
220. Zinkernagel RM. On natural and artificial vaccinations. *Annu Rev Immunol.* 2003;21:515–46.
221. Plotkin SA. Correlates of protection induced by vaccination. *Clin Vaccine Immunol.* 2010;17(7):1055–65.
222. Qin L, Gilbert PB, Corey L, McElrath MJ, Self SG. A framework for assessing immunological correlates of protection in vaccine trials. *J Infect Dis.* 2007;196(9):1304–12.
223. Baker, S.G., Kramer, B.S. A perfect correlate does not a surrogate make. *BMC Med Res Methodol* 3, 16 (2003). <https://doi.org/10.1186/1471-2288-3-16>
224. Björkholm B, Böttiger M, Christenson B, Hagberg L. Antitoxin antibody levels and the outcome of illness during an outbreak of diphtheria among alcoholics. *Scand J Infect Dis.* 1986;18(3):235–9.
225. Ipsen J. Circulating antitoxin at the onset of diphtheria in 425 patients. *J Immunol.* Dezember 1946;54(4):325–47.
226. WHO. The immunological basis for immunization series : Module 2: Diphtheria (2009).
227. Szmunes W, Stevens CE, Harley EJ, Zang EA, Oleszko WR, William DC, u. a. Hepatitis B vaccine: demonstration of efficacy in a controlled clinical trial in a high-risk population in the United States. *N Engl J Med.* 9. Oktober 1980;303(15):833–41.
228. Szmunes W, Stevens CE, Zang EA, Harley EJ, Kellner A. A controlled clinical trial of the efficacy of the hepatitis B vaccine (Heptavax B): a final report. *Hepatology.* Oktober 1981;1(5):377–85.
229. Käyhty H. Difficulties in establishing a serological correlate of protection after immunization with *Haemophilus influenzae* conjugate vaccines. *Biologicals.* Dezember 1994;22(4):397–402.

230. WHO. The immunological basis for immunization series : Module 9: Haemophilus influenzae type b (2007).
231. Good RA, Zak SJ. Disturbances in gamma globulin synthesis as experiments of nature. Pediatrics. Juli 1956;18(1):109–49.
232. WHO. The immunological basis for immunization series : Module 7: Measles (2009).
233. WHO. The immunological basis for immunization series : Module 16: Mumps (2010).
234. Eick AA, Hu Z, Wang Z, Nevin RL. Incidence of mumps and immunity to measles, mumps and rubella among US military recruits, 2000-2004. Vaccine. 24. Januar 2008;26(4):494–501.
235. Ennis FA. Immunity to mumps in an institutional epidemic. Correlation of insusceptibility to mumps with serum plaque neutralizing and hemagglutination-inhibiting antibodies. J Infect Dis. Juni 1969;119(6):654–7.
236. Niehues T, Bogdan C, Hecht J, Mertens T, Wiese-Posselt M, Zepp F. Impfen bei Immundefizienz. Bundesgesundheitsbl. 1. Juni 2017;60(6):674–84.
237. WHO. The immunological basis for immunization series : Module 4: Pertussis (2017).
238. WHO. Pneumococcal conjugate vaccines. Recommendations for the production and control of pneumococcal conjugate vaccines. Technical Report Series No. 927, Annex 2) (<http://www.who.int/biologicals/publications/trs/areas/vaccines/pneumo/en/index.html>). (2005)
239. WHO. The immunological basis for immunization series : Module 12: pneumococcal vaccines (2009).
240. WHO. The immunological basis for immunization series : Module 5: Polio (1993).
241. Matter L, Kogelschatz K, Germann D. Serum levels of rubella virus antibodies indicating immunity: response to vaccination of subjects with low or undetectable antibody concentrations. J Infect Dis. April 1997;175(4):749–55.
242. O’Shea S, Corbett KM, Barrow SM, Banatvala JE, Best JM. Rubella reinfection; role of neutralising antibodies and cell-mediated immunity. Clin Diagn Virol. Oktober 1994;2(6):349–58.
243. WHO. The immunological basis for immunization series : Module 21: Rotavirus (2011).
244. Patel M, Glass RI, Jiang B, Santosham M, Lopman B, Parashar U. A systematic review of anti-rotavirus serum IgA antibody titer as a potential correlate of rotavirus vaccine efficacy. J Infect Dis. 15. Juli 2013;208(2):284–94.
245. Sneath PAT, Kerslake EG, Sruby F. Tetanus immunity: resistance of guinea pigs to lethal spore doses induced by active and passive immunization. American Journal of Tropical Medicine and Hygiene. 1937;(25:464–76).
246. WHO. The immunological basis for immunization series : Module 3: Tetanus (2018).
247. D Y Graham 1 , A R Opekun, M S Osato, H M T El-Zimaity, C K Lee, Y Yamaoka, W A Qureshi, M Cadoz, T P Monath Challenge model for Helicobacter pylori infection in human volunteers Gut 2004 Sep;53(9):1235-43. doi: 10.1136/gut.2003.037499.
248. Zepp F, Schmitt H-J, Cleerbout J, Verstraeten T, Schuerman L, Jacquet J-M. Review of 8

- years of experience with Infanrix hexa (DTPa-HBV-IPV/Hib hexavalent vaccine). *Expert Rev Vaccines*. Juni 2009;8(6):663–78.
249. Poolman JT, Frasc CE, Käyhty H, Lestrade P, Madhi SA, Henckaerts I. Evaluation of pneumococcal polysaccharide immunoassays using a 22F adsorption step with serum samples from infants vaccinated with conjugate vaccines. *Clin Vaccine Immunol*. Januar 2010;17(1):134–42.
 250. Chin J, Magoffin RL, Shearer LA, Schieble JH, Lennette EH. Field evaluation of a respiratory syncytial virus vaccine and a trivalent parainfluenza virus vaccine in a pediatric population. *Am J Epidemiol*. 1969;89(4):449–63.
 251. Grayston JT, Woolridge RL, Wang S. Trachoma vaccine studies on Taiwan. *Ann N Y Acad Sci*. 1962;98:352–67.
 252. Beck HP, Felger I, Huber W, Steiger S, Smith T, Weiss N, et al. Analysis of multiple *Plasmodium falciparum* infections in Tanzanian children during the phase III trial of the malaria vaccine SPf66. *J Infect Dis*. 1997;175(4):921–6.
 253. Abu-Asab MS, Laassri M, Amri H. Algorithmic assessment of vaccine-induced selective pressure and its implications on future vaccine candidates. *Adv Bioinformatics* 2010;2010:178069.
 254. Chong YL, Padhi A, Hudson PJ, Poss M. The effect of vaccination on the evolution and population dynamics of avian paramyxovirus-1. *PLoS Pathog*. 2010;6(4):e1000872.
 255. Jefferson T. Lob der Krankheit: Klaus Hartmann zur Moral der STIKO. Verfügbar unter: <https://med.blogger.de/stories/1112703/>. (Abgerufen Juli 2020).
 256. Habel K. Immunity response in mumps with complications. *J Lab Clin Med*. 1952;39(5):785–90.
 257. Hilleman MR, Buynak EB, Weibel RE, Stokes J. Live, attenuated mumps-virus vaccine. *N Engl J Med*. 1968;278(5):227–32.
 258. Dayan GH, Quinlisk MP, Parker AA, Barskey AE, Harris ML, Schwartz JMH, u. a. Recent resurgence of mumps in the United States. *N Engl J Med*. 2008;358(15):1580–9.
 259. Hviid A, Rubin S, Mühlemann K. Mumps. *Lancet* 2008;371(9616):932–44.
 260. Anis E, Grotto I, Moerman L, Warshavsky B, Slater PE, Lev B. Mumps outbreak in Israel's highly vaccinated society: are two doses enough? *Epidemiol Infect*. 2012;140(3):439–46.
 261. Kaaijk P, van der Zeijst B, Boog M, Hoitink C. Increased mumps incidence in the Netherlands: review on the possible role of vaccine strain and genotype. *Euro Surveill*. 2008;13(26).
 262. Simondon F. Systematic review of the effects of pertussis vaccines in children. *Vaccine* 2004;22(23–24):2965.
 263. Greco D, Salmaso S, Mastrantonio P, Giuliano M, Tozzi AE, Anemona A, et al. A controlled trial of two acellular vaccines and one whole-cell vaccine against pertussis. Progetto Pertosse Working Group. *N Engl J Med*. 1996;334(6):341–8.
 264. Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, a five-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N*

- Engl J Med. 1996;334(6):349–55.
265. Stehr K, Cherry JD, Heininger U, Schmitt-Grohé S, Überall M, Laussucq S, et al. A comparative efficacy trial in Germany in infants who received either the Lederle/Takeda acellular pertussis component DTP (DTaP) vaccine, the Lederle whole-cell component DTP vaccine, or DT vaccine. *Pediatrics* 1998;101(1 Pt 1):1–11.
 266. RKI (STIKO). *Epidemiologisches Bulletin* 4/2025. 23. Januar, Berlin (2025).
 267. Marcuse EK, Grand MG. Epidemiology of diphtheria in San Antonio, Tex., 1970. *JAMA*. 1973;224(3):305-310
 268. Meldrum M. „A calculated risk“: the Salk polio vaccine field trials of 1954. *BMJ*. 1998;317(7167):1233–6.
 269. Czerkinsky C, Holmgren J. Vaccines against enteric infections for the developing world. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci*. 2015;370(1671).
 270. Prymula R, Bergsaker MR, Esposito S, Gothefors L, Man S, Snegova N, et al. Protection against varicella with two doses of combined measles-mumps-rubella-varicella vaccine versus one dose of monovalent varicella vaccine: a multicentre, observer-blind, randomised, controlled trial. *Lancet* 2014;383(9925):1313–24.
 271. Kavaliotis J, Petridou S, Karabaxoglou D. How reliable is the history of chickenpox? Varicella serology among children up to 14 years of age. *Int J Infect Dis*. 2003;7(4):274–7.
 272. Metzger W, Mordmueller BG. Vaccines for preventing smallpox. *Cochrane Database Syst Rev*. 2007;(3):CD004913.
 273. Metzger WG, Köhler C, Mordmüller B. Lessons from a modern review of the smallpox eradication files. *J R Soc Med*. 2015;108(12):473–7.
 274. Whitehouse ER. Novel Treatment of a Vaccinia Virus Infection from an Occupational Needlestick — San Diego, California, 2019. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2019 / 68(42):943–946.
Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/68/wr/mm6842a2.htm> (Abgerufen Juli 2020).
 275. Shchelkunov SN. Emergence and reemergence of smallpox: the need for development of a new generation smallpox vaccine. *Vaccine* 2011;29 Suppl 4:D49-53.
 276. Edwardes EJ. *A Concise history of small-pox and vaccination in Europe*. Nabu Press (2011).
 277. Carmichael AG, Silverstein AM. Smallpox in Europe before the seventeenth century: virulent killer or benign disease? *J Hist Med Allied Sci*. 1987;42(2):147–68.
 278. Bhatnagar V, Stoto MA, Morton SC, Boer R, Bozzette SA. Transmission patterns of smallpox: systematic review of natural outbreaks in Europe and North America since World War II. *BMC Public Health* 2006;6:126.
 279. Mack TM. Smallpox in Europe, 1950-1971. *J Infect Dis*. 1972;125(2):161–9.
 280. Shooter. Report of the Investigation into the Cause of the 1978 Birmingham Smallpox Occurrence. Her Majesty's Stationery Office. London (1980). Verfügbar unter: https://www.nlm.nih.gov/nichsr/esmallpox/report_1978_london.pdf. (Abgerufen Juli 2020).

281. Pennington H. Smallpox and bioterrorism. *Bull World Health Organ.* 2003;81(10):762–7.
282. Plotkin, *History of Vaccine Development*, Springer 2017
283. Henderson. *The Death of a Disease. The Inside Story of Eradicating a World Wide Killer.* Prometheus Books, New York (2009).
284. Fichman M, Keelan JE. Resister’s logic: the anti-vaccination arguments of Alfred Russel Wallace and their role in the debates over compulsory vaccination in England, 1870-1907. *Stud Hist Philos Biol Biomed Sci.* 2007;38(3):585–607.
285. Anonymous. Mr. Alfred Russel Wallace and the medical profession. *The Lancet* 1898;151(3889):734–5.
286. Bahia Lopes M. [The meaning of vaccine or when predicting is a duty]. *Hist Cienc Saude Manguinhos.* 1996;3(1):65–79.
287. Weber TP. Alfred Russel Wallace and the antivaccination movement in Victorian England. *Emerging Infect Dis.* 2010;16(4):664–8.
288. Royal Commission on Vaccination. *A report on vaccination and its results, based on the evidence taken by the Royal Commission during the years 1889-1897.* New Sydenham Society, London (1898)
Verfügbar unter: <http://archive.org/details/cu31924012179580> (Abgerufen Juli 2020).
289. Rolleston JD. The Smallpox Pandemic of 1870-1874: (Section of Epidemiology and State Medicine). *Proc R Soc Med.* 1933;27(2):177–92.
290. Zampieri F, Zanatta A, Bonati MR. Iconography and Wax Models in Italian Early Smallpox Vaccination. *Medicine Studies* 2011;2(4):213–27.
291. Makuna MD. Small-Pox and Vaccination Statistics: Injuries to Health, and Deaths, Attributed to Vaccination. *Br Med J.* 1884;1(1202):52–3.
292. Gillihan AF. Subject of Following Letter: Fresno Smallpox Epidemic of Year 1925. *Cal West Med.* 1933;38(2):133–4.
293. Shaw GB. Mr. Bernard Shaw on Vaccination. *Br Med J.* 1902;2(2181):1283.
294. Hopkins DR. *The Greatest Killer: Smallpox in History.* University of Chicago Press, Chicago (2002).
295. Von Pirquet C. *Klinische Studien über Vakzination und vakzinale Allergie*, F. Deuticke Verlag, Leipzig (1907).
296. Fulginiti VA, Papier A, Lane JM, Neff JM, Henderson DA. Smallpox vaccination: a review, part I. Background, vaccination technique, normal vaccination and revaccination, and expected normal reactions. *Clin Infect Dis.* 2003;37(2):241–50.
297. Moss B. Smallpox vaccines: targets of protective immunity. *Immunol Rev.* 2011;239(1):8–26.
298. Dixon CW. *Smallpox.* J. & A. Churchill LTD, London (1962). Verfügbar unter: https://www.nlm.nih.gov/nichsr/esmallpox/smallpox_dixon.pdf (Abgerufen Juli 2020).
299. Durbach N. *Bodily Matters: The Anti-Vaccination Movement in England, 1853–1907.* Duke University Press Books. Durham (US)(2004).

300. Haygarth J. Observations on the Population and Diseases of Chester, in the Year 1774. By J. Haygarth, M. D. Philosophical Transactions of The Royal Society of London 1778;68:131–54.
301. Hardy A. Ärzte, Ingenieure und städtische Gesundheit. Medizinische Theorien in der Hygienebewegung des 19. Jahrhunderts. Kultur der Medizin, Band 17, Campus Verlag, Frankfurt/Main, New York (2005).
302. Hardy A. Smallpox in London: Factors in the decline of the disease in the nineteenth century. Medical History 1983;27(2):111–38.
303. U.S. Centers for Disease Control and Prevention. Legal authorities for isolation and quarantine. Verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/quarantine/pdfs/legal-authorities-isolation-quarantine.pdf>. (Abgerufen Juli 2020).
304. Fischer A. Geschichte des deutschen Gesundheitswesens. Band 2: Von den Anfängen der hygienischen Ortsbeschreibungen bis zur Gründung des Reichsgesundheitsamtes (Das 18. und 19. Jahrhundert). Verlag Hildesheim Olms (1965).
305. Bulmerincq. Ueber Findelhäuser als Quelle der Schutzpocken-Impfung und die Reform der Impfgesetze. Offenes Sendschreiben an das k.k. Oesterreichische Staatsministerium. Verlag B. G. Teubner, Leipzig (1865).
306. Fraser SM. Leicester and smallpox: the Leicester method. Med Hist. 1980;24(3):315–32.
307. Biggs JT. Leicester : sanitation versus vaccination : its vital statistics compared with those of other towns, the army, navy, Japan, and England and Wales. Printed for and published by The National Anti-Vaccination League, London (1912). Verfügbar unter: <http://archive.org/details/leicestersanitat00biggrich>. (Abgerufen Juli 2020).
308. Swales JD. The Leicester anti-vaccination movement. Lancet 1992;340(8826):1019–21.
309. Arita I. Smallpox Eradication Saga: An Insider s View. Orient Blackswan, New Delhi (2010).
310. Zikmund V. An active participant in the eradication program of smallpox. Cent Eur J Public Health 2010;18(1):55–6.
311. Foege WH, Millar JD, Lane JM. Selective epidemiologic control in smallpox eradication. Am J Epidemiol. 1971;94(4):311–5.
312. de Quadros CA. Experiences with smallpox eradication in Ethiopia. Vaccine 2011;29 Suppl 4:D30-35.
313. Deria A. The Emergency campaign for smallpox eradication from Somalia (1977-1979)--revisited. Vaccine 2011;29 Suppl 4:D36-40.
314. Neelakantan V. Eradicating smallpox in Indonesia: the archipelagic challenge. Health History 2010;12(1):61–87.
315. Foege W. Lessons and innovations from the West and Central African Smallpox Eradication Program. Vaccine 2011;29 Suppl 4:D10-12.
316. Lane JM. Mass vaccination and surveillance/containment in the eradication of smallpox. Curr Top Microbiol Immunol. 2006;304:17–29.
317. Baxby D. Myths in medicine. Surveillance-containment is key to eradication of smallpox. BMJ 1995;310(6971):62.

318. Foege WH. House on Fire: The Fight to Eradicate Smallpox. University of California Press, Berkeley (2011).
319. Paulos JA. Innumeracy: Mathematical Illiteracy and Its Consequences. Hill & Wang, New York (2001).
320. Anonymus. Kleinkind an Masern gestorben. Süddeutsche Zeitung 23. Februar 2015. Verfügbar unter: <https://www.sueddeutsche.de/gesundheit/berlin-kleinkind-an-masern-gestorben-1.2363709>. (Abgerufen Juli 2020).
321. Wolfe RM, Sharp LK, Lipsky MS. Content and design attributes of antivaccination web sites. JAMA 2002;287(24):3245–8.
322. Barth J, Bengel J. Prävention durch Angst (Stand der Furchtappellforschung). Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Forschung und Praxis der Gesundheitsförderung Band 4, Köln (1998). Verfügbar unter: <file:///C:/Users/WGMETZ~1/AppData/Local/Temp/60604000.pdf>. (Abgerufen Juli 2020).
323. Betsch C, Brewer NT, Brocard P, Davies P, Gaissmaier W, Haase N, et al. Opportunities and challenges of Web 2.0 for vaccination decisions. Vaccine 2012;30(25):3727–33.
324. Leask J, McIntyre P. Public opponents of vaccination: a case study. Vaccine 2003;21(32):4700–3.
325. Coulter H. Vaccination, Social Violence, and Criminality: The Medical Assault on the American Brain. North Atlantic Books, Berkeley (1993).
326. Tesh SN. Hidden Arguments: Political Ideology and Disease Prevention Policy. Rutgers University Press, New Brunswick (1988).
327. Thomas EG. The old poor law and medicine. Med Hist. 1980;24(1):1–19.
328. Leavitt JW. Public resistance or cooperation? A tale of smallpox in two cities. Biosecure Bioterror. 2003;1(3):185–92.
329. Salmon DA, Teret SP, MacIntyre CR, Salisbury D, Burgess MA, Halsey NA. Compulsory vaccination and conscientious or philosophical exemptions: past, present, and future. Lancet 2006;367(9508):436–42.
330. Ackermann D, Chapman S, Leask J. Media coverage of anthrax vaccination refusal by Australian Defence Force personnel. Vaccine 2004;23(3):411–7.
331. Lemke T. Eine Kritik der politischen Vernunft: Foucaults Analyse der modernen Gouvernementalität. Argument Verlag, Berlin (2010).
332. Ołpiński M. Anti-Vaccination Movement and Parental Refusals of Immunization of Children in USA. Pediatria Polska 2012;87(4):381–5.
333. Creighton C. Jenner and vaccination. A strange chapter of medical history. Snow and Farnham, Providence (1892).
334. Tolzin H. Anforderungen an einen evidenz-basierten Wirkungsnachweis für Impfstoffe. Impf-report September/Okttober (2007). Verfügbar unter: <https://www.impf-report.de/upload/pdf/Infoblatt/20070910-wirkungsnachweis.pdf> (Abgerufen Juli 2020).
335. Metzger WG, Vivas-Martínez S. Questionable efficacy of the rVSV-ZEBOV Ebola vaccine. Lancet 2018;391(10125):1021.

336. Longini IM, Røttingen J-A, Kieny MP, Edmunds WJ, Henao-Restrepo AM. Questionable efficacy of the rVSV-ZEBOV Ebola vaccine - Authors' reply. *Lancet* 2018;391(10125):1021–2.
337. WHO. Preliminary results on the efficacy of rVSV-ZEBOV-GP Ebola vaccine using the ring vaccination strategy in the control of an Ebola outbreak in the Democratic Republic of the Congo: an example of integration of research into epidemic response. Geneva (2019). Verfügbar unter: <https://www.who.int/csr/resources/publications/ebola/ebola-ring-vaccination-results-12-april-2019.pdf>. (Abgerufen Juli 2020).
338. Camp E. Metaphor in the Mind: The Cognition of Metaphor. *Philosophy Compass* 2006;1(2):154–70.
339. Kant I. Kritik der reinen Vernunft. Hartknoch, Riga (1787).
340. Hundt M. Modellbildung in der Wirtschaftssprache. Reihe Germanistische Linguistik 150, Verlag Niemeyer, Tübingen (2010). Verfügbar unter: https://www.buecher.de/shop/buecher/modellbildung-in-der-wirtschaftssprache/hundt-markus/products_products/detail/prod_id/27167943/. (Abgerufen Juli 2020).
341. Goschler. Metaphors in Cognitive and Neurosciences. Which impact have metaphors on scientific theories and models? *metaphorik.de* 12/2007. Verfügbar unter: https://www.metaphorik.de/sites/www.metaphorik.de/files/journal-pdf/12_2007_goschler.pdf. (Abgerufen Juli 2020).
342. Blumenberg H. Paradigmen zu einer Metaphorologie. Suhrkamp Verlag, Frankfurt a. Main (7. Auflage, 1997).
343. Schmit-Emans M. Metapher. Ruhr-Uni-Bochum. Komparatistik. Basislexikon. Verfügbar unter: <https://www.yumpu.com/de/document/read/5006009/metapher-autorin-monika-schmitz-emans>. (Abgerufen Juli 2020).
344. Schels. Mittelalter-Lexikon. Kleine Enzyklopädie des deutschen Mittelalters. Verfügbar unter <http://u01151612502.user.hosting-agency.de/malexwiki/index.php/Hauptseite>. (Abgerufen Juli 2020).
345. Thukydides. Geschichte des Peloponnesischen Krieges. Griechisch-deutsch, übersetzt von Georg Peter Landmann, dtv Verlag, München (1993).
346. Artenstein A. Vaccines: A Biography. Springer-Verlag, New York (2010).
347. Karl Marx - Einleitung zur Kritik der Politischen Ökonomie. Marx-Engels-Werke (MEW) Bd. 13. Dietz, Berlin (1971). Verfügbar unter: http://www.mlwerke.de/me/me13/me13_615.htm. (Abgerufen Juli 2020).
348. Taylor C. Ein säkulares Zeitalter. Suhrkamp Verlag, Frankfurt am Main (2009).
349. Philosophenstübchen-Blog. Hegel in Transformation - Von Anerkennung zu Resonanz. Verfügbar unter: <http://philosophenstuebchen.wordpress.com/2012/04/20/anererkennung-resonanz/>. (Abgerufen Juli 2020).
350. Jung, Carl Gustav. Das symbolische Leben. Gesammelte Werke. Walter Verlag, Düsseldorf (1995).
351. Schrott R. Handbuch der Wolkenputzerei. Verteidigung der Poesie. Carl Hanser Verlag,

München (2005).

352. Horton R. Myths in medicine. Jenner did not discover vaccination. *BMJ* 1995;310(6971):62.
353. Türk J. Die Immunität der Literatur. S. Fischer Verlag, Berlin (2011).
354. Lakoff G. The Invariance Hypothesis: Is Abstract Reason Based on Image-Schemas? *Cognitive Linguistics* 1990;1(1):39–74.
355. Bohn H. Bedeutung und Werth der Schutzpockenimpfung. Vortrag im Königsberger kaufmännischen Verein, gehalten im Januar 1867. Lüderitz, Berlin, 1867
356. Kerrod E, Geddes AM, Regan M, Leach S. Surveillance and control measures during smallpox outbreaks. *Emerging Infect Dis.* 2005;11(2):291–7.
357. Millard CK. Edinburgh Outbreak of Smallpox, 1942. *Br Med J.* 1945;1(4391):304–5.
358. Teichmann D, Grobusch MP, Wesselmann H, Temmesfeld-Wollbrück B, Breuer T, Dietel M, u. a. A haemorrhagic fever from the Côte d'Ivoire. *Lancet* 1999;354(9190):1608.
359. Engels F. Anti-Dühring. Herrn Eugen Dühring's Umwälzung der Wissenschaft. Berlin Dietz Verlag, Berlin (1962).
Verfügbar unter: http://www.mlwerke.de/me/me20/me20_001.htm. (Abgerufen Juli 2020).
360. Greenwood B, Salisbury D, Hill AVS. Vaccines and global health. *Philos Trans R Soc Lond, B, Biol Sci.* 2011;366(1579):2733–42.