

11. Februar 2021

Virus, Impfstoffe, Medikamente: 1 Jahr SARS-CoV-2-Pandemie

Seit einem Jahr hält die SARS-CoV-2-Pandemie die Welt in Atem - 1 Jahr, in dem sich unser Verständnis von Nähe und Distanz, Reisen, Arbeiten und privaten Zusammenkünften fundamental verändert hat. Gleichzeitig haben sich neue Möglichkeiten ergeben, z.B. bei Krankschreibungen, Telediagnostik, digitalen Tumorboards. Zeit, ein erstes Fazit zu ziehen: Was wissen wir inzwischen über das Virus, wo stehen wir hinsichtlich Impfstoffen und Medikamenten? Und was bedeutet das Virus für onkologische Patienten und ihre Therapien?

Das Virus

Aus Sicht der Welt trat die Erkrankung COVID-19 im Dezember 2019 in der Stadt Wuhan, China, erstmals in Erscheinung, eine im European Journal of Epidemiology publizierte Studie verortet es bereits im November 2019 in Europa. Als Krankheitserreger wurde das zur Familie der Coronaviren gehörige SARS-CoV-2 identifiziert, das in der Folge eine weltweite Pandemie auslöste. Als Ursprung wird die asiatische Fledermaus angenommen, die über einen Zwischenwirt letztlich das Virus auf den Menschen übertrug. Neuere Studien belegen anhand der Mutationsrate des Virus, dass es sich wahrscheinlich schon ab Mitte September 2019 erfolgreich unter Menschen ausbreiten konnte (1), sodass die Stadt Wuhan möglicherweise gar nicht der Ursprung, sondern nur einer der ersten Hotspots war. Diese These wird u.a. dadurch gestützt, dass der als Patient Null geltende 55-jährige Mann aus der Provinz Hubei, China, keinerlei Verbindung zu Wuhan aufweist. Auch einige frühe Fälle im November und Dezember 2019 in Frankreich konnten nicht mit Wuhan in Verbindung gebracht werden (2, 3). Als Übertragungsweg gelten Tröpfchen- und Aerosolinfektionen, auch wenn eine zusätzliche Verbreitung über Schmierinfektionen nicht ausgeschlossen werden kann. Während das Virus hitzeempfindlich ist, ist es bei einer Außentemperatur um die 4 °C besonders stabil (4).

Mutationen

Mit 1 bis 2 Mutationen pro Monat mutiert das Virus im Vergleich zum Influenza-Virus (2-8x/Monat) vergleichsweise langsam (5). Zu unterscheiden sind dabei stille Mutationen, die sich nicht auf die kodierten Proteine auswirken, und Mutationen, die den Phänotyp des Virus verändern. Letztere deuten darauf hin, dass sich SARS-CoV-2 fortlaufend an den menschlichen Wirtskörper anpasst. Daher ist es für die Antikörper- und Impfstoffentwicklung entscheidend, herauszufinden, welche Teile der kodierten Proteine stabil bleiben (6). Inzwischen zirkulieren diverse Mutationen, so wurde in Großbritannien der Stamm **B1.1.7.** identifiziert, der als die bislang ansteckendste Virusvariante gilt. Seit Mitte Dezember 2020 ist auch die südafrikanische Mutation **501.V2** in Deutschland angekommen, inzwischen wird von einer Verbreitung von 20% der Mutanten im Infektionsgeschehen in Deutschland ausgegangen.

Impfstoffe

Unmittelbar nach Veröffentlichung der RNA-Sequenz des Virus wurde mit der Impfstoffentwicklung begonnen. Für Europa und weitere Teile der westlichen Welt passierte der mRNA-Impfstoff von BioNTech/Pfizer als erster die Ziellinie und erhielt am 21. Dezember 2020 die bedingte Marktzulassung der EMA zur Anwendung bei Personen ab 16 Jahren (7). Die Zulassung erfolgte mit beispielloser Geschwindigkeit, die Anlass zur Sorge gibt: Die Entwicklung eines Impfstoffes ist ein langwieriges Unterfangen, das jahrelange klinische Testung notwendig macht, bis die Wirksamkeit des Präparates eindeutig nachgewiesen und die Gefahr unkontrollierbarer

Nebenwirkungen oder Spätfolgen auf ein Minimum reduziert wurde. Andererseits stellt die Entwicklung des SARS-CoV-2-Impfstoffes einen Sonderfall dar, da zum einen auf das bestehende Wissen zu SARS-CoV-1 zurückgegriffen werden konnte, die BioNTech-Wissenschaftler bereits im Januar 2020 angefangen hatten, ihr mRNA-Wirkprinzip für die Eignung als Impfstoff zu prüfen und der Wegfall bürokratischer Hürden die Entwicklung um Jahre beschleunigen konnte. Zudem wurde noch nie in der Geschichte der Impfstoffe ein derart hoher finanzieller Aufwand betrieben.

Bei einer bedingten Marktzulassung fehlen Erfahrungen mit den Impfstoffen, um die vielen Unbekannten, die mit der schnellen Zulassung einhergehen, zu lösen: Wie lange sind geimpfte Personen vor einer Ansteckung geschützt? Kann die Impfung die Weitergabe des Virus verhindern? Gibt es Unverträglichkeiten mit bestimmten Medikamenten? Welche Rolle spielen Vorerkrankungen? Diese Fragen müssen nun während der Gabe der Impfstoffe beantwortet werden. Mehr Zeit im Vorfeld konnte man sich nicht nehmen – zu groß war der politische und gesellschaftliche Druck angesichts einer weltweiten Pandemie.

BioNTech/Pfizer

Die Kooperation von BioNTech und Pfizer beschreitet mit dem mRNA-basierten Impfstoff BNT162b2 neue Wege. Anders als Vektorimpfstoffe enthält dieser Impfstoff keine viralen Proteine, sondern den Bauplan für das Spike-Protein des Coronavirus in einem Stückchen modifizierter Virus-mRNA, also nur die Informationen, die die Zellen benötigen, um das Spike-Protein zu produzieren, das die gewünschte Immunantwort auslöst. Nach Angaben der Hersteller entfaltet der Impfstoff nach 2-maliger Gabe innerhalb von 3 Wochen eine Wirksamkeit von rund 95%. Gelagert werden muss der Impfstoff bei -70 °C, was zu großen logistischen Herausforderungen führt. In einigen wenigen Fällen wurden allergische Reaktionen festgestellt; dafür ursächlich ist vermutlich Polyethylenglykol (PEG). Zwar traten in der Phase-III-Studie nur bei 0,62% der Probanden allergische Reaktionen auf, doch waren Patienten mit schweren Allergien von der Studie ausgeschlossen.

Moderna

Ein weiterer in der EU bedingt zugelassener Impfstoff stammt aus dem Hause Moderna (Zulassung: 06. Januar 2021 für Erwachsene ab 18 Jahren). Auch dieses Pharmaunternehmen setzt auf die mRNA-Technologie. Der Impfstoff mRNA-1273 erfordert ebenfalls 2 Gaben, im Falle von Moderna allerdings innerhalb von 4 Wochen. Auch die Wirksamkeit ist mit dem von BioNTech vergleichbar und liegt bei 94,1%. Ein Unterschied zwischen verschiedenen Alterskohorten konnte nicht festgestellt werden. Das Nebenwirkungsprofil entspricht im Wesentlichen dem der BioNTech-Pfizer-Kooperation. Deutliche Unterschiede bestehen allerdings hinsichtlich der Lagerung, der Impfstoff von Moderna erfordert eine Lagerungstemperatur von -20 °C.

AstraZeneca

Der von AstraZeneca entwickelte Impfstoff erhielt am 30. Dezember 2020 die Zulassung in Großbritannien, in der EU erfolgte die Zulassung am 30.1., beschränkt auf die Altersklasse der 18- bis 64-Jährigen. Das Pharmaunternehmen griff für den Vektorimpfstoff auf ein Erkältungsvirus des Schimpansen zurück. Das Gen des Virus wurde so modifiziert, dass es den Bauplan für die Produktion des SARS-CoV-2-Spike-Proteins enthält, das für die Vermehrung des Virus im Körper verantwortlich ist. Das Vektorverfahren gilt als erprobt und wirkungsvoll – auch der zum Schutz gegen Ebola angewandte Wirkstoff beruht darauf. Die Lagerung kann im Kühlschrank bei +2 bis +8 °C erfolgen. In einer laufenden klinischen Studie der Universität Oxford zeigte sich eine Wirksamkeit des Impfstoffs gegen die britische Mutationsvariante von 75% gegenüber 84% bei den älteren Virusvarianten.

Russischer Impfstoff Sputnik V

Das Rennen um das „Wettimpfen“ hat Russland gewonnen, denn bereits am 06. Dezember 2020 wurde in Moskau mit großangelegten Impfungen mit Sputnik V begonnen. Nach 21 Tagen wird die Injektion der zweiten Dosis erforderlich. Auch Sputnik V wird mit einer Wirksamkeit von 95% angegeben. Er basiert wie der Impfstoff von AstraZeneca auf Adenoviren, allerdings auf 2 unterschiedlichen Viren, was die Gefahr einer Antikörperbildung gegen den Vektor verhindert. Für die erste Dosis bildet das Adenovirus Typ 26 die Grundlage, für die zweite Dosis Typ 5. Diese Differenzierung könnte erklären, weshalb die Schutzwirkung in der klinischen Studie höher ausfiel als bei AstraZeneca. Aus den USA und Europa gab es Kritik an Russland aufgrund fehlender Phase-III-Studiendaten. Mittlerweile wurden Interimsdaten der Phase III in Lancet veröffentlicht, die eine Wirksamkeit über 90% zeigen.

Russland strebt auch eine EU-Zulassung für Sputnik V ca. für Mai 2021 an.

Weitere Impfstoff-Pipeline

Laut WHO befinden sich derzeit weitere 63 Vakzinen in der klinischen Phase, darunter 20 in Phase III. So wird für März 2021 mit der Zulassung des Impfstoffes von Johnson & Johnson (Janssen) als viertem Impfstoff in der EU gerechnet. Der US-Konzern hat bei der US-Arzneimittelbehörde FDA am 5.2.21 eine Notfallzulassung für den Impfstoff beantragt. Der Antrag auf Notfallzulassung bei der EMA soll demnächst folgen. Die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten der Phase-III-Studie ENSEMBLE wurden am 2.2.21 veröffentlicht. Bei diesem Vektorimpfstoff (Adenovirus Serotyp 26) ist eine Impfdosis ausreichend, die Lagerung soll unproblematisch sein.

Das Tübinger Unternehmen Curevac will seinen Impfstoff (mRNA) im Mai 2021 zur Zulassung bringen. Die EMA prüft zudem den US-Impfstoff von Novavax. Noch einmal 172 Kandidaten stehen in der vorklinischen Entwicklung. Langzeitergebnisse zur Dauer der Wirksamkeit der Impfung und zur Sicherheit liegen für keinen der Impfstoffe vor.

In Deutschland werden die Impfungen – mit großem logistischen Aufwand und unter erheblichen Lieferschwierigkeiten – seit 27.12.2020 zunächst mit den beiden bis dato zugelassenen mRNA-Vakzinen nach einem Stufenplan (nach Alter und Vulnerabilität, beginnend mit den <80-Jährigen) durchgeführt (8). Mit Zulassung des 3. Impfstoffes wird der Impfplan nun voraussichtlich neu angepasst werden, da dieser für Menschen bis 64 Jahre zugelassen ist.

Inzwischen bilden sich außerdem Kooperationen, die bereits gezielt die Virusmutanten adressieren; so entwickeln z.B. GSK und CureVac einen mRNA-Impfstoff der nächsten Generation gegen ARS-CoV-2-Mutanten, mit einer geplanten Verfügbarkeit des Impfstoffs im Jahr 2022 (9).

Medikamente

Mit weit weniger finanziellem Aufwand wird an der Entwicklung eines Medikaments gegen COVID-19 gearbeitet. Anfang Januar stellte die Bundesforschungsministerin Anja Karliczek das Förderprogramm zur Entwicklung von Medikamenten gegen COVID-19 vor. Mit einem Umfang von 50 Millionen Euro sollen klinische Prüfungen vorgebracht werden.

Bislang steht eine Reihe antiviraler Substanzen zur Verfügung, die zur Behandlung von u.a. HIV, Influenza und Hepatitis angewendet werden (10-12): Baloxavir, Convalescent plasma, Favipiravir, (Hydroxy)chloroquine, Interferon, Lopinavir/Ritonavir, Nitazoxanide, Oseltamivir, Ribavirin und Remdesivir. Hinzu kommen mit den Interleukin (IL)-1-Inhibitoren, den IL-6-Inhibitoren, intravenösen Immunglobulinen und den JAK-Inhibitoren die Immunmodulatoren. Die Ergebnisse sind bislang allerdings wenig ermutigend. Nennenswerte Erfolge konnten bislang nur mit Remdesivir und Dexamethason erzielt werden. Beide Medikamente wurden in die S2k-Leitlinie „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“ aufgenommen. Ihr Nutzen beschränkt sich allerdings auf sauerstoffpflichtige Patienten in den ersten 10 Tagen nach Auftreten der klinischen Symptomatik. Ein Hinweis auf Wirksamkeit bei kritisch kranken Patienten konnte bislang nicht gefunden werden. Auch kann der Einsatz außerhalb klinischer Einrichtungen nicht empfohlen werden (13).

Internationale Forscher haben in Zusammenarbeit mit der Universität Bonn Antikörper-Fragmente (Nanobodies) entwickelt. Es gelang, 2 Nanobodies zu fusionieren, die sich gegen unterschiedliche Teile des Spike-Proteins richten, sodass eine Wirksamkeit auch bei Mutationen erzielt werden könnte. Diese Fragmente seien simpel aufgebaut, sodass man sie von Bakterien oder Hefen produzieren lassen könnte, was mit geringeren Kosten verbunden wäre.

Anlass zur Hoffnung gibt zudem ein neuer Antikörper-Wirkstoffkandidat, der von Corat Therapeutics entwickelt und bereits in Tierversuchen eingesetzt wird. Schon in wenigen Wochen soll COR-101 in die klinische Phase eintreten. Postuliert wird eine Verringerung der Viruslast um 99% in der Lunge von Versuchstieren.

COVID-19 in der Onkologie

Das Ansteckungsrisiko eines Patienten mit onkologischer Vorerkrankung gilt als nicht höher als bei gesunden Personen, allerdings hat sich gezeigt, dass Patienten mit COVID-19 im aktiven, progressiven oder metastasierten

Stadium eine deutlich schlechtere Prognose aufweisen als Patienten, die sich in Remission befinden oder ihre Krebserkrankung bereits überwunden haben. Hinsichtlich der Indikation bestehen ebenfalls Unterschiede: Hämatologische Neoplasien unter intensiver Therapie sowie Lungenkarzinome gelten als Risikofaktoren für schwere Verläufe (14). Wie bei gesunden Personen treten als Risikofaktoren zusätzlich ein grundsätzlich geschwächtes Immunsystem, männliches Geschlecht, Rauchen und ausgeprägte Komorbiditäten hinzu. Zudem gibt es Hinweise auf genetische Risikofaktoren (15):

- □ Polymorphismen in ACE2 und TMPRSS2 (Bindung von SARS-CoV-2 an humane Zellen)
- □ Polymorphismen in zellulären Proteasen
- □ HLA-Klasse-II-Loci
- □ Weitere Polymorphismen in Genen der Immunantwort
- □ Blutgruppe A

Impfung bei Krebspatienten

Keiner der zugelassenen Impfstoffe wurde an Probanden mit beeinträchtigtem oder unterdrücktem Immunsystem untersucht (16). Entsprechend unklar ist der Grad der Wirksamkeit sowie mögliche Nebenwirkungen. Auch die Frage nach der Verträglichkeit mit Chemotherapie, zielgerichteten Medikamenten oder Immuncheck-point-Inhibitoren kann derzeit nicht sicher beantwortet werden. Die Entscheidung für oder gegen eine Impfung und auch der Zeitpunkt einer Impfung sollte daher sorgfältig erwogen werden. Grundsätzlich weist die vollständig fehlende Datenlage auf eine abwartende Haltung und eine Fokussierung auf andere Schutzmaßnahmen wie die AHA-Regeln hin. Laut Onkopedia-Leitlinien gelten bei der Entscheidungsfindung die Grundsätze des „shared decision makings“ zwischen Arzt und Patient unter besonderer Berücksichtigung der individuellen Risikosituation. Bei Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen in der Vorgeschichte soll das Risiko einer schweren Nebenwirkung besonders sorgfältig gegenüber dem erwarteten Nutzen abgewogen werden (17).

Susanne Morisch/ Antje Blum

Quelle: JOURNAL ONKOLOGIE 1/2021

Literatur:

(1) Apolone G et al. Unexpected detection of SARS-CoV-2 antibodies in the pre-pandemic period in Italy.

<https://journals.sagepub.com/doi/full/10.1177/0300891620974755>

(2) □ Woodward A. Chinese CDC Now Says The Wuhan Wet Market Wasn't The Origin of The Virus, auf: sciencealert vom 29. Mai 2020,

Quelle: Business Insider <https://www.sciencealert.com/chinese-cdc-now-says-the-wuhan-wet-market-was-the-site-of-a-super-spreader-event>

(3) □ Woodward A. The Chinese CDC now says the coronavirus didn't jump to people at the Wuhan wet market – instead, it was the site of a superspreader event, auf Business Insider (BI) vom 29. Mai 2020 <https://www.businessinsider.com/coronavirus-did-not-jump-wuhan-market-chinese-cdc-says-2020-5?r=DE&IR=T>

<https://www.businessinsider.com/coronavirus-did-not-jump-wuhan-market-chinese-cdc-says-2020-5?r=DE&IR=T>

(4) □ Chin AWH et al. Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. Lancet Microbe 2020;1(1):e10,

[https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30003-3/fulltext)

[5247\(20\)30003-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30003-3/fulltext)

(5) Mercatelli D et al. Geographic and Genomic Distribution of SARS-CoV-2 Mutations. Front Microbiol, 22. Juli 2020,

doi:10.3389/fmicb.2020.01800

(6) □ van Dorp L et al. Emergence of genomic diversity and recurrent mutations in SARS-CoV-2,

<https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1567134820301829?via%3Dihub>

(7) □ EMA recommends first COVID-19 vaccine for authorisation in the EU. EMA, 21. Dezember 2020, abgerufen am 21. Dezember 2020.

(8) https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/02_21.pdf?__blob=publicationFile

(9) <https://www.journalmed.de/news/lesen/58626>

- (10) Barlow A et al. *Pharmacotherapy* 2020;40(5): 416-37.
- (11) McCreary EK et al. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7:ofaa105.
- (12) Sanders JM et al. *JAMA* 2020;323(18):1824-36.
- (13) https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001I_S2k_Empfehlungen_station%C3%A4re_Therapie_Patienten_COVID-19_2020-11.pdf
- (14) Ariès JA et al. *Clinical outcome of coronavirus disease 2019 in haemato-oncology patients.* *Br J Haematol* 2020;190:e64-e67.
- (15) Salama C et al. *Tocilizumab in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia.* *N Engl J Med* 2020 Dec 17, online ahead of print. DOI:10.1056/NEJMoa2030340
- (16) Polack FP et al. *Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine.* *N Engl J Med* 2020 Dec 10. Online ahead of print. DOI:10.1056/NEJMoa2034577
- (17) <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patienten-mit-blut-und-krebserkrankungen/@@guideline/html/index.html#litID0EUQDI>