

12. Januar 2021

1 Jahr SARS-CoV-2-Pandemie: Virus – Impfstoffe – Medikamente Januar 2021

Seit einem Jahr hält die SARS-CoV-2-Pandemie die Welt in Atem – ein Jahr, in dem sich unser Verständnis von Nähe und Distanz, Reisen, Arbeiten, privaten Zusammenkünften fundamental verändert hat. Gleichzeitig haben sich neue Möglichkeiten ergeben, z.B. bei der Telediagnostik. Es ist Zeit, die Entwicklungen Revue passieren zu lassen und 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

Entstehung

Aus Sicht der Welt trat die Erkrankung COVID-19 im Dezember 2019 in der Stadt Wuhan, China, erstmals in Erscheinung. 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).

Übertragung

Als Übertragungsweg gelten Tröpfchen- und Aerosolinfektionen, auch wenn eine Verbreitung über Schmierinfektionen nicht ausgeschlossen werden kann. Während das Virus hitzeempfindlich ist, scheint eine Außentemperatur um die 4 Grad Celsius für den Mikroorganismus ideal zu sein (4).

Mutationen

Mit 1 bis 2 Mutationen pro Monat mutiert das Virus vergleichsweise langsam – das Influenzavirus mutiert 2- bis 4-mal so häufig (5). Zu unterscheiden sind dabei „Stille Mutationen“, die sich wegen der Degeneration des genetischen Codes nicht auf die kodierten Proteine auswirken, und Mutationen, die sich auf den Phänotyp des Virus auswirken. 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.

Impfstoffe

Unmittelbar nach Veröffentlichung der RNA-Sequenz des Virus konnte mit der Impfstoffentwicklung begonnen werden. 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.

Wie die Begrifflichkeit „bedingte Marktzulassung“ bereits aussagt, 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 flächendeckenden Durchimpfungen beantwortet werden. Mehr Zeit im Vorfeld konnte man sich nicht nehmen – zu groß war der politische und gesellschaftliche Druck angesichts einer weltweit wütenden 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 Grad Celsius, was zu großen logistischen Herausforderungen führt. Bereits mehrfach wurden allergische Reaktionen festgestellt. 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. Die noch fehlenden Daten zur Verträglichkeit stellen aktuell ein Sicherheitsrisiko dar, das schnellstmöglich beseitigt werden muss.

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. Auch der Impfstoff mRNA-1273 erfordert 2 Gaben, im Falle Modernas allerdings innerhalb von 4 Wochen. Auch die Wirksamkeit ist mit 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 Lagerung und Preisniveau: Der Impfstoff von Moderna erfordert eine Lagerungstemperatur von lediglich -20 Grad Celsius.

AstraZeneca

Der von AstraZeneca entwickelte Impfstoff erhielt am 30. Dezember 2020 die Zulassung in Großbritannien, in der EU wird eine Zulassung Ende Januar/Anfang Februar 2021 erwartet. Das Pharmaunternehmen entwickelte einen Vektorimpfstoff, bei dem auf ein Erkältungsvirus des Schimpansen zurückgegriffen wurde. 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. Es wird derzeit von einem rund 70%-igen Schutz ausgegangen. Allerdings gibt es paradoxe Ergebnisse: Während bei einer hohen Startdosis die Wirksamkeit bei nur 62% liegt, entfaltet eine geringere erste Gabe einen Schutz von 90%. Möglicherweise verhindert die Immunreaktion auf die erste Dosis den Boostereffekt weiterer Dosierungen. Die Lagerung kann im Kühlschrank bei 2-8- Grad erfolgen.

Russland

Das Rennen um das „Wettimpfen“ hat Russland gewonnen, denn bereits am 06. Dezember 2020 wurde in der russischen Hauptstadt 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 gibt es Kritik an Russland aufgrund fehlender Phase-III-Studiendaten. Inwieweit diese

Kritik gerechtfertigt ist, bleibt abzuwarten.

Laut WHO befinden sich derzeit weitere 63 Vakzine in der klinischen Phase, darunter 20 in Phase III. Noch einmal 172 befinden sich 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 trotz erheblicher Lieferschwierigkeiten – seit 27.12.2020 mit den beiden bis dato zugelassenen mRNA-Vakzinen nach einem Stufenplan durchgeführt (8).

Medikamente

Mit weit weniger finanziellem Aufwand wird an der Entwicklung eines Medikamentes 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 vorangebracht werden.

Bislang steht eine Reihe antiviraler Substanzen zur Verfügung, die zur Behandlung von u.a. HIV, Influenza und Hepatitis angewendet werden (9): Baloxavir, Convalescent plasma, Favipiravir, (Hydroxy)chloroquine, Interferon, Lopinavir/Ritonavir, Nitazoxanide, Oseltamivir, Ribavirin und Remdesivir. Hinzu kommen mit den 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 (10).

Anlass zur Hoffnung gibt ein neuer 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. Corat Therapeutics wirft der Bundesregierung schwere Versäumnisse vor. Durch die einseitige Fokussierung auf die Impfstoffentwicklung sei die Notwendigkeit eines Medikaments aus dem Blick geraten.

COVID-19 in der Onkologie

Ansteckung und schwerer Verlauf

Das Ansteckungsrisiko eines Patienten mit onkologischer Vorerkrankung ist 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 (11). 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 (12):

- 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 (13). Entsprechend unklar ist der Grad der Wirksamkeit sowie mögliche Nebenwirkungen. Auch die Frage nach der Verträglichkeit mit Chemotherapie, zielgerichteten Medikamenten oder Immun-Checkpoint-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 Making zwischen Arzt und Patient unter besonderer Berücksichtigung der individuellen Risikosituation. Bei Patienten mit der Vorgeschichte einer anaphylaktischen Reaktion soll das Risiko einer schweren Nebenwirkung besonders sorgfältig gegenüber dem erwarteten Nutzen abgewogen werden“ (14).

Literatur:

- (1) Apolone, Giovanni 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) Aylin Woodward: 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) Aylin Woodward: 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>
- (4) Alex W.H. Chin et al.: Stability of SARS-CoV-2 in different environmental conditions. In: The Lancet Microbe. Band 1, Nr. 1, e10, 2020, [https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247\(20\)30003-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS2666-5247(20)30003-3/fulltext)
- (5) Daniele Mercatelli, Federico M. Giorgi: Geographic and Genomic Distribution of SARS-CoV-2 Mutations, in: Front. Microbiol., 22. Juli 2020, doi:10.3389/fmicb.2020.01800
- (6) Lucyvan Dorp 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) Barlow. Pharmacotherapy. 2020;40:416. McCreary. Open Forum Infect Dis. 2020;7:ofaa105. Sanders. JAMA. 2020;323:1824.
- (10) https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001l_S2k_Empfehlungen_station%C3%A4re_Therapie_Patienten_COVID-19_2020-11.pdf
- (11) Aries JA, Davies JK, Auer RL, Hallam SL, Montoto S, Smith M, et al. Clinical outcome of coronavirus disease 2019 in haemato-oncology patients. Br J Haematol. 2020; 190:e64-e67. DOI:10.1111/bjh.16852
- (12) Salama C, Han J, Yau L 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
- (13) Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N 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
- (14) https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/coronavirus-infektion-covid-19-bei-patienten-mit-blut-und-krebserkrankungen/@_@guideline/html/index.htm#itID0EUQDI