

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

Seit über 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 in kürzester Zeit neue (hauptsächlich digitale) Möglichkeiten ergeben. Und jeder Tag bringt neben den 7-Tages-Inzidenzen und der Anzahl freier Intensivbetten weitere Erkenntnisse und Studienergebnisse mit sich. – 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?

Wildtyp-Virus und Virusmutationen

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, dass sich das Virus wahrscheinlich schon ab Mitte September 2019 erfolgreich unter Menschen ausbreiten konnte (1), sodass die Stadt Wuhan möglicherweise nicht der Ursprung, sondern 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. Eine Infektion über die Augen wird ebenfalls diskutiert. Bei einer Außentemperatur um die 4 °C ist es besonders stabil (3).

Variant of concern – VOCs

Mittlerweile zirkulieren diverse Mutationen, der Stamm **B1.1.7.**, ursprünglich aus Großbritannien, der als die bislang ansteckendste Virusvariante gilt, hat in Deutschland die herkömmliche Variante abgelöst. Laut RKI-Bericht vom 21. April 2021 [bestimmt die Mutante B.1.1.7 mit einer Verbreitung von annähernd 90% das Infektionsgeschehen in Deutschland](#). Die Mutante B.1.1.7 gilt als ansteckender – laut einer britischen Studie um mehr als 60% (5) – und wurde zunächst auch für tödlicher als das Ursprungsvirus von SARS-CoV-2 gehalten. Eine britische Studie fand [keinen Hinweis auf einen Zusammenhang zwischen dieser Virusmutante und einem schwereren Verlauf oder Tod](#). Allerdings war die Viruslast bei Infektion mit dieser Virusmutante höher ($p=0,0085$). Weitere Studien müssen folgen, um dies zu bestätigen.

Mitte Dezember 2020 kam auch die **südafrikanische Mutation B.1.351** in Deutschland an, ebenso wie die brasilianische Variante **P.1**, die auch solche Menschen infiziert, die die Wildvirus-Infektion bereits durchgemacht haben. Die Verbreitung von **P.1 in Deutschland liegt noch bei InBayern wurden bis zum 29.03.21 aber bereits 57 mit P.1-infizierte Personen gemeldet**.

Auch **B.1.525** wurde in Deutschland nachgewiesen, diese ähnelt der englischen Variante B.1.1.7, weist aber zusätzlich genau wie die südafrikanische und brasilianische Variante die Mutation E484K des Spike-Proteins auf, was die Ansteckungsgefahr gegenüber der Ursprungsvariante heraufsetzt. Mittlerweile werden weltweit immer mehr Mutanten gefunden. Die genomische Epidemiologin Emma Hodcroft hat ein Programm entwickelt, das Corona-Virus-Mutationen beispielsweise nach Ländern visualisiert: [Nextstrain SARS-CoV-2 resources](#).

Die indische Variante **B.1.617** ist im März 2021 auch in Deutschland angekommen. Möglicherweise sind sowohl Geimpfte als auch Genesene vor einer Ansteckung mit dieser Variante weniger gut geschützt, da [zwei Mutationen \(L452R, E484Q/E484K\) an dem Spike-Oberflächenprotein](#)

hier erstmals kombiniert auftreten. Es sei anzunehmen, so die Experten, dass die indische Mutante leichte Immun-Escape-Eigenschaften besitzt.

Die zuerst in Indien entdeckte Variante B.1.617 hat sich laut WHO in mindestens 44 Länder ausgebreitet, besonders in Großbritannien (Stand 12.5.21). Die WHO hat B.1.617 als VOC eingestuft, da die Variante möglicherweise ansteckender und auch unempfindlicher gegen Antikörper ist.

Furcht vor immunresistenten Escape-Varianten

Eine mögliche Verschärfung der Situation mit den Mutanten könnte stattfinden, wenn in der Phase zwischen Erst- und Zweitimpfung weitere Corona-Varianten hochkommen. Dies könnte passieren, wenn viele Menschen zunächst nur die Erstimpfung und damit einen inkompletten Schutz haben, während gleichzeitig durch Lockerungen oder "coronamüde Bürger" sehr viele Infektionen stattfinden, so der Chefvirologe des Heidelberger Universitätsklinikums, Hans-Georg Kräusslich. Dieses Szenario wäre für ihn "eine Brutstätte für die Selektion von Varianten, die möglicherweise dem Impfstoff entkommen könnten" (6). Anders ausgedrückt: Impfen **bei hohen Fallzahlen** bewirkt einen Mutationsdruck auf das Virus (Bildung sog. "**Escape**"-Varianten"). Eine erfolgversprechende Methode, wie gegen die Mutation immunisiert werden könnte, wird wohl eine dritte Impfung sein, als sog. "Boost".

Neben der begründeten Furcht vor VOCs besteht die begründete Annahme, dass eine Infektion mit einer Virusmutante bei einem genesenen Menschen nach Wildtyp-Infektion oder bei einer geimpften Person mit normal funktionierendem Immunsystem eher nicht zu einem schweren Krankheitsverlauf führt. Zur Immunantwort gehören neben den spezifischen Antikörpern auch T-Zellen, die befallene Zellen anhand von Virus-Bruchstücken erkennen. **Auch 6 Monate nach einer Infektion antworten diese Killerzellen noch stark auf Sars-CoV-2**, unabhängig vom Antikörper-Titer.

COVID-19-Infektion

Die Infektion mit dem SARS-CoV-2 präsentiert sich mit einem breiten aber unspezifischen Symptomspektrum. Laut RKI sind die im deutschen Meldesystem am häufigsten erfassten Symptome **Husten, Fieber, Schüttelfrost, Schnupfen, (Rücken)Schmerzen und Geruchs-/Geschmacksverlust** (meist bereits zu Tag 3 der Infektion). Seltener bei Erwachsenen, dafür öfter bei Kindern treten **gastrointestinale Probleme** auf. Wie bei anderen Viren auch kann durch COVID-19 zudem ein **Anstieg der Leberwerte** erfolgen.

Bei den meisten Betroffenen erholt sich die Riechfunktion innerhalb weniger Wochen wieder, was gegen eine echte Nervenschädigung spricht. Ob der Geruchssinn letztlich in allen Fällen uneingeschränkt zurückkehrt, ist jedoch unklar.

Die mittlere **Inkubationszeit** der Infektion wird in den meisten Studien mit **5-6 Tagen** angegeben. Frauen und Männer sind von einer SARS-CoV-2-Infektion etwa gleich häufig betroffen. Männer erkranken jedoch häufiger schwer und sterben doppelt so häufig. Der Krankheitsverlauf variiert, es können symptomlose Infektionen bis hin zu schweren Pneumonien mit Lungenversagen und Tod auftreten.

COVID-19 & Haut: Vom Nesselausschlag bis zu COVID-Zehen

Bei vielen Viruserkrankungen wie Masern, Röteln, Papillom oder Herpesviren bietet die Haut erste diagnostische Zeichen für eine Infektion. Auch bei COVID-19 entwickelt zumindest ein Teil der Patienten Hautveränderungen. Phänomene wie die sogenannten „COVID-Zehen“ werfen Fragen auf. Auch an der Medizinischen Universität Innsbruck wird nach Antworten gesucht. Matthias Schmuth, Direktor der Univ.-Klinik...

Kürzlich durchgemachte Erkältung – Schutzwirkung gegen einen schweren Corona-Verlauf?

Dass der Kontakt mit saisonalen Coronaviren einen milden Verlauf von COVID-19 begünstigen kann, hat eine **Studie der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster** gezeigt. Bestätigt wurden die Ergebnisse mit kleiner Fallzahl (n=60) von einer **deutsch-französischen Studie**.

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 durchaus auch Anlass zur Sorge geben kann: Die Entwicklung eines Impfstoffes ist ein langwieriges Unterfangen, das normalerweise 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: zum einen konnte auf das schon vorhandene Wissen zu SARS-CoV-1 zurückgegriffen werden, da die BioNTech-Wissenschaftler bereits im Januar 2020 angefangen hatten, ihr mRNA-Wirkprinzip für die Eignung zur Impfstoffkonzeption zu prüfen. Außerdem wurde die Entwicklung durch den Wegfall bürokratischer Hürden um Jahre beschleunigt und noch nie in der Geschichte der Impfstoffe hat man einen derart hohen finanziellen Aufwand betrieben, noch dazu mit so vereinten Kräften auf globaler Ebene.

[Nebenwirkungen und Todesfälle von Impfstoffen werden gesammelt und begutachtet](#)

Schwere Nebenwirkungen und Todesfälle bei den Impfungen werden in Deutschland durch das **Paul-Ehrlich-Institut** (PEI) begutachtet.

Laut dessen Sicherheitsbericht (10) von Anfang März waren in Deutschland 113 Menschen in zeitlicher Nähe zu ihrer Corona-Impfung verstorben, ein kausaler Zusammenhang war bisher schwer zu finden, da es sich um Vorerkrankte und Hochbetagte (durchschnittliches Alter: 85 Jahre) handelte und auch viele Verstorbene nicht obduziert werden durften. Im zeitlichen Umfeld der Impfung mit Biontech/Pfizer und Moderna hat [in den USA von 31 Millionen geimpften Amerikanern eine geringe Anzahl \(n=36\) eine seltene Form von Immunthrombozytopenie \(ITP\) entwickelt.](#)

Das PEI meldete am 9.04.2021 in seinem [aktuellen Sicherheitsbericht](#) 407 Todesfälle bei Geimpften im Alter von 24 bis 102 Jahren. "Bei 60 gemeldeten Todesfällen war nicht angegeben, mit welchem COVID-19-Impfstoff geimpft worden war. Bei der überwiegenden Mehrzahl der Personen, bei welchen nicht eine COVID-19-Infektion oder andere Erkrankungen zum Tod geführt hatten, bestanden zum Teil multiple Vorerkrankungen, wie z. B. Karzinome, Niereninsuffizienz, Herzerkrankungen und arteriosklerotische Veränderungen, die vermutlich todesursächlich waren. In einzelnen Verdachtsfällen wurden vom Paul-Ehrlich-Institut noch weitere Informationen angefordert."

Die Deutsche Ophthalmologische Gesellschaft (DOG) rät Menschen nach Impfungen mit dem Vakzin von AstraZeneca, bei ungewöhnlich lang andauernde Kopfschmerzen haben und Zugehörigkeit zu einer Risikogruppe (z.B. Übergewicht oder Gerinnungsstörungen) zum Augenarzt zu gehen. Ein Symptom der seltenen Impfkomplication Hirnvenenthrombose ist die Stauungspapille, eine Schwellung des Sehnervs, die durch eine Untersuchung des Augenhintergrundes zu erkennen ist.

In Israel wurden Myokarditiden nach Impfungen mit den Vakzinen von Biontech und Moderna bekannt, die EMA prüft die Fälle, hat bislang jedoch keinen Hinweis auf einen Zusammenhang mit mRNA-Impfstoffen gefunden.

[Erhöhtes Thromboserisiko durch Impfung](#)

Die Häufigkeit von Hirnvenen- und Pfortaderthrombosen steigt in Zusammenhang mit der Erkrankung Covid-19. Aber auch nach einer Impfung gegen das Coronavirus ist das **Risiko eines Blutgerinnsels im Gehirn etwa um das 10-Fache erhöht**. Dies gilt auch für mRNA-Impfstoffe. Zu diesem Ergebnis kommt eine [Studie der Universität Oxford](#). Statt 0,4 in der Gesamtbevölkerung erwartbare Ereignisse traten 4-5 Hirnthrombosen pro 1 Million Geimpfte auf. Nicht untersucht hat die Studie allerdings das gleichzeitige Vorliegen einer Thrombozytopenie, was die Mortalität nochmals erhöht.

[Thrombozytopenien](#)

Die Melderate von Thrombosen mit gleichzeitiger Thrombozytopenie an das PEI betrug bis zum Berichtszeitpunkt (9.04.21) ca. 1 Fall auf 100.000 Impfungen. [89 Fälle von Thrombosen nach einer Impfung mit dem Biontech/Pfizer-Vakzin sind vom PEI erfasst](#) - in keinem dieser Fälle jedoch wurde eine Thrombozytopenie beobachtet. Auch beim

Impfstoff von Moderna traten bislang keine gleichzeitigen Thrombozytopenien auf. Beim Astrazeneca-Impfstoff hingegen gab es 27 Fälle gleichzeitiger Thrombosen und Thrombozytopenien, davon 23 Hirnvenenthrombosen. 8 Betroffene starben, darunter 5 Frauen. Der Effekt wird von [Greinacher et al.](#) als atypische Gerinnungsstörung namens Vakzin-induzierte prothrombotische Immunthrombozytopenie (**VIPIT**) bezeichnet.

HIT-Mimikry und VIPIT – atypische Gerinnungsstörung im Zusammenhang mit COVID-19-Vakzinierung

HIT-Mimikry und VIPIT – atypische Gerinnungsstörung im Zusammenhang mit COVID-19-Vakzinierung

Image not found or type unknown

© Leigh Prather - stock.adobe.com

Sinus- und Hirnvenenthrombosen oder CVST (cerebral venous sinus thrombosis), Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen sind in aller Munde, seit sie im zeitlichen Zusammenhang mit der Applikation von COVID-19-Impfungen aufgetreten sind. Neueste Untersuchungen weisen auf ein immunologisches Geschehen mit erhöhter Thromboseneigung hin, für das inzwischen ein möglicher Pathomechanismus beschrieben ist. Laut diesem könnte es im Rahmen einer...

Die **STIKO** (Beschlussentwurf vom 1.4.21) hat empfohlen, dass Menschen umsteigen sollten. Die **EMA ändert ihre generelle Einschätzung nicht**, den Impfstoff ohne Einschränkung zu verimpfen und das sehr selten auftretende Hirnvenen-Blutgerinnsel als mögliche schwere Nebenwirkung in den Beipackzettel aufzunehmen.

Die EMA untersucht außerdem einen möglichen Zusammenhang zwischen dem AstraZeneca-Impfstoff und bislang 5 Fällen eines **Kapillarlecksyndroms (Clarkson-Syndrom)** (9.4.21) sowie **Myokarditis-Fällen** durch den BioNTech-Impfstoff.

Der Impf-Stufenplan

In Deutschland werden die Impfungen – mit großem logistischen Aufwand und unter erheblichen **Lieferschwierigkeiten** (v.a. Lipide als Ingredienzien fehlen) – seit 27.12.2020 zunächst mit den beiden zu diesem Zeitpunkt zugelassenen mRNA-Vakzinen nach einem 4-Stufenplan (nach Alter und Vulnerabilität, beginnend mit den ? 80-Jährigen) durchgeführt (14).

Nach dem Einstieg der Hausärzte hat sich die Zahl der Corona-Impfungen in Deutschland sprunghaft erhöht

Inzwischen ist man bei Stufe 3 angekommen, in der u.a. Polizisten und Lehrkräfte und Menschen mit Vorerkrankungen bis vollgeimpft, 31,57% haben die Erstimpfung erhalten. Sobald genügend Impfstoff zur Verfügung steht, soll die Impfpriorisierung fallengelassen werden. Diskutiert wird über besondere Rechte vollgeimpfter Personen gegenüber nicht geimpften, um dies durchzusetzen, muss zunächst ein Impfangebot für alle Menschen gemacht worden sein.

Andere Länder wie Israel und Großbritannien durchimpfen ihre Bevölkerung mit so hoher Frequenz, dass die "Herdenimmunität", d.h. 60-70% Vollgeimpfte, näher rückt – auch wenn zum gegenwärtigen Zeitpunkt unklar ist, ob dieses Ziel überhaupt erreicht werden kann im jetzigen Szenario mit Virusmutanten bei nur wenige Monate anhaltender Antikörperantwort.

Nach einer [Studie der internationalen COVIDSurg Collaborative erhöht eine Covid-19-Infektion das Sterberisiko von frisch Operierten um das 4- bis 8-Fache](#) - abhängig von ihrem Alter und der Art der Operation. Angesichts dieses Anstiegs plädiert die Deutsche Gesellschaft für Chirurgie (DGCH) dafür, Patientinnen und Patienten im Vorfeld geplanter chirurgischer Eingriffe priorisiert gegen das SARS-CoV-2-Virus zu impfen. Darüber hinaus sollten [Eingriffe bei infizierten Patienten nach Möglichkeit um 7 Wochen](#)

verschoben werden.

Fachgesellschaften der Gynäkologie und Geburtshilfe empfehlen auf Grundlage ihres Konsensus-Positionspapiers (Stand 05/2021) die **COVID-19-Impfung für schwangere und stillende Frauen**: Schwangere sollen priorisiert mit mRNA-basiertem Impfstoff gegen COVID-19 geimpft werden, stillenden Frauen ist eine mRNA-basierte Impfung gegen COVID-19 anzubieten und zu ermöglichen.

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%](#). Mittlerweile haben [israelische Real-World-Daten](#) dem BioNTech-Pfizer-COVID-19-Impfstoff die hohe Wirksamkeit bestätigt. [Aktuell laufen Studien zur Wirksamkeit bei Kindern](#). Daten aus der zulassungsrelevanten Phase-3-Studie von BioNTech zeigen 100% Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen zwischen 12 und 15 Jahren. BioNTech und Pfizer stellen nun den Antrag auf Erweiterung ihrer Notfallzulassung auf eine Anwendung bei Jugendlichen dieser Altersgruppe. Die Zulassung für Kinder ab 12 Jahren könnte im Juni 2021 erfolgen.

Gelagert werden muss der Impfstoff bei -70 °C, was zu großen logistischen Herausforderungen führt. In USA wurden mittlerweile die Vorschriften geändert, da der Impfstoff auch bis zu 2 Wochen lang in normalen pharmazeutischen Gefrierschränken mit Temperaturen von bis zu minus 20 Grad stabil bleibt.

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. Einen Zusammenhang mit einigen israelischen Fällen von **Myokarditis** im Zusammenhang mit der Impfung sieht die EMA bislang nicht. Eine mögliche Erklärung für das – offenbar sehr seltene – Auftreten einer Myokarditis nach der Impfung wäre eine Autoimmunreaktion oder zeitgleiche Infektion mit Krankheitserregern bei geschwächtem Immunsystem, so Experten. Bei Myokarditiden sind die Patienten kurzatmig und müde. Herzstolpern, Schmerzen im Brustbereich oder Herzstechen können ebenfalls auftreten, die Entzündung kann allerdings auch still verlaufen.

BNT162b2 zeigte sich gegenüber der südafrikanische Variante B.1.351 um das 10-Fache weniger wirksam als gegenüber der Ursprungsvariante (11). Auch eine [Harvard-Studie](#) sieht mit der Biontech-Vakzine nach Vollimpfung nur einen sehr schwachen Schutz gegen B.1.351. Die Verbreitung der Virusmutanten macht sich auch in den Wirksamkeitsstudien bemerkbar: [BioNTech und Pfizer haben am 1.4.21 die Wirksamkeit ihres Impfstoffes als etwas geringer, nämlich mit 91,3% angegeben](#).

Der Biontech-Impfstoff soll mit hoher Wahrscheinlichkeit auch gegen die indische Corona-Variante **B.1.617** wirksam sein, entsprechende Tests laufen noch.

Wahrscheinlich werde es die Notwendigkeit einer dritten Dosis geben in einem Zeitfenster zwischen 6 und 12 Monaten und anschließend eine jährliche Neu-Impfung, das müsse aber noch bestätigt werden, sagte der Pfizer-Vorstandsvorsitzende Albert Bourla dem US-Sender CNBC.

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. [Einer in NEJM veröffentlichten neuen Studie zufolge hält der Impfschutz mind. 6 Monate an.](#)

Allerdings zeigte sich – ähnlich wie der von BioNTech – der Moderna-Impfstoff gegenüber der Variante B.1.351 um 12x weniger wirksam als gegenüber dem Wildtyp-Virus. **Myokarditis** als mögliche seltene Nebenwirkung wird von der EMA bislang nicht gesehen.

AstraZeneca

Der von AstraZeneca entwickelte Impfstoff "COVID-19 Vaccine AstraZeneca" (AZD1222;Vaxzevria) erhielt am 30. Dezember 2020 die Zulassung in Großbritannien, in der EU erfolgte die Zulassung am 30.1.21, zunächst beschränkt auf die Altersklasse der 18- bis 64-Jährigen. Der Astrazeneca-Impfstoff wurde ab März 2021 von der Ständigen Impfkommission (STIKO) in Deutschland auch für Menschen ab 65 Jahren empfohlen.

Ab 31.3.21 durfte Vaxzevria nur noch für Menschen ab 60 Jahren uneingeschränkt eingesetzt werden. Menschen zweite Impfung mit einem mRNA-Impfstoff bekommen. Die [WHO gibt momentan noch keine Empfehlung für eine Impfung mit zwei verschiedenen Vakzinen \(Kreuzimpfungen\)](#), solange keine entsprechenden Daten vorliegen. Der Impfstoff ist mittlerweile auch für AstraZeneca-Impfungen ohne Priorisierung durchführen können. Der Arzt kann zudem in Absprache mit dem Impfling den **Abstand von 12 auf bis zu 4 Wochen** verkürzen, was allerdings zulasten der Wirksamkeit gehen kann: Die Wirksamkeit einer 2-maligen Impfung im Abstand von 4-8 Wochen liegt bei 50,4%, bei 12 Wochen bei bis zu 82,4%.

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. Zur Zulassung wurde die [Wirksamkeit mit 70% angegeben](#), 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. Impfreaktionen, d.h. leichtes Fieber mit Schüttelfrost über 1-2 Tage, Rötung der Einstichstelle, Schmerz des geimpften Armes u.ä. treten **bei dem AstraZeneca-Wirkstoff eher bereits bei der 1. Impfung** auf, während solche Reaktionen bei Biontech/Pfizer und Moderna eher nach der 2. Impfung vorkommen.

PEI sammelt und prüft Fälle von Sinusthrombosen

Für den Vektorimpfstoff wurden **mehr Verdachtsfälle von Nebenwirkungen** gemeldet als für die beiden mRNA-Impfstoffe (12), vor allem Fieber und allgemeines Unwohlsein am Tag nach der Impfung. Leichte Impfreaktionen werden als Zeichen einer Aktivierung des Immunsystems durchaus positiv gesehen. Allerdings führte die Verimpfung dieses Impfstoffes häufiger zu Krankmeldungen bei Pflegepersonal am Tag nach der Impfung. Diese Tatsache und die gegenüber den anderen beiden verimpften Vakzinen etwas geringere Wirksamkeit von 70% führten zu einer teilweisen Ablehnung des Impfstoffes durch die Bevölkerung, die von den Wissenschaftlern nicht geteilt wird, Prof. Dr. Christian Drosten verteidigte wie viele andere AstraZeneca in einer seiner Podcast-Folgen (13). Als Vorsichtsmaßnahme hatten Länder wie Israel und Italien bestimmte Chargen des Impfstoffes zunächst gestoppt, um einen möglichen Zusammenhang mit Blutgerinnungsstörungen zu prüfen. Am 15.3. schloss sich Deutschland dem an, um das (seltene) Auftreten von Hirnvenenthrombosen (zunächst n=7) im Umfeld der Impfung (1,6 Millionen Bundesbürger hatten diesen Impfstoff zu der Zeit erhalten) zu prüfen.

Das PEI hatte Menschen, die 4-14 Tage nach der Impfung mit der AstraZeneca-Vakzine anhaltende Kopfschmerzen oder flohstichartige Blutungen der Haut (Petechien) haben, dazu aufgerufen, einen Arzt aufzusuchen und die Ärzte zu der Thematik informiert. Die WHO empfahl den Impfstoff weiterhin, weil der Nutzen die Risiken überwiege – die EMA kam am 18.3.21 zu dem gleichen Ergebnis. Diese sehr seltene Nebenwirkung der Impfung wurde mit **in den Aufklärungsbogen aufgenommen**, ein [Rote-Hand-Brief](#) wurde veröffentlicht. Die GTH (Gesellschaft für Thrombose-undHämostaseforschung e.V.) [nahm dazu am 22.3.21 Stellung](#).

[Am 19.3. kündigte die Universität Greifswald eine baldige Publikation an](#), wonach der Grund der Sinusvenenthrombose in einer Impfstoff-induzierten immuntrombotischen Thrombzytopenie (**VITT**) liege. Die [Veröffentlichung im NEJM](#)

ist mittlerweile erfolgt. Die Nebenwirkung ist mit i.v. Immunglobulinen [behandelbar, wenn sie rechtzeitig diagnostiziert wird](#). Als erste deutsche Klinik hat die Medizinische Hochschule Hannover ihre Erfahrungen in Diagnostik, Krankheitsverlauf und Therapie ausgewertet und der internationalen medizinischen Fachwelt in der Fachzeitschrift Blood [als Behandlungsempfehlung zur Verfügung gestellt](#).

Johnson & Johnson

Die EMA hat die Zulassung des Impfstoffes von Johnson & Johnson am 11.3.21 gestattet. Dieser ist der vierte zugelassene Impfstoff in der EU. Der US-Konzern hatte zunächst bei der US-Arzneimittelbehörde FDA am 5.2.21 eine Notfallzulassung für den Impfstoff beantragt, kurz darauf auch bei der EMA. Die Sicherheits- und Wirksamkeitsdaten der Phase-III-Studie ENSEMBLE wurden am 2.2.21 veröffentlicht. Er hat eine ähnlich hohe Wirksamkeit wie der von AstraZeneca. Die Wirksamkeit wird mit 66% vor mittleren und schweren Covid-19-Verläufen angegeben. Hinsichtlich schweren bis lebensbedrohlichen Erkrankungen wird der Schutz mit 85% angegeben. Bei diesem Vektorimpfstoff (Adenovirus Serotyp 26) ist **eine Impfdosis ausreichend**, die Lagerung soll unproblematisch sein. Der Vektorimpfstoff von Johnson & Johnson soll nun auch von IDT Biologika in Dessau hergestellt werden.

[Nach Angaben des Impfrats der WHO wurden auch bei Teilnehmern der Studien mit dem Johnson & Johnson Thrombosen festgestellt](#) – mit Zahlen, wie sie auch in der allgemeinen Bevölkerung vorkommen: Von 44.000 Studienteilnehmern hätten 22.000 ein Placebo, 22.000 den Impfstoff erhalten. In der Placebo-Gruppe hätten 10 Patienten Blutgerinnsel erlebt, in der geimpften Gruppe 14. Statistisch gesehen sei dies kein signifikanter Unterschied. Das PEI prüft jedoch das Auftreten weiterer einzelner Thrombosefälle.

Am 13.04.2021 wurde bekannt, dass der US-Pharmakonzern Johnson & Johnson die Auslieferung seines Corona-Impfstoffs in Europa wegen möglicher schwerer Nebenwirkungen verschiebt, nachdem in USA **mehrere Fälle von Sinusvenenthrombosen** erfasst wurden. Da es sich wie bei AstraZeneca um einen Vektorimpfstoff handelt, gibt es hier möglicherweise einen "Klasseneffekt".

Die US-Behörden hatte nach dem Auftreten seltener Thrombosen zu einer vorübergehenden Aussetzung von Impfungen mit dem Mittel geraten. Die EMA empfahl den Johnson&Johnson-Impfstoff zunächst uneingeschränkt, da der Nutzen die Risiken überwiege. Der entsprechende Warnhinweis analog zum Impfstoff von AstraZeneca soll beifügt werden. Dieser Impfstoff wird von der STIKO für **Menschen ab 60 Jahren** empfohlen.

Daten der [Phase-3-Studie ENSEMBLE, die nun in NEJM veröffentlicht wurden](#), zeigen, dass trotz der hohen Fallzahlen von neu auftretenden SARS-CoV-2-Varianten unter den COVID-19-Fällen in der Studie, einschließlich der südafrikanischen Variante der B.1.351-Linie und der in Brasilien gefundenen Variante der P2-Linie, war der COVID-19-Impfstoff konsistent wirksam gegen symptomatische Infektionen. Der Schutz gegen schwere COVID-19-Erkrankungen wurde bereits 7Tage nach der Impfung festgestellt. 14 Tage nach der Impfung war er bei mittelschwerer bis schwerer Erkrankung erkennbar. In einer [Pressemitteilung](#) werden die Ergebnisse sowie Informationen zu Nebenwirkungen zusammengefasst.

Klaus Cichutek, Präsident des PEI, hat den neuen Impfstoff von Johnson & Johnson am 23.4.21 als sicher und wirksam bezeichnet, "vor allem bei Personen im Alter von über 60 Jahren".

Impfstoffe (noch) ohne EU-Zulassung

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,

aber die Datenlage zu Sicherheit und Wirksamkeit gilt weiterhin als unzureichend. Der Stiko-Vorsitzende Prof. Thomas Mertens hat sich positiv über den russischen Corona-Impfstoff Sputnik V geäußert: "Die russischen Forscher sind sehr erfahren mit Impfungen. Sputnik V ist clever gebaut." Die EMA prüft den Impfstoff seit Anfang März in einem rollierenden Verfahren, hier werden die Daten analysiert. In einer [argentinischen Studie wurde gezeigt, dass mit Sputnik V geimpfte Menschen kaum einen wirksamen Schutz gegen die Variante B.1351](#) haben und eine **deutlich reduzierte Wirkung gegen die Einzelmutation E484K** besteht, die in vielen Coronavirusvarianten auftritt. Das Vakzin müsste an die weltweite Mutationslage angepasst werden. Die Studie wurde als PrePrint veröffentlicht. Brasilien hat Sputnik V die Zulassung erweigert mit der Begründung, es seien in dem Impfstoff vermehrungsfähige Viren entdeckt worden, was der Hersteller zurückweist.

Curevac

Das Tübinger Unternehmen **Curevac** will seinen mRNA-Impfstoff **CVnCoV** Ende Mai/Anfang Juni 2021 (2. Quartal) zur Zulassung bringen, das rollierende Zulassungsverfahren läuft. In [präklinischen Untersuchungen](#) wirkte CVnCoV gegen die Südafrika-Variante B.1.351. Ein Problem von Curevac besteht momentan allerdings darin, dass in den Lieferverträgen der US-Regierung steht, dass erst die US-Produktion versorgt werden muss, ehe exportiert werden darf. Bei den von den USA zurückgehaltenen Materialien, die von Curevac zur Impfstoffherstellung benötigt werden, handelt es sich z.B. um Nukleotide. Der Impfstoff besteht aus ca. 90 Elementen, wenn ein einziges fehlt, ist keine Produktion möglich.

Novavax

Die EMA prüft zudem den Impfstoffkandidat **NVX-CoV2373** des US-Herstellers **Novavax**. Dieser funktioniert analog zum Grippeimpfstoff **proteinbasiert**, bei SARS-CoV-2 wird das Spike-Protein herangezogen. Er zeigt 96% Wirksamkeit gegen das Wildtyp-Virus, 86% Wirksamkeit auch gegen die Mutante B.1.1.7., wirkt jedoch deutlich schwächer mit Lieferengpässe (wegen fehlender Einwegbioreaktoren und Filter). Deshalb verzögert sich offenbar der geplante Liefervertrag über bis zu 200 Millionen Impfdosen mit der Europäischen Union. In der EU strebt Novavax einen **Zulassungsantrag im 2. Quartal** an.

Chinesische Impfstoffe

Über die **Impfstoffe aus China** wurde bislang wenig veröffentlicht. Cansino hat einen Vektorimpfstoff entwickelt, die Impfstoffe der Firmen Sinovac (**CoronaVac**) und Sinopharm (**BBIBP-CorV**) sind Totimpfstoffe (wie z.B. auch der Polio-Impfstoff). Der Impfstoff von Sinovac verhindert zwar schwere Verläufe, allerdings liegt der Schutz gegen eine Ansteckung nach einer brasilianischen Studie nur bei ca. 50%, was chilenische Untersuchungen ebenfalls bestätigen. [Die EMA hat nun das Schnell-Prüfverfahren für Sinovac gestartet.](#)

Medikamente

Viele Fehlschläge mangels Wirksamkeit

Eine Reihe antiviraler Substanzen, die zur Behandlung von u.a. HIV, Influenza und Hepatitis, aber auch Rheuma angewendet werden (16-18): (Baloxavir, Convalescent plasma, Favipiravir, (Hydroxy)chloroquine – hier gab es zu Anfang der Pandemie einen "Hype", der wegen starker Nebenwirkungen nachgelassen hat; klinische randomisierte Studien liegen nicht vor – , Interferon, Lopinavir/Ritonavir, Nitazoxanide, Oseltamivir, Ribavirin, u.a.. wurden auf ihre **Wirksamkeit gegen COVID-19** getestet, die jedoch **weitgehend ausgeblieben** ist.

Hinzu kommen die Immunmodulatoren wie Interleukin (IL)-1-Inhibitoren, IL-6-Inhibitoren, intravenöse Immunglobuline, JAK-Inhibitoren etc..

Für den IL-6-Inhibitor **Tocilizumab** erhoffte man sich einen Effekt zur Verhinderung der überschießenden Immunreaktion (**Zytokinsturm**, CRS). Hierzu gab es jedoch einen herben Rückschlag, da die [Kombination von Tocilizumab + Remdesivir in der klinischen Studie REMDACTA](#) den Wirkungsnachweis bei schwer erkrankten Covid-19-Patienten nicht erbracht hat; die Zeit bis zur Krankenhausentlassung von Patienten mit schwerer Lungenentzündung konnte nicht verringert werden.

Mit dem **IL-1-Rezeptor-Antagonist Anakinra** wurde laut der [SAVE-MORE-Studie](#) das klinische

Gesamtansprechen von stationär behandelten Patienten mit COVID-19-Pneumonie um insgesamt 64% verbessert.

Am 5.3.21 musste das Biotechnologieunternehmen Abivax bekanntgeben, dass die miR-AGE-Studie aufgrund fehlender Wirksamkeit gestoppt wurde, da die Prüfsubstanz **ABX464** gegenüber Placebo keinen Unterschied in der Rate schwerer COVID-19-Erkrankungen mit Hyperinflammation und Zytokinsturm gezeigt hatte. Das antientzündliche Präparat wird zur Behandlung von Colitis ulcerosa und rheumatoider Arthritis evaluiert.

Erste Erfolge v.a. mit Antikörpertherapien

Gewisse Erfolge konnten bislang mit **Remdesivir** und mit Dexamethason erzielt werden. Beide Medikamente wurden in die [S2k-Leitlinie „Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19“](#) aufgenommen. Remdesivir ist für die frühe Covid-19-Therapie zugelassen, wenn schwer Erkrankte sauerstoffpflichtig, aber noch nicht beatmet werden. Der Einsatz außerhalb klinischer Einrichtungen kann nicht empfohlen werden. Das Virenprotein nsP3 spielt eine zentrale Rolle, um Abwehrmechanismen der Wirtszelle zu unterlaufen. Durch Strukturanalysen haben Forscher herausgefunden, dass ein Abbauprodukt des Virostatikums Remdesivir an nsP3 bindet, ein [bislang unbekannter Wirkmechanismus von Remdesivir](#).

Dexamethason ist der Therapiestandard, weil es die überschießende Immunreaktion abmildert. Die Patienten müssen weniger lange im Krankenhaus bleiben, brauchen seltener Beatmung und haben ein geringeres Sterberisiko. Das Gerinnungssystem wird mit **Heparin** u.a. kontrolliert.

Nach dem natürlichen Vorbild der Antikörperbildung innerhalb unseres Immunsystems fungieren künstlich hergestellte Antikörper. Am 8.3.21 hat der Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) die Antikörpertherapie mit dem neutralisierenden Antikörper **Bamlanivimab** allein oder in Kombination mit **Etesevimab** für Patienten ab 12 Jahren empfohlen, die eine bestätigte leichte bis mittelschwere COVID-19 Infektion haben, keinen zusätzlichen Sauerstoff benötigen und bei denen ein hohes Risiko für ein Fortschreiten der Krankheit zu einem schweren Krankheitsbild und/oder eine Krankenhauseinweisung besteht. Die Antikörpertherapie konnte Symptome und Krankenhausaufenthalte bei nicht hospitalisierten Hochrisikopatienten bei leichter bis mittelschwerer COVID-19 Erkrankung um mehr als 70% reduzieren.

Die **FDA hat Bamlanivimab die Notfallzulassung für die Covid-19-Behandlung wieder entzogen**. Die vorherrschenden Virus-Varianten sind gegen diesen Antikörper resistent und der Nutzen des alleinigen Einsatzes dieses Präparats ist nicht mehr größer als mögliche Risiken (schwere Immunreaktion bis zum allergischen Schock).

Die Phase-II-Studie BLAZE-4 untersucht die Wirksamkeit der **Kombination VIR-7831 + Bamlanivimab** bei Erwachsenen mit COVID-19, die der niedrigen bis mittleren Risikogruppe angehören. Die Kombination führte zu einer relativen Reduktion der anhaltend hohen Viruslast an Tag 7 um 70% (p < 0,001). Die Phase-III-Studie COMET-ICE mit dem monoklonalen Antikörper **Sotrovimab (VIR-7831, GSK4182136)** hat den primären Endpunkt erreicht. VIR-7831, der in zur frühen Behandlung von COVID-19 gegen Placebo bei Erwachsenen mit hohem Hospitalisierungsrisiko evaluiert wird, konnte in einer Zwischenanalyse eine 85%ige (p=0,002) Reduktion von Hospitalisierung oder Tod bei Patienten zeigen. Die EMA hat Mitte April 2021 das [Review-Verfahren für VIR-7831 als mögliche Behandlungsoption für COVID-19 begonnen](#).

Der Antikörper-Cocktail **REGN-COV2 (Casirivimab + Imdevimab)** der Firmen Roche und Regeneron hat in der Phase III vielversprechende Ergebnisse gezeigt: Hospitalisierung oder Tod wurden um 70% bei nicht hospitalisierten COVID-19-Patienten in der Frühphase reduziert. Die Symptombdauer wurde um 4 Tage von 14 auf 10 Tage verkürzt. Das rollierende Verfahren der EMA läuft. Im April 2021 wurden Phase-III-Studiendaten vorgelegt, wonach REGN-COV2 eine Risikoreduktion symptomatischer Corona-Infektionen um etwa 81% ermöglicht. Casirivimab und Imdevimab verringerten auch das Gesamtrisiko für das Fortschreiten der Erkrankung bei kürzlich infizierten asymptomatischen Patienten um 31%. Bei Patienten mit symptomatischer Infektion klangen die Symptome median innerhalb einer Woche ab, vs. 3 Wochen in der Placebo-Gruppe. Die Studie habe sowohl primäre als auch wichtige sekundäre Endpunkte erreicht, [teilte der Pharmakonzern Roche mit](#). Der Antikörper-Cocktail, den auch Ex-Präsident Donald Trump erhalten hatte, muss früh eingesetzt werden. d.h. optimalerweise innerhalb der ersten Stunden bis maximal

Die Biotech-Firma Relief Therapeutics (mit NeuroRx) kündigte die Veröffentlichung der 60-Tage-Ergebnisse der

Phase-2b/3-Studie mit intravenös verabreichtem **Aviptadil** (RLF-100™) zur Behandlung von Patienten mit kritischer COVID-19-Erkrankung an. Aviptadil ist eine synthetische Form des Vasoaktiven intestinalen Peptids (VIP). Eine europäische klinische Phase-2b/3-Studie soll noch in diesem Jahr eingeleitet werden. Laut NeuroRx erreichte RLF-100™ über alle Patienten und Standorte hinweg den primären Endpunkt für eine erfolgreiche Genesung nach Atemversagen am Tag 28 ($p=0,014$) und Tag 60 ($p=0,013$) und zeigte darüber hinaus einen bedeutenden Überlebensvorteil ($p<0,001$) nach Adaption des Beatmungsstatus und des Prüfzentrums. Auf Grundlage dieser Daten soll bei der Food and Drug Administration (FDA) die sofortige Zulassung als Notfallmedikament (Emergency Use Authorization, EUA) beantragt werden. Die Phase-II-Studie zur Bewertung der inhalativen Aviptadil-Formulierung zur Prävention von COVID-19-bedingtem akuten Atemnotsyndrom („Acute Respiratory Distress Syndrom“, ARDS) startet im April 2021.

Die Phase-2/3-Studie mit oral verabreichtem **Opaganib** (RedHill) zur Behandlung schwerer COVID-19-Pneumonien wird nach einer vierten unabhängigen Sicherheitsüberprüfung fortgesetzt. 75% der anvisierten 464 Patienten sind bereits eingeschlossen. Opaganib zielt auf eine menschliche Zellkomponente ab, die an der Virusreplikation beteiligt ist und minimiert damit möglicherweise die Wahrscheinlichkeit einer Resistenz aufgrund von Virusmutationen.

Ridgeback Biotherapeutics LP und Merck & Co. haben auf der CROI 2021 [vorläufige Ergebnisse einer Phase-2a-Studie](#) mit dem COVID-19-Therapeutikum **Molnupiravir** vorgestellt. Der Wirkstoff Molnupiravir (MK-4482/EIDD-2801) ist ein Nukleosid-Analogon. An dieser multizentrischen US-Phase-2a-Studie nahmen 202 nicht-hospitalisierte Erwachsene teil, die innerhalb von 7 Tagen Anzeichen oder Symptome von COVID-19 und eine bestätigte aktive SARS-CoV-2-Infektion aufwiesen. An Tag 5 gab es eine Reduktion (nominal $p=0,001$, nicht auf Multiplizität kontrolliert) der positiven Virusulturen bei Probanden, die Molnupiravir (alle Dosen) erhielten, im Vergleich zu Placebo: 0% (0/47) für Molnupiravir und 24% (6/25) für Placebo. MSD hat am 16.04.2021 mitgeteilt, dass mit der Phase-III-Studie (Teil 2) bei ambulanten Patienten (**MOVE-OUT-Studie**) mit COVID-19-Erkrankung fortgefahen wird. Darin wird die 2x tägliche Gabe der 800-mg-Dosis von Molnupiravir untersucht. Die Daten aus der Studie MOVE-IN dagegen deuten darauf hin, dass Molnupiravir wahrscheinlich keinen klinischen Nutzen bei hospitalisierten Patienten zeigt, die schon vor Studieneinschluss im Allgemeinen länger symptomatisch waren. Daher wurde entschieden, nicht mit der Phase-III-Studie bei stationären Patienten (MOVE-IN) fortzufahren.

Erste Ergebnisse der Phase-3-Studie COV-BARRIER zum Einsatz des **JAK-Inhibitors Baricitinib** bei hospitalisierten COVID-19-Patienten ($n=1.525$) zeigen keine statistische Signifikanz beim primären Endpunkt (Progression zu nicht-invasiver oder invasiver mechanischer Beatmung oder Tod, $p=0,1800$). Bei dem sekundären Endpunkt (Reduktion der Sterblichkeit) zeigt sich eine um 38% verringerte Mortalität unter Baricitinib + Standardbehandlung (SoC; **Kortikosteroid oder Remdesivir**) versus Placebo + SoC (Mortalität bis Tag 28: 8,1% vs. 13,1% unter Placebo + SoC; nominaler p -Wert =0,0018).

Atriva hat den ersten Patienten in die [Phase-II-Studie RESPIRE gegen COVID-19 eingeschlossen](#). Der **MEK-Inhibitor ATR-002** adressiert sowohl die virale Replikation als auch die überschießende Immunantwort, die bei Patienten mit mittelschwerem oder schwerem Covid-19 häufig auftritt.

[Asthma-Spray gegen schwere Verläufe?](#)

Die bei [Asthmatikern](#) festgestellten milderen Verläufe, die im Kontrast zu den Erwartungen bei vorgeschädigter Lunge liegen, könnte auf die Dauermedikation vieler Asthmapatienten, **Budenosid**, zuzurückzuführen sein. [Laut einer Preprint-Studie wurden mit dem Asthmaspray ein schwerer Verlauf mit Hospitalisierung zu 90% verhindert](#). Doch um eine breite Anwendung zu empfehlen, sei diese [Studie nicht aussagekräftig genug, erklärt die Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e. V. \(DGP\)](#).

[Interessante frühe/präklinische Daten](#)

Aktuelle Screenings in einem relevanten präklinischen Modell bescheinigen **Fostamatinib**, das zur Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie (cITP) eingesetzt wird, darüber hinaus eine mögliche Wirksamkeit bei der Behandlung von akuten Lungenschäden, wie sie bei COVID-19-Patienten auftreten können (20). 3 klinische Studien wurden in diesem Zusammenhang initiiert .

Für milde Verläufe wird das Medikament **Ivermectin** geprüft, das in vitro einen antiviralen Effekt gezeigt hat (21). Das Medikament, das seit den 70er Jahren in der Tiermedizin gegen Wurmerkrankungen eingesetzt wird, musste in vitro allerdings sehr hoch dosiert werden, um diesen Effekt zu zeigen, sodass die Übertragbarkeit der Daten auf den Menschen wegen Toxizität fraglich ist. Bisher liegen keine validen klinische Daten vor. Die Europäische Arzneimittelbehörde [EMA hat sich wegen fehlender Evidenz gegen den Einsatz des Antiwurmmittels Ivermectin bei Covid-19-Patienten ausgesprochen](#).

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 (22).

Anlass zur Hoffnung gibt auch ein neuer Antikörper-Wirkstoffkandidat **COR-101**, der von Corat Therapeutics entwickelt und bereits in Tierversuchen eingesetzt wird. Der Antikörper wurde mittels eines biotechnologischen Verfahrens aus genesenen Patienten isoliert. Postuliert wird eine Verringerung der Viruslast um 99% in der Lunge von Versuchstieren sowie das Fehlen überschießender Immunantworten. Die **geplante klinische Phase-1b/2-Studie** ([NCT04674566](#)) mit dem SARS-CoV-2 neutralisierenden humanen Antikörper COR-101 hat im März 2021 die Genehmigung des PEI sowie eine positive Stellungnahme der Ethik-Kommission erhalten. Der Wirkstoff soll die Behandlung von hospitalisierten COVID-19-Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Krankheitsverlauf ermöglichen, für die derzeit keine Antikörpertherapie zugelassen ist. Das neuartige Design verhindert jede potenzielle Bindung an Fc-gamma-Rezeptoren und reduziert damit Risiko der Antikörper-abhängigen Verstärkung der Erkrankung.

In Laborstudien bindet COR-101 an viele Mutanten, z.B. die tschechische Variante N439K, die britische B.1.1.7. (N501Y/E484K) und die nigerianische bzw. New York-Variante E484K.

Inhalierter **Carragelose** hat sich als klinisch wirksam bei der Prävention von COVID-19 erwiesen. Marinomed testete ihre (OTC) Carragelose-basierten Lutschtabletten, Nasen- und Rachensprays in vitro auf Wirksamkeit gegen die drei Virus-Varianten, die aktuell die Pandemie bestimmen, B.1.1.7, B.1.351 sowie die P1-Variante. Carragelose inaktiviert bekannte diese mit vergleichbarer Wirksamkeit wie den Wildtyp in vitro.

Nun wird eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Studie zur Bewertung von Sicherheit und Wirksamkeit einer Carragelose-basierten Inhalationslösung (Inhaleen) bei stationär aufgenommenen Patienten mit COVID-19, die respiratorische Symptome haben, jedoch keine Intensivbehandlung erhalten, evaluiert.

Frühe Phase-II-Studiendaten zu einem [Spray mit einem auf RNA-basierenden Medikament](#) wurden im European Journal of Allergy and Clinical Immunology“ veröffentlicht. Der inhalative Wirkstoff hat im Tiermodell schwere Lungenschäden verhindert und schwere Verläufe abgebremsst.

Labortests, die [in Cell publiziert](#) wurden, zeigen eine Hemmung von SARS-CoV-2 mit einer Kombination aus Remdesivir und verschiedenen Hepatitis-C-Virus-Protease-inhibitoren.

PharmaMar erprobt nach erfolgreichen Labortests sein (für das Multiple Myelom entwickelte) Medikament **Plitidepsin**, das den [Translations-Co-Faktor eEF1A](#) adressiert, in einer [Studie gegen Covid-19](#).

Der Verband forschender Arzneimittelhersteller (VFA) sammelt in einer Zusammenstellung sämtliche [Forschungsansätze gegen COVID-19](#).

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. 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:

- 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. 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-Leitlinie](#) 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.“ Die DGHO hat für Krebspatienten eine [Faktencheck-Liste](#) zusammengestellt.

Versorgung von Krebspatienten in 3. Welle gefährdet

Am 19.04.2021 hat sich die "Corona Task Force" von Deutscher Krebshilfe, dem Deutschen Krebsforschungszentrum (DKFZ) und der Deutschen Krebsgesellschaft (DKG) mit einem Appell an die Politik gewendet: [Notruf – Versorgung von Krebspatienten hochgefährdet](#).

SARS-CoV-2: Aufgrund besserer Datenlage zunehmend geklärte Fragen

- **Sollen/Können auch Schwangere und Kinder geimpft werden?** Ja, die Fachgesellschaften empfehlen auf Grundlage eines Konsensus-Positionspapiers (Stand 05/2021) die COVID-19-Impfung für schwangere und stillende Frauen.
- **Hilft die Gripeschutzimpfung auch gegen eine Ansteckung mit SARS-CoV-2?** Bereits zu Anfang der Pandemie haben Virologen die Vermutung geäußert, dass die alljährliche Gripeschutzimpfung einen gewissen Schutz gegen SARS-CoV-2 bieten könne. Eine italienische Untersuchung bestätigte nun, dass die [Grippe-Impfung in Zusammenhang mit reduzierter Inzidenz und Schwere von COVID-19](#) stand.
- **Können Patienten unter Biologika/Immun-Therapie ohne zusätzliche Risiken geimpft werden?** Ja, Studienergebnisse zeigen, dass Patienten mit entzündlichen Hauterkrankungen weder ein erhöhtes Risiko aufweisen, an einer SARS-CoV-2 Infektion zu erkranken noch schwerere Verläufe auszubilden. Es gibt sogar Hinweise, dass sie seltener hospitalisiert werden. Da Exazerbationen von Ekzemen die Immunität der Betroffenen negativ beeinflussen können, [sollte die Behandlung mit den zugelassenen immunmodulierenden Medikamenten einschließlich Immunsuppressiva fortgesetzt werden](#). Derzeit wird empfohlen, zwischen Biologika-Behandlung und Impfung ca. 1 Woche Abstand einzuhalten. – Bei Patienten mit chronisch-entzündlichen Erkrankungen wie Rheuma, CED oder Psoriasis wird nach den Ergebnissen einer [Studie von Simon D et al.](#) geraten, die [Impfantwort 2 Wochen nach der zweiten Impfung zu bestimmen](#)

. Sollte diese ausgeblieben sein, gilt eine neuerliche (dritte) Impfung mit einem anderen Impfstoff als mögliche Strategie.

SARS-CoV-2: Viele offene Fragen

- **Wie lange sind geimpfte Personen vor einer Ansteckung geschützt?** (weiterhin unklar, Studien laufen, bei Moderna wurden mind. 6 Monate anhaltende Wirksamkeit gezeigt)
- **Kann die Impfung die Weitergabe des Virus verhindern?** (wahrscheinlich, aber es fehlen weitere Studien)
- **Gibt es Unverträglichkeiten mit bestimmten Medikamenten?** (müssen Studien zeigen)
- **Welche Rolle spielen Vorerkrankungen**, kann man Risikogruppen definieren? (Studien dazu laufen, [das RKI hat Risikogruppen benannt](#))
- Kann die **Impfung möglicherweise als Therapie bei Long COVID-Patienten** eingesetzt werden? (möglicherweise, muss aber durch weitere Studien validiert werden)
- **Wie früh treten Organschäden auf?** Hierzu gibt es u.a. eine [Studie, die bereits in den ersten 10 Tagen der akuten Infektion Herzauffälligkeiten festgestellt hat](#)
- **Sind Menschen mit der in Deutschland häufigsten Blutgruppe A+ wirklich gefährdeter für schwere Verläufe als Menschen mit anderen Blutgruppen?** (möglicherweise: eine neue amerikanische Studie bestätigt frühere Korrelationsstudien hierzu. Allerdings haben 43% der Bevölkerung in Deutschland die Blutgruppe A)

Redaktion von www.journalmed.de

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, *Business Insider*,

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

(3) 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/PIIS26665247\(20\)30003-3/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanmic/article/PIIS26665247(20)30003-3/fulltext)

(4) Mercatelli D et al. Geographic and Genomic Distribution of SARS-CoV-2 Mutations. *Front Microbiol*, 22. Juli 2020, doi:10.3389/fmicb.2020.01800

(5) Challen R et al. Risk of mortality in patients infected with SARS-CoV-2 variant of concern 202012/1: matched cohort study. *BMJ* 2021; 372 doi:

<https://doi.org/10.1136/bmj.n579>

(6) <https://www.journalmed.de/news/lesen/58854>

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

(8) Shang-Chuen Wu et al. The SARS-CoV-2 receptor-binding domain preferentially recognizes blood group A. *Blood Adv* (2021) 5 (5): 1305–1309.

<https://ashpublications.org/bloodadvances/article/5/5/1305/475250/The-SARS-CoV-2-receptor-binding-domain> (zuletzt abgerufen am 11.3.21)

(9) Podcast "Das Coronavirus-Update von NDR Info", Folge 79, 9.3.21, Skript unter <https://www.ndr.de/nachrichten/info/coronaskript276.pdf>

(10) <https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html>

[jsessionid=01597A0AFD2087EA3402134A06C255FB.intranet232?nn=169730&cms_pos=5](https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?cms_pos=5)

(11) Wang P. et al. Antibody Resistance of SARS-CoV-2 Variants B.1.351 and B.1.1.7. *Nature* <https://doi.org/10.1038/s41586-021-03398-2> (2021).

(12) https://www.pei.de/DE/newsroom/dossier/coronavirus/coronavirus-inhalt.html?cms_pos=5

(13) Podcast "Das Coronavirus-Update von NDR Info", Folge 76: "Astra-Impfstoff viel besser als sein Ruf", 16.2.21, Skript unter

<https://www.ndr.de/nachrichten/info/Coronavirus-Update-Die-Podcast-Folgen-als-Skript,podcastcoronavirus102.html> (zuletzt abgerufen am 11.3.21)

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

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

(16) Barlow A et al. *Pharmacotherapy* 2020;40(5): 416-37.

(17) McCreary EK et al. *Open Forum Infect Dis.* 2020;7:ofaa105.

(18) Sanders JM et al. *JAMA* 2020;323(18):1824-36.

(19) https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001L_S2k_Empfehlungen_station%C3%A4re_Therapie_Patienten_COVID-19_2020-11.pdf

(20) Tabassum N et al. Repurposing Fostatinib to Combat SARS-CoV-2-Induced Acute Lung Injury. *Cell Rep Med.* 2020;1(8):100145.

(21) López-Medina E et al. Effect of Ivermectin on Time to Resolution of Symptoms Among Adults With Mild COVID-19. *JAMA.* Published online March 4, 2021.

doi:10.1001/jama.2021.3071, <https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2777389?resultClick=1> (zuletzt abgerufen am 11.3.21)

(22) König PA et al. *Structure-guided multivalent nanobodies block SARS-CoV-2 infection and suppress mutational escape*. *Science* 2021 Feb 12;371(6530):eabe6230. doi: 10.1126/science.abe6230. Epub 2021 Jan 12, <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33436526/> (zuletzt abgerufen am 11.3.21)