https://gen-ethisches-netzwerk.de/node/4183

Gen-ethischer Informationsdienst

# Die Ziellinie im Blick?

## Corona-Impfstoffe in der Entwicklung

AutorIn
Henrik Müller



Bei dem Versprechen, bis 2021 einen SARS-CoV-2-Impfstoff zur Verfügung zu haben, geht es vielleicht eher um die Gewinninteressen der Aktieninhaber*innen und Geldgeber*innen. Foto: Pixabay/4964598

Anfang September haben es sechsunddreißig Impfstoffkandidaten gegen SARS-CoV-2 in die klinische Prüfung geschafft. Laut Pharmabranche sollen sichere Corona-Vakzine 2021 zur Verfügung stehen. Wie realistisch ist dieses Versprechen?

Im Durchschnitt dauert es 10,7 Jahre bis zur behördlichen Zulassung eines Impfstoffkandidaten.1 Bisheriger Rekordhalter ist der Mumps-Impfstoff mit nur vier Jahren Entwicklungszeit. Eine SARS-CoV-2-Vakzine soll hingegen nach nur zwölf bis achtzehn Monaten Entwicklungszeit zur Verfügung stehen. Dieses ehrgeizige Ziel verfolgen zweihundert Arbeitsgruppen in Universitäten, Forschungseinrichtungen und Biotech-Firmen. Eine Handvoll ihrer Impfstoffkandidaten hat es bereits in die klinische Phase 3 geschafft. AstraZenecas AZD1222 beispielsweise, wird seit Juni 2020 in Großbritannien, Brasilien und Südafrika in klinischen Phase-3-Studien getestet. Der Impfstoff besteht aus der DNA-Sequenz eines SARS-CoV-2-Oberflächenproteins (S-Protein), die der Pharmakonzern mit Hilfe der Universität Oxford in einen nicht vermehrungsfähigen Adenovirus-Vektor eingebracht hat. Bereits ab Ende 2020 sollen bis zu 400 Millionen Dosen davon

ausgeliefert werden.
Grünes Licht für Phase 3 erhielt ebenso CanSino Biologics' Impfstoffkandidat Ad5-nCoV. Wie die meisten Mitbewerber enthält auch dessen Adenovirus-Vektor die genetische Information des S-Proteins. Tausende Freiwillige des chinesischen Militärs testen gegenwärtig dessen Effizienz. Am 11. August verkündete derweil Russlands Präsident Wladimir Putin die „Registrierung" (quasi eine Art Notfallzulassung) eines SARS-CoV-2-Impfstoffs mit dem Namen Sputnik V, beziehungsweise Gam-COVID-Vac. Der Vektorimpfstoff, entwickelt im Gamaleya-Institut in Moskau, soll laut seiner Registrierungsbescheinigung vom Gesundheitsministerium der Russischen Föderation am 1. Januar 2021 in den zivilen Verkehr eingeführt werden – obwohl umfangreiche Daten aus Phase-3-Studien fehlen. In einer Stellungnahme warnt das Paul-Ehrlich-Institut zusammen mit der Weltgesundheitsorganisation (WHO) sowie internationalen Expert*innen vor zu großer Eile bei der Impfstoffzulassung. Laut der Registrierungsbescheinigung von Sputnik V sollen klinische Tests nach der „Registrierung" folgen.

**Impfstoff-Marathon**

Der Vakzine-Kandidat mRNA-1273 der US-Biotechfirma Moderna setzt dagegen auf die mRNA des S-Proteins, die als zelleigenes Botenmolekül getarnt die menschliche Proteinsynthese-Maschinerie kapern und Immunreaktionen auslösen soll. Auch dieser wird seit Ende Juli 2020 in einer klinische Phase-3-Studie evaluiert. Ugur Sahin, CEO der Mainzer Firma BioNTech, erklärt, wie der jahrzehntelange Marathon der Impfstoffentwicklung auf ein 4 x 100 m Staffelrennen reduziert wird: „Der Schlüssel heißt Parallelisierung. Wir entwickeln unser mRNA-Vakzin BNT162 in Rekordzeit, indem wir sicherstellen, dass der Entwicklungsprozess ununterbrochen mit maximaler Geschwindigkeit läuft. Dazu gehört auch, dass wir Informationen aus verschiedenen Quellen nicht wie üblicherweise sequenziell, sondern koordiniert parallel erheben."
Mehrere Impfstoffkandidaten parallel zu entwickeln und kostenintensive Schritte vor Abschluss vorheriger Phasen zu beginnen, machen diesen Ansatz extrem teuer. Zu Pandemiezeiten liefert er aber den entscheidenden Vorteil: Er verkürzt die Entwicklungszeit um vier bis fünf Jahre. Eine weitere Stellschraube ist der Ausbau von Herstellungskapazitäten, bevor die klinischen Prüfungen abgeschlossen sind. Den Bau einer Produktionsstätte ohne behördliche Zulassung eines Impfprodukts zu beginnen, ist eine kostspielige und risikoreiche Angelegenheit. Doch Parallelisierung und zeitgleicher Fabrikbau verkürzen die Impfstoffentwicklung um ein ganzes Jahrzehnt, wie ein Meinungsartikel in der New York Times mit hübschen Schiebereglern vor Augen führt.[2]
Parallelisierung bedeutet dabei nicht, das klinische Studienprogramm trotz Pandemiedrucks zu verkürzen. Das öffentliche Vertrauen in Impfbemühungen ist erschüttert genug. Eine Zulassung nur auf Basis von Phase-1/2-Ergebnissen kommt weder für die europäische Arzneimittelagentur (EMA) noch für die US-amerikanische Arzneimittelbehörde (FDA) in Frage. Allerdings bearbeitet die EMA alle Zulassungsverfahren für COVID-19-Impfstoffe und -therapeutika mit Priorität. Zugleich erteilt die FDA temporäre Emergency Use Authorizations, die das Zulassungsprozedere um Monate beschleunigen. Für solch eine Sonderzulassung muss ein SARS-CoV-2-Vakzine-Kandidat eine COVID-19-Erkrankung um fünfzig Prozent effizienter verhindern als ein Placebo. Bisher gewährte die FDA solche Sonderzulassungen allerdings nur für In-vitro-Diagnostik und Antikörpertests sowie für persönliche Schutzausrüstung und Beatmungsgeräte.

**Keine Garantie**

Rein logistisch könnte ein SARS-CoV-2-Impfstoff also 2021 zur Verfügung stehen. Dennoch dienen entsprechende Pressemitteilungen vielleicht weniger dem Gesundheitsschutz als den Aktieninhaber*innen und Geldgeber*innen. Denn allzu optimistische Prognosen übersehen den ausgeprägten Empirismus in der Impfstoffentwicklung. Einen einfachen Automatismus und eine Garantie auf einen Impfstoff bis zu irgendeinem Datum gibt es nicht. Unsere effektivsten Impfungen gegen Infektionen durch RNA-Viren wie SARS-CoV-2 sind Vakzine, die gegen drei oder vier Varianten eines Erregers gleichzeitig wirken, zum Beispiel Impfungen gegen die saisonale Grippe. Selbst in Jahren, in denen sie zum zirkulierenden

Virusstamm passen, schützen sie nur 10 bis 60 Prozent der geimpften Personen vor Erkrankung.[3] Sollten wir von Impfstoffen gegen andere respiratorische Pathologien höhere Wirksamkeit erwarten?
Was diese Frage für COVID-19 bedeutet, verdeutlicht ein Vergleich der Basisreproduktionszahlen (R0), also der Anzahl Menschen, die von einer infektiösen Person durchschnittlich angesteckt werden, wenn keine Immunität in der Bevölkerung vorliegt. R0 der saisonalen Influenzastämme liegt bei Verbreitung durch Tröpfcheninfektion zwischen 0,9 und 2,1, derjenige von MERS-CoV zwischen 0,3 und 0,8 und von SARS-CoV zwischen 0,9 und 1,1. SARS-CoV-2 dagegen fällt, je nach Literaturquelle, mit einer R0 zwischen 2,4 und 8,9 aus der Reihe und befindet sich damit in der Größenordnung von Rubella- und Pocken-Viren. Eine Impfwirksamkeit ähnlich unserer Influenza-Vakzine würde dessen R0 folglich nicht auf einen Wert unter 1 senken. Ein solcher Impfstoff würde die Anzahl an COVID-19-Patient*innen lediglich verringern und die Ausbreitung der Pandemie allenfalls verlangsamen. Zusätzliche Maßnahmen, um dem Virus seinen Wirt zu entziehen wie Mund-Nase-Masken und räumliche Distanzierung, blieben weiterhin notwendig.
Die effektivsten Vakzine gegen respiratorische Infektionen sind die Lebendimpfstoffe gegen Masern, Mumps, Röteln, Windpocken und Pocken. Keine der klinischen Wirksamkeitsstudien gegen COVID-19 außerhalb von China evaluiert jedoch gegenwärtig einen ähnlichen Impfstoff mit unschädlich gemachten Coronaviren. Dazu scheint noch zu wenig über die Pathologie von SARS-CoV-2 bekannt. Dennoch betont Klaus Überla, Direktor des Virologischen Instituts der Universität Erlangen und selbst federführend in der Entwicklung therapeutischer SARS-CoV-2-Antikörper: „Wir sollten diesen Ansatz nicht ignorieren. Ein Impfstoff aus abgeschwächten Viren wäre weniger aufwendig in der Massenproduktion als ein Totimpfstoff, selbst wenn wir ihn anfänglich gleichzeitig unter S3-Standards und GMP-Bedingungen herstellen müssen.“ Die größte Hürde dieses Ansatzes ist laut Überla seine Sicherheit.
Sobald ein Impfstoff Immunität generiert, ist diese häufig langlebig. Impfungen gegen Masern-, Mumps- und Rubellaviren beispielsweise gewähren jahrzehntelangen Schutz. Warum induzieren Vakzine gegen andere einzelsträngige RNA-Viren wie zum Beispiel Influenzaviren dann nur schwache Immunität? Weil die Mutationsraten dieser Virengenome hoch sind und daher einige Varianten die menschliche Immunantwort durch abgewandelte Oberflächenproteine umgehen können. Wir müssen also entweder, wie im Fall von Influenza, regelmäßig nachimpfen oder, wie im Fall von HIV, weiter auf einen Impfstoff warten. Die Mutationsrate von SARS-CoV-2 ist seit Pandemiebeginn relativ gering und die meisten bisher identifizierten Varianten ändern die Viruseigenschaften nicht. Grund ist eine RNA-Fehlerkorrekturfunktion, über die Coronaviren zum Erhalt ihres mit 30.000 Nukleotiden relativ großen Genoms verfügen.[4] Das begünstigt die Vakzinforschung erheblich, denn die relative Stabilität des SARS-CoV 2-Genoms macht einen Langzeitschutz wahrscheinlicher. Regelmäßige Impfauffrischungen sind womöglich unnötig. Der Inhaber des Lehrstuhls für Virologie an der Universität München, Gerd Sutter, dessen Gruppe einen bereits gegen MERS in klinischer Phase 1 erprobten Pocken-Virusvektor als SARS-CoV-2-Vakzine-Kandidaten entwickelt, gibt jedoch zu bedenken: „Erst der Selektionsdruck im Menschen wird einschätzen lassen, inwieweit SARS-CoV-2 einer Immunität in der Wirtspopulation ausweichen kann. Wollen wir wissen, ob eine Impfung fünf Jahre Schutz bietet, müssen wir fünf Jahre abwarten. Erst das wird zeigen, ob wir einen saisonalen Impfstoff brauchen.“

**Immunantwort lässt hoffen**

Vielleicht können SARS-CoV-2-Impfstoffe ja ähnlich wie Influenza-Vakzine auf einem Hintergrundlevel Immunität aufbauen. Denn SARS-CoV-2-spezifische T-Zellen finden sich auch in Individuen, die nie Kontakt mit SARS-Coronaviren hatten. Sie erkennen Fragmente, die eine schwache Ähnlichkeit zu im Menschen bereits vorkommenden Coronaviren zeigen. Diese Kreuzreaktivität würde SARS-CoV-2-Impfstoffen den Weg ebnen.
Für einen Langzeitschutz müsste es SARS-CoV-2-Impfstoffen zusätzlich gelingen, verschiedene Formen von Immunantworten zu induzieren. Antikörper würden eine Infektion verhindern, Immunzellen Erkrankungssymptome mildern. Was ist derzeit dazu bekannt? Bereits die Immunantwort auf eine natürliche SARS-CoV-2-Infektion lässt hoffen. So schützt eine überstandene COVID-19-Erkrankung Rhesusaffen vor erneuter Infektion innerhalb des nächsten Monats.[5] Nach Infektion mit SARS-CoV-2 finden sich im Menschen sowohl aktivierte T-Zellen als auch antikörperproduzierende B-Zellen gegen

Oberflächenbestandteile des Virus. Das bietet entscheidende Vorteile im Vergleich zu etwa Hepatitis-C- und Tollwut-Viren, die eine Immunantwort komplett unterdrücken. Prinzipiell sollte es also möglich sein, die natürliche Immunantwort gegen SARS-CoV-2 mit Vakzinen zu rekapitulieren.
Wie ausgeprägt diese Immunantwort ist, variiert jedoch beträchtlich. Der Antikörper-Titer, also die Menge an Antikörpern im Blut von genesenen SARS-CoV-2-Infizierten, kann stark schwanken. Dieser Wert wird in klinischen Studien erhoben, um die Stärke der Immunantwort der Proband*innen zu messen. Es ist jedoch unklar, wie das Verhältnis zwischen dem Antikörper-Titer und dem Infektionsschutz gegen SARS-CoV-2 ist. Die Zielvorgabe an eine Vakzine sind daher momentan entsprechend unklar. Der Münchner Virologe Gerd Sutter stellt den großen Zusammenhang her: „Kaum ein Impfstoff schützt jedoch vor Infektion, sondern nur vor Erkrankung."

**Corona nicht zu stoppen?**

Vielleicht reicht es für den Impferfolg von SARS-CoV-2-Vakzinen ja aus, wenn sie eine T-Zell-Immunität induzieren, die schnell sinkende Antikörper-Titer überdauert. Noch ist allerdings unbekannt, ob das Immungedächtnis gesunkene Schutz-Titer gegen SARS-CoV-2 wieder hochregulieren kann und wie lange erworbene T-Zell-Immunität tatsächlich anhält. Inwieweit COVID-19-Gesundete vor einer erneuten Infektion mit SARS-CoV-2 geschützt sind, bleibt daher abzuwarten. Noch ist also unklar, ob einer der über einhundertfünfzig Impfstoffkandidaten einen kompletten Immunschutz induziert, ob er keine (schweren) Nebenwirkungen in irgendeiner Bevölkerungsgruppe hervorruft, ob er ohne Auffrisch-Impfungen auskommt und ob er skalierbar auf Milliarden Impfdosen ist. Vor allem darf er nicht wie SARS-CoV-2 in jedem zwanzigsten Infizierten einen extremen klinischen Verlauf auslösen, der in septischem Schock und akutem Lungenversagen resultiert. Vermutlich müssen wir uns wohl mit Teilerfolgen begnügen.
Immerhin scheinen Impfstoffkandidaten einer natürlichen Infektion bisher in nichts nachzustehen. So induzieren AstraZenecas, Modernas und BioNTechs Impfstoff-Kandidaten sowohl neutralisierende Antikörper als auch T-Zell-Antworten. Außerdem zeigen sie in den bisherigen Phase-1/2-Studien nur schwache Nebenwirkungen wie Müdigkeit und Kopfschmerzen bis hin zu grippeähnlichen Symptomen.
Eines ist gewiss: Selbst wenn eine Vakzine eine SARS-CoV-2-Infektion nicht verhindert, muss sie mindestens die Krankheitsschwere von COVID-19-Patienten reduzieren. Auch Influenza-Impfstoffe stoppen beispielsweise Grippeerkrankungen nicht, aber sie reduzieren die Anzahl der aus diesem Grund hospitalisierten Personen um 37 Prozent – die Zahl intensivmedizinpflichtiger Patient*innen sogar um 82 Prozent.6 Nach solch einer Impfung übertrügen manche SARS-CoV-2-Infizierte zwar noch immer Coronaviren, und die Pandemie wäre nicht gestoppt. Aber sie hätte ihre aktuelle Bedrohlichkeit verloren.

*Der Artikel ist eine gekürzte und überarbeitete Version eines Artikels, der zuerst im Laborjournal erschien. Online: www.laborjournal-archiv.de/epaper/LJ_20_09/12.*


- 1Pronker, E.S. et al. (2013): Risk in Vaccine Research and Development Quantified. In: PLoS One, doi: 10.1371/journal.pone.0057755.
- 2Thompsons, S.A. (30.04.2020): How Long Will a Vaccine Really Take? NYT. Online: www.kurzelinks.de/gid255-ia oder www.nytimes.com [letzter Zugriff: 14.09.2020].
- 3Centers for Disease Control and Prevention (29.01.2020): Past Seasons Vaccine Effectiveness Estimates. Online: www.cdc.gov/flu/vaccines-work/past-seasons-estima… [letzter Zugriff: 14.09.2020].
- 4Clinton Smith, E. et al (2013): Coronaviruses Lacking Exoribonuclease Activity Are Susceptible to Lethal Mutagenesis: Evidence for Proofreading and Potential Therapeutics. In: PLoS Pathogens, doi: 10.1371/journal.ppat.1003565.
- 5Deng, W. et al. (2020): Primary exposure to SARS-CoV-2 protects against reinfection in rhesus macaques. In: Science, 369, S.818-823, doi: 10.1126/science.abc5343.
- 6Thompson, M.G. et al: Influenza vaccine effectiveness in preventing influenza-associated intensive care admissions and attenuating severe disease among adults in New Zealand 2012–2015. In: Vaccine,

36, S.5916-5925, doi: 10.1016/j.vaccine.2018.07.028.

## Informationen zur Veröffentlichung

Erschienen in:
GID Ausgabe 255 vom November 2020
Seite 32 - 34