

# Corona-Pandemie: Impfstoffe als Hoffnungsträger

*Weltweit wächst die Hoffnung, dass SARS-CoV-2 im Laufe des Jahres 2021 seinen Schrecken verlieren könnte. Am 2. Dezember hat die britische Arzneimittelbehörde einem ersten Impfstoff eine befristete Notfallzulassung erteilt. Die Europäische Arzneimittelagentur prüft gleich mehrere Impfstoffkandidaten. Mit ersten Zulassungen rechnet sie Ende 2020. Parallel dazu laufen in deutschen Städten und Landkreisen die Vorbereitungen für die Impfung der Bevölkerung auf Hochtouren.*

von Heike Korzilius



Foto: Eisenhans/stock.adobe.com

**D**ie zweite Corona-Welle hat das Land fest im Griff. In nur wenigen Wochen hat sich in Nordrhein-Westfalen (NRW) die Zahl der Patientinnen und Patienten fast verdreifacht, die so schwer an COVID-19 erkrankt sind, dass sie im Krankenhaus behandelt werden müssen. Ende Oktober 2020 verzeichnete das Landesgesundheitsministerium 1.416 Fälle, einen Monat später waren es bereits 4.193. Auf den Intensivstationen mussten 987 Patientinnen und Patienten behandelt werden; fast viermal so viele wie noch im Oktober. Dabei besorgt vor allem, dass immer mehr ältere Menschen unter den Erkrankten sind. Denn für diese ist das Risiko eines schweren Krankheitsverlaufs besonders hoch. Zahlen des Ministeriums belegen das eindrücklich: 84 Prozent aller Menschen, die bislang in NRW an oder mit COVID-19 verstorben sind, zählen zur Altersgruppe der über 70-Jährigen.

Die Schließung von Restaurants, Kultur- und Freizeiteinrichtungen sowie strenge Kontaktbeschränkungen haben die zweite Welle bislang (Stand: 3. Dezember) nicht brechen können. Die Hoffnungen ruhen deshalb auf Impfungen, die in greifbare Nähe gerückt sind. Zu den vielversprechenden Kandidaten gehört der Impfstoff des deutschen Pharmaunternehmens Biontech und des US-amerikanischen Konzerns Pfizer. Am 18. November meldeten die Unternehmen, ihr mRNA-Impfstoffkandidat habe sich in der finalen Datenanalyse einer Phase-3-Studie als wirksam erwiesen und 95 Prozent der Probanden vor einer COVID-19-Erkrankung geschützt. Von 170 Fällen hätten sich 162 in der Placebo-Gruppe und nur acht in der Verum-Gruppe ereignet, teilten die Unternehmen mit. Etwa zur selben Zeit vermeldete das US-amerikanische Unternehmen Moderna, das ebenfalls an einem mRNA-Impfstoff arbeitet, sein Impfstoffkandidat habe in einer Phase-3-Studie eine Wirksamkeit von 94,1 Prozent erzielt. Beide Unternehmen haben am 1. Dezember eine Zulassung für ihre Impfstoffe bei der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) beantragt. Die Behörde hat inzwischen mitgeteilt, dass sie die Prüfung der Zulassungsunterlagen von Biontech/Pfizer bis zum 29. Dezember und im Fall von Moderna bis spätestens 12. Januar abschließen will. Die britische Zulassungsbehörde hat Biontech/Pfizer bereits eine befristete Notfallzulassung erteilt.

## Zulassungsprozess beschleunigt

Eine Wirksamkeit zwischen 62 und 90 Prozent meldete das britisch-schwedische Pharmaunternehmen AstraZeneca für einen Vektorimpfstoff, den die Firma gemeinsam mit der Universität Oxford entwickelt hat. Dieser durchläuft wie auch die Impfstoffkandidaten von Biontech und Moderna ein sogenanntes Rolling Review bei der EMA. Das Bewertungsverfahren ist so neu wie die Impfstoffe selbst. Es soll den Zulassungsprozess beschleunigen, indem Daten aus der präklinischen und klinischen Entwicklung fortlaufend bei der EMA zur Bewertung eingereicht werden und nicht erst,



*„Die Bewertung der Impfstoffe gegen COVID-19 erfolgt mit der gleichen Sorgfalt wie bei anderen Impfstoffen auch.“*

**Prof. Dr. rer. nat. Klaus Cichutek**, Präsident des Paul Ehrlich-Instituts  
Foto: T. Jansen/PEI

wie sonst üblich, am Ende der klinischen Prüfung mit dem formellen Zulassungsantrag. Insgesamt befinden sich der Weltgesundheitsorganisation zufolge weltweit 48 Impfstoffkandidaten in verschiedenen Phasen der klinischen Prüfung, elf davon bereits in Phase 3.

### Keine Abstriche bei der Sicherheit

Bis vor wenigen Jahren rechnete man mit zehn bis 15 Jahren Entwicklungszeit von der Analyse eines neuen Virus bis zur Zulassung eines Impfstoffs. Im Fall von SARS-CoV-2 ist von der Entdeckung bis zur Entwicklung aussichtsreicher Impfstoffkandidaten nicht einmal ein Jahr vergangen. Wie ist eine solche Beschleunigung möglich? „Die wirksamste Möglichkeit, die Pandemie einzudämmen und sich selbst vor COVID-19 zu schützen, sind Impfstoffe. Diese Erkenntnis hat alle an der Impfstoffentwicklung beteiligten Expertinnen und Experten bewegt, die Zusammenarbeit enger und die Prozesse effizienter zu gestalten, ohne Abstriche bei der Sorgfalt zu machen“, sagt Professor Dr. rer. nat. Klaus Cichutek, Präsident des für die Zulassung und Überwachung von Impfstoffen verantwortlichen Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), dem *Rheinischen Ärzteblatt* (siehe Kasten Seite 14 „Das PEI im europäischen Zulassungsprozess“). „Des Weiteren haben viele Studien unabhängiger Forschungsgruppen weltweit zu einem raschen Verständnis der Immunantwort nach einer natürlichen Infektion mit SARS-CoV-2 beigetragen.“

Zeit habe man auch dadurch gewonnen, dass die Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bei der Entwicklung eines COVID-19-Impfstoffs auf Forschungsvorarbeiten zu anderen Coronaviren aufbauen konnten, beispielsweise zum SARS-Coronavirus von 2003 und zu den MERS-Coronaviren, erklärt Cichutek. So sei das Antigen bereits bekannt und gut charakterisiert gewesen: das SPIKE-Protein, mit dem das Virus in die Zellen eindringe. Außerdem habe man auf Ergebnisse aus Tierversuchen zurückgreifen können.

Nach den Worten des PEI-Präsidenten hat aber auch die enge Zusammenarbeit zwischen Zulassungsbehörden und Pharmaunternehmen die Impfstoffentwicklung beschleunigt. Bereits von einem frühen Entwicklungsstadium an hätten die Arzneimittel-

behörden die Firmen kontinuierlich wissenschaftlich und regulatorisch beraten. In diesen Prozess sei auch das PEI eingebunden, das die Pharmaunternehmen unter anderem auf die inhaltlichen Anforderungen von Anträgen zur Genehmigung klinischer Prüfungen, zur Zulassung und zur Chargenfreigabe vorbereite und dadurch einen reibungslosen Ablauf des Zulassungsprozesses ohne zeitliche Verzögerungen ermögliche. In diesem Zusammenhang erwähnt Cichutek auch das Rolling Review-Verfahren der EMA, das es den Impfstoffherstellern erlaubt, einzelne Datenpakete zur Vorabwertung für die Zulassung vorzulegen und Fragen, die sich während der regulatorischen Antragsbewertung stellen, zu beantworten. So ist es möglich, Teile des Antragsdossiers bereits vor der eigentlichen Antragstellung zu prüfen, zu verbessern und zu bewerten. „Wenn dann der eigentliche Zulassungsantrag gestellt wird, nimmt die Bearbeitung deutlich weniger Zeit in Anspruch“, sagt der PEI-Präsident und betont, dass auch das PEI ein Rolling Review für die Genehmigung klinischer Impfstoffprüfungen in Deutschland eingesetzt habe. Auch hier hätten die Antragsteller bereits erste Daten aus den präklinischen Untersuchungen zur Bewertung einreichen können, während sie noch in der Planung des Studiendesigns waren. Zeit lasse sich bei der Impfstoffentwicklung auch dadurch gewinnen, dass klinische Prüfungen, die häufig nacheinander stattfinden, kombiniert würden, beispielsweise Phase 1 mit Phase 2 oder Phase 2 mit Phase 3. So könnten organisatorische Prozesse wie die Rekrutierung oder die Untersuchung von Probandinnen und Probanden in einem Vorgang gebündelt werden.

### Einsatz neuer Technologie

Die Unternehmen Biontech und Moderna setzen bei der Impfstoffentwicklung gegen COVID-19 auf die mRNA-Technologie, für die es zwar klinische Prüfungen, aber noch keine Zulassungen gibt. PEI-Präsident Cichutek sieht in dem neuen Verfahren durchaus Vorteile. „Bei den meisten der bisher bekannten und verwendeten Impfstoffe handelt es sich um inaktivierte Impfstoffe, Toxoid-Impfstoffe, Protein-Untereinheiten-Impfstoffe oder auch abgeschwächte Lebendimpfstoffe, bei denen üblicherweise zunächst eine Vermehrung des Erregers unter hohen Sicherheitsbedingungen notwendig ist“, sagt der Biochemiker. „Bei Impfstoffen auf Basis von Erbmaterial – DNA-Impfstoffe, mRNA-Impfstoffe und auch Vektorimpfstoffe – entfällt dieser Schritt.“ Im Impfstoff befinde sich dann nicht das Antigen – bei den COVID-19-Impfstoffen das SPIKE-Protein –, sondern die Erbinformation dafür. Diese Erbinformation werde in Muskelzellen injiziert, die dann dort Antigen selbst produzierten und auf ihrer Oberfläche präsentierten. „Ein großer Vorteil der mRNA-Impfstoffe besteht darin, dass sie mittels biologischer Synthese herzustellen sind und die aufwendige Vermehrung von Erregern in Zellkulturen sowie die damit verbundenen erhöhten Sicherheitsbestimmun-

gen entfallen“, meint Cichutek. Auch ließen sich große Mengen Impfstoffdosen in kurzer Zeit produzieren. „Innerhalb von sechs Wochen kann man so einige Millionen Dosen herstellen“, sagt der PEI-Präsident. Man könne zudem schneller auf mögliche Mutationen eines Erregers reagieren als bei herkömmlichen Impfstoffen.

Cichutek ist es wichtig, einige Sicherheitsbedenken gegenüber den neuen Impfstoffen auszuräumen. „Die derzeit häufig geäußerte Befürchtung, die mRNA könne zu Veränderungen im Erbgut führen oder in die menschliche DNA eingelagert werden, ist unbegründet“, sagt er. Die mRNA aus dem Impfstoff könne das Erbgut des Menschen nicht verändern. Das menschliche Genom bestehe aus doppelsträngiger DNA, in die sich die einzelsträngige Viren-RNA nicht einbauen lasse. Damit so etwas passieren könne, müsste die mRNA in DNA umgeschrieben werden. Doch dafür würden spezielle Enzyme benötigt, die in menschlichen Körperzellen nicht aktiv vorkämen.

### Prüfungen laufen weltweit parallel

Auch Sicherheitsaspekte würden durch die beschleunigten Zulassungsverfahren nicht vernachlässigt, betont der PEI-Präsident. Es seien in erster Linie Verfahren optimiert und Personal aufgestockt worden, um den Bewertungsprozess der COVID-19-Impfstoffe zu beschleunigen. So seien beispielsweise Untersuchungen zur Verträglichkeit und zur optimalen Dosisfindung bei Erwachsenen und Älteren nicht wie sonst üblich nacheinander in separaten Studien durchgeführt, sondern miteinander in geeigneter Weise kombiniert worden. Dazu komme, dass viele klinische Prüfungen weltweit parallel liefen, was die Datenbasis zur Sicherheit und Wirksamkeit der Impfstoffe vergrößere. In allen Phasen der klinischen Prüfungen seien zudem mehr Probandinnen und Probanden aufgenommen worden als sonst üblich. „Bei früheren Impfstoffentwicklungen hat man in der abschließen-

den Phase 3 vor der Zulassung mindestens 3.000 Personen eingeschlossen. Bei den COVID-Impfstoffen waren es in diesem Jahr deutlich mehr als 30.000“, sagt Cichutek. Diese hohen Teilnehmerzahlen ermöglichten es, schneller statistisch signifikante und valide Daten zu erhalten. „Unerwartete schwerwiegende Nebenwirkungen, die mit einer Häufigkeit von etwas weniger als 1:1.000, also selten, auftreten, sind so zu erkennen“, betont der PEI-Präsident.

Davon abgesehen habe es auf EU-Ebene schon immer die Möglichkeit gegeben, Zulassungsverfahren für lebensnotwendige Arzneimittel zu beschleunigen. In den Bewertungsverfahren der Impfstoffe gegen COVID-19 seien die bisherigen Mechanismen lediglich um das Rolling Review erweitert worden. „Bei der Bewertung werden dabei keine Abstriche gemacht“, bekräftigt Cichutek. „Sie erfolgt mit der gleichen Sorgfalt wie bei anderen Impfstoffen auch.“ Nur wenn die Ergebnisse aus den klinischen Prüfungen zeigten, dass der Nutzen der Impfung gegen COVID-19 die Risiken überwiege, werde die EMA eine Zulassungsempfehlung aussprechen (siehe Kasten Seite 15 „Kriterien für die Impfstoffzulassung in Europa“). Auch bei beschleunigten Verfahren gelte die Forderung, dass Wirksamkeit und Sicherheit jedes einzelnen Impfstoffkandidaten, unabhängig von der eingesetzten Technologie in den Phase-3-Prüfungen ermittelt werden müsse. Daran ändere auch der enorme öffentliche Druck angesichts der gesundheitlichen und wirtschaftlichen Auswirkungen der Pandemie nichts.

### EU sichert sich über Vorverträge hunderte Millionen Impfdosen

Die Bundesregierung fördert die Impfstoffentwicklung gegen COVID-19 in Deutschland im Rahmen eines Sonderprogramms mit bis zu 750 Millionen Euro. Davon sind 375 Millionen Euro an Biontech geflossen. Weitere 252 Millionen Euro erhielt das Unternehmen CureVac und 114 Millionen Euro gingen an IDT Biologika. Deren Forschungsprojekte befinden sich jedoch noch in frühen Phasen der klinischen Prüfung. CureVac arbeitet wie Biontech an einem Impfstoff auf RNA-Basis, IDT entwickelt einen Vektor-Impfstoff zur Immunisierung von Erwachsenen und älteren Risikogruppen.

Schon bevor in der Europäischen Union (EU) ein Impfstoff zugelassen war, begann die EU-Kommission damit, sich im Rahmen von Vorverträgen hunderte Millionen Dosen vielversprechender Impfstoffkandidaten für die Immunisierung der Bevölkerung in den Mitgliedstaaten zu sichern. Knapp drei Milliarden Euro stehen für die sogenannten Advance Purchase Agreements zur Verfügung. Lieferverträge gibt es unter anderem mit Biontech, AstraZeneca und Moderna. Die Impfdosen sollen nach der Zulassung entsprechend der Bevölkerungsgröße unter den Mitgliedstaaten aufgeteilt werden. Die Bundesregierung hat darüber hinaus mit Unternehmen bilateral weitere Impfstofflieferungen vereinbart.

## Das Paul Ehrlich-Institut im europäischen Zulassungsprozess

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) ist wie alle nationalen Behörden der EU-Mitgliedsstaaten mit einem Vertreter im Ausschuss für Humanarzneimittel der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) vertreten. Das bedeutet, dass es mit der Rapportage oder Ko-Rapportage für einzelne Impfstoffkandidaten beauftragt werden kann. Außer-

dem kann das PEI bei der abschließenden Diskussion der Bewertung mitentscheiden, ob es eine positive oder negative Zulassungsempfehlung an die EU-Kommission gibt. Schließlich ist das PEI im Ausschuss für Arzneimittelsicherheit vertreten, der im Rahmen der Zulassung den Risiko-Management-Plan bewertet. *Quelle: PEI*

Hierzulande laufen die Vorbereitungen für die Impfung der Bevölkerung bereits auf Hochtouren. Während der Bund für die Beschaffung des Impfstoffs zuständig ist, liegt die Organisation der Impfungen in der Verantwortung der Länder. Zu Beginn der Immunisierungen, wenn erst wenig Impfstoff zur Verfügung steht, sollen zunächst vulnerable Gruppen wie chronisch Kranke oder ältere Menschen geimpft werden. Dazu kommen Angehörige sogenannter systemrelevanter Berufe wie Ärztinnen und Ärzte, Pflegekräfte, Polizeibeamte oder Feuerwehrleute. Näheres wird die Ständige Impfkommission (STIKO) empfehlen, sobald im Rahmen einer formellen europäischen Zulassung mehr über die Eigenschaften der verfügbaren Impfstoffe bekannt ist.

### Zunächst wird zentral geimpft

Zunächst sollen die Immunisierungen zentral an Impfbüros vorgenommen werden. Von dort aus werden mobile Impfteams auch die Menschen aufsuchen, die nicht selbst ins Impfbüro kommen können, wie zum Beispiel Bewohner von Pflegeheimen oder Behinderteneinrichtungen. Später, wenn ausreichend Impfstoff verfügbar ist, der ohne große logistische Herausforderung beispielsweise bei der Kühlung gelagert werden kann, sollen die Menschen routinemäßig in den Praxen der niedergelassenen Ärztinnen und Ärzte geimpft werden.

Diesem kommt aber auch schon bei den Immunisierungen in den Impfbüros eine zentrale Rolle zu. Bund und Länder hätten der Kassenärztlichen Vereinigung (KV) Nordrhein die Rekrutierung des medizinischen Personals für die Impfungen, die Terminkoordination der Impfwilligen sowie die Bereitstellung der in den Zentren benötigten Soft- und Hardware übertragen, erklärt KV-Sprecher Christopher Schneider. Dabei sei die Bereitschaft der rheinischen Ärztinnen und Ärzte zur Beteiligung an den Impfungen sowohl in den Impfbüros als auch bei den mobilen Impfteams groß. Stand 1. Dezember hätten bereits knapp 2.000 Praxen im Rheinland in Aussicht gestellt, ärztliches Personal bereitzustellen, mehr als 1.100 Praxen hätten ihre Bereitschaft erklärt, medizinisches Fachpersonal für die Impfbüros zur Verfügung zu stellen, sagt Schneider.

Im Rheinland sollen nach Angaben der KV 28 zentrale Impfbüros entstehen, landesweit soll es mindestens 53 geben – in jedem Kreis und jeder kreisfreien Stadt einer. Beispiel Rhein-Sieg-Kreis: Hier sind die Planungen bereits weit gediehen. Landrat Sebastian Schuster kündigte am 1. Dezember an, dass das Impfbüro für den Kreis an der Asklepios Kinderklinik in St. Augustin errichtet werde. Dort würden sämtliche Voraussetzungen, die das Land für die Zentren formuliert habe, erfüllt. Die Klinik sei gut erreichbar, barrierefrei zugänglich, gut zu reinigen und sicher gegen den Zutritt Unbefugter. Für die Impfungen würden zwei Etagen im Haupthaus genutzt, in denen bis vor Kurzem die Kinderherzchirurgie untergebracht war.

## Kriterien für die Impfstoffzulassung in Europa

Mit dem Antrag auf Zulassung für einen COVID-19-Impfstoff muss ein Arzneimittelentwickler unter anderem folgende Daten einreichen:

- Angaben zur Gruppe der Menschen, denen der Impfstoff verabreicht werden soll,
- Nachweis der Einhaltung internationaler Standards an Laboruntersuchungen, Impfstoffherstellung und klinische Prüfungen, die durch den Impfstoff erzielten Immunreaktionen,
- beobachtete Wirkungen und Nebenwirkungen,
- Informationen, die aus Folgestudien nach der Zulassung gewonnen werden sollen, zum Beispiel Langzeitdaten zur Unbedenklichkeit und Immunität,
- einen Risikomanagementplan, der Informationen zu bekannten und potenziellen Sicherheitsbedenken zum Impfstoff und dem Umgang damit aufzeigt.

Die Daten aus den klinischen Prüfungen müssen die Wirksamkeit zum Beispiel in Bezug auf den Schutz vor einer COVID-19-Erkrankung sowie die Unbedenklichkeit des Impfstoffs belegen. Die Wirksamkeit wird im Rahmen der klinischen Prüfungen insbesondere der Phase 3 ermittelt. Hier wird betrachtet, inwiefern der Impfstoff eine COVID-19-Erkrankung verhindert. Da COVID-19 eine neue Infektionskrankheit ist, sind bislang keine eindeutigen Schutzkorrelate für die Wirksamkeit wie zum Beispiel neutralisierende Antikörperspiegel im Blut bekannt.

Quelle: PEI

Maximal könnten dort täglich 2.000 Menschen geimpft werden, ohne dass die reguläre Patientenversorgung beeinträchtigt werde.

Ob sich eine Impfung gegen COVID-19 tatsächlich als „Game Changer“ erweist, wie Bundesgesundheitsminister Jens Spahn es jüngst formulierte, hängt jedoch nicht nur von der Wirksamkeit der Impfstoffe und deren Verbreitung ab, sondern auch von der Impfbereitschaft der Bevölkerung. Nach einer repräsentativen Online-Umfrage der Barmer aus dem November ist mit 53 Prozent nur etwas mehr als die Hälfte der Bevölkerung bereit, sich gegen das Coronavirus impfen zu lassen. Befragen ließ die Krankenkasse 2.000 Menschen über 16 Jahre. Von diesen erklärten 55 Prozent, sie würden sich „bald“ impfen lassen und sie vertrauten darauf, dass die Impfstoffe sicher seien (43 Prozent). Ältere Menschen stehen der Barmer zufolge einer Impfung offener gegenüber. Von den Befragten über 60 Jahre wollen sich knapp zwei Drittel impfen lassen. Von den 16- bis 25-Jährigen würde sich jedoch nur knapp ein Viertel „sicher“ für eine Impfung entscheiden. Für eine wirkungsvolle Bekämpfung der Corona-Pandemie ist nach Ansicht von Experten der Weltgesundheitsorganisation jedoch eine Durchimpfungsrate von 60 bis 70 Prozent der Bevölkerung nötig. **RA**