

Zur Entwicklung genetischer Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 – technologische Ansätze sowie klinische Risiken als Folge verkürzter Prüfphasen [CME]

Zusammenfassung: Von den Impfstoffkandidaten gegen SARS-CoV-2, die sich bereits in der Phase III der klinischen Prüfung befinden, sind 60% den genetischen Vakzinen zuzurechnen (nukleinsäurebasierte und virale Vektorimpfstoffe). Bei zwei dieser Kandidaten (einem mRNA- und einem viralen Vektorimpfstoff) werden derzeit (Stand 20.10.2020) von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) im Rahmen eines „rolling review“-Verfahrens bereits erste (nicht klinische) Daten geprüft. Unter dem Zeitdruck der Pandemie wurden die laufenden klinischen Phasen I und II zur Prüfung der Sicherheit durch Zusammenschieben und Zusammenlegen deutlich verkürzt („Teleskopierung“). Durch die Verkürzung üblicher Beobachtungszeiträume erhöht sich das Risiko, dass Nebenwirkungen während der klinischen Prüfung unerkannt bleiben. Somit tangieren die beschleunigten Testphasen auch die gesundheitspolitische Verantwortung bei der staatlichen Vorsorge. Ein weiteres Problem ergibt sich daraus, dass derzeit fast alle Impfstoffe an jüngeren Erwachsenen und nicht an älteren Menschen mit deutlich höherem Risiko für schwere Verläufe getestet werden. Auch wird ein sehr wichtiger Wirksamkeitseckpunkt der Impfstoffe, die „sterile Immunität“, in den laufenden Studien kaum berücksichtigt. Würde durch eine Impfung eine anhaltende sterile Immunität erreicht – die ideale Wirkung einer Impfung – könnten Infektionsketten unterbrochen werden. Die bisher publizierten Ergebnisse der laufenden Impfstudien lassen das aber kaum erwarten.

Hintergrund: Im Januar 2020 wurde das Genom des SARS-CoV-2 erstmals sequenziert (1). Seither steigt die Zahl der bei der Weltgesundheitsorganisation (WHO) gemeldeten Impfstoffe kontinuierlich an. Am 2.10.2020 umfasste die Meldeliste weltweit 192 Kandidaten (2), von denen sich am 19.10.2020 insgesamt 44 in klinischer Testung befanden. Davon waren 20 Impfstoffe den genetischen Impfstoffen zuzurechnen (s. Abb. 1 und 2). Sie lassen sich schneller herstellen und in großen Mengen produzieren, jedoch sind die klinischen Erfahrungen mit dieser Technologie noch sehr begrenzt. Genetische Impfstoffe lassen sich in zwei Kategorien einteilen: nukleinsäurebasierte Impfstoffe und virale Vektorimpfstoffe.

Nukleinsäurebasierte Impfstoffe: Sie beruhen auf der Transduktion von Nukleinsäuren (DNA oder RNA) in die Zellen des Wirtsorganismus. Durch Eingriffe in die Proteinbiosynthese der Zellen entsteht im geimpften Organismus ein virales Protein, das als Antigen und somit als Antikör-

Inhalt

Zur Entwicklung genetischer Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 – technologische Ansätze sowie klinische Risiken als Folge verkürzter Prüfphasen	85
Europäische Leitlinien: keine antithrombotische Tripletherapie nach akutem Koronarsyndrom bei Patienten mit oraler Dauerantikoagulation	89
Kein Nutzen von Tranexamsäure bei gastrointestinalen Blutungen	90
Erhöhte Mortalität nach Off-label-Dosisreduktion von direkten oralen Antikoagulanzen	90
Ist die Reduktion von Antihypertensiva bei alten Patienten möglicherweise ohne negative kardiovaskuläre Folgen?	91

Dosisangaben ohne Gewähr.

pergenerator fungiert. RNA-Impfstoffe bringen hierfür in der Regel die durch Nanolipide umhüllte und dadurch vor dem enzymatischen Abbau geschützte mRNA (messenger RNA), die ein virales Antigen kodiert, in die Zielzellen ein. Die mRNA ist ein einsträngiges Transkript eines entsprechenden Abschnitts des viralen Genoms, hier von SARS-CoV-2. Sie wird in den Zielzellen außerhalb des Zellkerns an den Ribosomen abgelesen (Translation), sodass diese im Rahmen der Proteinbiosynthese das Erreger-Antigen herstellen. Da die Integrationsmechanismen der mRNA den Zellkern nicht tangieren, wird das Genom der Zielzelle nicht verändert.

Bei DNA-Impfstoffen wird die Information für die Synthese des Erreger-Antigens in Form genetisch veränderter Plasmide (ringförmige DNA-Moleküle) eingebracht. Im Rahmen der Integrationsmechanismen, die im Gegensatz zu den RNA-Impfstoffen auch den Zellkern einschließen, kommt es in der Zelle zur Transkription des Proteinbauplans in mRNA mit anschließender Translation an den Ribosomen und Herstellung des viralen Antigens im Rahmen der Proteinbiosynthese.

Virale Vektorimpfstoffe: Diese sind eine erweiterte Form der genetischen Impfstoffe. Sie beruhen auf der genetischen Manipulation eines Vektor-, also Trägervirus, das im Regelfall nicht das Erregervirus ist, gegen das eine Immunisierung stattfinden soll. Dem Vektorvirus wird die genetische Information in Form von DNA oder RNA eingesetzt, die ein bestimmtes virales Antigen kodiert. Für diese Art von Impfstoffen werden sowohl DNA- als auch RNA-Viren als Vektoren verwendet. Über Integrationsmechanismen, die insbesondere bei DNA-Vektorviren auch den menschlichen Zellkern mit einbeziehen, entsteht über die virale Genexpression das gewünschte virale Antigen