

Gemeinsame Stellungnahme der Gesellschaft für Virologie (GfV) und der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI) zur Entwicklung einer Impfung gegen COVID-19

Impfungen sind für den Schutz des Einzelnen und einer ganzen Bevölkerung vermutlich die effektivste Errungenschaft der Medizin. Nur durch die Entwicklung und Anwendung eines Impfstoffs lassen sich Krankheiten und Todesfälle durch bekannte (wie z.B. Pocken, Poliomyelitis oder Masern) und neue Infektionserreger wie SARS-CoV-2 nachhaltig vermeiden.

Die bisher verfügbaren Daten zur Immunität der in Deutschland lebenden Menschen gegen SARS-CoV-2 legen nahe, dass der weitaus größte Teil der Bevölkerung aktuell immunologisch naiv und daher ungeschützt ist. Eine natürliche Immunisierung der Bevölkerung durch SARS-CoV-2 Infektionen bei Aufrechterhalten von Eindämmungsmaßnahmen zum Schutz der Risikogruppen und der medizinischen Versorgungsstrukturen würde viele Opfer (bei Sars-CoV-2 mindestens 1% der Infizierten) fordern und mehrere Jahre in Anspruch nehmen. Erste Daten deuten außerdem darauf hin, dass bei Personen nach mildem Verlauf der Erkrankung protektive Antikörper möglicherweise nur in geringer Konzentration nachweisbar sind (Ref. 1). Auch deshalb ist die unkontrollierte natürliche Infektion keine gute Immunisierungsstrategie. Erst durch eine Impfung kann bestenfalls eine Gemeinschaftsimmunität erreicht werden, welche die Viruszirkulation effektiv begrenzt.

Derzeit ist noch nicht genau bekannt, was eine protektive Immunantwort gegen SARS-CoV-2 ausmacht. Die bisher vorliegenden Daten zu beim Menschen vorkommenden respiratorischen Coronaviren sowie SARS-CoV-1 und MERS-CoV deuten darauf hin, dass sie nur eine relativ kurz anhaltende Immunität hinterlassen (Ref. 2-5).

Ein Kandidat für einen SARS-CoV-2 Impfstoff muss daher folgende Anforderungen erfüllen:

- i) eine schützende und stabile humorale (Antikörper) und zelluläre (T-Zellen) Immunantwort induzieren, die besser ist als die durch eine natürliche Sars-CoV-2 Infektion ausgelöste Immunantwort
- ii) fehlgesteuerte Immunantworten vermeiden, die im Falle einer erneuten SARS-CoV-2 Infektion zu einem Schaden des Patienten führen könnten
- iii) idealerweise eine ausreichende Effektivität auch bei vulnerablen und älteren Menschen erreichen.

Derzeit befinden sich etwa 100 Impfstoffkandidaten in verschiedenen Phasen der präklinischen Erprobung (Ref. 6), sieben sind in klinischen Phase I Studien. Dabei werden unterschiedliche Strategien zur Impfstoffentwicklung verwendet, von denen einige alt-bekannt sind und für die es bereits zugelassene Impfstoffe (attenuierte und inaktivierte Virusimpfstoffe, rekombinante Antigene) bzw. Plattformen gibt. Hier müsste lediglich das Antigen ausgewechselt werden, ohne die Sicherheit der Plattformen erneut beweisen zu müssen – ein möglicher Zeitgewinn. Andere Prinzipien (rekombinante Viren) sind neuer und es gibt nur einen zugelassenen Impfstoff. Manche Prinzipien (virus like particles, mRNA, DNA, artificial APC) sind so neu, dass es noch keine Erfahrungen mit vergleichbaren Impfstoffen gibt, so dass hier mit aufwändigeren Entwicklungsphasen zu rechnen ist.

Es gibt es bereits vielversprechende Ergebnisse. Eine unlängst veröffentlichte Studie an Affen (Makaken) zeigte eine Schutzwirkung ohne erkennbare Nebenwirkungen nach Immunisierung mit inaktiviertem SARS-CoV-2 (Ref. 7). Außerdem wurde kürzlich über zwei Phase-I Studien berichtet in

denen rekombinante Viren als MERS-Impfstoff erprobt wurden. In beiden Fällen waren die Impfstoffe immunogen und gut verträglich (Ref. 8-9).

Vor dem Hintergrund der aktuellen SARS-CoV-2 Pandemie wäre es ein entscheidender Durchbruch, wenn ein wirksamer und verträglicher Impfstoff rasch zur Verfügung stünde, welcher Risikogruppen schützen und die erforderliche Gemeinschaftsimmunität (Herdenschutz) schnell erreichen könnte. Es ist daher nur allzu verständlich, dass von vielen Seiten auf die möglichst rasche Entwicklung, eine zügige Bereitstellung und eine breite Anwendung eines Impfstoffes gedrängt wird. Dabei müssen die verschiedenen Phasen von der Impfstoffentwicklung bis zur Zulassung und dem Aufbau der unterschiedlich anspruchsvollen Produktions- und Verteilungsprozesse berücksichtigt werden.

Dennoch gibt es Möglichkeiten, den komplexen Prozess von der Impfstoff-Entwicklung bis zum massenhaft Einsatz zu beschleunigen. Ein Beispiel ist der Aufbau von Produktionsanlagen für einen Impfstoff, der noch in der Phase der klinischen Erprobung ist. Auch andere Entwicklungsschritte, die üblicherweise sequentiell erfolgen, können parallelisiert werden. Es ist äußerst begrüßenswert, dass gegenwärtig weltweit zahlreiche Impfstoffkonzepte entwickelt und verfolgt werden, darunter auch Kandidatenimpfstoffe aus Deutschland.

Für einige Coronaviren und einige Impfstoffkandidaten wurde gezeigt, dass sie auch solche Immunantworten auslösen können, die im Falle einer Re-Infektion schädlich sind (Ref. 10-13). So führte ein bestimmter Impfstoff gegen das SARS-Coronavirus im Rhesusaffenmodell zu einer stärkeren, durch die induzierten Antikörper-vermittelten Lungenschädigung bei einer nachfolgenden Infektion, als dies bei nicht-geimpften Kontrolltieren der Fall war (Ref. 14). Dies deutet darauf hin, dass die induzierten Antikörper Infektions-verstärkende Wirkungen entwickelt hatten (Ref. 15-17), wie sie auch häufig bei schwer verlaufenden natürlichen Dengue-Virus-Infektionen vorkommen (Ref. 18). Erste Beobachtungen bei schweren Verlaufsformen von COVID-19 Erkrankungen legen außerdem verschiedene immunpathologische Vorgänge nahe, die u.a. von einem Zytokinsturm, also einer überschießenden Immunreaktion, begleitet werden (Ref. 19-21).

In der Geschichte der Impfstoffe gibt es einige Beispiele für Impfstoffe mit zu starken Nebenwirkungen und für Impfstoffe, mit denen das Ziel eines sicheren Schutzes nicht erreicht werden konnte, sondern Schaden verursacht wurde (Ref. 22-24). Ein Beispiel ist der erste Masernvirus-Totimpfstoff, nach dessen Anwendung es im Falle von Maserninfektionen zu schweren Erkrankungen kam (Ref. 22-23). Bei dem seit langem eingesetzten Masernlebendimpfstoff kommt diese Komplikation nicht mehr vor.

Als wissenschaftliche Fachgesellschaften für Virologie bzw. Immunologie, in der u.a. Fachleute für Impfungen und Impfpfehlungen organisiert sind, fühlen wir uns verpflichtet, darauf hinzuweisen, dass es bei aller wünschenswerten und regulatorisch möglichen Beschleunigung der Zulassung von Impfstoffen essenziell ist, jeden neuen Impfstoff hinsichtlich seiner Wirksamkeit und Unbedenklichkeit ausreichend und sorgfältig zu prüfen. Die Bestimmung von umfassenden immunologischen Biomarkern ist dabei notwendig, um Parameter für die immunologische Schutzwirkung definieren zu können. Schutzwirkung und Verträglichkeit der Impfstoffe müssen in kontrollierten, ausreichend umfangreichen Tierversuchen und klinischen Studien untersucht worden sein, bevor eine breite Anwendung in der Bevölkerung denkbar ist, wobei weitere Studien auch nach der Zulassung erforderlich sein werden. Auch bei einem Impfstoff gegen SARS-CoV-2 muss nicht nur sichergestellt sein, dass die Impfung gut vertragen wird, sondern auch, dass es bei einer Infektion nach Impfung nicht zu unerwünschten Immunphänomenen kommt, sondern zur sicheren

Vermeidung von Infektionen bzw. Erkrankungen. Die Entwicklung eines solchen Impfstoffs wird bestenfalls ein bis eineinhalb Jahre beanspruchen; es könnte aber auch deutlich länger dauern oder mittelfristig nicht realisierbar sein.

Auch deshalb brauchen wir verstärkte und zielgerichtete Forschung zur Heterogenität der menschlichen Immunantwort auf Infektionserreger und Impfstoffe.

FAZIT:

1. Es wird dringend eine Impfung gegen Sars-CoV-2 gebraucht, um die Bevölkerung zu schützen - weltweit. Eine natürliche Durchseuchung ist keine Option.
2. Weltweit werden gemeinsame Anstrengungen für eine Impfstoffentwicklung unternommen – dafür müssen internationale Ressourcen für eine beschleunigte Forschung, Entwicklung und Produktion bereitgestellt werden.
3. Die Impfstoffkandidaten müssen sehr sorgfältig klinisch getestet werden, auch, um unerwünschte Nebenwirkungen möglichst auszuschließen.

Referenzen:

1. Tan, W., Lu, Y. Zhang, J., . . . (2020). Viral kinetics and antibody responses in patients with COVID-19. *medRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.24.20042382>
2. Callow, K. A., Parry, H. F., Sergeant, M., & Tyrrell, D. A. (1990). The time course of the immune response to experimental coronavirus infection of man. *Epidemiol Infect*, *105*(2), 435-446. doi:10.1017/s0950268800048019
3. Liu, W., Fontanet, A., Zhang, P. H., Zhan, L., Xin, Z. T., Baril, L., . . . Cao, W. C. (2006). Two-year prospective study of the humoral immune response of patients with severe acute respiratory syndrome. *J Infect Dis*, *193*(6), 792-795. doi:10.1086/500469
4. Tang, F., Quan, Y., Xin, Z. T., Wrammert, J., Ma, M. J., Lv, H., . . . Cao, W. C. (2011). Lack of peripheral memory B cell responses in recovered patients with severe acute respiratory syndrome: a six-year follow-up study. *J Immunol*, *186*(12), 7264-7268. doi:10.4049/jimmunol.0903490
5. Li, C.K., Wu, H., Yan, H., Ma, S., Wang, L., Zhang, M., Tang, X., Temperton, N.J., Weiss, R.A., Brenchley, J.M., *et al.* (2008). T cell responses to whole SARS coronavirus in humans. *J Immunol* *181*(8), 5490-5500. doi: 10.4049/jimmunol.181.8.5490
6. Amanat, F., and Krammer, F. (2020). SARS-CoV-2 Vaccines: Status Report. *Immunity* *52*, 583-589. doi: 10.1016/j.immuni.2020.03.007
7. Gao, Q. et al. (2020) Rapid development of an inactivated vaccine for SARS-CoV-2. *medRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.17.046375>
8. Folegatti, P.M., Bittaye, M., Flaxman, A., Lopez, F.R., Bellamy, D., Kupke, A., Mair, C., Makinson, R., Sheridan, J., Rohde, C., et al. (2020). Safety and immunogenicity of a candidate Middle East respiratory syndrome coronavirus viral-vectored vaccine: a dose-escalation, open-label, non-randomised, uncontrolled, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30160-2

9. Koch, T., Dahlke, C., Fathi, A., Kupke, A., Krahling, V., Okba, N.M.A., Halwe, S., Rohde, C., Eickmann, M., Volz, A., et al. (2020). Safety and immunogenicity of a modified vaccinia virus Ankara vector vaccine candidate for Middle East respiratory syndrome: an open-label, phase 1 trial. *Lancet Infect Dis*, doi: 10.1016/S1473-3099(20)30248-6
10. Perlman, S., & Dandekar, A. A. (2005). Immunopathogenesis of coronavirus infections: implications for SARS. *Nat Rev Immunol*, 5(12), 917-927. doi:10.1038/nri1732
11. Deming, D., Sheahan, T., Heise, M., Yount, B., Davis, N., Sims, A., . . . Baric, R. (2006). Vaccine efficacy in senescent mice challenged with recombinant SARS-CoV bearing epidemic and zoonotic spike variants. *Plos Medicine*, 3(12), e525. doi:10.1371/journal.pmed.0030525
12. Yasui, F., Kai, C., Kitabatake, M., Inoue, S., Yoneda, M., Yokochi, S., . . . Kohara, M. (2008). Prior immunization with severe acute respiratory syndrome (SARS)-associated coronavirus (SARS-CoV) nucleocapsid protein causes severe pneumonia in mice infected with SARS-CoV. *J Immunol*, 181(9), 6337-6348. doi:10.4049/jimmunol.181.9.6337
13. Bolles, M., Deming, D., Long, K., Agnihothram, S., Whitmore, A., Ferris, M., . . . Baric, R. S. (2011). A double-inactivated severe acute respiratory syndrome coronavirus vaccine provides incomplete protection in mice and induces increased eosinophilic proinflammatory pulmonary response upon challenge. *J Virol*, 85(23), 12201-12215. doi:10.1128/JVI.06048-11
14. Liu, L., Wei, Q., Lin, Q., Fang, J., Wang, H., Kwok, H., . . . Chen, Z. (2019). Anti-spike IgG causes severe acute lung injury by skewing macrophage responses during acute SARS-CoV infection. *JCI Insight*, 4(4). doi:10.1172/jci.insight.123158
15. Yang, Z, Werner, H.C., Kong, W., Leung, K., Traggiai, E., Lanzavecchia, A., Nabel, G.J. (2005). Evasion of antibody neutralization in emerging severe acute respiratory syndrome coronaviruses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 102(3), 797-801. doi:10.1073/pnas.0409065102
16. Jaume, M., Yip, M. S., Cheung, C. Y., Leung, H. L., Li, P. H., Kien, F., . . . Peiris, J. S. (2011). Anti-severe acute respiratory syndrome coronavirus spike antibodies trigger infection of human immune cells via a pH- and cysteine protease-independent FcγR pathway. *J Virol*, 85(20), 10582-10597. doi:10.1128/JVI.00671-11
17. Iwasaki, A., & Yang, Y. (2020). The potential danger of suboptimal antibody responses in COVID-19. *Nat Rev Immunol*. doi:10.1038/s41577-020-0321-6
18. Katzelnick, L. C., Gresh, L., Halloran, M. E., Mercado, J. C., Kuan, G., Gordon, A., . . . Harris, E. (2017). Antibody-dependent enhancement of severe dengue disease in humans. *Science*, 358(6365), 929-932. doi:10.1126/science.aan6836
19. Henderson, L. A., Canna, S. W., Schulert, G. S., Volpi, S., Lee, P. Y., Kernan, K. F., . . . Nigrovic, P. A. (2020). On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol*. doi:10.1002/art.41285
20. Shi et al. (2020). Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *medRxiv* doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.12.20034736>
21. Cao, X. (2020). COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. doi:10.1038/s41577-020-0308-3
22. Rauh, L. W., & Schmidt, R. (1965). Measles Immunization with Killed Virus Vaccine. Serum Antibody Titers and Experience with Exposure to Measles Epidemic. *Am J Dis Child*, 109, 232-

237. doi:10.1001/archpedi.1965.02090020234007

23. Nossal, G. J. (2000). Inactivated measles vaccine and the risk of adverse events. *Bull World Health Organ*, 78(2), 224-225.

24. Acosta, P. L., Caballero, M.T., & Polack, F. P. (2015). Brief History and Characterization of Enhanced Respiratory Syncytial Virus Disease. *Clin Vaccine Immunol*, 23(3), 189-195.
doi:10.1128/CVI.00609-15

Prof. Dr. Hartmut Hengel

Präsident der Gesellschaft für Virologie e.V. (GfV)

hartmut.hengel@uniklinik-freiburg.de

Prof. Dr. Thomas Kamradt

Präsident der Deutschen Gesellschaft für Immunologie (DGfI)

Thomas.Kamradt@med.uni-jena.de