



## **SARS-CoV-2-Impfstoff – Fachinformation**

### **Impfziele**

Das Coronavirus ist sehr ansteckend. Auch wenn die Mehrheit der infizierten Personen nur milde Symptome oder gar keine Symptome entwickeln, kommt es bei einem Teil der Erkrankten zu schweren Verläufen, insbesondere bei gefährdeten Personen.

Bei ca. 15 % der hospitalisierten Patienten ist eine Intensivbehandlung im Spital notwendig. In den Alters- und Pflegezentren, wo besonders viele vulnerable Patienten leben, kommt es im Rahmen der Pandemie trotz guter Schutzkonzepte immer wieder zu Ausbrüchen. Ca. 1% der bekannten Covid-19-Fälle in der Bevölkerung verstirbt. Das Ziel einer Impfung gegen Covid-19 ist, die Anzahl der schweren Krankheitsverläufe und die Todesfälle zu reduzieren. Ebenfalls sollen durch eine Impfung die Kapazitäten in den Spitälern sowie in den Alters- und Pflegezentren aufrechterhalten bleiben und ein Personalmangel verhindert werden. Auch die negativen sozialen und wirtschaftlichen Folgen der Covid-19-Pandemie sollen idealerweise durch eine Impfung reduziert werden.

### **Aktueller Forschungsstand**

Aktuell sind gemäss WHO 163 Impfstoffkandidaten in präklinischer und 51 in klinischer Evaluation (Stand 02.12.2020). Drei Phase-III Impfstoffkandidaten befinden sich zurzeit im Zulassungsverfahren bei der Schweizerischen Arzneimittelbehörde Swissmedic. Hierbei handelt es sich um zwei mRNA-Impfstoffkandidaten (mRNA-1273 von Moderna, BNT162 von Pfizer/BioNTech) sowie um einen Vektor-Impfstoffkandidaten (ChAdOx1 von AstraZeneca). Zum jetzigen Zeitpunkt konnte von der Swissmedic noch keinem Impfstoffkandidaten die Zulassung erteilt werden.

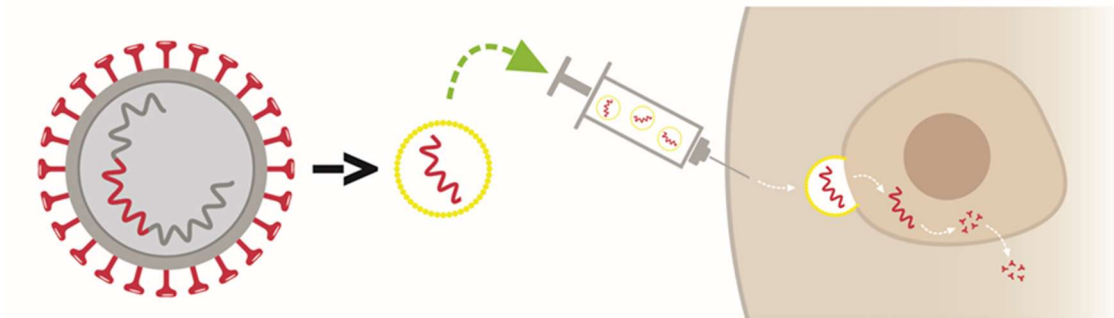
### **Impfstoffe - Wirkungsprinzip allgemein**

Mithilfe von Spikeproteinen (S-Proteine) ihrer Oberfläche heften sich Coronaviren an Rezeptoren an und dringen so in die Zielzellen ein. Das Spikeprotein als Antigen wird vom menschlichen Immunsystem erkannt, woraufhin das Immunsystem aktiviert und eine zelluläre sowie humorale Immunantwort ausgelöst wird. Deswegen basieren Impfstoffkandidaten gegen SARS-CoV-2 grundsätzlich auf demselben Prinzip. In allen Impfstoffkandidaten findet sich das Spikeprotein als Antigen auf die eine oder andere Weise (lebend-attenuiert, inaktiviert, von viralen Vektoren getragen oder von ihrer RNA kodiert).

### **Herausforderungen in der Impfstoffentwicklung**

Eine Herausforderung in der Impfstoffentwicklung besteht darin, einen Impfstoff zu entwickeln, welcher eine genügende Immunantwort hervorruft, insbesondere bei bestimmten Personengruppen (z.B. ältere Menschen, Adipöse etc.). Im Falle der mRNA-Impfstoffe besteht zudem eine weitere Herausforderung in der Formulierung, welche für eine ausreichende Stabilität der mRNA notwendig sind. Dank Fortschritte bei den Formulierungen kann die mRNA in sicheren Lipid-Nanopartikel angeboten werden. Solche Partikel kommen in der CH bspw. im Medikament Onpattro (Patisiran) zur Behandlung der hereditären Transthyretin-Amyloidose bereits zur Anwendung und werden von Swissmedic als gut verträglich erachtet. Weiter braucht es für eine ausreichende Stabilität der entwickelten Impfstoffe unterschiedliche Lagerbedingungen – der mRNA-Impfstoff von Pfizer/BioNTech beispielsweise muss bei  $-70^{\circ}$  tiefgekühlt werden und wird in multivials geliefert. Unter anderem aufgrund dieser komplexen Lagerbedingungen werden zumindest zu Beginn der Impfphase Impfzentren notwendig sein.

## RNA-Impfstoffe



Quelle: infovac.ch

### Funktionsweise

RNA-Impfstoffe beinhalten Erbinformation des Virus in Form von mRNA, welche den Bauplan für ein oder mehrere Virusproteine enthält. Nach der Injektion in den Muskel wird die mRNA von menschlichen Zellen aufgenommen. Dort dient die mRNA als Vorlage, um ein Antigen herzustellen. Im Falle von SARS-CoV-2 handelt es sich hierbei um das Spikeprotein, welches für einige Stunden bis Tage hergestellt wird. Dieses wird in der Folge als Antigen präsentiert und induziert auf diese Weise eine Immunantwort. Da es sich nur um einen Virusbestandteil handelt, ist es nicht möglich, dass auf diesem Weg vermehrungsfähige Viren hergestellt werden. Ebenso gilt als ausgeschlossen, dass sich die mRNA ins menschliche Erbgut einbaut, welches sich im Zellkern befindet, denn die Translation der mRNA findet ausserhalb des Zellkerns in den Ribosomen statt. Von der injizierten mRNA bleiben keine Spuren zurück, da die RNA innerhalb von maximal einigen Tagen in ihre natürlichen Bestandteile (Nukleotide) abgebaut wird.

### Hersteller

Pfizer/BioNTech (BNT162), Moderna (mRNA-1237)

### Antigen-Zusammensetzung

SARS-CoV-2-Spike-Protein

### Adjuvans

Keines. Um die Stabilität zu gewährleisten, wird die mRNA in Lipidnanopartikel eingeschlossen.

### Verabreichte Dosis

BNT162: 2 Dosen zu je 30 Mikrogramm. mRNA-1237: 2 Dosen zu je 100 Mikrogramm

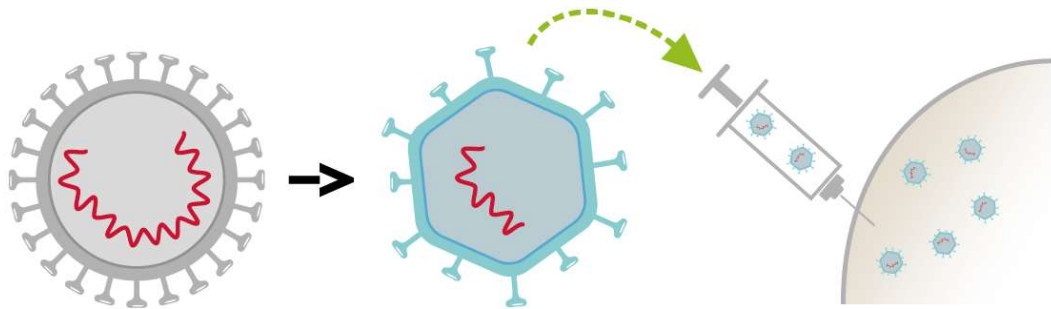
### Applikationsart

Intramuskulär (i.m.)

### Intervall zwischen 2 Dosen

Mind. 4 Wochen

## Vektor-Impfstoffe



Quelle: infovac.ch

### Funktionsweise

Genetisches Material des Erregers wird in ein abgeschwächtes Virus (Vektor) eingebracht, welches als Transportmittel zum Eindringen in einzelne Körperzellen dient. In der Zelle wird daraufhin anhand des genetischen Materials das Antigen produziert. Der Vektor selbst vermehrt sich nur begrenzt im menschlichen Organismus und führt deshalb nicht zur Krankheit. Jedoch wird durch das in vivo hergestellte Antigen, im Fall von SARS-CoV-2 das Spikeprotein, eine Immunantwort stimuliert. Ein bekannter Vektor-Impfstoff ist Ervebo, ein Ebolaimpfstoff, welcher im 11/2019 durch die europäische Kommission zugelassen wurde. Beim Vektor des Impfstoffkandidaten von AstraZeneca (ChAdOx1) handelt es sich um eine abgeschwächte Version eines Adenovirus, welcher bei Schimpansen Schnupfen verursacht. Beim Menschen führt er zu keinen Krankheitssymptomen. Seine DNA kann in die Zellkerne eindringen, aber sein Einbau in die DNA menschlicher Zellen wird unmöglich gemacht, da die Enden der DNA-Stränge verändert wurden.

### Hersteller

AstraZeneca (ChAdOx1)

### Antigen-Zusammensetzung

SARS-CoV-2-Spike-Protein

### Adjuvans

Keines

### Verabreichte Dosis

Eine Dosis mit  $5 \times 10^{10}$  Virenpartikeln + eine zweite Dosis mit  $1.5 \times 10^{10}$  Virenpartikeln

### Applikationsart

Intramuskulär (i.m.)

### Intervall zwischen 2 Dosen

Mind. 4 Wochen

## Zwischenergebnisse zu Wirksamkeit und Sicherheit aus Phase-III-

### Studien

Bei allen 3 Impfstoffkandidaten wurden mehrere tausend Teilnehmer eingeschlossen (Moderna: 30'000, Pfizer/Biontech 43998, AstraZeneca 43751). Die Kontrollgruppe erhielt entweder NaCl (Moderna und Pfizer/Biontech) oder einen konjugierten Impfstoff gegen Meningokokken (AstraZeneca). Die Teilnehmer bei Moderna und AstraZeneca waren >18 Jahre alt, bei Pfizer/Biontech zwischen 12-85 Jahren.

Die Kontraindikationen bei allen 3 Impfstoffkandidaten stellten Schwangerschaft und Immunsuppression dar. Die ersten Injektionen fanden je nach Hersteller zwischen April – August 2020 statt, die letzten Injektionen finden laufend statt.

### Impfwirksamkeit

- Die Zahl der beobachteten Covid-19-Infektionen in Phase-III-Studien lag bei **Pfizer/BioNTech<sup>i</sup>** bei 170; 162 Fälle davon traten in der Placebo-Gruppe auf, 8 Fälle in der Verum-Gruppe. Dies entspricht einer geschätzten Wirksamkeit gegen eine Infektion mit SARS-CoV-2 von 95%. (Stand 18.11.2020, 4 Wochen nach der zweiten Dosis). Von den insgesamt 170 Covid-19-Fällen waren 10 davon schwere Fälle, 9 davon in der Placebo-Gruppe, 1 in der Verum-Gruppe. Dies entspricht einer geschätzten Impfwirksamkeit gegen eine schwere SARS-CoV-2-Infektion von 90%.
- **Moderna<sup>ii</sup>**: Die Zahl der beobachteten Covid-19-Infektionen bei über 30'000 Personen in Phase-III-Studien lag bei 196; 185 Fälle davon traten in der Placebo-Gruppe auf, 11 Fälle in der Verum-Gruppe. Dies entspricht einer geschätzten Wirksamkeit gegen eine Infektion mit SARS-CoV-2 von 94.1% (Stand 30.11.2020, 2 Wochen nach der zweiten Dosis). Von den insgesamt 196 Covid-19-Fällen waren 30 davon schwere Fälle, welche allesamt in der Placebo-Gruppe auftraten. Dies entspricht einer geschätzten Impfwirksamkeit gegen eine schwere SARS-CoV-2-Infektion von 100%
- **AstraZeneca<sup>iii</sup>**: Die Zahl der beobachteten Covid-19-Infektionen bei 11'636 Personen in Phase-III-Studien lag bei 131. Die Hersteller kommunizierten bis dato keine weiteren Details, wie die Verteilung zwischen Placebo- und Verum-Gruppe zustande kam. Die geschätzte Wirksamkeit gegen SARS-CoV-2 wurde aber mit 70% angegeben (Stand 30.11.2020, 2 Wochen nach der zweiten Dosis). Da keiner der 131 Fälle einem schweren Fall entspricht, liegt die geschätzte Impfwirksamkeit gegen eine schwere SARS-CoV-2-Infektion bei 100%.

### Nebenwirkungen

Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden bei allen Kandidaten bis heute keine berichtet. Berichte zu Wirkungen und Nebenwirkungen bei Jugendlichen oder Kindern < 12 Jahren sind bei allen 3 Kandidaten noch nicht verfügbar.

- **Pfizer/BioNTech**: Aus **Phase-I-oder Phase-II-Studien** wurden nach der zweiten Dosis von 30 Mikrogramm BNT162b2 bei Erwachsenen (12 Freiwillige, 18-55 Jahre) folgende Nebenwirkungen berichtet: Fieber (>38°C): 17%, Schüttelfrost: 58%, Müdigkeit: 75%. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen gemeldet.  
**Ältere Personen** (12 Freiwillige, 65-85 Jahre) hatten weniger Nebenwirkungen: Fieber (>38°C) in 8%, Schüttelfrost in 17% und Müdigkeit in 42%. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet.  
In **Phase-III-Studien** waren die einzigen unerwünschten Nebenwirkungen 3. Grades mit einer Häufigkeit von grösser oder gleich 2% nach der ersten oder zweiten Dosis Müdigkeit (3,8%) und Kopfschmerzen (2%). In Übereinstimmung mit den Ergebnissen der Phase-I- und Phase-II-Studien neigten ältere Erwachsene dazu, über weniger – und weniger starke – unerwünschte Effekte nach der Impfung zu berichten.

- Moderna:** Aus **Phase-I-oder Phase-II-Studien** wurden nach der zweiten Dosis von 100 Mikrogramm mRNA-1273 bei Erwachsenen (15 Freiwillige, 18-55 Jahre) folgende Nebenwirkungen berichtet: Fieber (>38°C): 0%, Schüttelfrost: 7%, Müdigkeit: 27%. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen gemeldet.

**Ältere Personen** (20 Freiwillige, 56-85 Jahre) hatten deutlich mehr Nebenwirkungen: Fieber (>38°C) in 11%, Schüttelfrost in 56% und Müdigkeit in 72%. Es wurden keine schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet.

In **Phase-III-Studien** waren die einzigen unerwünschten Nebenwirkungen 3. Grades mit einer Häufigkeit von grösser oder gleich 2% nach der ersten Dosis Schmerzen an der Injektionsstelle (2,7%), und nach der zweiten Dosis Müdigkeit (9,7%), Muskelschmerzen (8,9%), Gelenkschmerzen (5,2%), Kopfschmerzen (4,5%), Schmerzen (4,1%) und Erythem/Rötung an der Injektionsstelle (2,0%). Diese unerwünschten Effekte waren von kurzer Dauer.
- AstraZeneca:** In **Phase-I-oder Phase-II-Studien** wurden bei 56 Freiwilligen folgende Nebenwirkungen beobachtet, wobei anzumerken ist, dass die Gruppe am Tag der 1. Injektion alle 6h 1g Paracetamol einnahm: Schmerzen: 50%, Fiebergefühl: 36%, Fieber (>38°C): 16%, Muskelschmerzen: 48%, Kopfschmerzen: 61%, Übelkeit: 34%. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden keine berichtet.

**Ältere Personen** hatten deutlich weniger Nebenwirkungen: Bei 30 Freiwilligen (56-69) wurden nach der zweiten Dosis von ChAdOx1 folgende Nebenwirkungen beobachtet: Fieber (>38°C): 0%, Schüttelfrost: 10%, Müdigkeit: 30%. Bei 49 Freiwilligen (>70 Jahre) wurden nach der zweiten Dosis von ChAdOx1 folgende Nebenwirkungen gemeldet: Fieber (>38°C): 0%, Schüttelfrost: 0%, Müdigkeit: 15%. Schwerwiegende Nebenwirkungen wurden keine berichtet. Detaillierte Ergebnisse von **Phase-III-Studien** sind nicht verfügbar. Es wurden keine schwerwiegenden Ereignisse im Zusammenhang mit der Sicherheit des Impfstoffs gemeldet.

		BNT162 Pfizer BioNTech	mRNA-1273 Moderna	ChAdOx1 Astra Zeneca	
Impf- wirk- sam- keit	SARS-CoV-2- Infektion	94.1%	95%	70%	
	Schwere Infektion	90% (10 Fälle, davon einer in Placebogruppe)	100% (30 Fälle, davon alle in Placebogruppe)	Geschätzt: 100%	
Nebenwirkungen	Phase I + II	Erwach- sene	Nach zweiter Dosis: Fieber (>38°C): 17%, Schüttelfrost: 58%, Müdigkeit: 75%	Nach zweiter Dosis: Fieber (>38°C): 0%, Schüttelfrost: 7%, Müdigkeit: 27%	Schmerzen: 50%, Fiebergefühl: 36%, Fieber (>38°C): 16%, Muskelschmerzen: 48%, Kopfschmerzen: 61%, Übelkeit: 34%
		Ältere Perso- nen	Fieber (>38°C): 8%, Schüttelfrost: 17%, Müdigkeit: 42%	Fieber (>38°C): 11%, Schüttelfrost: 36%, Müdigkeit: 72%	56-69 Jahre: Fieber (>38°C): 0%, Schüttelfrost: 10%, Müdigkeit: 30% über 70 Jahre: Fieber (>38°C): 0%, Schüttelfrost: 0%, Müdigkeit: 15%
	Phase III	Müdigkeit: 3,8%, Kopfschmerzen: 2%, ältere Personen mit weniger Nebenwirkungen	Schmerzen an Injektionsstelle: 2,7%, Müdigkeit: 9,7%, Muskelschmerzen: 8,9%, Gelenkschmerzen: 5,2%, Kopfschmerzen: 4,5%, Schmerzen: 4,1%, Rötung an Injektionsstelle: 2%	Keine detaillierten Ergebnisse verfügbar, keine schwerwiegenden Ereignisse gemeldet	

## Was wir noch nicht wissen

Obwohl bereits viele Informationen vorliegen, bestehen dennoch anhaltend einige Unbekannte. So liegen beispielsweise noch keine Daten über die unterschiedliche Wirksamkeit in den verschiedenen Subgruppen (bspw. ältere Personen) vor. Auch ist noch unklar, wie lange der Impfschutz anhält und ob dieser nicht nur die symptomatische Infektion, sondern auch die Übertragung des Virus vermindern kann. Ausserdem fehlen Langzeitstudien zu (seltenen) Nebenwirkungen.

Generell ist anzumerken, dass der Zulassungsprozess nicht beschleunigt wird, indem Überprüfungen ausgelassen werden. Stattdessen findet ein sogenanntes rollendes Zulassungsverfahren statt. Die Impfstoffkandidaten werden erst zugelassen werden, wenn eine ausreichende Wirksamkeit, Sicherheit und Qualität gewährleistet werden kann.

**Quellen:** BAG, infovac.ch, Swissmedic, WHO, sichere und effiziente mRNA-Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 (Saez 2020;101(39):1234–1236, Steve Pascolo),

<sup>i</sup> <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine> (aufgerufen am 5.12.2020)

<sup>ii</sup> <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-primary-efficacy-analysis-phase-3-cove-study/> (aufgerufen am 5.12.2020)

<sup>iii</sup> <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/azd1222h1r.html> (aufgerufen am 5.12.2020)