



Foto: picture alliance/Zonar Alexander Limbach

Thema COVID-19

# Neue Impfstoffe auf dem Prüfstand

Neue Coronaimpfstoffe müssen andere Aufgaben erfüllen als 2020. Schutz vor schwerem Verlauf leisten die bisherigen Vakzinen, aber kaum vor Übertragung. Der Nutzen angepasster, intramuskulärer Impfstoffe ist überschaubar. Was die nasale Applikation leisten kann, muss sich erst noch herausstellen.

Die Mutationsfreude von SARS-CoV-2 ist derzeit eindrücklich zu beobachten: Der durch Populationsimmunität bedingte Selektionsdruck führt zu einer fortlaufenden Anpassung des Virus. Die Omikron-Varianten spielen ihren epidemiologischen Übertragungsvorteil gegenüber den zuvor zirkulierenden Virustypen erkennbar aus. Der zuerst in Südafrika im November 2021 nachgewiesenen Omikron-Variante B.1.1.529 werden mittlerweile zahlreiche Sublinien mit geografisch variabler Verteilung zugeordnet. Dazu zählen BA.1, BA.2, BA.2.12.1, BA.3, BA.4 und BA.5.

In Europa war anfangs BA.1 für die Mehrzahl der Omikron-Infektionen verantwortlich, wurde aber

rasch von der leichter übertragbaren Sublinie BA.2 verdrängt. Aktuell zeigt BA.5 laut Robert Koch-Institut (RKI) das stärkste Wachstum und dominiert das Infektionsgeschehen in Deutschland (1). BA.4 und BA.5 sind offenbar in der Lage, auch einer durch BA.1 induzierten Immunantwort mittels Immunescape zu entkommen (2). Und innerhalb der Sublinie BA.5 bilden sich bereits weitere Subsublinien aus.

## Wer besseren Schutz benötigt

Was bedeutet das für die Impfpraxis? Die immunevasiven Eigenschaften der Omikron-Varianten wirken sich stärker bei nur 2-fach Geimpften sowie bei ungeimpften Genesenen aus, verglichen mit 3-fach Geimpften, schreibt das

RKI. Die Schutzwirkung der bisherigen Impfstoffe gegen Infektion wie auch gegen Transmission sei gegenüber früheren Varianten reduziert. Dabei wird betont, dass Geimpfte nach wie vor einen guten Schutz vor schwerer Erkrankung aufweisen, vor allem nach 3-facher Impfung – wobei dies lediglich für Immungesunde gilt (1).

In Deutschland sind (Stand 12. August 2022) 76,3 % der Bevölkerung (63,4 Millionen) 2-mal geimpft. Dazu werden auch Genesene mit einer Impfung nach der Erkrankung gerechnet. Als 3-mal geimpft gelten 61,9 % (51,5 Millionen). 4-mal sind den RKI-Daten zufolge schon 8,3 % (6,9 Millionen) geimpft (3). Insofern könnte man bei mindestens  $\frac{2}{3}$  der Bevölkerung

von einem einen guten Schutz vor schwerer Erkrankung durch die bisher zugelassenen Impfstoffe, verbunden mit durch Infektion erworbene Immunität, sprechen. Zumal bei den eher Gefährdeten über 60-Jährigen 85,8 % 3-mal und 23,1 % schon 4-mal geimpft wurden.

Dennoch tun sich Lücken auf. Dies gilt nicht nur für unzureichend Geimpfte, sondern teilweise auch für ungeimpfte Genesene, für alte Personen mit Immunschwäche oder für alte Menschen, die auf eine Immunisierung schlecht ansprechen. Welcher (Booster-)Impfstoff wann für wen indiziert wäre, mit oder ohne Omikron-Komponente, monovalent oder bivalent, wird sich nicht zuletzt daran entscheiden, welche Weiterentwicklungen bis zum Herbst zur Verfügung stehen und eine bedingte Zulassung erhalten.

Während die amerikanische FDA den Herstellern bereits empfohlen hat, für den Herbst eine BA.4/BA.5-Omikron-Komponente in die Impfstoffe zu integrieren, ist die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) zurückhaltender. Man wolle bei der Linie bleiben, neue Impfstoffe erst zuzulassen, wenn klinische Daten zu ihrer Wirksamkeit vorliegen, sagte EMA-Direktorin Emer Cooke am 7. August 2022. Sofern BA.5-angepasste Vakzinvarianten eine Überlegenheit zeigten, könne die EMA rasch reagieren (4).

**Impfen gegen Omikron-Vielfalt**

Seit Ende November 2021 entwickeln BioNTech/Pfizer Versionen von ihrem mRNA-Impfstoff BNT162b2, die gegen Omikron-Varianten angepasst sind. Im Juni 2022 teilten die Firmen für einen monovalenten BA.1-Impfstoff und einen bivalenten Impfstoff, der mRNA für das Spike-Protein des Wuhan-Stamms und jenes der Omikron-BA.1-Variante enthält, Ergebnisse einer Phase-2/3-Studie mit 1 234 Studienteilnehmern im Alter über 55 Jahren mit (5).

Der monovalente Impfstoffkandidat zeigte bei Verabreichung als vierte Dosis (Auffrischungsimpfung) in unterschiedlichen

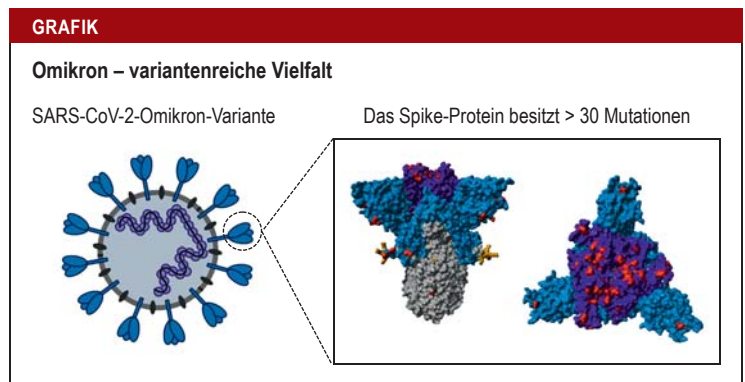
Dosierungen je einen 13,5-fachen (30-µg-Dosis) und 19,6-fachen (60-µg-Dosis) Anstieg der neutralisierenden Antikörper (geometrische Mittelwerte) gegen Omikron BA.1; der bivalente Impfstoffkandidat erzielte je einen 9,1-fachen und 10,9-fachen Anstieg. Damit rufen laut BioNTech/Pfizer beide Vakzin-kandidaten eine stärkere Immunantwort gegen Omikron BA.1 hervor als der ursprüngliche Impfstoff.

Nach Laborergebnissen neutralisieren die beiden angepassten Vakzine ebenfalls die Omikron-Varianten BA.4 und BA.5, allerdings in einem geringeren Ausmaß als bei BA.1. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil der neuen Kandidaten sei vergleichbar mit dem des ersten Impfstoffes BNT162b2. Ei-

3-fach geimpften Personen ohne Anzeichen einer früheren Infektion 1,75-mal mehr neutralisierende Antikörper gegen Omikron als der aktuelle Originalimpfstoff von Moderna. Wie auch bei den BioNTech-Neuentwicklungen fällt der Schutz gegen die aktuellen Subvarianten BA.4 und BA.5 geringer aus als der gegen BA.1 (6).

**Nicht ohne eine O-Komponente**

Das Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee (VRBPAC) der FDA sieht eindeutig das Potenzial besserer Impfeffektivität gegen die Omikron-Variante, wenn eine Omikron-Komponente im Impfstoff enthalten ist. Verschiedene Dosen der Omikron-Komponente der Impfstoffe scheinen mit



**Spike-Protein der Omikron-Variante** (schematisiert und in der Aufsicht). Die Mutationen sind rot an der Rezeptor-Bindungs-Domäne (lila) und der N-terminalen Domäne (blau) markiert.

nen weiteren bivalenten Impfstoff, der neben der mRNA für das Spike-Protein des Wuhan-Stamms jenes von Omikron BA.2 enthält, untersucht BioNTech/Pfizer seit Juli 2022 in einer Phase-2-Studie. Auch BA.4- und BA.5-Impfstoffvarianten sind schon in der Prüfung. Bislang liegen jedoch nur Ergebnisse aus Mausversuchen vor, wonach auch diese Prototypen ihre neuen Zielvarianten besser neutralisieren als der Originalimpfstoff.

Moderna (USA) geht zeitgleich mit BioNTech einen sehr ähnlichen Weg: Das Unternehmen erprobt sowohl eine monovalente Omikron-BA.1-angepasste Impfstoffvariante (mRNA-1273.529) als auch die Kombination dieser neuen Vakzine mit dem alten Originalimpfstoff (mRNA-1273.214). Eine Auffrischungsdosis mit dieser bivalenten Kombination erzeugte bei bislang

den BA.1-neutralisierenden Antikörpertitern zu korrelieren, so das Expertenkomitee. Prof. Dr. rer. nat. Carsten Watzl, Leiter des Forschungsbereichs Immunologie und wissenschaftlicher Direktor, Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund (IfAdo), erinnert allerdings an die altbekannte Regel, dass man aus den Antikörperdaten nicht ableiten könne, wie hoch die Effektivität beim Schutz gegenüber Infektion oder der schweren Erkrankung sein wird. „Dazu brauchen wir wieder Daten aus der breiten Anwendung dieser Impfstoffe“, sagte der Immunologe auf Nachfrage des Science Media Center Deutschland (SMC) (7).

**Nutzen und Ziel der Booster**

Vor schweren Krankheitsverläufen – auch vor den viel selteneren schweren Verläufen der Omikron-

Varianten – schützen bereits die bisher zugelassenen Impfstoffe. Was also ist eigentlich das Ziel der modifizierten Impfstoffe? Und wären sie nicht schon im Herbst „überholt“? Braucht man überhaupt noch einen Schutz gegen frühere Varianten oder reicht ein monovalenter Impfstoff mit Omikron-Komponente? Wenn ja, mit welcher? Dies sind die Fragen, die derzeit in der Fachwelt kontrovers diskutiert werden.

„Ein (angepasster) monovalenter Impfstoff käme am ehesten als Auffrischimpfung bei Personen infrage, die bereits mit den derzeit verfügbaren Vakzinen geimpft sind“, meint Prof. Dr. med. Onur Boyman, Direktor der Klinik für Immunologie am Universitätsspital Zürich in der Schweiz. Ungeimpften sei anzuraten, sich mit den derzeit verfügbaren Impfstoffen impfen zu lassen, sagte er gegenüber dem SMC (8).

Für die Grundimmunisierung Ungeimpfter kämen nicht zuletzt Fortentwicklungen des Impfstoffes Nuvaxovid® (Novavax, USA) infrage. Denn diese proteinbasierte Subunit-Vakzine, die einem klassischen Totimpfstoff ähnelt, ist hierfür ab einem Alter von 18 Jahren zugelassen, jedoch bislang nicht für eine Boosterimpfung. Die amerikanische Firma arbeitet an einer Omikron-BA.1-angepassten Variante, des Weiteren an einem bivalenten Impfstoff mit BA.1- und Wuhan-Komponente, beide werden in Phase-3-Studien geprüft. Durch Kreuzreaktivität sollen sie laut Hersteller das Potenzial haben, verschiedene Omikron-Varianten abzudecken. Eine angepasste Version für die Subvarianten BA.4 und BA.5 stellt Novavax immerhin schon für das letzte Quartal in 2022 in Aussicht (9).

### Booster nützen eher wenigen

Ob der Schutz vor schwerer Erkrankung überhaupt mit einer vierten Impfung besser sein würde, sieht Prof. Dr. rer. nat. Andreas Radbruch, wissenschaftlicher Direktor des Deutschen Rheuma-Forschungszentrums Berlin (DRFZ), allerdings skeptisch: „Immunologisch profitieren von einer vierten

## Nasale Impfstoffe in der Endrunde



Foto: Skyline/istockphoto.com

Am vielversprechendsten erscheint grundsätzlich die Gabe abgeschwächter Lebendviren, da diese, wie etwa der Masernimpfstoff, am ehesten eine Infektion simulieren und eine besonders robuste Immunantwort auslösen können. Daher werden derzeit nasal applizierbare Impfstoffe in klinischen Phase-3-Studien auf ihre Wirkung hin überprüft. Unter Beteiligung der Universitäten Hong Kong und Xiamen in China wurde ein Vektorvirus-Impfstoff auf Basis eines attenuierten Grippevirus mit der Rezeptorbindungsdomäne von SARS-CoV-2 entwickelt.

Von „DeINS1–2019-nCoV-RBD-OPT1“ werden 2 intranasale Dosen im Abstand von 28 Tagen gegeben. Hauptendpunkt einer im Oktober 2021 gestarteten Phase-3-Studie sind PCR-bestätigte symptomatische COVID-19-Erkrankungen ab dem 7. Tag nach der 2. Dosis sowie unerwünschte Wirkungen ab der 1. Dosis. Die Resultate werden ab Februar 2023 erwartet (16).

Die amerikanische Biotech-Firma Codagenix arbeitet mit einem speziellen Verfahren zur gezielten Attenuierung von Impfviren, der Codon-Deoptimierung. Sie führt dazu, dass sich die Viren nur langsam und in geringem Umfang vermehren. Als nasal applizierbar werden COVI-VAC und COVI-LIV erprobt, deren SARS-CoV-2-Proteine eine Immunantwort gegen unterschiedliche Coronavarianten einschließlich der Omikron-Varianten auslösen sollen. Nachdem Phase-1-Prüfungen bei Gesunden dies bestätigten, wurden in Kooperation mit dem weltweit größten Impfstoffhersteller Serum Institute of India und der WHO Phase-2- und Phase-3-Studien eingeleitet (12, 17).

Die in Hyderabad in Indien ansässige Firma Bharat Biotech entwickelte den Vektorvirus-Impfstoff BBV154 auf Basis eines nicht zur Vermehrung befähigten (nichtreplizierenden) Adenovirus von Schimpansen. Sie transportieren die Erbinformation für ein stabilisiertes SARS-CoV-2-Spike-Protein. Geplant sind 2 intranasale Dosen im Abstand von 28 Tagen.

In Indien läuft zudem eine Phase-3-Vergleichstudie mit dem zugelassenen Totimpfstoff Covaxin®. Dieser ebenfalls von Bharat Biotech entwickelte Impfstoff enthält inaktivierte Virusvarianten mit der Mutation D614G. Endpunkte sind Immunogenität und Sicherheit. Interessanterweise wurde die Zulassung in Indien schon beantragt, nachdem an rund 4 000 Freiwilligen nach Firmenangaben keinerlei unerwünschte Reaktionen beobachtet worden seien. Die indischen Behörden genehmigten auch klinische Studien mit BBV154 als Auffrischungsimpfung (18).

Impfung diejenigen, deren immunologisches Gedächtnis gegen SARS-CoV-2 nach drei Impfungen (und eventuell Infektion) noch unterentwickelt ist. Das sind wenige.“ Wiederholte ‚blinde‘ Booster hätten zudem Risiken: So gebe es Hinweise darauf, dass eine starke Immunität gegen eine bestimmte Variante des Virus das Immunsystem so prägen würde, dass es sich schlechter gegen eine neue Variante zur Wehr setzen könne, erklärte er (10). Dieses Phänomen wird im Bereich der impfimmunologischen Forschung als Originalantigen-Sünde (Original Antigenic Sin) bezeichnet. Allerdings wird diskutiert, welche klinische Relevanz dies hat.

Immunologische Risiken wiederholter Booster seien bisher nicht bekannt, meint etwa Prof. Dr. rer. nat. Andreas Thiel, Leiter der Arbeitsgruppe Regenerative Immunologie und Altern am Berlin Institute of Health, Charité. „Gesetzt den Fall, dass in ein Immunsystem geimpft wird, dass noch ausreichend geschützt ist, gibt es vielmehr Daten, die zeigen, dass dann gar nicht viel passiert. Noch vorhandene Antikörper fangen den Impfstoff dann unter Umständen so effizient weg, dass nur eine geringe erneute Aktivierung des immunologischen Gedächtnisses stattfindet.“ Die Hypothese einer „Sättigung“ des Immunsystems hält auch Boyman für „sehr theoretisch“, sie entsprechen nicht der klinischen Erfahrung (10).

### Defizit der Applikationsform

Unstrittig ist jedoch eine andere Schwachstelle der intramuskulären Coronaimpfungen: der mangelhafte Schutz vor Infektion und Übertragung. Dieser hängt davon ab, ob neutralisierende IgA-Antikörper in das Atemwegsepithel gelangen und dort das Andocken des Virus an seine Wirtszellen zu Beginn der Infektion verhindern. Der Transport der Antikörper aus dem Blut sei nach Gabe von mRNA-Impfstoffen nicht sehr ausgeprägt und lasse schnell wieder nach, betont Radbruch. „Da die Omikron-angepassten Impfstoffe prinzipiell gleich arbeiten wie die alten, ist hier keine Verbesserung zu erwarten. Der Schutz vor Infektion

wird ähnlich gering und kurzfristig sein.“ (7)

Wie begrenzt der Schutz der Schleimhäute bei den intramuskulären COVID-19-Impfstoffen ist, zeigten jüngst Dr. Jinyi Tang vom Carter Immunology Center der University of Virginia in Charlottesville und Kollegen. Sie verglichen Immunitätsparameter von Geimpften, Erkrankten und ungeimpften Personen im Blut und in der bron-

choalveolären Lavage (BAL). Bei geimpften Personen waren robuste, für SARS-CoV-2-Spike-spezifische neutralisierende Antikörpertiter (D614G, Delta und Omikron BA.1.1) sowie eine entsprechende B- und T-Zell-Immunität im Blut nachweisbar. In der BAL hingegen waren B- und T-Zellen praktisch nicht vorhanden und die Antikörperspiegel wesentlich niedriger im Vergleich zu erkrankten Personen.

Auch im Mausmodell konnten die Forschenden zeigen, dass eine systemische mRNA-Impfung allein nur schwache neutralisierende Antikörperreaktionen auf dem Atemwegsepithel auslöste. Wurde hingegen die intramuskuläre mit einer intranasalen mRNA-Impfung kombiniert, erhöhte das die Neutralisationstiter deutlich (11). Von daher ist ein wichtiger Zweig der aktuellen Impfstoffforschung, mit lokal

**TABELLE**

**Nasal applizierbare Impfstoff in der Entwicklung (s. Lit. Verzeichnis 12, 13)**

Hersteller/Entwickler	Name	Vakzintyp	Bestandteile	Entwicklungsstand
<b>Nasale Impfstoffe in klinischer Prüfung [die am weitesten entwickelten sind grau hinterlegt]</b>				
University of Hong Kong, Xiamen University and Beijing Wantai Biological Pharmacy (China)	DelNS1–2019-nCoV-RBD-OPT1	Vektorvirenimpfstoff	modifiziertes, attenuiertes Grippevirus mit der Rezeptorbindungsdomäne von SARS-CoV-2	Phase-3-Studie (ChiCTR2100051391)
Codagenix (USA) und Serum Institute of India (Indien)	COVI-LIV, COVI-VAC	attenuierter Lebendimpfstoff	Impfstoff enthält alle Virusproteine, sodass er potenziell auch gegen unterschiedliche Varianten von SARS-CoV-2 wirksam sein kann.	Phase-1-Studie positiv abgeschlossen; Phase-2-/3-Studie mit WHO in Vorbereitung
Bharat Biotech (Indien), Precision Virologics (USA) und Washington University School of Medicine in St Louis (USA)	BBV154	Vektorvirenimpfstoff	Vektorviren auf Basis eines nichtreplizierenden Adenovirus von Schimpansen	Zulassung in Indien beantragt, Erprobung als Boosterimpfung geplant, Vergleichsstudie gegen Totimpfstoff Covaxin geplant (CTR/2022/02/040065)
Prof. Sean Liu, Icahn School of Medicine at Mount Sinai/New York (USA)	NDV-HXP-S	Vektorvirenimpfstoff	Rekombinante Vektorvakzine mit replizierendem Newcastle Disease Virus	Phase-2-/3-Studie (NCT05354024)
Gamaleya Institut Moskau (Russland)		Vektorimpfstoff	auf Basis der gleichen Adenoviren wie in der Boosterinjektion des Impfstoffs Sputnik V	Phase-2-Studie in Russland
Meissa Vaccines (USA)	MV-014–212	Vektorvirenimpfstoff	auf Basis eines attenuierten RSV-Virus	Phase-1-Studie (NCT04798001)
University of Oxford/AstraZeneca (England)	AZD1222 (Vaxzevria®)	Vektorvirenimpfstoff	modifiziertes Adenovirus von Schimpansen ChAdOx1; entspricht dem zugelassenen i. m. anzuwendenden Impfstoff von AstraZeneca	Phase-1-Studie (NCT04816019)
ACM Biolabs (Singapur und Schweiz)	ACM-001	proteinbasierter Impfstoff	Spike-Protein der Beta-Variante in Polymersomen (Vesikeln mit künstlicher Zellmembran auf Polymerbasis)	Phase-1-Studie (Boosterimpfung) in Australien (NCT05385991)
CyanVac (USA)	CVXGA1	Vektorvirenimpfstoff	attenuierte Parainfluenza-5-Viren mit dem Gen für das Spike-Protein von SARS-CoV-2	Phase-1-Studie in den USA
CanSinoBIO (Tianjin/ China)		Vektorimpfstoff	Vektorviren auf Basis eines Adenovirus (Ad5-nCoV)	Phase-2-/3-Studie; erste Ergebnisse liegen vor
Center for Genetic Engineering and Biotechnology (Kuba)	CIBG-669	proteinbasierter Impfstoff	mit Rezeptorbindungsdomäne als Antigen; das Antigen ist auch im kubanischen Injektionsimpfstoff „Abdala“ enthalten, der bereits in Phase III erprobt wird	Phase-1-/2-Studie
Deutsches Zentrum für Infektionsforschung (DZIF)/ Medizinische Hochschule Hannover/Fraunhofer ITEM/ IDT Biologika (Deutschland)	MVA-SARS-2-ST (inhalativ)	Vektorimpfstoff zum Inhalieren	auf Basis des Modifizierten Vakzinia-Ankara-Virus (MVA)	Phase-1-Studie; weitere teilnahmeinteressierte in Hannover gesucht (NCT05226390)
<b>Nasale Impfstoffe in präklinischer Entwicklung</b>				
Freie Universität Berlin, Max Delbrück Center (MDC), Universität Bern und Rocketvax (Schweiz)	sCPD9	attenuierter Lebendimpfstoff	auf Basis eines SARS-CoV-2-Stammes, attenuiert durch Eingriffe in die Gensequenz (Codon-Pair-Deoptimization)	vorklinische Entwicklung (positive Tierergebnisse noch ohne Review publiziert); Phase-1-Studie geplant
Intravacc (Niederlande)	NANOVAC	multivalenter proteinbasierter Impfstoff	mit Nanospheres, die synthetische Multi-Epitop-Polypeptide enthalten; diese sind zusammengesetzt aus Epitopen des Spike-Proteins und konservierten Regionen anderer Coronavirusproteine	vorklinische Entwicklung; angekündigt ist eine Phase-1-/2-Studie

wirkenden Präparaten eine starke Immunabwehr direkt in den Atemwegen zu erzeugen. Dabei könnte gleichzeitig eine mukosale wie auch eine systemische Immunantwort erreicht werden, wie es bei einem zugelassenen nasal applizierten Grippeimpfstoff schon der Fall ist.

Das Ziel ist, nicht nur den Eigenschutz der Geimpften zu verbessern, sondern zu verhindern, dass Infizierte das Virus symptomfrei „beherbergen“ und andere anstecken. An der nadelfreien Applikation arbeiten Firmen weltweit. Doch die Entwicklung sicherer und wirksamer nasaler Impfstoffe gestaltet sich schwierig (*Kasten*). Eine der Hürden: Der Impfstoff muss die dicke, schützende Schleimhaut durchbrechen, um an die Immunzellen zu kommen. Am ehesten könnte dies mit Vektorviren oder abgeschwächten Lebendviren gelingen. Laut Weltgesundheitsorganisation WHO sind neun nasale Coronaimpfstoffe in der klinischen Entwicklung (7 % aller gemeldeten Projekte). Die meisten Projekte setzen auf Vektorviren, zwei auf lebende attenuierte Viren, zwei weitere sind Proteinimpfstoffe (12).

### Impfstoffe in der Pipeline

In Phase 1 der klinischen Prüfung oder doch kurz davor stehen bereits eine Handvoll weitere intranasal applizierte Kandidaten (12):

- MV-014–212 von Meissa Vaccines (USA) ist ein Vektorimpfstoff auf Basis eines attenuierten RSV-Virus.
- ACM-Biolabs entwickeln einen proteinbasierten Impfstoff als Booster nach vollständiger Grundimmunisierung mit 3 Dosen jedes zugelassenen Impfstoffs. ACM-001 enthält das Spike-Protein der Beta-Variante in Polymersomen, Vesikeln mit künstlicher Zellmembran auf Polymerbasis.
- AstraZeneca und die University of Oxford testen eine intranasale Form ihres Vektorimpfstoffs AZD1222 (Vaxzevria®) auf Basis des Schimpansen-Adenovirus ChAdOx1 an geimpften und ungeimpften gesunden Probanden. Der Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA) listet über die WHO-Datenbank hinaus

weitere Unternehmen auf, die nasale und inhalative Coronaimpfstoffe entwickeln (13) (*vgl. Tabelle*).

- Forschende der Medizinischen Hochschule Hannover (MHH) und des dortigen Fraunhofer-Instituts für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM) wollen die Sicherheit und Wirksamkeit eines Vakzins zum Inhalieren überprüfen. Ihr Vektorimpfstoff MVA-SARS-2-ST basiert auf einem genetisch stillgelegten Pockenvirus, dem Modifizierten Vakzinia-Ankara-Virus, kurz MVA. Für die in Hannover durchgeführte Phase-1-Studie werden noch gesunde, vollständig gegen das SARS-CoV-2-Virus geimpfte Frauen und Männer zwischen 18 und 60 Jahren gesucht. Die Studie soll bis Oktober 2023 laufen.

- Am Max Delbrück Center (MDC) der Freien Universität Berlin wird in Kooperation mit der Universität Bern und Rocketvax (Schweiz) der attenuierte Lebendimpfstoff sCPD9 erforscht. In Tierversuchen zeigte er eine starke systemische und mukosale humorale Immunantwort, die den intramuskulären Vergleichspräparaten, einem mRNA- und einem Adenovirus-Vektorimpfstoff, überlegen war (14). Eine Phase-1-Studie ist geplant.

Die Hoffnungen, die in die nasale Applikation gesetzt werden, sind groß. „Nasenspray-Vakzinen könnten die COVID-Virusvarianten erledigen“, titelte Marla Broadfoot im Mai im „Scientific American“. Man stünde vor anderen Herausforderungen als 2020. „Wenn wir die Verbreitung des Virus kontrollieren wollen, führt der einzige Weg über die mukosale Immunität“, wird die Immunologin Akiko Iwasaki von der Yale University zitiert (15).

### Nebenwirkungen nicht im Fokus

Was bei der Euphorie bislang nicht im Fokus steht, sind mögliche Nebenwirkungen der nasalen Inokulation eines Coronaimpfstoffs. Die zahlreichen Patienten, die nach Infektionen mit SARS-CoV-2 an Kopfschmerzen leiden und vielleicht zusätzlich ihren Geruchssinn – zumindest zeitweise – verloren haben, erinnern daran, dass der Weg von der Nase ins Gehirn kurz ist. SARS-

CoV-2 vermag über die Riechschleimhaut entlang der Nervenfasern zum Bulbus olfactorius und den Meningen zu wandern. Theoretisch ist vorstellbar, dass dies Impfviren, auch abgeschwächte, ebenfalls tun könnten. Somit ist nicht auszuschließen, dass das Risiko neurologischer Komplikationen steigt.

Dass noch kein nasaler Impfstoff zugelassen worden ist, hat auch mit dem recht unberechenbaren nasalen Applikationsweg an sich zu tun. Wenngleich für den Impfling einfach, ist er letztlich unsicherer hinsichtlich der Wirksamkeit. Ein intramuskulärer „Schuss“ bringt den Impfstoff sicher ins Muskelgewebe, wo er auf residente Immunzellen trifft. Ein nasaler Impfstoff darf nicht ausgeschnieft werden und muss die Schleimhaut durchbrechen, bevor er an seine Zielzellen gelangt.

Dass das nicht alle schaffen, zeigt das Beispiel von AdCOVID der US-Firma Altimmune: Der Vektorimpfstoff auf Basis nichtreplizierender Adenoviren wurde bereits als Nasenspray entwickelt; nach unzureichenden Responderraten in der Phase-1-Studie wurde die Entwicklung im Juni 2021 abgebrochen. Welche Chancen oral verabreichbare Impftabletten eröffnen, ist ebenfalls noch ungewiss. Drei US-amerikanische Projekte in frühen klinischen Phasen listet die WHO auf, die mit unterschiedlichen Plattformen arbeiten: Die Symvivo Corporation verwendet Bakterien als Genvektoren, während die Firma Vaxform an einem oralen Protein-Subunitimpfstoff arbeitet. Das Biotech-Unternehmen Vaxart setzt auf eine Tablette mit Adeno-Vektorviren, die Erbmateriale für die Bildung von Spike- und Nukleokapsid-Protein von SARS-CoV-2 transportieren. (12). Immerhin schaffte die Tablette VXA-COV2-1.1-S den Sprung in die Phase 2, Ergebnisse werden Mitte 2023 erwartet. Letztendlich dürfte die klinische Wirksamkeit der Impfstoffe entscheidender sein als die Einfachheit der Anwendung.

Ralf L. Schlegler

Literatur im Internet:  
[www.aerzteblatt.de/lit3522](http://www.aerzteblatt.de/lit3522)  
 oder über QR-Code.



# Neue Impfstoffe auf dem Prüfstand

Neue Coronaimpfstoffe müssen andere Aufgaben erfüllen als 2020. Schutz vor schwerem Verlauf leisten die bisherigen Vakzinen, aber kaum vor Übertragung. Der Nutzen angepasster, intramuskulärer Impfstoffe ist überschaubar. Was die nasale Applikation leisten kann, muss sich erst noch herausstellen.

## Literatur

1. Robert Koch-Institut: SARS-CoV-2: Virologische Basisdaten sowie Virusvarianten. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Virologische\\_Basisdaten.html?sessionid=2D56560D754D08A9E62B662481115D99.internet101?nn=13490888#doc14716546bodyText5](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Virologische_Basisdaten.html?sessionid=2D56560D754D08A9E62B662481115D99.internet101?nn=13490888#doc14716546bodyText5) (last accessed on 18 August 2022).
2. European Centre for Disease Prevention and Control: Epidemiological update: SARS-CoV-2 Omicron sub-lineages BA.4 and BA.5. Pressemitteilung 13. Mai 2022.
3. Hörz M, Meyer R, Zajonz M: Impfkampagne in Deutschland: Wie viele bisher gegen Corona geimpft wurden. ZDF 17. August 2022; <https://www.zdf.de/nachrichten/politik/corona-impfung-daten-100.html> (last accessed on 18 August 2022).
4. Jnews: EU regulator awaits trial data before decision on Covid jab targeting Omicron. 7. August 2022; <https://jnews.uk/eu-regulator-awaits-trial-data-before-decision-on-covid-jab-targeting-omicron/> (last accessed on 18 August 2022).
5. BioNTech: Pfizer und BioNTech geben hohe Immunantwort von Omikron-angepassten COVID-19-Impfstoffkandidaten gegen Omikron bekannt. Unternehmensmitteilung 25. Juni 2022; <https://investors.biotech.de/de/node/13121/pdf> (last accessed on 18 August 2022).
6. Moderne/FDA: Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, 28. Juni 2022: mRNA-1273.214 Moderna COVID-19 Investigational Bivalent Vaccine (Original + Omicron). <https://www.fda.gov/media/159492/download> (last accessed on 18 August 2022).
7. Science Media Center (SMC): Nutzen angepasster Corona-Impfstoffe bei immer neuen Virusvarianten – Rapid Reaction mit Experten-Stellungnahmen, 13. Juni 2022.
8. Science Media Center (SMC): Komposition der COVID-19-Booster für den Herbst, Vers. 2 – Rapid Reaction mit Experten-Stellungnahmen, 29. Juni 2022.
9. Novavax/FDA: Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting, 28. Juni 2022; <https://www.fda.gov/media/159498/download> (last accessed on 18 August 2022).
10. Science Media Center (SMC) – Einfluss wiederholter Booster-Impfungen auf das Immunsystem – Rapid Reaction mit Experten-Stellungnahmen, 21. Juli 2022.
11. Jinyi T, Cong Z, Cox TM, et al.: Respiratory mucosal immunity against SARS-CoV-2 following mRNA vaccination. *Science Immunology* 19. Juli 2022; <https://www.science.org/doi/10.1126/sciimmunol.add4853> (last accessed on 18 August 2022).
12. WHO: COVID-19 vaccine tracker and landscape. <https://www.who.int/publications/m/item/draft-landscape-of-covid-19-candidate-vaccines> (last accessed on 18 August 2022).
13. Verband Forschender Arzneimittelhersteller e.V. (VFA): Corona-Impfstoffe der nächsten Generation. <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/coronavirus/impfstoffe-gegen-sars-cov-2-varianten> (last accessed on 18 August 2022).
14. Nouailles G, Adler JM, Pennitz P, et al.: A live attenuated vaccine confers superior mucosal and systemic immunity to SARS-CoV-2 variants. *bioRxiv Preprint* 16. Mai 2022; [doi.org/10.1101/2022.05.16.492138](https://doi.org/10.1101/2022.05.16.492138) (last accessed on 18 August 2022).
15. Broadfoot M: Nose Spray Vaccines Could Quash COVID Virus Variants. *Scientific American* 3. Mai 2022; <https://www.scientificamerican.com/article/nose-spray-vaccines-could-quash-covid-virus-variants/> (last accessed on XX Xxxxx XXXX).
16. Chinese Clinical Trial Registry. A Phase III Clinical Trial of Influenza Virus Vector COVID-19 Vaccine for Intranasal Spray (DeINS1–2019-nCoV-RBD-OPT1). Registration number ChiCTR2100051391. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=133897> (last accessed on 18 August 2022).
17. Codagenix, Inc.: Codagenix Intranasal COVID-19 Vaccine Shows Potent Cellular Immune Response Against Conserved Viral Proteins, Indicating Potential for Immunogenicity Against Omicron and Future Variants in Phase 1 Data. Press Release 17. März 2022; <https://codagenix.com/codagenix-intranasal-covid-19-vaccine-shows-potent-cellular-immune-response-against-conserved-viral-proteins-indicating-potential-for-immunogenicity-against-omicron-and-future-variants-in-phase-1-dat/?pag=1> (last accessed on 18 August 2022).
18. The Economic Times. Bharat Biotech expects regulator's nod for intranasal COVID-19 vaccine in August. 2. August 2022; <https://economictimes.indiatimes.com/industry/healthcare/biotech/pharmaceuticals/bharat-biotech-expects-regulators-nod-for-intranasal-covid-19-vaccine-in-august/articleshow/93291121.cms> (last accessed on 18 August 2022).