

Impfstoff: Viel Lärm um fast nichts

geschrieben von Admin | 12. November 2020

Was ist und wie wirkt BNT162b2?

BNT162b ist ein mRNA-Impfstoff. Ein Fragment der RNA des Virus wurde als mRNA in ein Lipid-Nanopartikel als Trägersubstanz eingebracht. Das Fragment kodiert für ein Stück Eiweiß, die Rezeptorbindungsstelle des SARS-CoV-2 Spike-Glykoproteins, mit dem sich das Virus an Zellen des Atemwegsepithels anheftet. Wenn man die Partikel intramuskulär spritzt, werden sie von Zellen aufgenommen. In den Zellen synthetisieren Ribosomen aus der mRNA das Eiweißfragment des Spike-Glykoproteins, das dann in kleinere Stücke zerlegt und von den Histokompatibilitätskomplexen MHC I und II an der Zelloberfläche dem Immunsystem präsentiert werden. Das Immunsystem reagiert darauf mit der Vermehrung passender T- und B-Zellen seiner zellulären und humoralen Komponenten, es bildet sich eine Immunität gegen das Eiweißfragment aus. Man kann die entsprechenden Antikörper gegen das Fragment im Serum des Blutes messen.

BNT162b2 wäre bei seiner Zulassung der erste mRNA-basierte Impfstoff; es gibt mit dem Nutzen-Risiko-Profil der Technologie noch keine breiten Erfahrungen. Die Hersteller haben aber zahlreiche Maßnahmen ergriffen, um die potenziell toxische Wirkung der mRNA auf den Organismus zu vermeiden (gründliche Aufbereitung der mRNA, um nur Einzelstrang-RNA zu erhalten, Verpackung in Lipidpartikeln).

Wie ist die klinische Studie aufgebaut, und was kam bisher raus?

Für BNT162b sind bei *clinicaltrials.gov* drei Studien gemeldet, zwei davon mit Kaukasiern (das sind die Menschen, die derzeit in Europa und Nordamerika noch die rassische Mehrheit bilden: Weiße) laufen, eine Studie für Japaner (die Asiaten des zahlungskräftigsten Marktes im fernen Osten), die notwendig ist, weil Rassen unterschiedlich auf Pharmaka reagieren, rekrutiert noch nicht.

Die laufenden, von der zuständigen US-Behörde FDA im Eilverfahren genehmigten Studien haben einen unkonventionellen Aufbau. Normalerweise werden die drei Phasen 1, 2 und 3 nacheinander und aufeinander aufbauend durchgeführt. In der Phase 1 wird die elementare Sicherheit und die Pharmakokinetik (Aufnahme, Verteilung und Metabolisierung) des Arzneimittels etabliert. In der Phase 2 wird festgesellt, ob und wie stark das Pharmakon hinsichtlich eines messbaren Endpunkts wirkt, in Phase 3 werden die Ergebnisse an einer großen Zahl von Patienten validiert. Jede Phase wird nur begonnen, wenn die vorherige Phase erfolgreich war; oftmals werden die Phasen noch aus Sicherheits- und Kostengründen unterteilt. Bei Krebsmitteln werden die Phasen 1 und 2

manchmal kombiniert, um sie schneller zu entwickeln.

Hier wurden, wohl um der globalen Corona-Panik gerecht zu werden, gleich alle drei Phasen kombiniert, ein bisher präzedenzloses und in vielerlei Hinsicht törichtes Vorgehen, da auf diese Weise das Nutzen-Risiko-Profil des Stoffes viel schlechter ermittelbar ist und für die Probanden erhöhte Risiken in Kauf genommen werden; das klassische Studienschema gibt es nicht umsonst, denn klinische Studien sind Menschenversuche, das darf man nie vergessen.

Bei BNT162b2 wurden alle Phasen zusammengelegt. Die wichtigsten zu untersuchenden Eigenschaften (Endpunkte) sind laut Studienprotokoll: Reaktionen an der Injektionsstelle, systemische Reaktionen wie Fieber, Kopfschmerz, Grippegefühl sowie sonstige (potenziell ernste) unerwünschte Wirkungen (auch solche, die man anhand paraklinischer Tests ermittelt), Anteil der Studienteilnehmer mit und ohne COVID-19-Erkrankung vor der Impfung, sowie – und zwar nur als sekundärer Endpunkt (!) – Antikörpertiter nach erster und zweiter Impfung und im weiteren Verlauf. *Es gibt keinen Endpunkt zur Messung der klinischen Wirksamkeit des Impfstoffs, der Verhinderung einer Infektion.* Eine solche Messung ist sehr aufwändig und nur über Jahre zu ermitteln, indem man Impflinge und lediglich mit Trägerstoff behandelte (nicht geimpfte) Probanden beobachtet und vergleicht. Man muss dann feststellen, ob tatsächlich weniger Impflinge als Vergleichsprobanden erkranken.

Eine solche prospektive Studie ist logistisch aufwändig und statistisch anspruchsvoll, da Dropouts (Patienten, die aus der Studie verschwinden, weil sie versterben oder sich einfach nicht mehr melden) und vor allem Krankheitsbilder genau festgestellt und verglichen werden müssen. Für klassische Erreger wie Masern, Mumps oder Röteln hat man das gemacht und Impfstoffwirkungen von 99,9 Prozent festgestellt, bei Influenza-Impfstoffen liegen die Quoten je nach Alter zwischen 5 und 25 Prozent, die alten Risikopatienten profitieren kaum.

In der Phase 1/2-Studie wurden zwei intramuskuläre Impfdosen à jeweils 10, 30 oder 100 Mikrogramm gegeben, im Vergleichsarm der Studien sind wie üblich mit Placebo behandelte Patienten. Die ersten Ergebnisse liegen bereits seit August vor. Es zeigte sich, dass BNT162b2 bei 45 Patienten gut verträglich war und zu einer starken Immunreaktion mit Bildung von Antikörpern gegen das Spike-Protein-Fragment führte, was aber nichts über die klinische Wirksamkeit aussagt. Weitere Ergebnisse wurden noch nicht publiziert.

Die Jubelmeldungen, die uns erreicht haben, beziehen sich nicht auf publizierte Studienergebnisse, sondern auf mündliche Mitteilungen von *Pfizer* und *Biontech*, die eine baldige Veröffentlichung der Daten ankündigen, denn die Messung der klinischen Wirksamkeit ist gar nicht Ziel der Studien und kann in so kurzer Zeit auch nicht durchgeführt werden.

Keine Erlösung vom Wahn

Der in den Medien berichtete Hype wird sich sicherlich noch einmal verstärken, wenn die Studiendaten vorliegen, denn Uğur Şahin, der Chef von *Biontech*, wäre kaum vor die Presse getreten, wenn er die Daten nicht hätte. Doch wissen wir aufgrund der Antikörpertiter nichts über die klinische Wirksamkeit. Diese dürfte allenfalls moderat sein wie bei Influenza, obwohl Coronaviridae immerhin langsamer mutieren als diese, was Hoffnung gibt, dass die Wirksamkeit des Impfstoffs besser sein könnte. Das werden wir jedoch erst in einigen Jahren wissen, genauso lange wird es noch dauern, bis man weiß, wie oft der Impfstoff zu schweren Nebenwirkungen (Impfunfällen) führt, wie riskant er also ist. Ein gewisses Risiko besteht, da RNA im Extrazellulärraum sehr toxisch ist.

Vielleicht planen unsere Politiker und ihre Qualitätsmedien mit der Zulassung des Impfstoffs aber auch, den „Krieg gegen das Virus“ für gewonnen zu erklären – egal wie wirksam er ist. Wir werden es sehen.

Viel wichtiger ist es für uns alle aber, sich klarzumachen, dass SARS-CoV-2 lediglich eine etwas geringere Letalität als Influenza hat und *epidemiologisch bedeutungslos ist*: Durch SARS-CoV-2 hat sich die weltweite Zahl der Virus Pneumonietoten pro Jahr nicht verändert. Es ist einfach nur ein weiterer Erreger grippaler Atemwegsinfekte zu den Dutzenden, die wir schon haben, hinzugekommen, und hat dafür andere ein wenig vom Futtertrog der infizierbaren Wirte verdrängt. Die Leute, die an SARS-CoV-2 sterben, sind zu weit über 99 Prozent alt und so schwer krank, dass sie 6 bis 12 Wochen nach dem Tod an COVID an etwas Anderem gestorben wären (das ist der Zeitraum, nach dem die ohnehin sehr geringe Übersterblichkeit eines Erkrankungsgipfels verschwindet). Bei ihnen ist COVID eine natürliche Todesursache. Ihnen hilft der Impfstoff nicht. Ob er den Anderen wenigsten nicht schadet, werden wir in den nächsten Jahren erfahren. Ich werde nächste Woche 50 und lasse mich nicht impfen, obwohl ich bei wirksamen Impfstoffen ein Impffanatiker bin und so ziemlich alle Impfungen frisch habe, die in unseren Breitengraden wirksam sind.

Der Autor ist Arzt, Mathematiker und Publizist.

Der Beitrag erschien zuerst bei ACHGUT hier