Zusammenfassung aktueller SARS-CoV-2-Publikationen

Von Prim. Univ.-Prof. Dr. Walter Hasibeder

Leiter der Abteilung für Anästhesiologie und operative Intensivmedizin am Krankenhaus St. Vinzenz, Zams

Adobe Stock

Die Delta-Variante

Die Escape-Variante „Delta“ breitet sich derzeit mit großer Geschwindigkeit in weiten Teilen Europas, Afrika, Asien und Indonesien aus. Daten aus England zeigen, dass das Delta-Virus eine deutlich höhere Ansteckungsrate (zirka 60 Prozent höher) verglichen mit der Alpha-Variante („britische Variante“) hat. Letztere war bereits um zirka 30 Prozent ansteckender als das ursprüngliche Wildtyp-SARS-CoV-2-Virus (*Nature* 2021; 595:17–18). Vorläufige Daten aus England und Schottland lassen vermuten, dass nicht geschützte Personen nach Infektion mit der Delta-Variante etwa doppelt so häufig hospitalisiert werden müssen, verglichen mit Infektionen durch die Alpha-Variante (*Nature* 2021; 595:17–18).

Die Delta-Variante ist auch moderat resistent gegen die derzeitigen Impfstoffe: Eine einzelne Impfung mit dem Vektor-Impfstoff von Astra Zeneca® oder dem mRNA-Impfstoff von Pfizer-Biontech® vermindert das Risiko einer symptomatischen Erkrankung nur mehr um zirka 33 Prozent! Zum Vergleich: Bei der Alpha-Variante konnte eine einzige Impfdosis das Risiko einer symptomatischen COVID-19-Erkrankung immerhin um 50 Prozent vermindern (*Pressemitteilung Public Health England* 22. Mai 2021). Gerade deshalb besteht jetzt, bei einer noch ungenügenden Durchimpfungsrate, die erhöhte Gefahr einer neuerlichen Infektionswelle am Ende der Sommerferien. Fallende Temperaturen mit vermehrten Aufenthalten in geschlossenen Räumen, Lockerungen der Schutzmaßnahmen und infizierte Urlaubsrückkehrer*innen begünstigen das Aufkommen neuer Infektionscluster. Nur die vollständige Impfung bietet einen ausreichenden Schutz gegen symptomatische Infektionen und vor allem gegen schwere Infektionsverläufe

mit Hospitalisationen, Intensivstationsaufenthalten und Tod. In diesem Zusammenhang berichtet das englische Gesundheitsministerium, dass die vollständige Impfung mit dem Astra-Zeneca®-Impfstoff das Risiko einer symptomatischen Infektion mit dem Delta-Virus um zirka 60 Prozent vermindert, die vollständige Impfung mit mRNA-Impfstoffen sogar um 88 Prozent (*Pressemitteilung Public Health England* 22. Mai 2021). „Breakthrough“-Infektionen bei vollständig geimpften Personen verlaufen meist asymptomatisch oder mit geringer bis mäßiger Symptomatik (*CDC Morb Mortal Wkly Rep* am 28. Mai 2021). Die aus meiner Sicht beste Nachricht ist daher, dass eine vollständige Impfung, unabhängig davon, ob es sich um einen mRNA- oder einen Vektor-Impfstoff handelt, die meisten Menschen vor schweren Infektionsverläufen mit Krankenhaus- und Intensivstationsaufenthalten sowie Todesfällen schützt! Dieses Statement gilt nach heutigem Wissensstand für alle derzeitigen bekannten Virus-Varianten.

Aber auch die weltweite Dimension des Problems sollte uns allen große Sorgen bereiten. Solange das Virus über einen großen Menschenpool von ungeschützten Personen verfügt, steigt die Wahrscheinlichkeit für neue, gefährlichere Virus-Varianten stetig an. Eine nur teilweise geimpfte Bevölkerung erzeugt einen erheblichen biologischen Selektionsdruck auf das Virus – es ist daher mit der Entwicklung von weiteren „variants of concern“ zu rechnen. Im schlimmsten Fall entstehen Virus-Varianten, die vollständig der durch Impfungen erreichten Immunantwort widerstehen. Nur eine weltweite Impfstrategie, die eine entsprechend koordinierte, finanzielle und logistische Unterstützung durch reiche Länder hat, kann die Pandemie beenden. Natürliche und künstlich gezogene Grenzen halten kein Virus auf.

Neues zu den Impfungen

Vor Kurzem wurde die Phase-III-Studie des neuartigen Novavax®-Impfstoffes publiziert (*Health PT. et al. NEJM 2021; doi: 10.1056/NEJMoa2107659*). Beim Impfstoff von Novavax® (NCX-CoV2373) wurde das rekombinant hergestellte Spikeprotein des Wildtyp-Virus mit Matrix-M-Adjuvans in Lipid-Nanopartikeln als Transportvehikel verpackt. In Großbritannien wurden 14.000 Personen in gleich große Gruppen randomisiert. Der Outcome-Parameter war die Anzahl an PCR-positiven COVID-19-Erkrankungen mindestens sieben Tage nach der zweiten Impfdosis. Zehn Menschen der Verum-Gruppe und 96 Personen in der Placebogruppe infizierten sich nachweislich mit COVID-19. Die Effektivität des Novavax®-Impfstoffes ist mit fast 90 Prozent durchaus mit der Wirksamkeit der mRNA-Impfstoffe von Pfizer-Biontech® und Moderna® vergleichbar. Eine Post-hoc-Analyse der Daten unter Berücksichtigung der Virusvariante zeigte auch eine Wirksamkeit von 86 Prozent gegen B.1.1.7 (britische Variante). Die mit der Impfung assoziierten Nebenwirkungen waren mild bis moderat und traten häufiger nach der zweiten Impfdosis auf. Es scheint, als ob wir bald einen weiteren wirksamen Impfstoff zur Bekämpfung der COVID-19-Pandemie zur Verfügung hätten. Als einen wichtigen Vorteil dieses Impfstoffs würde ich die Tatsache sehen, dass kein viraler Vektor als Transportvehikel verwendet wurde. Damit sollte auch die sehr seltene, aber lebensbedrohliche Vakzin-induzierte thrombotische Thrombozytopenie mit erhöhter Thrombose-, Embolie- und Blutungsneigung Betroffener als Nebenwirkung von Vektor-basierten Impfstoffen ausgeschlossen sein.

In einer spanischen Studie wurde erstmals die Immunantwort auf ein heterologes Impfschema mit zwei unterschiedlichen Impfstoffen untersucht (*Borobia AM et al. Lancet 2021; 398:121*). 450 Menschen in der Interventionsgruppe wurden acht bis zwölf Wochen nach der ersten Impfung mit dem Astra-Zeneca®-Impfstoff (ChAdOx1-S) mit einer Dosis des

mRNA-Impfstoffes von Pfizer-Biontech® nachgeimpft. In der Interventionsgruppe kam es zu einer deutlichen Steigerung der humoralen und zellulären, T-Zell-vermittelten Immunantwort. Anti-Spikerezeptor-Antikörpertiter stiegen um das mehr als 75-Fache gegenüber der Erstimpfung mit einem Vektorimpfstoff an. Leider gab es keine adäquate Kontrollgruppe in der Studie! Trotzdem belegt die Untersuchung, dass ein Mix aus verschiedenen Impfstoffen durchaus eine sehr gute Immunantwort hervorrufen kann und dass ein heterologes Impfschema mit keinen schweren Nebenwirkungen assoziiert war.

Stamatatos L et al. (*Science 2021; 372:1413*) untersuchten die Immunantwort von Personen, die an COVID-19 erkrankt waren und nach einigen Monaten mit einem mRNA-Impfstoff nachgeimpft wurden. Die neutralisierenden Antikörper gegen das Spike-Protein der Beta-Variante des Virus waren 25-fach höher als nach einer überstandenen COVID-19-Infektion ohne Nachimpfung. Die Zahl der Gedächtnis-B-Zellen gegen SARS-CoV-2 stieg sogar um das 5- bis 10-Fache an! Obwohl bisherige Studien belegen, dass die Immunantwort nach durchgemachten Infektionen mit dem SARS-CoV-2 Virus noch nach ca. acht Monaten ausreichend besteht, erscheint eine Nachimpfung auch angesichts des immer häufigeren Auftauchens von Immune-Escape-Varianten durchaus sinnvoll.

COVID-19-Folgekrankheiten

COVID-19 und die damit assoziierten Belastungen gehen aber weit über das akute infektiöse Geschehen und das bereits bekannte Long-COVID-Syndrom hinaus. Eine Forschergruppe des US Departments of Veterans Affairs (*Al-Aly Z, Bowe B. Nature 2021; 594:259-264*) hat den klinischen Verlauf von 73.000 Menschen nach einer COVID-19-Infektion mit fast fünf Millionen Menschen ohne COVID-19-Infektion verglichen.

Eine durchgemachte COVID-19-Erkrankung führte zu einer deutlichen Risikoerhöhung (10- bis 15-fach), in den nachfolgenden Monaten an arterieller Hypertension, chronischen Schlafstörungen und Störungen des Fettstoffwechsels zu erkranken. Herzrhythmusstörungen, eine koronare Herzerkrankung, Diabetes mellitus, Gedächtnisstörungen,

Lungenerkrankungen, Pulmonalembolien und chronische Angststörungen traten 2- bis 4-fach häufiger nach COVID-19-Erkrankung auf. Klinisch wurden häufiger neu auftretende Brustschmerzen und laborchemisch eine neu aufgetretene Anämie und erhöhtes Hb1c als Ausdruck eines gestörten Kohlenhydratstoffwechsels beobachtet. Das Risiko von Patient*innen, nach durchgemachter COVID-19-Erkrankung zu versterben, war um das 1,6-Fache erhöht (acht zusätzliche Todesfälle pro 1.000 Menschen).

Die Autoren haben die Risiken von Komplikationen und Tod nach zunächst überlebter COVID-19-Erkrankung mit den

Komplikationen nach schweren Influenza-Erkrankungen mit Hospitalisationen verglichen. Das Risiko nach durchgemachter COVID-19-Erkrankung lag deutlich über den Risiken, die mit einem schweren Grippeverlauf assoziiert sein können.

Persönlich bin ich der Ansicht, dass nur das rasche Erreichen einer Herdenimmunität (ca. 80 Prozent Durchimpfungsrate bei den derzeit vorherrschenden Varianten) und eine klar festgelegte, künftige Impfstrategie (vorgegebene Impfschemata und Intervalle) die Pandemie in Österreich beenden können. Zum Erreichen dieses Zieles wird man letztlich auch unbequeme politische Entscheidungen treffen müssen.

Adobe Stock

Neues zur Therapie

Tofacitinib ist ein oral aufzunehmender selektiver Januskinase(JAK)-1- und -3-Hemmer. Tofacitinib blockt die intrazellulären Transduktionswege vieler proinflammatorischer Zytokine und verhindert damit die zelluläre Antwort auf Infektionsstimuli. Tofacitinib moduliert die zelluläre Wirkung von Interferonen und von Interleukin-6 und reduziert die Zytokinproduktion von Typ-1- und Typ-17-T-Zellen, die eine pathophysiologische Rolle bei der Entstehung des ARDS haben. Deshalb können möglicherweise JAK-Inhibitoren die Inflammation in der Lunge vermindern und ein Fortschreiten des ARDS bei COVID-19-Pneumonie verhindern. In einer brasilianischen Studie wurden 289 hospitalisierte Patient*innen mit COVID-19 in zwei Gruppen randomisiert (**Guimaraes PO, et al. NEJM 2021; doi: 10.1056/NEJMoa2101643**). Die erste Gruppe erhielt Tofacitinib 10 mg 2 x tgl. für mindestens 14 Tage oder bis zur Krankenhausentlassung; die zweite Placebo. Fast 90 Prozent der Patient*innen erhielten zusätzlich Glukokortikoide. Insgesamt sind bis zum 28. Tag 2,8 Prozent der Patient*innen in der Tofacitinib-Gruppe und 5,5 Prozent in der Placebo-Gruppe verstorben. Der primäre Outcome-Parameter (Tod oder respiratorische Verschlechterung) trat bei 18,1 Prozent in der Tofacitinib- und bei 29 Prozent in der Placebo-Gruppe auf. Beide Ergebnisse waren signifikant.

Über den Einsatz der Interleukin-6-Rezeptorantagonisten Tocilizumab und Sarilumab wurde in mehreren Updates be-

reits berichtet. Deren Wirksamkeit im klinischen Verlauf einer schweren COVID-19-Erkrankung war dabei sehr gemischt, von positiven bis negativen Ergebnissen, ja sogar mortalitätssteigernden Effekten war die Rede. Die WHO hat jetzt in einer großen Meta-Analyse die Daten von insgesamt 10.930 Patient*innen – davon wurden 6.449 mit IL-6-Rezeptorantagonisten behandelt – ausgewertet (**WHO React Working Group JAMA 2021; doi: 10.1001/jama.2021.11330**). Der primäre Outcome-Parameter der Studie war die 28-Tage-Mortalität. Sie war unter IL-6-Rezeptorantagonisten mit 22 Prozent signifikant geringer als ohne (25 Prozent). Auch die Progression des Lungenversagens war unter IL-6-RA geringer als unter Standard- oder Placebo-Therapie. Zwischen den Gruppen wurde auch kein Unterschied im Auftreten sekundärer Infektionskomplikationen gefunden.

Auch wenn die Studie einen signifikanten Unterschied in der 28-Tage-Mortalität berichtet, würde ich derzeit vor einem unkritischen Einsatz von IL-6-RA warnen. Die Unterschiede sind gering und nur bis zum 28. Tag evaluiert. Das Outcome der komplexen Erkrankung COVID-19 hängt von zahlreichen Faktoren ab, und letztere sind bei verschiedensten Studienzentren in keiner Weise zu standardisieren. Auch die Interaktion der IL-6-RA mit anderen immunsuppressiven Medikamenten oder dem Einsatz von Virostatika in den diversen Studien ist bei Weitem nicht klar.