



10.09.2020 – aktualisierte Version

Impfstoffstudien von AstraZeneca gegen SARS-CoV-2 pausieren

Anlass

Der Pharmahersteller AstraZeneca pausierte gestern vorsorglich und vorläufig Impfungen im Rahmen seiner klinischen Studien im Vereinigten Königreich, in den USA, Südafrika und Brasilien. Die Studien der Phase II/III und III testen derzeit Sicherheit, Wirksamkeit und Immunogenität eines Vektor-Impfstoffs zum Schutz vor dem SARS-CoV-2-Virus, der am Jenner Institut der Universität Oxford entwickelt wurde. Bei einer Studienteilnehmerin im Vereinigten Königreich bestehe aktuell der Verdacht einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung (eine sogenannte SUSAR-Meldung Suspected Unexpected Adverse Reaction), die Probandin zeige milde Symptome einer vorläufig als Transverse Myelitis diagnostizierten neurologischen Erkrankung, erhole sich aber derzeit, sagte der Firmenchef Pascal Soriot laut Stat-News auf einer Investorenkonferenz (Primärquelle I). Unklar bleibt, ob die Diagnose bereits von unabhängigen Data Safety Monitoring Boards der klinischen Studie bestätigt oder eventuell korrigiert wurde.

Bereits gestern hatten Recherchen von Nature-News nahegelegt (Primärquelle II), dass in einem früheren Dokument zur Patientenaufklärung der Phase II/III UK-Studie vom 12. Juli über einen weiteren Fall eines Probanden mit Verdacht auf Transverse Myelitis berichtet wurde, der offenbar ebenfalls zu einer kurzfristigen Unterbrechung der UK-Studie geführt habe, später allerdings als nicht mit dem Impfstoff in Verbindung stehendes neurologisches Ereignis eingestuft wurde (Primärquelle III und IV, Seite 10).

Bisher sollen in den klinischen Studien bereits 17.000 Probanden geimpft und eingeschlossen worden sein [12]. Erst Ende August startete das Unternehmen eine eigene Phase-III-Studie in den USA [2], die von den National Institutes of Health (NIH) koordiniert und ebenfalls von einem unabhängigen Data Safety Monitoring Board überwacht wird.

Warum wurde die Impfung in globalen klinischen Studien unterbrochen?	1
Was ist Transverse Myelitis (TM)?.....	2
Transverse Myelitis und Zusammenhang zu Infektionskrankheiten & Impfungen	3
Um welchen Impfstoff geht's?	3
Primärquellen.....	4
Literaturstellen, die zitiert wurden.....	4

Warum wurde die Impfung in globalen klinischen Studien unterbrochen?

- Aktuell betroffen war offenbar eine Frau, die in UK nach einer Impfung mit dem ChAdOx1 nCoV-19 Impfstoff neurologische Symptome entwickelte, die mit einer seltenen, aber ernsthaften



Entzündungsstörung des Rückenmarks, der sogenannten Transversen Myelitis, übereinstimmen sollen (nähere Informationen zur Erkrankung siehe unten).

- ▶ Derzeit ist noch offen, ob sich der klinische Verdacht in weiteren Untersuchungen bestätigt [1].
- ▶ Bekannt wurde inzwischen zudem, dass es sich nicht um einen, sondern um zwei „Suspected Unexpected Serious Adverse Reaction“ (SUSAR) handelt, also um „Verdachtsfälle einer unerwarteten schwerwiegenden Nebenwirkung“ im Rahmen von klinischen Studien der Phase II/III in Großbritannien, die auch meldepflichtig gegenüber Arzneimittelbehörden sind.
- ▶ Offenbar war im Juli bereits einmal der Verdacht auf eine Transverse Myelitis aufgekommen und sogar in die Patienteninformationen aufgenommen worden, der sich aber nach weiteren Untersuchungen nicht bestätigt haben soll und im August aus den Patienteninformationen entfernt wurde [II-IV].
- ▶ Ein unabhängiges Komitee prüft derzeit, ob und wenn ja welche Sicherheitsbedenken bestehen und ob und wann die globalen Studien weiterlaufen können [3].
- ▶ Sogenannte Data and Safety Monitoring Boards (DSMB) begleiten klinische Studien am Menschen, um Sicherheitsaspekte und das Studiendesign regelmäßig und unverblindet zu prüfen – ihnen liegen also die Patientendaten offen. Sie beraten die durchführenden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler in Fragen der Studiengröße, vorzeitige Beendigung oder bei Sicherheitsprobleme und sprechen Empfehlungen aus.
 - Richtlinie für **Data Monitoring Committees** der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)
 - Richtlinie für **Data and Safety Monitoring Boards** des National Institutes of Allergy and Diseases in den USA
- ▶ Ein Pausieren klinischer Studien gehört also zum Qualitätssicherungsprozess und soll den Schutz teilnehmender Patienten sicherstellen.
- ▶ Bei der Überprüfung auftretender Erkrankungen und ihrem möglichen Zusammenhang zu einer Impfung kann es schwierig sein, zufällig auftretende Erkrankungen und durch die Impfung ausgelöste Erkrankungen auseinander zu halten.
- ▶ In einem Rechenexempel internationaler Forscher beispielsweise müssten nach einer hypothetischen Impfquote von 80 Prozent einer Impfung gegen Humane Papillomviren (HPV) drei Fälle von Asthma und Allergie pro 100.000 Geimpfte innerhalb von 24 Stunden nach Impfung und zwei Fälle von Diabetes pro 100.000 Geimpfte innerhalb einer Woche nach Impfung auftreten, die aber dem Hintergrundrauschen der zufällig auftretenden Krankheiten zugerechnet werden müssten [4]. Diese sogenannte Hintergrundinzidenz von häufigen und seltenen Erkrankungen muss berücksichtigt werden, weil es im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen auch zu Krankheiten kommen kann, die nicht kausal mit der Impfung in Verbindung stehen.
- ▶ Bei einer angenommenen Inzidenz (Anzahl Neuerkrankungen) der Diagnose „Transverse Myelitis“ von 1 zu 250.000 (siehe nächster Punkt) würden im Vereinigten Königreich allein circa 270 Fälle pro Jahr auftreten, also circa 22 Fälle im Monat.

Was ist Transverse Myelitis (TM)?

- ▶ akute, entzündliche Erkrankung des Rückenmarks [5]
- ▶ das körpereigene Immunsystem (autoimmun) greift dabei die Myelinscheiden der Nervenzellen im Rückenmark an – sie sind maßgeblich an einer schnellen Reizleitung in den Fortsätzen der Neurone (Axone) über weite Strecken beteiligt



- ▶ kann ohne bekannte Ursache (idiopathisch) oder als Folge einer anderen bekannten entzündlichen Erkrankung, wie Multipler Sklerose oder auch einer Infektionskrankheit auftreten (sekundär)
- ▶ ist eine seltene Erkrankung – ein neuer Fall pro einer viertel Million bis eine Million Menschen pro Jahr (Inzidenz 1:250.000 bis 1:1.000.000)
- ▶ verursacht diverse Symptome auf neurologischer Ebene, wie Muskelspasmen, Schmerzen und Störung von autonomen Körperfunktionen

Transverse Myelitis und Zusammenhang zu Infektionskrankheiten & Impfungen

- ▶ Häufig geht der Transversen Myelitis eine Infektionskrankheit mit verschiedenen Erregern voraus, letztendlicher Mechanismus ist bisher nicht vollständig geklärt [6]
- ▶ Vier verschiedene Mechanismen werden vorgeschlagen, wie Erreger die Erkrankung auslösen können oder bei bestimmten Patienten eine Immunreaktionen verstärken können:
 - Bystander-Effekt – der Erreger selbst löst eine Immunreaktion aus, die sich auch gegen körpereigene Gewebe richtet, der Erreger muss sich im Rückenmark befinden
 - Molekulare Mimikry – Oberflächenmoleküle des Erregers ähneln denen auf körpereigenen Geweben, das Immunsystem bildet Antikörper gegen diese Antigene, die sich dann auch gegen körpereigene Gewebe richten
 - Mikrobielle Superantigen-vermittelte Entzündung – Superantigene können eine starke T-Zell-Antwort auslösen, bei der auch autoreaktive T-Zellen entstehen können
 - Humorale Immunantwort (Antikörper) – reagiert der Körper auf eine Infektion mit einer extrem hohen Antikörperproduktion können diese verklumpen und sich ablagern, teilweise auch im Rückenmark und dort für Entzündungsprozesse sorgen
- ▶ Der letztgenannte Mechanismus steht in Zusammenhang mit einem einzigen Fallbericht einer Booster-Impfung gegen das Hepatitis-B-Virus [7]
- ▶ Humane Adenoviren können in seltenen Fällen Entzündungen des zentralen Nervensystems auslösen [8]; der betroffene Impfstoff nutzt einen Adenovirus, der bei Schimpansen kursiert, als Vehikel.

Um welchen Impfstoff geht's?

- ▶ Impfstoff AZD1222, entwickelt unter dem Namen ChAdOx1 nCoV-19 von der Universität Oxford
- ▶ Basiert auf einem Typ von Adenoviren – der Auslöser von Erkältungen bei Schimpansen ist – als Träger der Erbinformation für das Spike-Protein von SARS-CoV-2, gegen das Immunsystem reagieren soll
- ▶ In einer Phase-I/II-Studie des Impfstoffs im Vereinigten Königreich zeigte sich an 1077 Probanden [9]:
 - Eine Immunantwort in Form von neutralisierenden Antikörpern und spezifischen T-Zellen
 - keine schwerwiegenden Nebenwirkungen, aber lokale und systemische wie Kopf- und Muskelschmerzen und häufig Fieber
 - 10 der Probanden bekamen eine zweite Dosis des Impfstoffs (Booster)
- ▶ in der laufenden Phase-III-Studie soll ein Wirkungsnachweis erbracht und Informationen über seltene Nebenwirkungen gesammelt werden [2]; Hintergrundinformationen zu klinischen Studien siehe [10]
- ▶ insgesamt sollen in der neuen klinischen Studie 30.000 Menschen in den USA, Peru und Chile geimpft werden, sie ist Ende August gestartet und wird von den National Institute of Health durchgeführt [11]



fact sheet

Primärquellen

I Feuerstein A (09.09.2020): [Covid-19 vaccine trial participant had serious neurological symptoms, but could be discharged today, AstraZeneca CEO says](#). Stat-News.

II Philips N et al. (09.09.2020): [A leading coronavirus vaccine trial is on hold: scientists react](#). Nature News.

III PARTICIPANT INFORMATION SHEET: COV002. 12th July.

IV PARTICIPANT INFORMATION SHEET: COV002. 5th August.

Literaturstellen, die zitiert wurden

- [1] ClinicalTrials.gov: [Investigating a Vaccine Against COVID-19](#).
- [2] ClinicalTrials.gov: [Phase III Double-blind, Placebo-controlled Study of AZD1222 for the Prevention of COVID-19 in Adults](#).
- [3] Rebecca Robbins Twitter Thread zu den Mitteilungen von AstraZeneca: <https://twitter.com/RebeccaDRobbins/status/1303452507641839616>
- [4] Sigrist CA et al. (2007): [Human Papilloma Virus Immunization in Adolescent and Young Adults: A Cohort Study to Illustrate What Events Might be Mistaken for Adverse Reactions](#). The Pediatric Infectious Disease Journal; 26 (11): 979-984. DOI: 10.1097/INF.0b013e318149dfea.
- [5] Jacob A et al. (2010): [Myelitis, akute transverse](#). Orphanet
- [6] Rodriguez Y et al. (2018): [Guillain-Barré syndrome, transverse myelitis and infectious diseases](#). Cell Mol Immunol.; 15 (6): 547-562. DOI: 10.1038/cmi.2017.142.
- [7] Matsui M et al. (1996): [Recurrent demyelinating transverse myelitis in a high titer HBs-antigen carrier](#). J Neurol Sci; 139 (2): 235-7. PMID: 8856658.
- [8] Vidal LR et al. (2019): [Human adenovirus meningoencephalitis: a 3-years' overview](#). J Neurovirol; 25(4): 589-596. DOI: 10.1007/s13365-019-00758-7.
- [9] Folegatti PM et al. (2020): [Safety and immunogenicity of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine against SARS-CoV-2: a preliminary report of a phase 1/2, single-blind, randomised controlled trial](#). The Lancet; 396 (10249): 467-478. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31604-4.
- [10] Science Media Center (2017): [Arzneimittel: Von der Entwicklung bis zur Zulassung](#). Fact Sheet. Stand 02.12.2017.
- [11] AstraZeneca (31.08.2020): [Development of COVID-19 vaccine AZD1222 expands into US Phase III clinical trial across all adult age groups](#).
- [12] Ashfield R et al. (08.09.2020): [Oxford scientists: these are final steps we're taking to get our coronavirus vaccine approved](#). The Conversation.



fact sheet

AnsprechpartnerInnen in der Redaktion

Marleen Halbach

Stellvertretende Redaktionsleiterin und Redakteurin für Medizin und Lebenswissenschaften

Volker Stollorz

Redaktionsleiter und Redakteur für Medizin und Lebenswissenschaften

Telefon +49 221 8888 25-0

E-Mail redaktion@sciencemediacenter.de

Disclaimer

Dieses Fact Sheet wird herausgegeben vom Science Media Center Germany. Es bietet Hintergrundinformationen zu wissenschaftlichen Themen, die in den Schlagzeilen deutschsprachiger Medien sind, und soll Journalisten als Recherchehilfe dienen.

SMC-Fact Sheets verstehen sich nicht als letztes Wort zu einem Thema, sondern als eine Zusammenfassung des aktuell verfügbaren Wissens und als ein Hinweis auf Quellen und weiterführende Informationen.

Sie haben Fragen zu diesem Fact Sheet (z. B. nach Primärquellen für einzelne Informationen) oder wünschen Informationen zu anderen Angeboten des Science Media Center Germany? Dann schicken Sie uns gerne eine E-Mail an redaktion@sciencemediacenter.de oder rufen Sie uns an unter +49 221 8888 25-0.

Impressum

Die Science Media Center Germany gGmbH (SMC) liefert Journalisten schnellen Zugang zu Stellungnahmen und Bewertungen von Experten aus der Wissenschaft – vor allem dann, wenn neuartige, ambivalente oder umstrittene Erkenntnisse aus der Wissenschaft Schlagzeilen machen oder wissenschaftliches Wissen helfen kann, aktuelle Ereignisse einzuordnen. Die Gründung geht auf eine Initiative der Wissenschafts-Pressekonferenz e.V. zurück und wurde möglich durch eine Förderzusage der Klaus Tschira Stiftung gGmbH.

Nähere Informationen: www.sciencemediacenter.de

Diensteanbieter im Sinne RStV/TMG

Science Media Center Germany gGmbH
Schloss-Wolfsbrunnenweg 33
69118 Heidelberg
Amtsgericht Mannheim
HRB 335493

Redaktionssitz

Science Media Center Germany gGmbH
Rosenstr. 42–44
50678 Köln

Vertretungsberechtigte Geschäftsführer

Beate Spiegel, Volker Stollorz

Verantwortlich für das redaktionelle Angebot (Webmaster) im Sinne des §55 Abs.2 RStV

Volker Stollorz



science
media center
germany