



30.06.2020

Transkript

„Tiermodelle und Tierversuche in der Erforschung von SARS-CoV-2: Welche sind wirklich notwendig?“

Experten auf dem Podium

► **Prof. Dr. Klaus Cichutek**

Präsident des Paul-Ehrlich-Instituts – Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel (PEI), Langen

► **Prof. Dr. Thomas C. Mettenleiter**

Präsident des Friedrich-Loeffler-Instituts – Bundesinstitut für Tiergesundheit (FLI), Greifswald – Insel Riems

► **Volker Stollorz**

Redaktionsleiter des Science Media Center Germany, und Moderator dieser Veranstaltung

Audio-Mitschnitt

- Einen Videomitschnitt finden Sie auf der Webseite des SMC unter: <https://www.sciencemediacenter.de/alle-angebote/press-briefing/details/news/tiermodelle-und-tierversuche-in-der-erforschung-von-sars-cov-2-welche-sind-wirklich-notwendig/>

Achtung! Das Video beginnt erst bei 00:08 Minuten, da die Aufzeichnung versehentlich vor der Veranstaltung gestartet wurde.



press briefing

Transkript

Moderator: [00:00:08]

Herzlich Willkommen zum virtuellen Briefing: "Tiermodelle und Tierversuche in der Erforschung von SARS-CoV-2. Welche sind wirklich notwendig?" Tierversuche spielen eine tragende Rolle, um das Virus SARS-CoV-2, den Erreger von COVID-19, besser zu verstehen. Welche Säugetiere und Haustiere lassen sich neben dem Menschen mit dem Erreger infizieren? Welche werden krank? Unter welchen Bedingungen ist das Virus etwa in Frettchen über Aerosole im Luftstrom übertragbar? Zu solchen und vielen weiteren Fragen forscht das Friedrich-Loeffler-Institut unter anderem auf der Insel Riems. Sein Präsident, Professor Dr. Thomas Mettenleiter, steht Ihnen heute Rede und Antwort. Vielen Dank. Zudem beantworten wir Fragen zum Thema Tierversuche in der Impfstoffentwicklung. Welche in der Entwicklung befindlichen Impfstoffe können Versuchstiere schützen? Und welche Versuchstiere benötigen wir? Welche Nebenwirkungen können auftreten, auch im Rahmen von klinischen Studien, was wissen wir darüber? Und welche Tierversuche verlangen die europäischen Zulassungsbehörden wie die EMA oder eben das Paul-Ehrlich-Institut als Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel? Und welche Rolle spielen dabei zum Beispiel Versuche an Rhesusaffen oder anderen mit Blick auf die Aussagekraft für den Menschen. Zeit genommen trotz eines dichten Terminkalenders hat sich dazu der Präsident des PEI, des Paul-Ehrlich Instituts, Professor Dr. Klaus Cichutek, herzlich willkommen.

Klaus Cichutek: [00:01:30]

Gerne.

Moderator: [00:01:33]

Wenn Sie als Journalist*innen gleich Fragen haben, dann können Sie diese einfach hier in den Chat schreiben. Wir sammeln dann Ihre Fragen und stellen diese den Experten, wenn das thematisch passt. Bitte benutzen Sie dafür die Funktion an alle Teilnehmer, damit wir Ihre Frage berücksichtigen können. Meine erste Frage geht nun direkt an den Präsidenten des Friedrich-Loeffler-Institut, dem Bundesinstitut für Tiergesundheit, Professor Dr. Mettenleiter. Vielleicht können Sie kurz darlegen, welche Erkenntnisse das Friedrich-Löffler-Institut durch Tierversuche zu COVID 19 aktuell erlangt hat.

Thomas Mettenleiter: [00:02:10]

Ich führe gerne kurz in das ein, was wir in den vergangenen Monaten und Wochen in dem Kontext in unserem Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit erforscht haben. Wir haben ja zwei Schwerpunkte bei uns. Der eine Forschungsschwerpunkt ist die Gesundheit und das Wohlbefinden lebensmittelliefernder Tiere, von der Honigbiene bis zum Rind. Im Kontext SARS-CoV-2 heißt das: Sind lebensmittelliefernde Tiere empfänglich für diesen Erreger und werden sie krank, hat es einen Einfluss auf die Tiergesundheit? Der zweite wesentliche Schwerpunkt ist der Schutz des Menschen vor Zoonosen, das heißt: können Tiere den Menschen anstecken oder können Tiere als Modell für die Infektion des Menschen dienen, z.B. zur Prüfung von Impfstoffen oder Therapeutika. Zunächst will ich noch mal kurz den Begriff Zoonosen erläutern. Zoonosen sind Infektionen, die auf natürliche Weise zwischen Menschen und anderen Wirbeltieren übertragen werden, wobei der Begriff Zoonose jetzt selber keine Richtung der Infektion mitbeinhaltet, sondern das geht in beide Richtungen. Wenn man das genauer definieren möchte, dann heißt das von Tier auf den Menschen, Zooanthroponosen, oder von Menschen auf Tiere Anthroozoonosen. Dass solche Erreger zwischen Tier und Mensch springen, ist kein Wunder. Biologisch ist der Mensch Teil des Tierreichs und es existiert keine besondere Barriere zwischen Tier und Mensch. Es gibt also eine ganze Reihe von Erregern, die als zoonotische Erreger einzustufen sind. Einige Beispiele habe ich hier aufgelistet aus allen Gruppen von Erregern, die wir kennen.



Thomas Mettenleiter: [00:03:49]

Dadurch, dass der Mensch Teil des Tierreiches ist, verwundert es auch nicht, dass etwa 60 Prozent der bekannten, menschlichen Infektionskrankheiten zoonotischen Ursprungs sind, also ursprünglich aus einem Tier stammen. Von den neu auftretenden Infektionskrankheiten, zu denen auch SARS-CoV-2 gehört, sind mindestens 75 Prozent aus einem tierischen Reservoir auf den Menschen überggesprungen. Es ist also kein seltenes Ereignis, sondern das ist eher die Normalität. Um das mal kurz am Beispiel von SARS-CoV-2 zu erläutern: Wir haben also den Übergang eines neuartigen Coronavirus, das wahrscheinlich von einer Fledermaus stammt, von einer Hufeisennasen-Fledermaus (*Rhinolophus spp*) auf den Menschen, also einen Kontakt Tier zu Mensch. Der nächste Schritt ist dann die Selektion für eine gute Mensch-zu-Mensch-Übertragung. Hier ist eine hohe Bevölkerungsdichte natürlich hilfreich für den Erreger. Dann erfolgt die pandemische Ausbreitung durch die globale Mobilität. Das heißt, heute kann fast jeder Punkt der Erde in sehr kurzer Zeit, und das ist das Tragische, innerhalb der Inkubationszeit der Erreger dann auch erreicht werden.

Thomas Mettenleiter: [00:04:54]

Das ist der Kontext, in dem wir uns mit SARS-CoV-2 als Zoonose beschäftigen. Ich möchte Sie kurz über unsere Experimente in Flughunden, Frettchen, Goldhamstern, Schweinen und Hühnern informieren. Und dazu sitzt bei mir die Expertin, Anne Balkema-Buschmann. Frau Dr. Balkema-Buschmann war verantwortlich für die Infektionsexperimente in Flughunden und Goldhamstern. Professor Martin Beer ist derjenige, der die Experimente in Frettchen, Schweinen und Hühnern mit beaufsichtigt.

Ganz kurz zu den lebensmittelliefernden Tieren. Wir haben bei uns Schweine und Hühner. Sie sehen hier Daten intranasal oder bei Hühnern orculo-oronasal, wir haben also versucht, auf dem vermeintlich natürlichen Infektionsweg zu infizieren. Wir haben einen Tag später drei Kontakttiere dazugestellt, um auch eine mögliche Übertragung messen zu können. Ich kann das sehr kurz zusammenfassen: In unserem Versuch und auch in anderen Versuchen, die global von Kolleginnen und Kollegen gemacht worden sind, haben sich keine Hinweise ergeben, dass Hühner, darüber hinaus auch Enten, Puten oder Schweine für diesen Erreger empfänglich sind, zumindest nicht unter unseren verwendeten experimentellen Bedingungen.

Der Erreger scheint aus einem Fledermaus-Reservoir zu stammen. So haben wir uns daran gemacht, auch bei uns Fledermäuse zu infizieren. Wir haben bei uns am Institut seit 2013 eine Zuchtkolonie von Nilflughunden, *Rousettus aegyptiacus*, die sind zwar phylogenetisch etwas weit entfernt von dem als möglicher Ursprung diskutierten Reservoir-Fledermäusen, den Hufeisennasen, gehören aber in die gleiche Untergruppe. Wir haben hier die Infektionen auch oronasal durchgeführt und sehen keine erkennbaren klinischen Symptome. Das heißt, die Tiere werden nicht krank. Sie scheiden aber Virus aus, das heißt, sie vermehren das Virus im oberen Atemtrakt, im Respirationstrakt. Sieben von neun Tieren wurden infiziert. Dass es auch infektiöses Virus ist, also nicht nur genetisches Material, konnten wir ebenfalls zeigen und die Übertragung auf eins von den drei Kontakttieren hat dann auch entsprechend stattgefunden. Das heißt, die Viren vermehren sich in den Tieren, sie werden allerdings nicht krank, aber sie können den Erreger auf Kontakttiere übertragen. Das ist etwas, was zumindest in Einklang zu bringen ist mit den möglichen Merkmalen eines Reservoir-Wirtes: rasche Elimination des Erregers ohne Ausbildung klinischer Symptome und eine Virusvermehrung im oberen Respirationstrakt, nicht aber in den unteren Atemwegen. Wir sehen außerdem eine recht schwach ausgeprägte Antikörperbildung. Das heißt, das Virus schafft es nicht, sich im ganzen Körper auszubreiten und dort eine starke Immunantwort zu induzieren.

Nun zu den Frettchen, das ist ja eines der Modelltiere, die momentan große Aufmerksamkeit erregt haben. Wir haben hier auch Infektionsversuche nach dem gleichen Muster gestartet, also neun Frettchen inokuliert, intranasal, drei Frettchen als Kontakte dazugestellt. Von den neun inokulierten Frettchen sind acht wirklich infiziert worden, haben den Erreger auch effizient an alle drei Kontakttiere übertragen. In der unteren Bildreihe ist dargestellt, unter welchen Schutzbedingungen das bei uns läuft. Das ist im biologischen Sicherheitsbereich der Schutzstufe 3, also wir tragen Vollschutzanzüge, die Sie links sehen und rechts sind die Tiere dann



in solchen Käfigen untergebracht. Wir haben ein SARS-Isolat verwendet, das aus München stammt, vom Institut für Mikrobiologie. Es ist das erste deutsche Isolat, das stammt aus dem Webasto-Cluster.

In dem Fall der Frettchen sehen wir auch keine klinischen Symptome, also kein Fieber, keine Atemwegserkrankung, aber Virusausscheidung über relativ lange Zeit. Acht von neun Tieren sind infiziert worden. Wir haben keinerlei Affektion, also Beeinträchtigung der unteren Atemwege über den oberen Atemtrakt hinaus. Auch bei Frettchen wird infektiöses Virus in relativ großen Mengen ausgeschieden und die Übertragung hat sehr effizient stattgefunden. Das heißt zusammenfassend: Wir haben keine klinischen Symptome gezeigt, wir haben eine sehr effiziente Virusvermehrung im Respirationstrakt, im oberen Atemtrakt, die Virusübertragung auf alle Kontakttiere ist also sehr effizient. Wir gehen davon aus, dass Frettchen als Modell der asymptomatischen SARS-CoV-2 Infektionen beim Menschen dienen können. Das heißt: Keine Krankheit, aber Virusvermehrung und Übertragung. Wir denken, dass Frettchen daher gut geeignet sind etwa, um die Effizienz von Vakzine-Kandidaten zu untersuchen, bevor es zu klinischen Studien in Menschen kommt.

Dann komme ich noch zu den Goldhamstern, das sind neuere Ergebnisse. Der syrische Goldhamster ist empfänglich für SARS-CoV-1. Wir konnten zeigen, das gilt jetzt auch der SARS-CoV-2. Wir sind nicht die Einzigen weltweit, die an diesem Tiermodell arbeiten. Aber alle Ergebnisse decken sich einigermaßen. Das heißt, es sind beim Goldhamster klinische Symptome zu beobachten nach der Infektion, die Tiere verlieren nach der Infektion zunächst an Gewicht, dann nehmen sie aber wieder zu. Sie werden aber nicht schwer krank, das heißt: Kein Fieber und keine respiratorischen Symptome. Das Virus wird allerdings auch hier im oberen Atemtrakt vermehrt und auch ausgeschieden. In unserem Versuch waren alle Tiere infiziert, das Virus wurde auf alle Kontakttiere übertragen. Wir konnten zudem sehen, dass bei histopathologischen Untersuchungen nun doch eine Lungenbeeinträchtigung zu sehen war. Das heißt, hier kommt es wirklich zu einer leichten COVID-19. Das heißt, in dem Fall sehen wir, dass das bei den Hamstern eben doch zu einem klinischen Verlauf führt, wenn der auch mild ist. Und wir denken deswegen, dass das Hamster-Modell für die Untersuchung der Effizienz von Therapeutika, also Interventionsmaßnahmen gegen klinische Symptome geeignet sein könnte. Und damit bin ich schon zu Ende. Hier sieht man noch, wo die Experimente stattgefunden haben: Auf der Insel Riems in unseren neuen experimentellen Anlagen im Bereich der biologischen Sicherheits-Schutzstufe 3. Damit danke ich für die Aufmerksamkeit und geben den Staffelstab zurück an Herrn Stollorz.

Moderator: [00:11:02]

Vielen Dank, sehr schön. Dann würde ich erst mal gleich weitermachen mit der Frage an den Präsidenten des PEI, des Paul-Ehrlich-Instituts. Herr Cichutek, was Tierversuche in der Impfstoffentwicklung angeht, würde uns natürlich zunächst interessieren, welche Tierversuche aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts aktuell unverzichtbar sind. Und, weil in Zeiten von COVID-19 die klinischen Versuche an Menschen ja recht schnell begonnen haben und faktisch schon laufen, welche Rolle eigentlich die Tierversuche in der aktuellen Impfstoffentwicklung jetzt aktuell spielen?

Klaus Cichutek: [00:11:34]

Vielen Dank! Ich möchte Ihnen erstmal ein Statement abgeben zu den entsprechenden Tierversuchen, die im Rahmen der Regulation, aber auch der Forschung am Paul-Ehrlich-Institut durchgeführt werden und benötigt werden. Als erstes Anfangsstatement möchte ich betonen, dass das Paul-Ehrlich-Institut sich den drei R's verpflichtet fühlt. Das heißt: Reduction, Refinement, Replacement von Tierversuchen. Das ist ganz klar in der Regulation der Trend. Das heißt, wir versuchen Tierversuche so weit wie möglich zu vermeiden. Es gibt ja viele Systeme, wie Organoide, Zellkulturversuche, die zum Teil Tierversuche inzwischen ersetzen können oder auch neuere Assaymethoden. Das Paul-Ehrlich-Institut hat schon jahrzehntelang viele Preise eingeheimst, aber auch sehr gute Arbeit geleistet, um viele, viele Tierversuche der Impfstoff- und biomedizinischen Arzneimittelentwicklung zu vermeiden.



Klaus Cichutek: [00:13:09]

Der zweite Punkt ist, dass wir bei der Arzneimittelentwicklung, speziell auch bei der Impfstoffentwicklung, natürlich mehr Vorgaben haben, zu denen auch wirklich Tierversuche notwendig sind. Wir sprechen im Allgemeinen von den "Suitable-Animal-Models". Vielleicht kann ich mal kurz erläutern, gerade auch im Zusammenhang mit COVID-19, welche Art der Arzneimittel von uns reguliert und somit auch in der Entwicklung betreut werden. Neben den präventiven, spezifischen Impfstoffen gibt es auch unspezifische Impfstoffansätze zur allgemeinen Immunstimulation, die vorbeugend wirken sollen und dahingehend geprüft werden. Zum anderen werden natürlich Arzneimittel getestet, die sogenannte neutralisierenden (Antikörper) – also das Virus in seiner Belastung reduzierende Antikörper – getestet, und die finden sich einmal im Plasma von COVID-19-Genesenen. Das ist die Verwendung von sogenannten rekonvaleszenten Plasmen, die direkt übertragen werden von Genesenen zu Patienten, um hier die immune Wirkung mit den Antikörpern zu unterstützen. Zum anderen befinden sich auch monoklonale Antikörper, also ganz spezifische einzelne Antikörper in der Entwicklung, die neutralisierend auf das Virus wirken. Der dritte Ansatz, das sind der generellen, inflammatorischen Entzündung und der überschießenden Immunantwort entgegenwirkende monoklonale Antikörper, die zum Beispiel den entsprechenden Signalweg über Interleukin 6 oder den Interleukin-6-Rezeptor unterbrechen. In diesem Zusammenhang wird es immer wieder notwendig sein, Tierversuche vor einer Erstanwendung am Menschen durchzuführen. Tierversuche haben den Zweck zu ermitteln, welche groben Risiken auf den Menschen zukommen können und wir werden sicher miteinander diskutieren, dass sie dahingehend nicht allumfassend sind, trotz aller Versuche nicht alle Risiken erfasst werden können. Aber ich glaube, Tierversuche haben viel menschliches Leid verhindert, wo entsprechende Auffälligkeiten in Tierversuchen gemessen werden konnten. Wir sprechen bei den Therapeutika vom sogenannten "Suitable-Animal-Models", das heißt, geeigneten Tiermodellen. Das können Tiermodelle sein, die Aspekte der Krankheit nachstellen, so dass man entsprechende Therapeutika gerade in diesem Zusammenhang testen kann. Es gibt aber gerade bei den Impfstoffen auch die Notwendigkeit, hier Verträglichkeitsprobleme und mögliche Risiken für größere Schäden vorab zu testen. Dazu sind eine Reihe von Tierversuchen ebenfalls notwendig. Das heißt, wir haben eigentlich Tiermodelle für Krankheiten, aber Tiermodelle auch für die Therapeutikatestung und Tiermodelle für die Testung bestimmter Verträglichkeits- aber auch Immunogenitätsaspekten bei den Impfstoffen. Noch ein kurzer Aspekt zur Pathogenese. Wie Herr Mettenleiter schon erläutert hat, wäre es gerade in Zusammenhang mit COVID-19 natürlich wünschenswert, gerade im Hinblick auf die Therapeutika auch die Mechanismen, die hinter der Pathogenese beim Menschen stehen, genauer zu verstehen. Wir haben erlebt, dass Frettchen zunächst ein interessantes Modell dazu sind, aber sie waren jetzt in Bezug auf die Krankheitszeichen nicht besonders aussagekräftig. Wir haben aber eine größere Frettchenkolonie am Paul-Ehrlich-Institut und unsere Zucht kommt auch dem Friedrich-Loeffler-Institut in der Kooperation zugute. Dann sind Goldhamster natürlich momentan das Tiermodell der Wahl. Einmal, weil sie eine entsprechende Pathologie zeigen. Aber weil man direkt auch Krankheitszeichen sieht, dass die infizierten Hamster Gewichtsverlust erleiden, auch eine entsprechende Lungenerkrankung zeigen. Dann gibt es sogenannte ACE-2 transgene Mäuse. Das heißt, transgene Mäuse, die den menschlichen Rezeptor ACE-2 tragen, weil wir wissen, dass SARS-CoV-2 ohne besondere Adaptation in Mäusen nicht vermehrungsfähig ist.

Ganz am Ende gibt es auch "non-human Primates" oder Altweltaffen als Versuchstiere, die verschiedene Aspekte der Pathogenese, aber vor allen Dingen auch für die Impfstoffe in Frage kommen. Zum guten Schluss möchte ich kurz erläutern, was wir im PEI als Vorbedingung für "First-in-Man" als erste Tests von COVID-19-Impfstoffen verlangen. Ich will mich auf dieses Thema konzentrieren. Da geht es einmal um grobe Sicherheitsprobleme. Das heißt, es wird immer an Ratten oder auch Kaninchen getestet, ob es durch einen Impfstoff Organschäden gibt. Es geht um systemische Reaktionen aber auch lokale Reaktionen, lokale Irritationen, die sogenannte Reaktogenität. Es wird aber auch natürlich die Biodistribution angesehen. Denken Sie an RNA- oder DNA-Impfstoffe, die intramuskulär injiziert werden, dann aber möglicherweise auch nicht nur in den Muskel, sondern zu kleinen Teil in andere Organe oder Gewebe gelangen können. Wir haben aber auch allgemein zur Pharmakodynamik und Pharmakogenetik Aussagen zu treffen. Das bedeutet: Welcher molekulare Mechanismus wird von einem therapeutischen Arzneimittel getriggert? In Bezug auf Impfstoffe bedeutet das im Wesentlichen aber auch: Wie lange verbleibt das Antigen im Körper, wie gut ist die Immunreaktion, gibt es eine spezifische Immunreaktion, betrifft sie die humorale, die zelluläre oder den angeborenen Zweig des



Immunsystems, wie lange dauert diese Immunreaktion an. Und dann kommt es vor allen Dingen auch hier und da auf Schutzversuche an. Das heißt, wir hätten natürlich gerne gewusst, mit welchem Erregerbestandteil, das heißt, mit welchem Antigen können wir Versuchstiere und den Menschen tatsächlich schützen gegenüber einer SARS-COV-2 -Infektion. Hier werden sehr häufig Altweltaffen-Versuche unternommen, weil die sehr nahe am Menschen und seiner Immunreaktion und der Schutzwirkung liegen. Versuche an Altweltaffen sind aber keine Vorbedingung für die "First-in Man-Prüfung", sondern entsprechende Schutzversuche können auch nachgeholt werden. Lassen sie mich noch den Schlusssatz sagen, dass einige Tierversuche immer noch unabdingbar sind. Das Immunsystem weder des Menschen noch der Tiere können wir gut ohne Tiere und den lebenden Organismus wirklich verstehen und nutzen. Und wir werden deswegen einige Tierversuche auch vor der Erstanwendung von Impfstoffen beim Menschen weiterhin machen müssen und anstrengen müssen, trotz aller Versuche, diese zu reduzieren. Tierversuche sind wirklich notwendig, weil sie damit einen besseren Schutz des Menschen vor der Erstanwendung erreichen. Denn sie wollen vermeiden, dass grobe Organschäden, grobe Unverträglichkeiten unerkannt direkt bei den Menschen vorkommen, die sich dankenswerterweise für Impfstoffversuche im Rahmen kontrollierter klinischer Prüfungen stellen.

Moderator: [00:20:36]

Danke. Ich möchte gleich nochmal nachfragen. Sie haben darüber gesprochen, dass die Schutzversuche mit Altweltaffen keine Vorbedingung für eine Zulassung sind, richtig? Welche Schutzversuche würden Sie als Zulassungsbehörde gerne bei einem Impfstoff sehen, was würden sie erwarten? Welche Daten muss der Hersteller oder der Impfstoffentwickler Ihnen bezogen auf die Schutzwirkung zeigen?

Klaus Cichutek: [00:21:12]

Wir sollten hier zunächst unterscheiden zwischen der Entwicklungsphase und ein Teil der Entwicklungsphase sind präklinische Untersuchungen im Labor oder an Tieren. Dann kommt die klinische Prüfungsphase mit den Phasen eins, zwei, drei. Hier sprechen wir von Genehmigungen klinischer Prüfungen. Vor der Erstanwendung, das heißt vor der ersten klinischen Prüfung eines neuen Impfstoffs am Menschen, verlangen wir bestimmte Untersuchungen zur Verträglichkeit, zu Reaktiogenität, Immunogenität. Das heißt, kann ein Impfstoff eine spezifische Schutzwirkung gegen den Erreger erzielen? Aber das sind noch keine Belastungsversuche, bei denen ein "Challenge" durchgeführt wird denn diese "Challenges" werden im Rahmen der weiteren klinischen Untersuchung parallel am Tier durchgeführt. Diese Phase müssen wir wiederum unterscheiden von der Zulassung. Da werden ja alle diese klinischen Daten gemeinsam präsentiert und von den Expertinnen und Experten des Paul-Ehrlich-Instituts evaluiert. Und hier brauchen wir natürlich die volle Breite der Kenntnisse über Pharmakodynamik, Pharmakogenetik und dazu gehören auch Schutzdaten am Tier. Am besten ist man natürlich dran, aber das ist sehr selten bei neuen Erregern, bei neuen Impfstoffen meist nicht gleich am Anfang der Fall, wenn man ein sogenanntes Schutzkorrelat definieren kann. Das heißt, wenn man zum Beispiel wüsste, dass ein bestimmter Titer von sogenannten neutralisierenden Antikörpern, die den Wiedereintritt von Virus in neue Zellen behindern und reduzieren können. Wenn solche Titer bekannt sind, die garantieren, dass ein Mensch, der in seinem Blut diese Titer aufweist, geschützt ist vor der Krankheit. Und das ist vielleicht noch ein letzter Punkt, den wir lernen müssen: Impfstoffe schützen vor der Krankheit. Nicht immer kann die Immunreaktion so stark sein, dass die Virusinfektion komplett verhindert wird. Wir würden in so einem Fall von "steriler Immunisierung" oder steriler Immunität reden. Aber es reicht völlig aus, den Erreger früh in der Vermehrung im Körper abzufangen, um dann zu vermeiden, dass Schäden auftreten.

Moderator: [00:23:24]

Ich habe hier eine Frage an Sie beide. Vielleicht fangen wir an mit Herrn Mettenleiter. Gibt es in Ihrer Praxis am Friedrich-Löffler-Institut Tierversuche, die man früher durchgeführt hat, aber auf die sie heute verzichten können?



press briefing

Thomas Mettenleiter: [00:23:37]

Wenn man Schutzkorrelate kennt, dann kann man zumindest in einigen Bereichen auf die Belastungsversuche verzichten. Aber in der Tat ist es so, dass Tierversuche eben nun wirklich einen Vorteil haben, dass die Belastungsstudien gemacht werden können, das heißt direkt getestet werden kann, wie gut ist denn eine Impfantwort bezogen auf den Schutz. Und zwar eben nicht nur beim Schutz vor Krankheit, sondern auch in der Reduktion der Virusvermehrung. Das geht ja bis zu einem gewissen Grad parallel. Das heißt helfen Impfstoffe also auch Infektionsketten zu unterbrechen, auch das wollen wir ja durch Impfstoffe erreichen. Deswegen führen wir auch jetzt Studien durch, was die Kontaktübertragung angeht. Das heißt, auch solche Parameter können im Tierversuch gemessen werden. Und um solche Schutzkorrelate zu etablieren, sind Tierversuche zumindestens in einer ersten Näherung gut geeignet. Denn dort hat man eben die Möglichkeit, unterschiedliche Parameter dann auch unter Belastungsinfektionen zu überprüfen, zumindest mal uns heranzutasten an ein mögliches Korrelat des Schutzes auch für den Menschen. Und da sind Tierversuche ein guter Wegweiser ganz am Anfang.

Moderator: [00:24:41]

Das heißt, man könnte dann auf Tierversuche dann verzichten, wenn man klare Korrelate finden würde. Dafür sind aber wiederum Tierversuche nötig.

Thomas Mettenleiter: [00:24:50]

Sie sind nötig, um die Korrelate zu entwickeln. Und ich will auch nicht so weit gehen, dass wir sagen, wir brauchen nur die Tierversuche, dann wissen wir ja schon alles. Das ist sicherlich auch nicht der Fall. Aber als Wegweiser sind sie sehr hilfreich. Wenn bereits Korrelate da sind, dann kann es in der Tat auch dazu führen, dass man keine Tierversuche mehr braucht. Ich erinnere zum Beispiel an die Impfung gegen Tollwut. Hier gibt es einen international akzeptierten Standard, wo man sagt: Wenn so viel Antikörper da ist, dann ist auch von einem Schutz auszugehen. Und dann muss ich natürlich solche Belastungsversuche nicht mehr durchführen.

Moderator: [00:25:21]

Herr Cichutek, Sie hatten eben die drei R-Prinzipien erwähnt. Gibt es speziell bei der Impfstoffentwicklung Tierversuche, auf die heute verzichtet werden kann?

Klaus Cichutek: [00:25:30]

Ja, da gibt es eine ganze Reihe. Ein Beispiel sind die Rotlaufimpfstoffe, das ist jetzt ein Veterinärimpfstoff, den das Paul-Ehrlich-Institut ebenso betreut. Und hier sind sehr viele Tierversuche gemacht worden und die sind inzwischen obsolet. Allerdings muss ich gestehen, viele Tierversuche sind auch tatsächlich in der Pharmakopöe, das heißt im Arzneibuch, mit festgeschrieben. Und der Weg von unseren Untersuchungen, die zeigen, dass ein bestimmter Tierversuch abgelöst werden kann von einem guten Labortest in Zellkultur beispielsweise bis zum Festschreiben in der Pharmakopöe, der ist doch relativ lang, so dass wir hier eine lange Vorlaufzeit brauchen. Und da gibt es halt Entwicklungen, die dauern sehr lange.

Moderator: [00:26:16]

Vielleicht nochmal die Nachfrage nach den alternativen Methoden, um Impfstoffe und Medikamente, jetzt speziell gegen SARS-CoV-2 zu testen, das ist doch eine besondere Herausforderung. Den Erreger kennen wir



noch nicht lange. Herr Mettenleiter, was würden Sie da sagen, sehen Sie schon Alternativen für sich, um solche Versuche sparsamer zu verwenden bei einem neuen Erreger wie diesem?

Thomas Mettenleiter: [00:26:48]

Wir respektieren das Drei-R-Prinzip, aber es gibt sicherlich Fragestellungen, wo Forschende im Moment immer noch in der Situation sind, im Rahmen der Grundlagenforschung auch unser Verständnis des Erregers über Tierversuche nicht hinauskommen zu können. Wir brauchen sie unbedingt. Gerade die Interaktion von neuen Erregern mit entsprechenden neuen Wirten, und das ist ja das, was wir hier jetzt haben, die erfordern zumindestens am Anfang ein sogenanntes "Baseline-Setting". Das heißt, wir müssen einfach mal die Grundprinzipien verstehen in der Auseinandersetzung zwischen Virus und Wirt. Aber in der Tat sind natürlich Systeme, die in der Entwicklung sind, die auch eingesetzt werden Organoide oder organähnliche Systeme, die bestimmte Fragestellungen sicherlich gut bearbeiten lassen, die aber nicht die Gesamtantwort des Organismus auf eine solche Infektion widerspiegeln. Und dazu braucht es eben immer wieder auch Tierversuche.

Moderator: [00:27:36]

Wir haben eine weitere Frage, ich schließe sie direkt an. Hamster lassen sich relativ leicht infizieren, Sie haben es gerade gesagt. Was bedeutet das für die Haltung von Hamstern als Haustiere? Können Sie uns Menschen, Kinder, die sie halten, infizieren?

Thomas Mettenleiter: [00:27:50]

Es gibt bisher weltweit keinerlei Hinweise, dass es zu einer Infektion von Menschen durch infizierte Haustiere gekommen ist. Das spielt weder epidemiologisch eine offensichtliche Rolle, noch sind Haustiere und Haustierhaltung als Risikofaktoren aufgetreten. Andererseits muss man wieder sagen: SARS-CoV-2 ist ein zoonotischer Erreger, der das Potenzial hat, eben auch Tiere zu infizieren. Das heißt, wenn man selber SARS-CoV-2 positiv getestet ist, dann würde ich doch anraten, sich von seinen Haustieren, zumindest den empfänglichen Haustieren und das wären Hund, Katze, Frettchen, Hamster dann doch möglichst fernzuhalten und vielleicht noch mehr als sonst auf Hygiene zu achten.

Moderator: [00:28:31]

Brauchen wir dann vielleicht auch PCR -Tests für Haustiere?

Thomas Mettenleiter: [00:28:38]

PCR-Tests sind grundsätzlich völlig unspezifisch für bestimmte Arten. Das heißt also, hier ist es egal, ob ich mit der PCR einen Hamster teste oder eine Katze oder einen Menschen. Der Test spricht jedes Mal auf den Erreger an. Das ist bei Antikörpertests anders. Die müssen dann wirklich speziell auf den entsprechenden Einsatz konfektioniert sein. Aber was den PCR angeht, ja, man kann das machen. Es gibt Labore, die in der Zwischenzeit anbieten, dass Tiere getestet werden können. Wir halten das aber, wenn überhaupt, nur dann für sinnvoll, wenn ein direkter epidemiologischer Kontakt zu einem SARS-CoV-2 infizierten Menschen besteht. Dann kann man das tun, um dann auch die Information zu bekommen, dass getestet wird und das eventuell positiv getestet wird. Es soll ja am 3. Juli im Bundesrat nun die Meldepflicht für SARS-CoV-2 Infektionen bei gehaltenen Tieren in Deutschland eingeführt werden. Das bringt uns dann in die Lage, auch entsprechende Fälle systematisch erfassen zu können.

Moderator: [00:29:40]



Herr Cichutek, ich habe hier eine weitere Frage für Sie. Beschränken wir es auf Impfstoffe für SARS-CoV-2. Welche klinischen Symptome sollte das Tier, an dem der Impfstoff getestet wird, haben müssen, um dann auch valide Aussagen über die Wirkung auf den Menschen treffen zu können?

Klaus Cichutek: [00:30:02]

Ich glaube, wichtig ist bei der Impfstofftestung wahrzunehmen, im Grunde wollen wir vorab am Tier neben den pharmakologisch-toxikologischen Aspekten natürlich gerne sehen, dass eine Schutzwirkung stattfindet. Und hier könnte man natürlich argumentieren: Um Schutz vor einer Infektion zu zeigen, brauchen sie keine Pathogenität am Tier. Denn es wird ausreichen zu sehen, ob das Virus sich nach der Belastung dann tatsächlich im Körper der Tiere vermehrt oder nicht. Das ist schon so richtig. Aber auf der anderen Seite ist bei solchen Tiermodellen für die Schutzwirkung ganz wichtig, wenn es irgendwie geht, in die Nähe auch der Vermehrung und der Pathologie am Menschen zu kommen. Beispielsweise ist der Aspekt der Replikation im Lungenbereich, im tieferen respiratorischen System ein sehr wichtiger Aspekt. Vielleicht gibt es noch andere Faktoren, die da eine Rolle spielen. Das zweite ist, wenn sie eine Schutzwirkung sehen wollen. Bei Hamstern findet man, dass diese sehr schnell an Gewicht verlieren. Übrigens sterben die Hamster nicht notwendigerweise. Und auch hier ist natürlich so ein "Readout" sehr einfach und macht es dann leichter Schutzwirkungen wahrzunehmen. Dritter Aspekt, der gar nicht zu unterschätzen ist, ist die Übertragung (Transmission). Das heißt, wir hoffen, und ich bin hier in der entsprechenden WHO-Gruppe, die sich gerade international mit der Thematik auseinandersetzt, wie wird das sein mit den -19 Impfstoffen, welche Qualität müssen sie haben, wie muss geimpft werden und wer versorgt werden? Die Transmissionsunterbrechung wäre ein sehr wichtiger Aspekt. Und das können sie dann, wenn ein Tier wirklich die Replikation des Erregers im Menschen sehr gut widerspiegelt, besser untersuchen. Das heißt, wir wollen mit einem Impfstoff nicht nur Krankheit vermeiden, sondern die Viruslast auch soweit senken, dass dann über respiratorische Phänomene oder andere Wege keine Übertragung von Mensch zu Mensch mehr stattfindet. Und das ist gerade bei der Bekämpfung der Pandemie ein ganz wichtiger Faktor.

Moderator: [00:32:08]

Noch einmal ganz konkret nachgefragt. Wir haben ja in Deutschland zwei Unternehmen, die sich speziell der Entwicklung von RNA-Impfstoffen widmen, die ja eine andere Geschichte haben und auch noch nicht so weit klinisch erprobt sind. Wie schaut es da mit den Tierversuchen zum Beispiel in Richtung möglicher Versuche an Altweltaffen aus, ist das erforderlich?

Klaus Cichutek: [00:32:28]

Das ist bei diesen Impfstoffen genauso gefordert wie bei allen anderen, aber keine Voraussetzung für die Erstanwendung am Menschen, weil hier im Vordergrund steht, große Unverträglichkeiten zu testen. Und dann auch, weil wir im Moment sehr häufig Phase 1 und Phase 2 von Impfstoffen kombinieren, dass eine bestimmte Dosis gefunden wird, die eine Verträglichkeit garantiert, keine Sicherheitsprobleme macht, gleichzeitig aber genügend Immunreaktion auslöst, als eine dauerhafte Immunreaktion auslösen. Und das wird bei den RNA-Impfstoffen der zwei Unternehmen in Deutschland genau so gefordert wie bei anderem Impfstoffen. Dazu kommt aber bei den RNA-Impfstoffen einmal, dass wir eine Biodistribution sehen wollen. Das heißt, wir wollen diese ungefährliche Erregerinformation über das sogenannte Spike-Oberflächenprotein kennen und wissen, gerät die nur in den Muskel und löst dort die Immunreaktion aus. Oder werden auch noch andere Organe betroffen und wie lange verbleibt dieser Wirkstoff, das Antigen, oder besser die Erbinformation, im Körper. Das sind wichtige Fragen, die Antragsteller entsprechend an Tierversuchen abklären müssen. Außerdem werden wir noch neben diesen klinischen Prüfungen von RNA-Impfstoffen in Deutschland sicherlich Prüfungen von Virusvektor-Impfstoffen haben. Ich rechne mit zwei, drei weiteren in den nächsten Monaten, und da werden diese Fragen genauso zum Tragen kommen.



Moderator: [00:33:51]

Verlangen Sie eigentlich, wenn Versuche am Altweltaffen durchgeführt werden, dass diese in Deutschland stattfinden oder ist das regulatorisch egal?

Klaus Cichutek: [00:33:59]

Das muss nicht sein, das ist regulatorisch kein Problem. Es werden übrigens auch Daten am Menschen herangezogen, die nicht aus Deutschland oder Europa stammen. Das ist eine Thematik, die sich in Bezug auf die Wirksamkeitsprüfungen stellt. Die wird ja bei der Phase 2 und Phase 3 eine große Rolle spielen. Und hier ist das Thema, das die Wirksamkeit tatsächlich gemessen wird an der Anzahl der infizierten Personen, die einer Exposition gegenüber dem Erreger unterliegen, die dann geimpft wurden im Vergleich zu Personen, die nicht geimpft wurden, die einem ähnlichen Infektionsrisiko ausgesetzt sind. Das heißt, hier schauen wir zwar auch auf die Messung von Immunparametern, das ist durchaus wichtig. Aber es werden wirklich Daten erhoben, wieviel Personen werden geschützt und genau so ist das bei den Tieren.

Thomas Mettenleiter: [00:34:47]

Darf ich hier kurz anfügen. Es eben gerade gesprochen worden von Vektorimpfstoffen. Das ist in der Tat auch einer der Impfstoffkandidaten, die wir aktuell im Versuch haben. Ich kann kurz an Prof. Beer abgeben, der den Versuch betreut, wie da der aktuelle Stand ist.

Martin Beer: [00:35:06]

Wir haben einen solchen Vektorimpfstoff im Moment in der Testung in den Frettchen und wir schauen uns dort in erster Linie an, entstehen irgendwelche Nebenwirkungen, zweitens entstehen dort Antikörper, die wir messen können. In welcher Höhe entstehen neutralisierende Antikörper. Die Frettchen werden dann gechallenged, also testinfiziert im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Wir haben Kontakttiere und es wird dann genau gemessen, sind die geimpften Frettchen eventuell vor einer Replikation geschützt, vielleicht sogar im oberen Respirationstrakt. Dort vermehrt sich das Virus ja hauptsächlich in Frettchen. Das ist eine sehr große Herausforderung für solche Impfstoffe, die ja systemisch gegeben werden. Und es wird hoffentlich eventuell auch die Weitergabe an Kontakttiere unterbunden. Das läuft im Moment, und wir hoffen, dass wir demnächst Ergebnisse bekannt geben können.

Thomas Mettenleiter: [00:36:05]

Da gilt der Dank der Ludwig-Maximilian-Universität München und ich will auch Danke sagen dem Paul-Ehrlich-Institut für die freundschaftliche Hilfe bei den Frettchen, so dass wir die Versuche jetzt auch sehr zeitnah durchführen können. Man muss sich immer vorstellen, das ist extrem aufwendig, das ganze unter der biologischen Sicherheits-Schutzstufe 3 laufen zu lassen.

Klaus Cichutek: [00:36:34]

Erlauben Sie mir auf die Impfstoffversuche am Paul-Ehrlich-Institut hinzuweisen. Wir haben ja einmal einen auf dem Masernimpfvirus basierenden Vektorimpfstoff, der ebenfalls bereits gute Schutzwirkung am Tier beim Coronaviren gezeigt hat. Und aus diesen Versuchen natürlich zusammen mit vielen anderen Versuchen der wissenschaftlichen Community basieren viele der derzeit schnell laufenden COVID-19-Impfstoffentwicklungen, weil wir bereits wissen, dass das Spike-Protein von diesen Coronaviren sehr gute Schutzwirkung erzielt und welche molekularen Bestandteile davon. Dann haben wir noch einen auf dem HBV-Capsid-



basierenden Impfstoff, der fremde Proteine präsentieren kann. Klar ist, dass Paul-Ehrlich-Institut führt hier orientierende, wissenschaftliche Versuche in der Forschung durch. Wir beteiligen uns nicht an der konkreten Impfstoffentwicklung, denn wir können nicht diese Entwicklung regulatorisch begleiten und gleichzeitig selber Impfstoffe entwickeln. Aber diese orientierenden Forschungen an den Impfstoffen sind sehr wichtig, um wirklich zu verstehen, wie wirken sie, was sind die wichtigen Erregerbestandteile, welche Sicherheitsprobleme sind zu erwarten?

Moderator: [00:37:42]

Ich habe noch eine Frage an Herrn Mettenleiter. Was sagen Sie Personen, die den zoonotischen Ursprung von SARS-CoV-2 bestreiten? Ist das eine sinnlose Debatte oder gibt es da offene Fragen aus Ihrer Sicht?

Thomas Mettenleiter: [00:38:05]

Offene Fragen gibt es in der Forschung immer, das ist hier genauso. Die Indizien weisen sehr deutlich darauf hin, dass der Erreger aus einem Fledermausreservoir stammt. Die genetisch engsten Verwandten zu diesem Erreger sind Fledermausviren. Zumindest was den genetischen Stammbaum angeht, sieht das Virus aus wie ein Fledermausvirus. Das heißt nicht, dass das nun direkt von der Fledermaus auf den Menschen übergegangen sein muss. Wir kennen bisher weder das "Wie" über diesen Übergang noch das "Wann" noch das "Wo". Da sind also noch Fragen offen. Aber in der Einordnung des Erregers in diese Gruppe der Fledermaus-Coronaviren, der Fledermaus-Betacoronaviren, da deutet sehr viel darauf hin, dass es genau aus dieser Reservoir-Spezies kommt.

Moderator: [00:38:53]

Welche Fragen sind für Sie aktuell noch zu klären, sucht man aktuell nach diesem Reservoir weiterhin, was ist, wenn man keins findet? Was ist dann eigentlich? Wir reden oft über diese Furin-Schnittstelle in Spike Protein von SARS-CoV-2, die untypisch ist. Welche Versuche wären da möglich, um zu klären, da noch näher zu kommen, wo der Erreger wirklich herkommt?

Thomas Mettenleiter: [00:39:16]

Es ist in der Tat richtig, dass weder SARS-CoV, das ursprüngliche SARS noch SARS-CoV-2 bisher in der Form, wie sie beim Menschen aufgetreten ist, auch bei einer Fledermaus gefunden wurden. Was aber eben jetzt nicht ausschließt, dass er dort auch vorkommt. Das heißt, die Überwachung dieser Viren in der Wildtierpopulation, insbesondere auch in der Fledermauspopulation, das wird weiterhin wichtig bleiben. Es ist auch etwas, wo wir wissen, dass unsere chinesischen Kolleginnen und Kollegen sehr aktiv weiter suchen. Es kommen immer wieder Berichte, da gibt es wieder ein neuentdecktes Fledermaus-Virus, das vielleicht noch ein bisschen dichter dran ist verwandtschaftlich an SARS-CoV-2. Das ist das, was man von solchen Reservoiren auch erwarten würde, dass eine Vielfalt von sehr ähnlichen Viren sich dort aufhält und dass man aber sicherlich Glück haben muss, um dann aus dieser Vielfalt genau den einen Erreger zu treffen, der dann den Sprung auf den Menschen geschafft hat.

Moderator: [00:40:07]

Ich habe noch eine Nachfrage zu den Frettchenversuchen. Sie hatten ja gesagt, dass Sie Infektionsversuche gemacht haben mit den Frettchen, die in direktem Kontakt standen. Es gibt ja auch einen Versuchsaufbau, wo Frettchen sich in einem eigenen Käfig befinden und dort ein Luftstrom durchgeleitet wird. Da gibt es aber zwei Publikationen, die sich widersprechen: Die eine sagt, da hat es eine Aerosolübertragung in den nächsten Käfig und Infektionen bei SARS-CoV-2 gegeben. Und die andere Publikation Ron Fouchiers Arbeitsgruppe in



press briefing

Rotterdam hat zu zeigen versucht ja, da gibt es eine Übertragung von Käfig zu Käfig, auch wenn kein direkter Kontakt zwischen dem infizierten Frettchen und dem nicht infizierten Frettchen in dem Nachbarkäfig zu finden ist. Was ist Ihre Einschätzung in der Frage der Luftübertragung in diesem Experiment?

Thomas Mettenleiter: [00:40:46]

Da gebe ich an unseren Frettchenexperten Prof. Beer weiter.

Martin Beer [00:40:53]

Wir haben in unserem Versuch direkte Kontakttiere. Das heißt, dort war die Infektion sehr, sehr effizient. Bereits nach ein, zwei, drei Tagen sind die Tiere dann schon durch den Kontakt infiziert. Man kann das gut nachweisen. Die Versuche, die zum Beispiel in Rotterdam gelaufen bei dem Kollegen Fouchier, die sind dann dann über Röhren verbunden oder über einen gewissen Abstand. Aufgrund der Ausscheidungsdaten, die wir von den Frettchen haben, kann ich mir auch sehr gut vorstellen, dass dort Aerosolübertragung auch bei nicht direktem Kontakt stattfinden kann. Ich denke, dass das Frettchen da ein sehr gutes Beispiel ist. Man muss sich im Detail angucken und es wird auch weitere Experimente geben. Im Moment gehe ich davon aus, dass tatsächlich auch so eine Aerosolenübertragung möglich ist. Was dort variabel ist, ist der Versuchsaufbau, also die Entfernung, die Art und Weise, wie dieses Aerosol übertragen wird. Man darf nicht vergessen, wir befinden uns bei diesen Versuchen immer im Hochsicherheitsbereich mit großem Luftaustausch, mit verschiedenen Bedingungen, die dann zur eben auch Variabilität bei diesen Versuchen führen. Es ist also gar nicht so einfach, das nachzuspielen.

Moderator: [00:42:07]

Und das heißt auch, dass die Übertragbarkeit dann entsprechend auf die Situation bei Menschen mit Vorsicht zu genießen ist, weil sich der Versuchsaufbau sehr stark unterscheiden kann.

Martin Beer: [00:42:18]

Ich glaube, dass diese Replikation im oberen Respirationstrakt bei den Frettchen die Übertragbarkeit wahrscheinlich sehr ähnlich zu der ist, wie wir sie beim Menschen beobachten. Das zeigen jetzt alle Ergebnisse mit den Frettchen, die von vielen Kollegen gemacht worden sind. Obwohl die Veränderungen in der Lunge und die klinischen Anzeichen dort nicht zu sehen sind. Da ist der Hamster oder auch verschiedene andere Modelle viel besser.

Thomas Mettenleiter: [00:42:45]

Noch eine Anmerkung zu Hamstern. Die direkte Kontaktübertragung ist sehr effizient, das dürfen wir nicht außen vorlassen. Vielleicht kannst du dann noch ein bisschen was dazu sagen?

Anne Balkema-Buschmann: [00:42:56]

Ja, das Experiment war eigentlich auch aufgebaut analog zu dem, was Martin Beer zu den Frettchen beschrieben hat. Wir haben da den direkten Kontakt der experimentell infizierten Tiere zu den Kontakttieren, auch da sind alle drei Kontakttiere infiziert worden. Das war also auch dort sehr effizient. Aber es gibt ja auch in der Literatur diese berühmte Studie zur Wirkung des Mundschutzes bei Hamstern. Eine vergleichbare Studie, um zu sehen, ob die Aerosolübertragung beim Hamster stattfindet und auch dort konnte gezeigt werden, sie



kann stattfinden. Und auch unsere Ergebnisse deuten darauf hin, dass Hamster genügende Mengen an infektiösem Virus ausscheiden, dass eine solche Aerosolinfection möglich wäre.

Moderator: [00:43:43]

Dann habe ich eine Frage an Herrn Cichutek, noch mal zurück zu den RNA-Impfstoffen. Da ist eine Frage nochmal nach der Verknüpfung von den verschiedenen Phasen der klinischen Studien. Wie ist da der Ablauf genau geplant und welche Studien, gerade bei RNA-Impfstoffen, erwarten Sie noch?

Klaus Cichutek: [00:44:09]

Da unterscheiden sich die beiden Ansätze etwas. Bei der BioNTech-Prüfung war es so, dass die Phase 1 und 2 kombiniert wurde, es gab einen Zwischenschritt. Zunächst wurden 200 Probanden geimpft und dann gab es eine kurze zusätzliche Beurteilung durch das Paul-Ehrlich-Institut und dann werden die nächsten 500 Probanden etwa geimpft. Aber das ist dann schon ein Genehmigungsvorgang, insofern kombiniert Phase 1/2 Prüfung. Die ähnlichen Kombinationen aber ohne Zwischenschritt finden bei der Curevac-Studie statt. Das heißt, wir werden sehr häufig gefragt, beschleunigen wir zu stark und verlieren wir den Überblick. Ich kann sagen, wir behalten die notwendige Sorgfalt da, aber Dinge, die kombiniert werden können wie Phase 1 und 2 und Phase 2 und 3 werden nicht nur bei uns, sondern nach weltweiter Absprache unter den Regulatoren kombiniert. Das ist auch sinnvoll zu beschleunigen und hat keinen Einfluss auf die Sorgfalt der laufenden klinischen Prüfungen und Zulassungsverfahren. Ein weiterer Schritt, den wir hier vornehmen, ist natürlich, dass gewisse Untersuchungen vor der Erstanwendung weiter notwendig sind, von uns auch verlangt werden. Andere Dinge, wie die Schutzwirkung, können parallel zu den klinischen Prüfungen laufen.

Moderator: [00:45:20]

Es gab bei einigen von diesen vektorbasierten Impfstoffen auch schon Daten aus dem Großtiermodell, wo dann rauskam, dass der Impfstoff gar nicht so sehr die Infektion verhinderte, sondern, wie wir schon sagten, eigentlich nur die schweren Krankheitszeichen sozusagen reduzierte. Ist das eine gute oder nicht so gute Nachricht für die Impfstoffentwicklung?

Klaus Cichutek: [00:45:39]

Das ist völlig in Ordnung für die Impfstoffentwicklung, weil wir dem nachgehen werden am Menschen. Wichtig ist hier erst einmal zu sehen, dass eine Schutzwirkung vor der Krankheit erzielt wird und dass keine Schäden auftreten, die in irgendeiner Form vom Impfstoff selbst herrühren. Hier gibt es eine ganze Reihe Versuche, übrigens auch erste Versuche an Hamstern. Ein wichtiger Punkt ist aber bei diesen COVID-19-Impfstoffentwicklungen, dass wir auch die theoretischen Risiken im Blick behalten. Und hier ist es noch nicht so weit, dass wir gute Tiermodelle haben. Das sind einmal die theoretischen Risiken der „enhanced respiratory disease“, also eine verstärkte respiratorische Erkrankung aufgrund einer Polarisierung des Immunsystems in Richtung TH2 Helfer-T-Zellen, dann auch die infektionsverstärkenden Antikörper, die eine Rolle spielen könnten. Und da spielt eine große Rolle, dass man gute Tiermodelle hat, dass man in diesen Tiermodellen vielleicht auch eine gute Positivkontrolle hat, um sicher zu sein, dass die Messungen vernünftig sind, die man da macht. Und diesem Phänomen wird genauso auf unser Verlangen hin nachgegangen.

Moderator: [00:46:43]

Diese Ausgangssituation bezogen auf taugliche Tiermodelle ist bei den SARS-CoV-2 Impfstoffen nicht so ganz perfekt, oder?



press briefing

Klaus Cichutek: [00:46:54]

Absolut imperfekt. Wir haben es mit einem ganz neuen Erreger zu tun. Wir müssen lernen, welche Tiermodelle wirklich am geeignetsten sind. In Bezug auf die Krankheit, in Bezug auf Impfstoffe ist das ziemlich klar, wie wir das erläutert haben. Und natürlich lernen wir immer wieder dazu.

Moderator: [00:47:10]

Herr Mettenleiter, welche Frage brennt bei Ihnen derzeit besonders auf den Nägeln? Wo sehen Sie da in Ihrem Fachbereich Tiergesundheit noch Forschungsfragen? Jetzt ganz akut für SARS-CoV-2 und die Frage, wen müssen wir schützen oder was können Forschende noch mehr tun?

Thomas Mettenleiter: [00:47:34]

Da gibt es eine ganze Reihe von Fragestellungen, die hochrelevant sind. Zum einen gibt es noch weitere lebensmittelliefernde Tiere, von denen wir bisher einfach nicht wissen, ob sie empfänglich sind oder nicht. Wiederkäuer gehören dazu. Da laufen bei uns auch gerade Experimente. Das heißt, da können wir im Moment einfach noch keine Aussage treffen. Die zweite große Unbekannte ist ja die Frage, gibt es einen Zwischenwirt und wenn ja, wie kann der aussehen oder wie hat er ausgesehen. Auch in diesem Kontext sind wir gerade noch tätig, um das zu analysieren; was es überhaupt für Möglichkeiten gibt im Vergleich zu dem, was wir bei SARS-CoV-1, also bei der ursprünglichen SARS, gesehen haben. Dort sind eine ganze Reihe von Tieren als Zwischenwirte diskutiert worden. Ob das nun Larvenroller waren oder Marderhunde. Auch hier sind viele Fragen offen, denen gehen wir natürlich auch nach. Und das dritte, und das ist ganz am Anfang angesprochen worden. Wir haben natürlich auch durch die Möglichkeit bei uns die Fledermausversuche mit den Flughunden zu machen, die Möglichkeit abzu prüfen, was eigentlich Voraussetzungen sind, um solch ein Virusreservoir darzustellen. Das heißt, wie geht diese Gruppe von Tieren denn mit den SARS-Erregern um, ist das grundsätzlich etwas anderes. Weswegen sind Fledermäuse ein gutes Reservoir, oder hat es eher damit zu tun, dass es die zweitartenreichste Familie der Säugetiere ist und deswegen natürlich auch entsprechend viele unterschiedliche Arten und Varianten von Viren dort vorkommen. Das sind so drei Grundfragestellungen, denen wir uns gerade nähern.

Moderator: [00:49:00]

Dann hätte ich noch eine Schlussfrage an Herrn Cichutek. Mein Eindruck ist, dass die Publikationstätigkeit der Impfstoffentwickler im Moment etwas optimierbar ist. Welche Auflagen haben die Hersteller, Ihnen Daten zur Verfügung zu stellen? Sind sie bisher zufrieden mit dem wissenschaftlichen Publikationsverhalten? Sie wissen natürlich mehr als wir, aber was ist Ihr Eindruck, denn Transparenz ist ja auch für das Vertrauen der Öffentlichkeit eine wichtige Frage.

Klaus Cichutek: [00:49:42]

Für meine Begriffe wird im Moment im Feld unheimlich viel publiziert und schnell publiziert. Eher wage ich manchmal an der Qualität der Publikationen zu zweifeln. Herr Mettenleiter schmunzelt dazu. Ich glaube, er hat einen ähnlichen Eindruck. Das heißt, es wird sehr viel, sehr schnell publiziert. Wir müssen immer verstehen, Publikationen unter Forschern sind ja auch Mitteilungen an die Fachkolleginnen und Kollegen, in denen wir uns über erste Ergebnisse orientieren und man bekommt ein richtiges Bild, ob vielleicht mehrere Labore, ähnliche Ergebnisse erhalten haben. Zweitens: Wir bekommen natürlich als Zulassungsbehörden bei der Entwicklung von diesen neuen Impfstoffen alle Daten in aller Vollständigkeit, und wir müssen ebenfalls nachher bei der Nebenwirkungsbeobachtung der Pharmakovigilanz auf die gesamte Welt blicken. Hier sind die



press briefing

Hersteller gefordert, uns diesen gesamten Überblick zu verschaffen, dem wir natürlich durch zusätzliche Signaldetektion ebenfalls nachkommen. Das heißt, da sind wir sehr zufrieden, dass wir wirklich alle Daten dargeboten bekommen. Aber ja, in Bezug auf die konkreten Impfstoffentwicklungen ist es immer so, dass vertrauliche, geheimhaltungsbedürftige Daten wie zum Beispiel bestimmte Herstellungsformen oder besondere Tricks nicht an die Öffentlichkeit gelangen, weil sie patentgeschützt sind, auch das Eigentum der entsprechenden Hersteller sind. Das denke ich, ist auch legitim. Aber ich bin sicher, dass auch positive Ergebnisse sehr schnell von den Herstellern und Entwicklern an die Öffentlichkeit durch Publikationen gebracht werden. Denn schließlich macht das auch einen Teil des Marketings aus. Wir wollen ja die Welt wirklich mit Impfstoffen versorgen. Die Impfstoffhersteller ziehen alle an einem Strang und versuchen, in Konsortienbildung das Ziel zu erreichen. Und dazu gehört natürlich auch, früh darüber zu publizieren. Aber wenn Sie das jetzt im Konkreten nochmal angucken. Wir hatten letztens eine kleine Veröffentlichung von Moderna-NIAID, über die ersten Ergebnisse zur Immunogenität der Impfstoffe. Das war doch sehr sporadisch und sehr allgemein gehalten, so dass man wirklich keine wissenschaftliche Publikation hatte, wo man im Detail sehen konnte, was bedeuten diese Daten. Und Sie sehen ja auch die ganze Diskussion, die mit vielen Virologen im Moment öffentlich darüber geführt werden, wie gut einzelne Publikationen sind, wie sehr sie noch von anderen nachgebessert werden müssen. Es ist sicherlich vieles verbessern, aber die Publikationswilligkeit ist im Moment riesig groß. Jeder will die Nase vorne haben und auch was zu COVID-19 gesagt haben.

Moderator: [00:52:10]

Gut, dann bedanke ich mich ganz herzlich bei Ihnen. Das Video wird zum Nachhören und Anschauen auf unserer Webseite veröffentlicht. Und dann gibt's auch bald ein Transkript mit dem, was gerade besprochen wurde. Und dann bedanke ich mich bei den Kolleginnen und Kollegen da draußen und auch bei Ihnen beiden nochmal und einen schönen Tag.



press briefing

Ansprechpartner in der Redaktion

Volker Stollorz

Redaktionsleiter und Redakteur für Medizin und Lebenswissenschaften

Telefon +49 221 8888 25-0

E-Mail redaktion@sciencemediacenter.de

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

