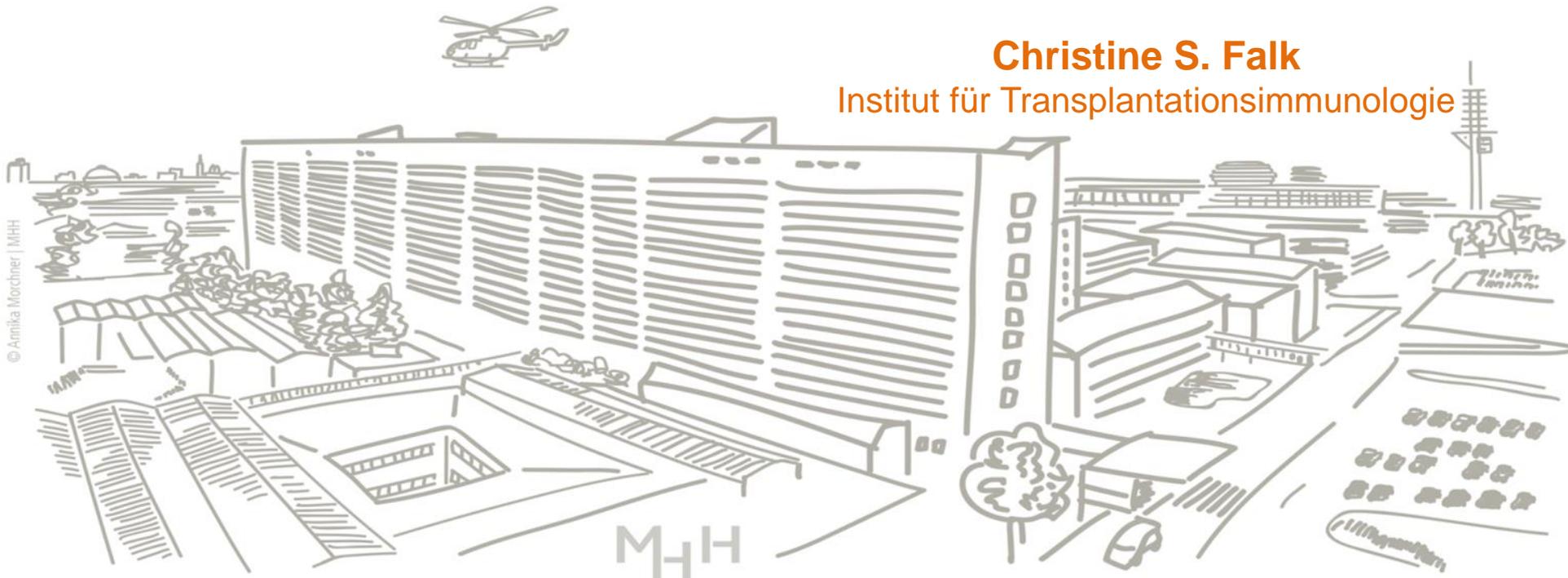


All you want to know about ... SARS-CoV-2 Impfung Spezialausgabe für Personen mit hereditärem Krebsrisiko

Christine S. Falk

Institut für Transplantationsimmunologie

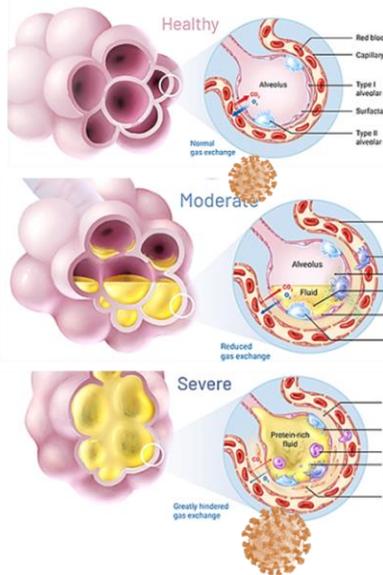
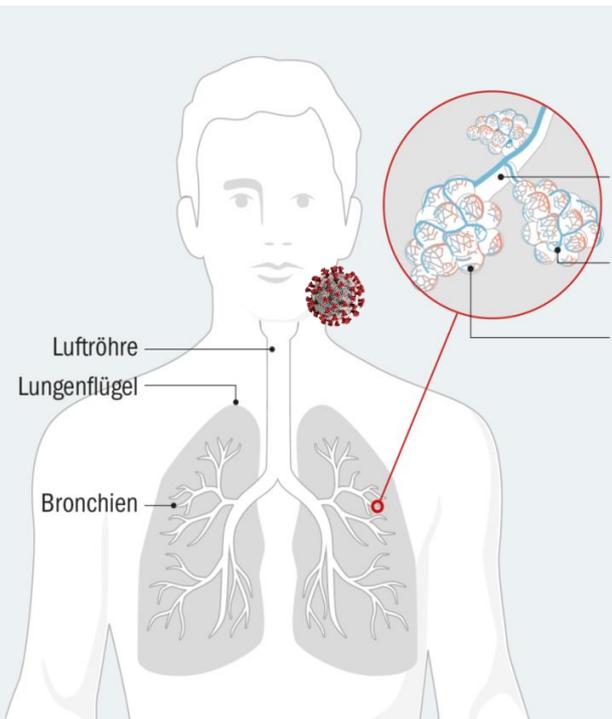


SARS-CoV-2 Impfung

Spezialausgabe für Personen mit hereditärem Krebsrisiko

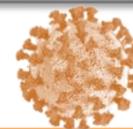
- **Impfung gegen das SARS-CoV-2 Virus ist NICHT gleich Infektion !**
- **Wie unterscheiden sich die Impfungen auf mRNA-, Vektor- bzw. Protein-Basis?**
- **Was bedeutet das für Personen mit erblicher Krebserkrankung, speziell unter Therapie ?**
- **Wann ist die Impfung besser – vor oder Nach OP?**
- **Was ist die Situation mit Silikonimplantaten?**

SARS-CoV-2 Infektion – wann und warum wird es wirklich gefährlich? Welche Spätschäden sind bekannt?



Comorbidities / risk groups:

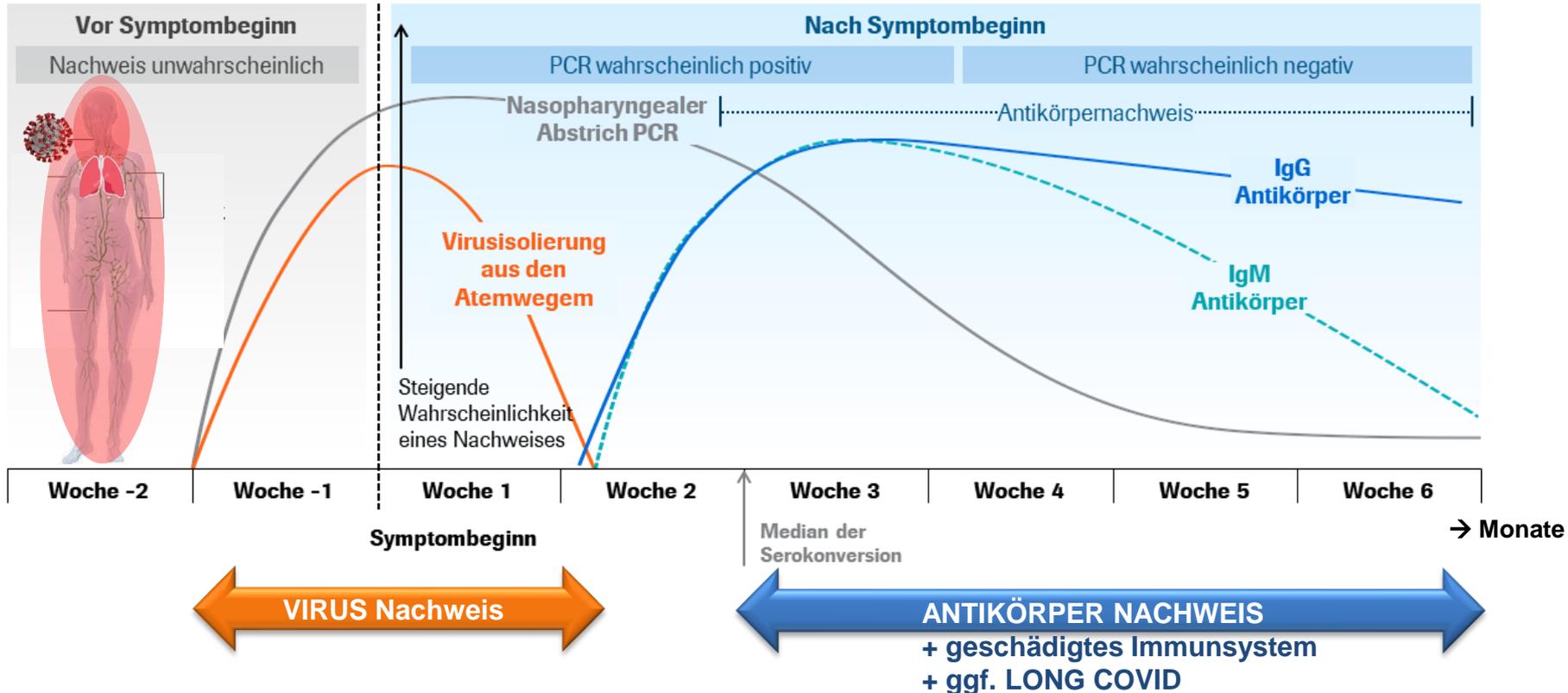
- age >65, male > female
- chronic cardiovascular diseases
- metabolic syndrome (diabetes)
- hypertension
- Immunosuppression (Tx, autoimmune, oncology)



LONG COVID → Sars-CoV-2 „irritations“:

- Lung damage → fibrosis
- cardiovascular system
- Coagulation → thrombosis
- neurological problems
- immune competence?
- Fatigue & impaired fitness
- psychological problems...

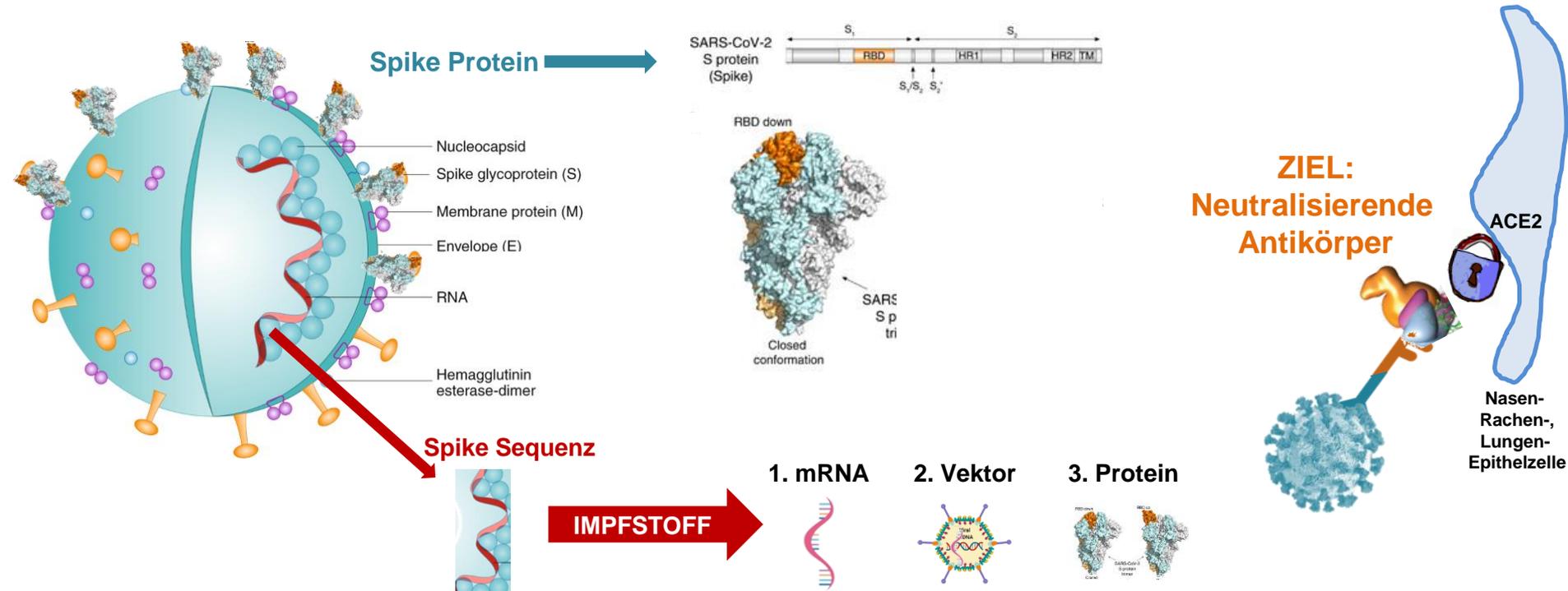
Was passiert wann und wie – bei der **INFEKTION**?



➤ 10.000 Veröffentlichungen! www.covidreference.com
„my daily Sandmännchen“

Warum reicht das "Spike" Protein für eine Impfung aus ?

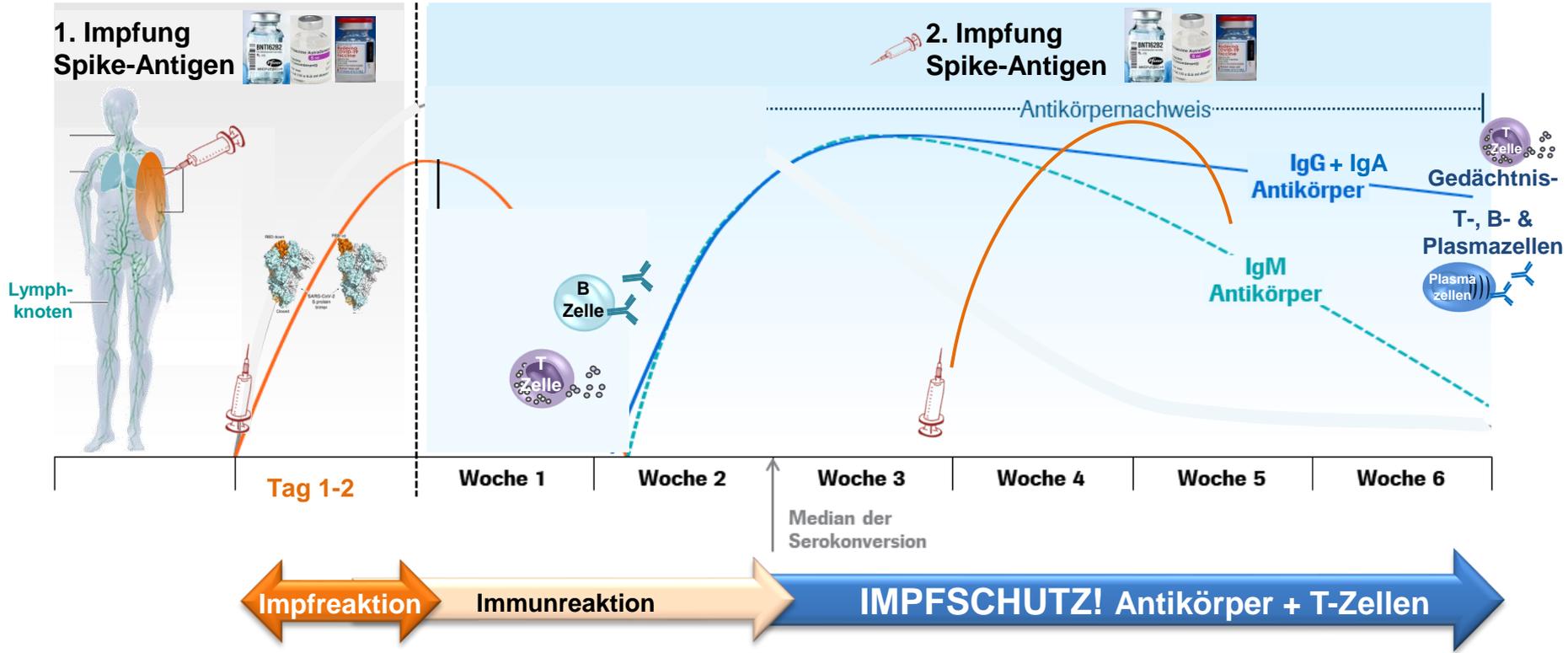
Die Kunst der Impfung: Spezifität für das Antigen



Florindo, H.F., Kleiner, R., Vaskovich-Koubi, D. *et al.* Immune-mediated approaches against COVID-19. *Nat. Nanotechnol.* **15**, 630–645 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41565-020-0732-3>

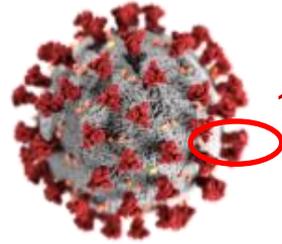
Zhang, Y., Kutateladze, T.G. Molecular structure analyses suggest strategies to therapeutically target SARS-CoV-2. *Nat Commun* **11**, 2920 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16779-4>

Was passiert wann und wie bei der **IMPFUNG**? **Impfung ≠ Infektion!**

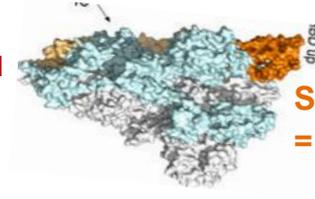


➤ **Frage: wie gut funktioniert das bei immunsupprimierten Patienten/Innen?**

Die Kunst der Impfung: Trennung von Antigen und Pathogenese!

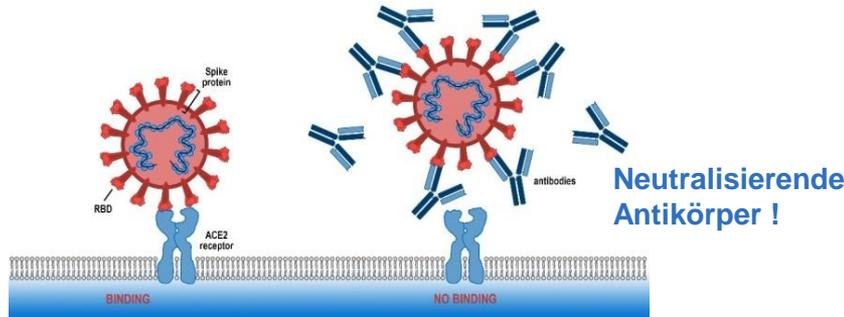


1 isoliertes ANTIGEN



Spike = Stachel-Protein
= der Schlüssel in die Zelle hinein

Nachweis der Immunität: Spezifische Antikörper (+ spezifische T-Zellen)



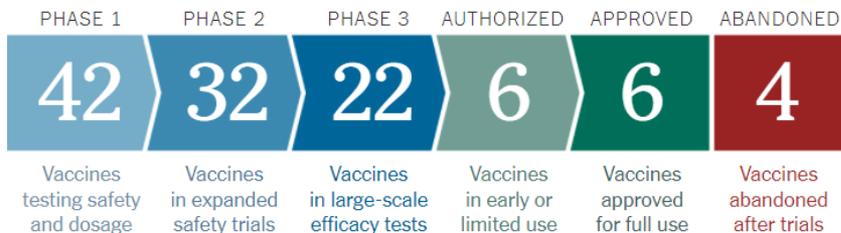
SARS-CoV-2 Impfung

Spezialausgabe für Personen mit hereditärem Krebsrisiko

- Impfung gegen das SARS-CoV-2 Virus ist NICHT gleich Infektion !
- **Wie unterscheiden sich die Impfungen auf mRNA-, Vektor- bzw. Protein-Basis?**
- Was bedeutet das für Personen mit erblicher Krebserkrankung, speziell unter Therapie ?
- Wann ist die Impfung besser – vor oder Nach OP?
- Was ist die Situation mit Silikonimplantaten?

Coronavirus Vaccine Tracker

By Carl Zimmer, Jonathan Corum and Sui-Lee Wee Updated March 12, 2021



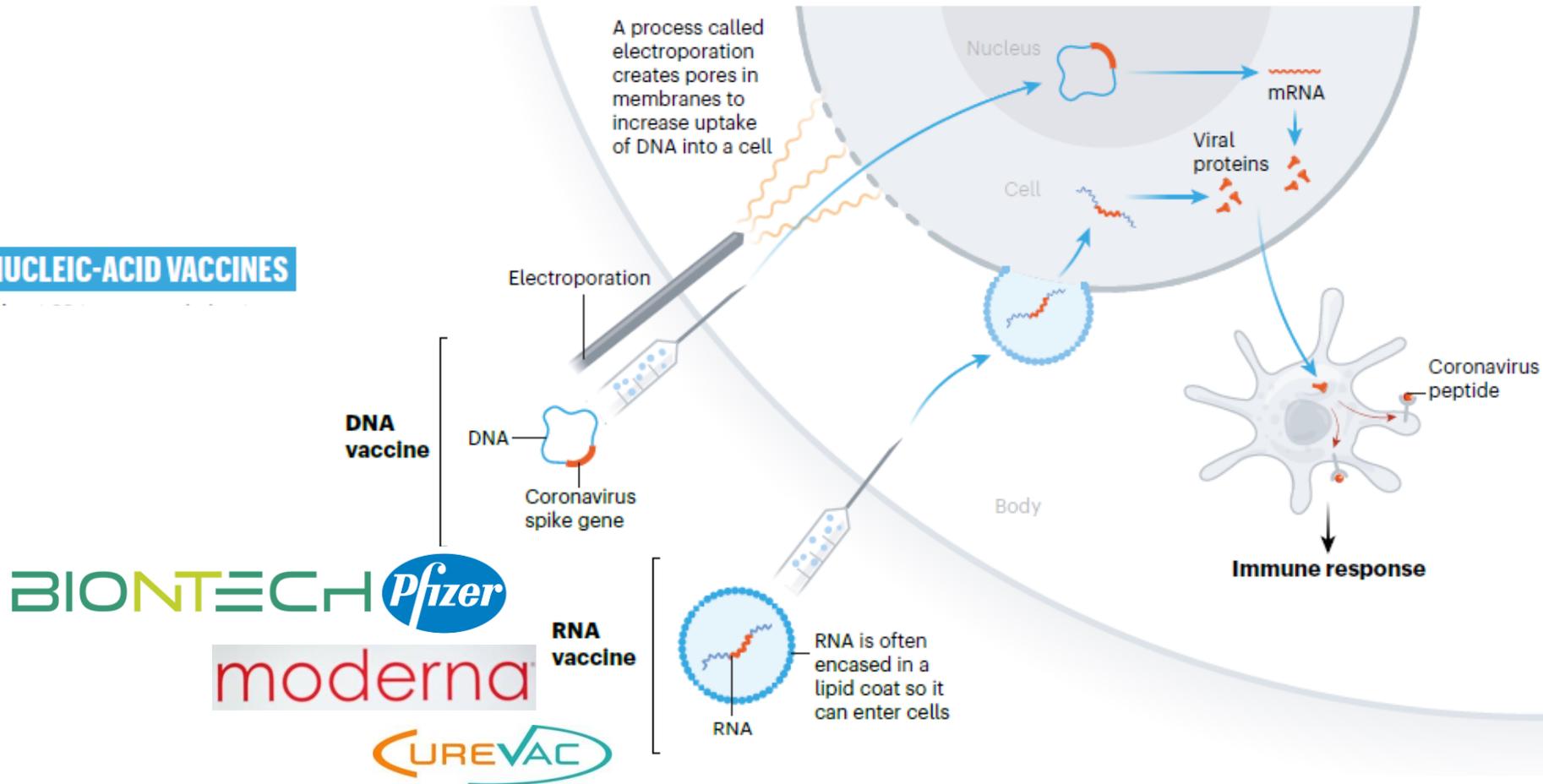
Corona Vaccine Tracker New York TIMES

Leading vaccines

Developer	How It Works	Phase	Status
Pfizer-BioNTech	mRNA	2 3	Approved in several countries. Emergency use in U.S., E.U., other countries.
Moderna	mRNA	3	Approved in Switzerland. Emergency use in U.S., U.K., E.U., others.
Gamaleya	Ad26, Ad5	3	Early use in Russia. Emergency use in other countries.
Oxford-AstraZeneca	ChAdOx1	2 3	Emergency use in U.K., E.U., other countries.
CanSino	Ad5	3	Approved in China. Emergency use in Mexico, Pakistan.
Johnson & Johnson	Ad26	3	Emergency use in U.S., E.U., Bahrain.
Vector Institute	Protein	3	Early use in Russia.
Novavax	Protein	3	
Sinopharm	Inactivated	3	Approved in China, U.A.E., Bahrain. Emergency use in other countries.
Sinovac	Inactivated	3	Approved in China. Emergency use in other countries.
Sinopharm-Wuhan	Inactivated	3	Approved in China. Limited use in U.A.E.
Bharat Biotech	Inactivated	3	Emergency use in India, Iran, Zimbabwe.

Vakzinestrategien: Induktion einer schützenden Immunität (spezifische T-Zellen und B-Zellen → Antikörper gegen das Spike-Protein)

NUCLEIC-ACID VACCINES



Vakzinestrategien: Induktion einer schützenden Immunität (spezifische T-Zellen und B-Zellen → Antikörper gegen das Spike-Protein)

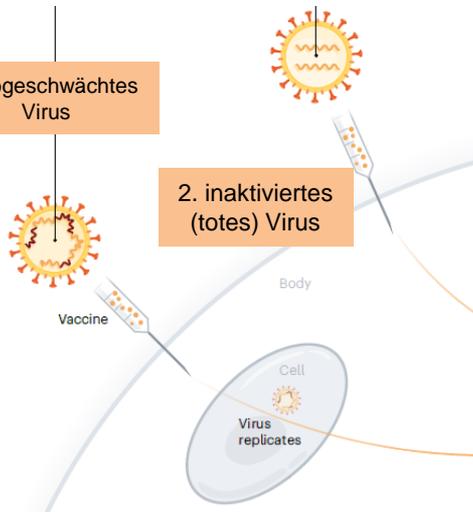
Virus-basierte Vakzine

1. Haben wir noch nicht

2. Will ich nicht haben

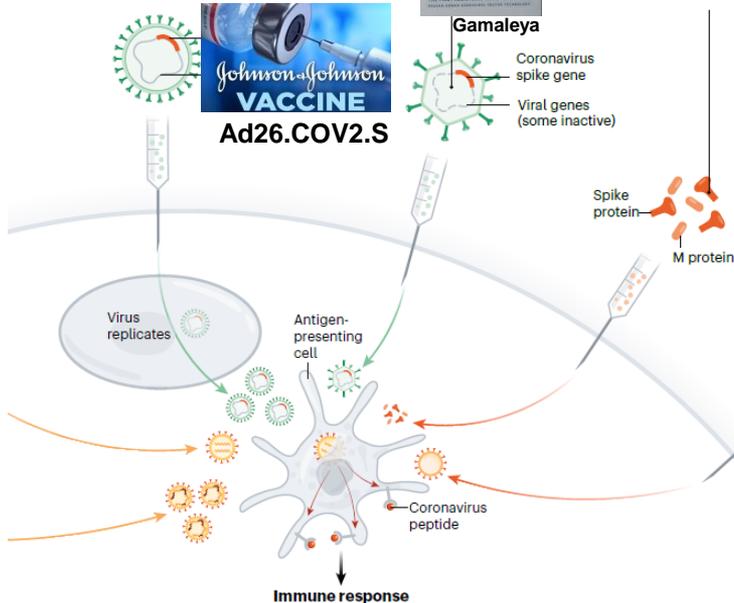
1. abgeschwächtes Virus

2. inaktiviertes (totes) Virus



Virale Vektor-basierte Vakzine

NICHT-replizierendes Virus
(„defekte“ Adenoviren)



Protein-basierte Vakzine

„Spike-Protein alleine“



NVX-CoV2373

PHASE 1 PHASE 2 COMBINED PHASES



Virus-like particles
Empty virus shells mimic the coronavirus structure, but aren't infectious because they lack genetic material. Five teams are working on 'virus-like particle' (VLP) vaccines, which can trigger a strong immune response, but can be difficult to manufacture.



Coronavirus Vaccine Tracker

By Carl Zimmer, Jonathan Corum and Sui-Lee Wee Updated Feb. 3, 2021



In Deutschland sind DREI Impfstoffe zugelassen
(Stand Februar 2021):

BioNTech/Pfizer (Comirnaty, BNT162b2)
Moderna (mRNA-1273)
AstraZeneca (AZD1222)

ALLE DREI SIND VERLEICHBAR!
In Immunantwort (Antikörper + T-Zellen), Schutz vor
Infektion / schwerer Erkrankung und Nebenwirkungen!

Leading vaccines

Developer	How It Works	Phase	Status
Pfizer-BioNTech	mRNA	2 3	Approved in Bahrain, Saudi Arabia, Switzerland. Emergency use in U.S., E.U., other countries.
Moderna	mRNA	3	Approved in Switzerland. Emergency use in U.S., U.K., E.U., others.
Gamaleya	Ad26, Ad5	3	Early use in Russia. Emergency use in other countries.
Oxford-AstraZeneca	ChAdOx1	2 3	Emergency use in U.K., E.U., other countries.
CanSino	Ad5	3	Limited use in China.
Johnson & Johnson	Ad26	3	
Vector Institute	Protein	3	Early use in Russia.
Novavax	Protein	3	
Sinopharm	Inactivated	3	Approved in China, U.A.E., Bahrain. Emergency use in Egypt, other countries.
Sinovac	Inactivated	3	Emergency use in China, Brazil, others.
Sinopharm-Wuhan	Inactivated	3	Limited use in China, U.A.E.
Bharat Biotech	Inactivated	3	Emergency use in India.

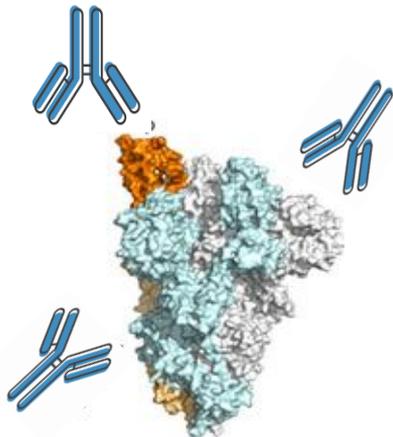
Corona Vaccine Tracker New York TIMES

BNT162b2 Vakzine Phase I/II Studie (2 x 115 Patienten)



BNT162b2

- SARS-CoV-2 volle Länge-Spike
- In der „Präfusion“ Konformation



➤ Sicherheit

- local reaction
 - both maily induced pain at injection site, 2b better tolerated
- systemic events
 - milder in **2b**
 - less use of antipyretic or pain medication in **2b** group
- adverse events and shifts in laboratory values
 - no serious adverse events reported
 - transient decrease in lymphocytes counts

➤ Immunogenität

- neutralizing Abs detected
- antigen binding IgGs
- titers comparable or higher to convalescent individuals
- titers lower in the older group compared to the younger
- boosting increases the titers

Safety and Immunogenicity of Two RNA-Based Covid-19 Vaccine Candidates

BNT162b2 Vakzine Phase III Studie (43548 Probanden!)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine

RESULTS

A total of 43,548 participants underwent randomization, of whom 43,448 received injections: 21,720 with BNT162b2 and 21,728 with placebo. There were 8 cases of Covid-19 with onset at least 7 days after the second dose among participants assigned to receive BNT162b2 and 162 cases among those assigned to placebo; BNT162b2 was 95% effective in preventing Covid-19 (95% credible interval, 90.3 to 97.6). Similar vaccine efficacy (generally 90 to 100%) was observed across subgroups defined by age, sex, race, ethnicity, baseline body-mass index, and the presence of coexisting conditions. Among 10 cases of severe Covid-19 with onset after the first dose, 9 occurred in placebo recipients and 1 in a BNT162b2 recipient. The safety profile of BNT162b2 was characterized by short-term, mild-to-moderate pain at the injection site, fatigue, and headache. The incidence of serious adverse events was low and was similar in the vaccine and placebo groups.



Ugur Sahin & Özlem Türeci

Fernando P. Polack, M.D., Stephen J. Thomas, M.D., Nicholas Kitchin, M.D., Judith Absalon, M.D., Alejandra Gurtman, M.D., Stephen Lockhart, D.M., John L. Perez, M.D., Gonzalo Pérez Marc, M.D., Edson D. Moreira, M.D., Cristiano Zerbini, M.D., Ruth Bailey, B.Sc., Kena A. Swanson, Ph.D., Satrajit Roychoudhury, Ph.D., Kenneth Koury, Ph.D., Ping Li, Ph.D., Warren V. Kalina, Ph.D., David Cooper, Ph.D., Robert W. Frenck, Jr., M.D., Laura L. Hammitt, M.D., Özlem Türeci, M.D., Haylene Nell, M.D., Axel Schaefer, M.D., Serhat Ünal, M.D., Dina B. Tresnan, D.V.M., Ph.D., Susan Mather, M.D., Philip R. Dormitzer, M.D., Ph.D., Uğur Şahin, M.D., Kathrin U. Jansen, Ph.D., and William C. Gruber, M.D., for the C4591001 Clinical Trial Group*

Folie 14

Zusammenfassung der zugelassenen Impfstoffe

BIONTECH moderna



- **Sicher!**
- **Immunogenität gezeigt!**

- Neutralisierende Antikörper (+ T Zellen)
- Ältere Personen reagieren auch (etwas schwächer)
- Man braucht **2 x Impfen** für das immunologische Gedächtnis!



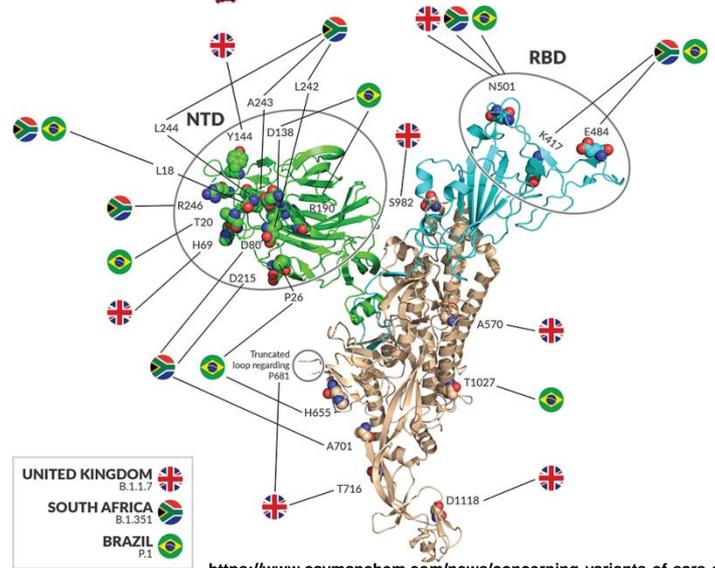
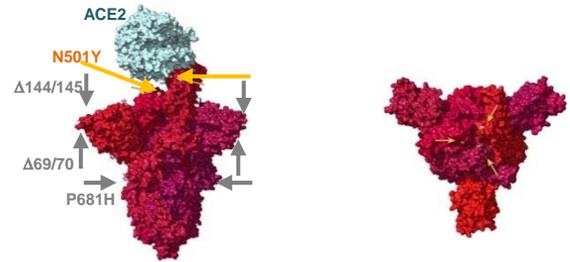
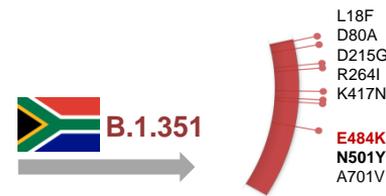
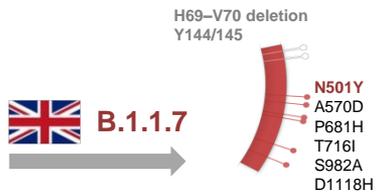
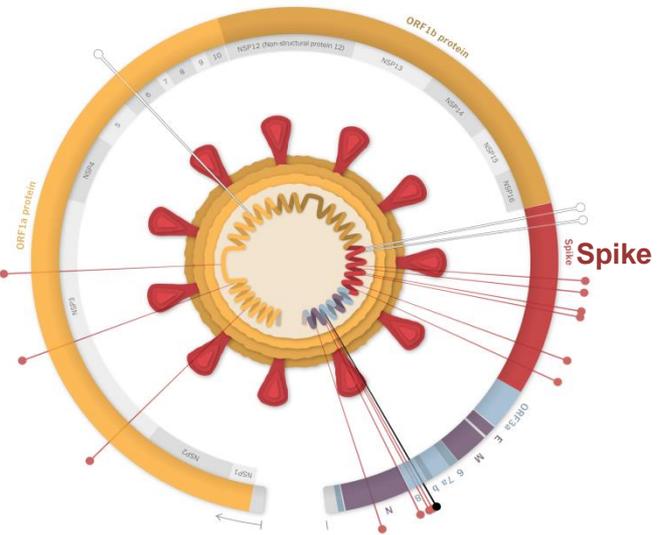
Viele offene Fragen (die „in real time“ beantwortet werden):

- **Wie lange hält der Impfeffekt an?**
 - **Monate → Antikörper verfolgen!**
- **Was ist mit Allergikern, Krebs- und anderen Patienten?**
 - **Geringes Risiko → Alle unter Aufsicht impfen (15')!**
 - **Schützen die Impfungen auch gegen die neuen Varianten?**
 - **Überwiegend ja ! Ggf. etwas weniger, aber kein „Escape“**
- **Wird man durch mRNA gentechnisch verändert?**
 - **Ganz sicher nicht!**
 - 1) mRNA kann sich in Chromosomen nicht einbauen!
 - 2) Bei Vektorimpfstoffen geht die Wahrscheinlichkeit, sich in eine Zelle einzubauen, gegen 0!



Virus-Varianten: eine Frage der Faltung des Spike-Proteins → individuelle Reaktion der Antikörper für jeden Impfling!

Virusgenom



<https://www.caymanchem.com/news/concerning-variants-of-sars-cov-2>

SARS-CoV-2 Impfung

Spezialausgabe für Personen mit hereditärem Krebsrisiko

- Impfung gegen das SARS-CoV-2 Virus ist NICHT gleich Infektion !
- Wie unterscheiden sich die Impfungen auf mRNA-, Vektor- bzw. Protein-Basis?
- Was bedeutet das für Personen mit erblicher Krebserkrankung, speziell unter Therapie ?
- Wann ist die Impfung besser – vor oder Nach OP?
- Was ist die Situation mit Silikonimplantaten?

Spezielle Fragen zum Risiko bei hereditären Krebserkrankungen:

- **Erhöhtes Risiko zu erkranken?**
 - **Je nach Grunderkrankung**
 - vor allem unter immunsuppressive Therapie (B-Zell-Depletion; Chemotherapie)
- **Erhöhtes Risiko bei einer Impfung?**
 - **Je nach Grunderkrankung**
 - vor allem unter immunsuppressive Therapie (B-Zell-Depletion; Chemotherapie)
 - **IMPf-EMPFEHLUNG der DGHO! Keine Einschränkungen bei Patienten mit erblichem Krebsrisiko**

Risikogene:

- BRCA1- / BRCA2-Gen beim erblichen Brustkrebs, Eierstockkrebs
- MSH6 / MSH2, MLH1 / PMS2 Gene beim Lynch-Syndrom (HNPCC).
- BRCA1/2 sind DNA-Reparaturgene → haben nichts mit Immungenen zu tun
- MSH6/2 und MLH1 / PMS2 und CHK2 sind DNA-Reparaturgene im MutSβ DNA Reparaturkomplex → haben nichts mit Immungenen zu tun

Spezielle Fragen zum Risiko bei hereditären Krebserkrankungen:

- ob und wann dürfen Krebspatient/innen geimpft werden?
→ generell ja! Bitte Rücksprache mit dem Onkologen bzgl. Zeitplan z.B. bei akuter Therapiephase (z.B. Chemotherapie)
- Geht dieses auch unter bspw. Antihormontherapie (AHT) oder bei weiteren Therapien (PARP, Checkpoint-Inhibitoren, Avastin, Tyrosinkinase-Hemmern etc.) und wann nicht?
→ generell ja! AHT und Avastin – kein direkter Einfluss
→ It. Dt. Gesellschaft für Neurologie (DGN) ist die seltene Form der cerebralen Sinus- und Venenthrombose ein sehr seltenes Ereignis und kein Grund für einen generellen Ausschluss von Patienten mit Gerinnungsproblemen. Dennoch ist auch hier die Rücksprache mit dem Arzt anzuraten!
→ Checkpoint-Inh. könnten Impfreaktion verstärken → etwas stärkere Nebenwirkungen
→ Tyrosinkinase-Inhibitoren evtl. schwächere Impfreaktion, da leicht immunsuppressiv
- Kann mRNA- oder Vektor-basierter Impfstoff sich negativ bei Personen mit Keimbahnmutationen auswirken und die Erkrankungswahrscheinlichkeit erhöhen?
→ überhaupt nicht. Keine Integration von mRNA-Impfstoffen → keine Interferenz mit dem Genom.
Bei Vektorimpfstoffen: Wahrscheinlichkeit einer Integration des Vektors geht gegen 0.
- Oder könnte das Immunsystem sogar bei Mutanten effektiver trainiert sein, da beständig Tumorzellen auf anderem Wege als BRCA-geleitet vernichtet werden, so dass die Immunantwort auf den Impfstoff ggf. besser ausfällt.
→ Die Impfung eher nicht - aber generell könnte durch die „Adjuvans“ Wirkung aller Impfstoffe das Immunsystem „kollateral“ auch gegen die Tumorzellen reagieren... rein hypothetisch.

SARS-CoV-2 Impfung

Spezialausgabe für Personen mit hereditärem Krebsrisiko

- **Wann ist die Impfung besser – vor oder nach OP?**
 - Eine OP (egal, welche) hat auf den Impferfolg keinen Einfluss.
Also, wenn erst eine OP sinnvoll ist, dann 1-2 Wochen warten, bis sich der Körper von der OP erholt hat.
Oder wenn das mgl. ist, erst impfen und dann OP und dann z.B. bei AstraZeneca, die 2. Impfung danach (3 Monate Abstand zw. 1. und 2. Impfung)
- **Was ist die Situation bei Silikonimplantaten?**
 - Zu Silikonimplantaten gibt es weltweit keine Warnungen oder Berichte von Nebenwirkungen (auch nicht von EMA oder BfArM)
- **Impfung bei Hormonersatztherapie?**
 - generell ja! – kein direkter Einfluss