



9. Ad-hoc-Stellungnahme – 10. November 2021

# Antivirale Wirkstoffe gegen SARS-CoV-2: Aktueller Stand und Ansätze zur verbesserten Vorbereitung auf zukünftige Pandemien

## Inhaltsverzeichnis

<b>Vorwort des Präsidenten .....</b>	<b>2</b>
<b>1. Zusammenfassung und Empfehlungen .....</b>	<b>3</b>
1.1 <i>Entwicklung von Therapien gegen SARS-CoV-2 .....</i>	3
1.2 <i>Entwicklung breit wirksamer antiviraler Wirkstoffe .....</i>	4
1.3 <i>Stärkung von Infrastrukturen für die Grundlagen- und translationale Forschung .....</i>	4
1.4 <i>Besondere Anforderungen an klinische Studien mit hochansteckenden respiratorischen Viren.....</i>	5
1.5 <i>Verbessertes Monitoring zirkulierender Virusstämme .....</i>	5
<b>2. Hintergrund: SARS-CoV-2 und die Erkrankung COVID-19 .....</b>	<b>5</b>
2.1 <i>Aktuelle Situation .....</i>	5
2.2 <i>Eigenschaften und Vermehrungszyklus des Virus sowie Angriffspunkte für antivirale Medikamente... </i>	9
<b>3. Notwendigkeit von antiviralen Medikamenten zur Behandlung der SARS-CoV-2-Infektion .....</b>	<b>12</b>
3.1 <i>Beispiele für etablierte antivirale Therapien.....</i>	13
3.2 <i>Anforderungen an antivirale Wirkstoffe gegen SARS-CoV-2 .....</i>	14
3.3 <i>Wirkmechanismen und Beispiele antiviraler Wirkstoffe gegen SARS-CoV-2 .....</i>	16
<b>4. Erschließung und Entwicklung antiviraler Wirkstoffe gegen SARS-CoV-2 .....</b>	<b>19</b>
4.1 <i>Voraussetzungen für die Entwicklung antiviraler Wirkstoffe .....</i>	19
4.2 <i>Studiendesign und -infrastruktur .....</i>	21
4.3 <i>Industrielle Erschließung antiviraler Wirkstoffe.....</i>	22
<b>5. Breitwirksame antivirale Medikamente als Vorbereitung auf zukünftige Pandemien .....</b>	<b>23</b>
5.1 <i>Allgemeine Überlegungen zu breitwirksamen antiviralen Wirkstoffen .....</i>	23
5.2 <i>Entwicklung breitwirksamer antiviraler Wirkstoffe .....</i>	24
5.3 <i>Notwendige Strukturen zur Entwicklung breitwirksamer antiviraler Substanzen.....</i>	26
<b>6. Mitwirkende der Arbeitsgruppe .....</b>	<b>28</b>
6.1 <i>Autorinnen und Autoren .....</i>	28
6.2 <i>Referentinnen und Referenten der Arbeitsgruppe.....</i>	29

## Vorwort des Präsidenten

Seitdem das neue Coronavirus vor gut zwei Jahren erstmals aufgetreten ist, hat sich unser Wissen über diesen Erreger sowie die medizinischen, ökonomischen und sozialen Folgen der Pandemie grundlegend erweitert. Die heute verfügbaren Maßnahmen zur Infektionsprävention und die schnell entwickelten Impfstoffe stellen effektive Instrumente gegen die weitere Ausbreitung des Coronavirus dar, wenn sie umfassend und konsequent angewendet werden.

Eine erfolgreiche Eindämmung der Pandemie beruht im Wesentlichen auf drei Säulen:

1. Hygienemaßnahmen wie Abstandhalten, Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes in bestimmten Situationen und hinreichende Lüftung von Innenräumen
2. Impfstoffe und antivirale Wirkstoffe
3. Versorgung von infizierten Patientinnen und Patienten

Darüber hinaus gilt es, die medizinische Behandlung von Personen sicherzustellen, die an anderen akuten oder chronischen Erkrankungen leiden.

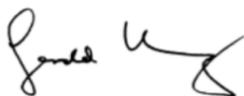
Die vorliegende Ad-hoc-Stellungnahme zu antiviralen Wirkstoffen erscheint zu einem Zeitpunkt, zu dem die Coronavirus-Pandemie auch in Deutschland mit der vierten Welle wieder stark an Dynamik gewonnen hat. Anders als vor einem Jahr befinden wir uns in einer Situation, in der viele Infektionsschutzmaßnahmen trotz steigender Infektionszahlen zurückgefahren wurden. Zwar führen die hier zugelassenen und verfügbaren Impfstoffe dazu, dass Geimpfte sich seltener infizieren sowie einen hohen Schutz vor schwerer Erkrankung und damit vor einem tödlichen Krankheitsverlauf haben, jedoch gewährleisten die Impfungen keinen hundertprozentigen Schutz vor einer Infektion. Zudem nimmt der Impfschutz bei allen Geimpften nach rund sechs Monaten ab, bei älteren auf einem niedrigeren Niveau startend als bei jüngeren Menschen. Auch hat die Entstehung von Virusvarianten mit erhöhter Übertragbarkeit dazu geführt, dass ein Gemeinschaftsschutz durch die Impfstoffe schwieriger zu erreichen ist. Die zu geringe Impfquote – ca. 16 Millionen Erwachsene sind aktuell in Deutschland nicht geimpft – trägt maßgeblich dazu bei, dass zunehmend wieder schwere Krankheitsverläufe mit zum Teil langen Krankenhausaufenthalten zu beobachten sind. Dies stellt das Gesundheitssystem vor große Herausforderungen und wird, falls keine Veränderung eintritt, im Winter zu dessen Überlastung führen. Dabei ist schon jetzt eine hohe Belastung des Pflegepersonals und der Ärzte sowie die Verminderung der Intensivkapazitäten in den Krankenhäusern zu beobachten.

In Anbetracht dessen sind jetzt insbesondere folgende Maßnahmen wichtig:

- a) in Innenräumen möglichst einen Mund-Nasen-Schutz tragen, vor allem wenn der Immunstatus (2G: vollständig geimpft oder genesen) unsicher ist und Abstände und Lüftung nicht gewährleistet werden können;
- b) die Impfquote deutlich erhöhen und allen Personen, die bereits vollständig geimpft sind, entsprechende Angebote für Auffrischungsimpfungen unterbreiten;
- c) nicht immune Personen konsequent testen, wenn diese an gemeinschaftlichen Aktivitäten in Innenräumen partizipieren möchten;
- d) die intensivmedizinische Versorgung durch das Vorhalten von entsprechenden Kapazitäten anpassen, grundsätzlich aber auch den Bedarf nach Intensivtherapie durch Infektionskontrolle klein halten.

Zu den langfristigeren Maßnahmen gehört auch, wie in dieser Ad-hoc-Stellungnahme beschrieben, die Forschung an antiviralen Substanzen zu stärken.

Für Deutschland wird der bevorstehende Winter eine gesellschaftliche und medizinische Herausforderung infolge eines Mangels an Prävention, klaren Regeln und Stringenz. Aber es gibt noch Möglichkeiten, unsere Instrumente für die Eindämmung der Pandemie zu verbessern: eine angemessenere Regelung zur Offenlegung des Impfstatus in der Arbeitsschutzverordnung, eine größere Geltungsbereichweite der 2G-Regel und Impfpflichten für Multiplikatorengruppen. Virale und andere Pandemien sind auch zukünftig zu erwarten. Um rechtzeitig und effektiv reagieren zu können, gilt es deshalb, jetzt die Konsequenzen aus den Erfahrungen der letzten zwei Jahre zu ziehen und – international koordiniert – vorhandene Strukturen zu verbessern sowie dort neue zu schaffen, wo die Pandemie wesentliche Lücken offenbart hat.



Gerald Haug

## 1. Zusammenfassung und Empfehlungen

Das Virus SARS-CoV-2 (Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2) wird sich nach gegenwärtigem Kenntnisstand langfristig als endemisches Virus etablieren; das heißt, es wird dauerhaft in Teilen der Bevölkerung zirkulieren, so dass auch nach dem Abklingen der Pandemie Infektionen auftreten werden, die zu schweren Verläufen der COVID-19-Erkrankung und Todesfällen führen können. Daraus ergibt sich, dass es neben den zur Verfügung stehenden Impfungen, einer umfassenden Diagnostik zur Früherkennung infizierter Personen und den verfügbaren symptomatischen Therapien antivirale Wirkstoffe braucht, die zur Behandlung spezifischer Personengruppen eingesetzt werden können. Dies gilt beispielsweise für nicht- oder nicht vollständig Geimpfte, oder für Personen, die auch nach mehrmaliger Impfung keinen ausreichenden Immunschutz aufbauen. Zudem könnten sich neue Virusvarianten entwickeln, die sich teilweise der Schutzwirkung der Impfung entziehen. Insbesondere auf globaler Ebene könnten antivirale Wirkstoffe – wenn sie oral bzw. inhalativ verabreicht werden können und in ausreichenden Mengen verfügbar sind – von großer Bedeutung sein, da große Teile der Weltbevölkerung keinen ausreichenden Zugang zu Impfstoffen und einer medizinischen Infrastruktur haben. Bisher verfügbare antivirale Wirkstoffe gegen SARS-CoV-2 hatten entweder eine begrenzte Wirksamkeit bzw. erhebliche unerwünschte Nebenwirkungen oder sie waren aufwendig und kostenintensiv in der Herstellung und Anwendung. Diese Faktoren schränkten ihre breite Nutzung deutlich ein.

Die gegenwärtige Pandemie hat aber auch gezeigt, dass es bislang eine unzureichende Vorbereitung auf neu auftretende Erreger gab. In diesem Zusammenhang spielen die Grundlagenforschung und die klinische Weiterentwicklung sowie die Bevorratung möglichst breit wirksamer antiviraler Medikamente eine herausragende Rolle, um zukünftig besser auf neue Pandemien reagieren zu können.

Vor diesem Hintergrund empfiehlt die Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina Folgendes:

### 1.1 Entwicklung von Therapien gegen SARS-CoV-2

Als Ergänzung zur Impfung ist die weitere Entwicklung SARS-CoV-2-spezifischer antiviraler Medikamente dringend erforderlich. Das Ziel sind hochwirksame antivirale Substanzen, die virale oder zelluläre Faktoren blockieren, die das Virus für seine Vermehrung benötigt. Weiterhin sollten Wirkstoffe entwickelt werden, die das Immunsystem in einen Alarmzustand versetzen, damit die Viren vom Körper bereits frühzeitig erkannt und effektiver abgewehrt werden.

Die antiviralen Wirkstoffe sollten dabei nebenwirkungsarm, breit verfügbar und leicht anwendbar sein, idealerweise in oraler oder inhalativer Form. Zudem sollten sie der Entstehung von resistenten Virusvarianten entgegenwirken. Die Wirkstoffe sollten möglichst früh nach der Infektion bzw. dem Auftreten von Symptomen – unter bestimmten Umständen auch bereits präventiv – eingesetzt werden, um die Virusvermehrung innerhalb der ersten Tage zu stoppen und damit sowohl die Weitergabe des Virus an andere Personen als auch eine schwere, mitunter lebensbedrohliche Erkrankung zu verhindern. In der Spätphase einer COVID-19-Erkrankung ist nach heutigem Kenntnisstand in der Regel nur noch eine symptomatische Therapie sinnvoll, da dann bei den Patientinnen und Patienten zumeist keine signifikante Virusvermehrung mehr erfolgt und die direkt wirkende antivirale Therapie damit weitgehend wirkungslos ist.

## **1.2 Entwicklung breit wirksamer antiviraler Wirkstoffe**

Mit Blick auf zukünftig zu erwartende Pandemien sollten mit Nachdruck auch breit wirksame antivirale Medikamente entwickelt werden, die gegen möglichst zahlreiche verschiedene Arten einer Virusfamilie wirksam sind. Eine entsprechende Liste mit möglichen Pandemieerregern wird von der Weltgesundheitsorganisation bereitgestellt und aktualisiert. Die Entwicklung derartiger Wirkstoffe steht allerdings noch weitgehend am Anfang und erfordert große Anstrengungen. Die angestrebte Breitbandwirkung wird wahrscheinlich mit Einbußen in der antiviralen Aktivität gegen einzelne Arten einer Virusgruppe einhergehen; dies ließe sich aber vermutlich zumindest teilweise durch die Kombination mehrerer Wirkstoffe ausgleichen.

Die marktwirtschaftlichen Anreizstrukturen für Pharma- und Biotechfirmen sind mit der präventiven Entwicklung solcher Wirkstoffe schwer vereinbar. Daher sollten entsprechende finanzielle Anreize geschaffen werden, damit sich die Entwicklung von antiviralen Wirkstoffen gegen eine bestimmte Gruppe von Erregern auch dann trägt, wenn es in den folgenden Jahren oder Jahrzehnten zu keiner Pandemie durch die jeweilige Erregergruppe kommt. Im akademischen Bereich sollten Strukturen geschaffen werden, die eine Entwicklung bis zum Ende einer ausführlichen klinischen Phase-I-Charakterisierung ermöglichen, um diese Substanzen dann bei Auftreten eines neuen Erregers gemeinsam mit Partnern aus der Industrie schnell bis zur Zulassung entwickeln zu können. Alternativ könnte es auch staatliche Förderung für Firmen geben, um solche Entwicklungen bis zum Ende einer ausführlichen klinischen Phase-I-Charakterisierung und zur Produktion eines Vorrats der neuen Substanzen zu finanzieren.

## **1.3 Stärkung von Infrastrukturen für die Grundlagen- und translationale Forschung**

Umfassende Grundlagenforschung wird auch weiterhin entscheidend sein, um neue zelluläre und virale Angriffsziele für antivirale Substanzen zu identifizieren sowie neue therapeutische Ansätze zu entwickeln. Da die Arbeit mit hochinfektiösen Krankheitserregern besondere Anforderungen an Infrastruktur und Expertise stellt, sollte eine entsprechende Förderung auch den Zugang zu Hochsicherheitslaboren, zu den notwendigen Zellsystemen oder Tiermodellen sowie Mittel für entsprechend geschultes Personal einschließen. Für eine erfolgreiche Übertragung grundlagenwissenschaftlicher Erkenntnisse in die medizinische Praxis benötigen Forschende ferner Zugang zu Infrastrukturen, die die Prozesse im Übergang in die klinische Anwendung aktiv und dauerhaft unterstützen. Zu nennen sind neben der medizinischen und pharmazeutischen Chemie auch kliniknahe Strukturen wie Biobanken, Patientenregister und medizininformatische Infrastrukturen. Weiterhin benötigen Forschende Informationen und Unterstützung mit Blick auf die in den Richtlinien für die Herstellung und Prüfung von Wirkstoffen im Rahmen klinischer Studien festgelegten Bedingungen, aber auch hinsichtlich Statistik, Business-Development und Patentanmeldungen sowie regulatorischer Fragen und Vertragsmanagement. Förderinstrumente sollten entsprechende Weiterbildungsmaßnahmen ermöglichen, aber auch die Ausgliederung einzelner Aufgaben und Entwicklungsschritte an entsprechende Dienstleister inklusive der dazu nötigen Budgets bereitstellen.

Sinnvoll ist in diesem Zusammenhang auch eine Organisationsstruktur, welche die notwendigen Infrastrukturen und Expertisen zur Erforschung der wichtigsten Pathogengruppen vernetzt. Hierfür ist ein Zusammenschluss bzw. die Kooperation akademischer Institutionen (auch über Deutschland hinaus) mit Biotechfirmen und Pharmafirmen denkbar. Teil dieses Netzwerks sollten außerdem Vertreterinnen und Vertreter regulatorischer Behörden – im Krisenfall auch verantwortliche Politikerinnen und Politiker – sein mit dem Ziel, die notwendige Forschung und Entwicklung von

Therapien bis hin zur ersten klinischen Erprobung voranzubringen, um deutlich schneller wirksame Therapien bereitstellen zu können.

#### **1.4 Besondere Anforderungen an klinische Studien mit hochansteckenden respiratorischen Viren**

Mit Blick auf den Verlauf der Infektion mit hochansteckenden respiratorischen Viren wie SARS-CoV-2 und Influenzaviren unterliegt das Design entsprechender klinischer Studien besonderen Anforderungen. Im akademischen Kontext der klinischen Entwicklung antiviraler Medikamente fehlen jedoch in Deutschland weitgehend Strukturen zur raschen Implementierung und koordinierten Durchführung früher Pilot- und Machbarkeitsstudien, aber auch von Phase-III-Studien im ambulanten und prästationären Bereich. Um Patienten mit neu diagnostizierter Virusinfektion direkt vor Ort durch qualifiziertes Studienpersonal zu identifizieren und nach entsprechenden Kriterien in klinische Studien an Universitätskliniken einzuschließen, sollten Testzentren, die ambulante Versorgung, der öffentliche Gesundheitsdienst, Pflegeeinrichtungen und Hochschulambulanzen im Rahmen einer koordinierten Studieninfrastruktur vernetzt werden.

Studien sollten so konzipiert werden, dass infizierte Personen frühzeitig erkannt und unter Einhaltung des Infektionsschutzes in die Studien eingebunden werden können. Das bedeutet, dass Kliniken und Studienambulanzen, an denen solche Studien durchgeführt werden sollen, auf Patientinnen und Patienten mit einer hochansteckenden Infektion spezialisiert sein müssen und die dafür notwendige Infrastruktur vorhalten. Es muss ferner berücksichtigt werden, dass bei Patientinnen und Patienten mit schweren Verläufen mitunter schnell Symptom-bezogene Maßnahmen ergriffen werden müssen und eine Verlegung auf eine Intensivstation durch das Studienzentrum gewährleistet werden muss.

#### **1.5 Verbessertes Monitoring zirkulierender Virusstämme**

Um einen umfassenden Überblick über zirkulierende Viren und deren pandemisches Potenzial, aber auch über die Wirkung bereits verfügbarer Impfstoffe und antiviraler Substanzen gegen diese Erreger zu erhalten, sollte eine kontinuierliche epidemiologische Überwachung inklusive Genomsequenzierungen und Anzucht von viralen Erregern in Patienten- und Tierproben gefördert werden. Dabei sollte für das öffentliche Gesundheitswesen der Zugang zu Sequenzierungskapazitäten und Sequenzdatenbanken gewährleistet werden, um neu auftretende Virusvarianten schnell erkennen und ihre Ausbreitung verfolgen zu können. Besonderes Augenmerk muss auf die Auswahl der Proben gelegt werden, um eine repräsentative und flächendeckende Analyse sicherzustellen. Dazu ist sowohl eine erweiterte epidemiologische Schulung für Mitarbeitende des öffentlichen Gesundheitsdienstes (Gesundheitsämter) bzw. deren Zusammenarbeit mit ausgewiesenen Epidemiologinnen und Epidemiologen als auch eine strukturierte internationale Vernetzung notwendig.

## **2. Hintergrund: SARS-CoV-2 und die Erkrankung COVID-19**

### **2.1 Aktuelle Situation**

Nach seiner Entdeckung Ende 2019 führte das SARS-CoV-2 innerhalb weniger Monate zu einer Pandemie. Aufbauend auf einer mehr als 10-jährigen Vorarbeit mit diversen Impftechnologien und Erfahrungen mit dem ersten SARS-Coronavirus, das für die SARS-Epidemie 2002/2003 verantwortlich war, gelang es in weniger als einem Jahr mehrere wirksame Impfstoffe zu entwickeln, darunter auch neuartige mRNA-Impfstoffe. Dies ist ein überragender Erfolg langjähriger wissenschaftlicher Vorarbeiten. Die schnellstmögliche Impfung großer Anteile der Weltbevölkerung wird nun für die

Geschwindigkeit und den Erfolg der weiteren Bekämpfung der Pandemie von entscheidender Bedeutung sein. Für eine Immunität sind sowohl B-Zellen notwendig, die neutralisierende Antikörper produzieren, als auch eine robuste zelluläre Basis, z.B. T-Zellen. B-Zellen und T-Zellen bleiben auch langfristig in Form von Gedächtniszellen erhalten.<sup>1</sup> Bisherige Daten zeigen, dass die Mehrzahl der Geimpften vor einem schweren Verlauf der Erkrankung (*Coronavirus Disease 2019*; COVID-19) geschützt ist.<sup>2</sup> Gleiches gilt für Personen nach einer durchgemachten Infektion (Genesene).<sup>3</sup>

Eine Herausforderung ist die genetische Variabilität von SARS-CoV-2. So sind seit Beginn der Pandemie Virusvarianten entstanden, die sich vom Ausgangsvirus in einigen biologischen Eigenschaften unterscheiden (siehe Tabelle 1). Einige dieser Varianten vermehren sich effektiver in den oberen Atemwegen und werden von infizierten Personen länger ausgeschieden, was jeweils zu einer erhöhten Übertragbarkeit des Erregers führt und somit die Ausbreitung des Virus beschleunigt. Zum anderen sind Immunflucht-Varianten entstanden, bei denen Veränderungen im Gen für das sogenannte Spike-Protein des Virus die Bindung von neutralisierenden Antikörpern reduzieren und damit seine Ausbreitung in einer immunologisch geschützten Bevölkerung (Geimpfte und Genesene) erleichtern. Bei einigen dieser besorgniserregenden Varianten (*Variants of Concern*, VoC) besteht daher ein verminderter Schutz vor einer Ansteckung, wenngleich der Schutz vor schweren Krankheitsverläufen bisherigen Erkenntnissen zufolge weitgehend erhalten ist.<sup>4</sup> Insbesondere die sogenannte Delta-Variante hat sich weltweit schnell ausgebreitet und ist zur dominanten Form geworden. Selbst in Ländern mit hoher Impfquote wie Israel und Großbritannien hat sie zu steigenden Infektionszahlen, Hospitalisierungen und Todesfällen geführt. Mit Blick auf den Schutz vor schweren Krankheitsverläufen hat sich gleichwohl die Wirksamkeit der verschiedenen Impfstoffe überwiegend bestätigt,<sup>5</sup> auch wenn die Mengen an neutralisierenden Antikörpern mit der Zeit deutlich abnehmen.<sup>6</sup> Insbesondere Infektionen mit der Delta-Variante treten auch bei vollständig

---

<sup>1</sup> Radbruch, A., & Chang, H. D. (2021). A long-term perspective on immunity to COVID. *Nature* 595, 359-360.

<sup>2</sup> Regev-Yochay, G., Amit, S., Bergwerk, M., Lipsitch, M., Leshem, E., Kahn, R., ... & Kreiss, Y. (2021). Decreased infectivity following BNT162b2 vaccination: A prospective cohort study in Israel. *The Lancet Regional Health-Europe*, 7, 100150. Elliott, P., Haw, D., Wang, H., Eales, O., Walters, C., Ainslie, K., ... & Riley, S. REACT-1 round 13 final report: exponential growth, high prevalence of SARS-CoV-2 and vaccine effectiveness associated with Delta variant in England during May to July 2021.

<sup>3</sup> Wheatley, A. K., Juno, J. A., Wang, J. J., Selva, K. J., Reynaldi, A., Tan, H. X., ... & Kent, S. J. (2021). Evolution of immune responses to SARS-CoV-2 in mild-moderate COVID-19. *Nature communications*, 12(1), 1-11. Aktualisierte Stellungnahme der Gesellschaft für Virologie zur Immunität von Genesenen, abrufbar unter: <https://g-f-v.org/2021/09/30/4411/> (letzter Zugriff: 9.11.2021).

<sup>4</sup> Jalkanen, P., Kolehmainen, P., Häkkinen, H. K., Huttunen, M., Tähtinen, P. A., Lundberg, R., ... & Julkunen, I. (2021). COVID-19 mRNA vaccine induced antibody responses against three SARS-CoV-2 variants. *Nature communications*, 12(1), 1-11. Liu, C., Ginn, H. M., Dejnirattisai, W., Supasa, P., Wang, B., Tuekprakhon, A., ... & Sreaton, G. R. (2021). Reduced neutralization of SARS-CoV-2 B. 1.617 by vaccine and convalescent serum. *Cell*, 184(16), 4220-4236. Planas, D., Veyer, D., Baidaliuk, A., Staropoli, I., Guivel-Benhassine, F., Rajah, M. M., ... & Schwartz, O. (2021). Reduced sensitivity of SARS-CoV-2 variant Delta to antibody neutralization. *Nature* 596, 276-280. Aktualisierte Stellungnahme der Gesellschaft für Virologie zur Immunität von Genesenen, abrufbar unter: <https://g-f-v.org/2021/09/30/4411/> (letzter Zugriff: 9.11.2021).

<sup>5</sup> Dagan, N., Barda, N., Kepten, E., Miron, O., Perchik, S., Katz, M. A., ... & Balicer, R. D. (2021). BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine in a nationwide mass vaccination setting. *New England Journal of Medicine*, 384(15), 1412-1423. Haas, E. J., Angulo, F. J., McLaughlin, J. M., Anis, E., Singer, S. R., Khan, F., ... & Alroy-Preis, S. (2021). Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *The Lancet*, 397(10287), 1819-1829. Amit, S., Regev-Yochay, G., Afek, A., Kreiss, Y., & Leshem, E. (2021). Early rate reductions of SARS-CoV-2 infection and COVID-19 in BNT162b2 vaccine recipients. *The Lancet*, 397(10277), 875-877. Lopez Bernal, J., Andrews, N., Gower, C., Gallagher, E., Simmons, R., Thelwall, S., ... & Ramsay, M. (2021). Effectiveness of Covid-19 vaccines against the B.1.617.2 (delta) variant. *New England Journal of Medicine*.

<sup>6</sup> Levin, E. G., Lustig, Y., Cohen, C., Fluss, R., Indenbaum, V., Amit, S., ... & Regev-Yochay, G. (2021). Waning immune humoral response to BNT162b2 covid-19 vaccine over 6 months. *New England Journal of Medicine*. Chemaitelly, H., Tang, P., Hasan, M. R., AlMukdad, S., Yassine, H. M., Benslimane, F. M., ... & Abu-Raddad, L. J. (2021). Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection in Qatar. *New England Journal of Medicine*.

Geimpften auf und es wurden bei diesen Personen teilweise Viruslasten festgestellt, die in den ersten Tagen der Infektion denen bei infizierten Ungeimpften entsprechen.<sup>7</sup> Als Reaktion auf diese Entwicklungen hat beispielsweise Israel vor einiger Zeit begonnen, zweifach Geimpfte ein drittes Mal zu impfen; aktuelle Studien unterstreichen die Wirksamkeit dieser Maßnahme zur Verhinderung schwerer Krankheitsverläufe.<sup>8</sup> Auch in Deutschland werden Auffrischimpfungen, momentan vorrangig bei vollimmunisierten Personen mit Risikofaktoren sowie medizinischem Personal mit Patientenkontakten, durchgeführt.<sup>9</sup>

**Tabelle 1.** Eigenschaften besorgniserregender Varianten von SARS-CoV-2<sup>10</sup>

WHO-Bezeichnung	Bezeichnung nach Abstammung (Pango-Linie)	Früheste dokumentierte Probe	Veränderte Eigenschaften
Alpha	B.1.1.7 Alle Q-Linien	Großbritannien, September 2020	Erhöhte Übertragbarkeit
Beta	B.1.351 B.1.351.2 B.1.351.3	Südafrika, Mai 2020	Reduziertes Ansprechen auf erworbene Immunantwort
Gamma	P.1 P.1.1 P.1.2	Brasilien, November 2020	Leicht erhöhte Übertragbarkeit, reduziertes Ansprechen auf erworbene Immunantwort
Delta	B.1.617.2 Alle AY-Linien	Indien, Oktober 2020	Erhöhte Übertragbarkeit und Virulenz, reduziertes Ansprechen auf erworbene Immunantwort; wahrscheinlich erhöhte Hospitalisierungsrate <sup>11</sup>

Wie ausgeführt, schützen Impfungen überwiegend vor schweren Krankheitsverläufen, aber nur bedingt vor Infektion und Infektiosität. Weiterhin besteht eine potentielle Bedrohung durch die Entstehung neuer Virusvarianten, auch solcher, gegen die die verfügbaren Impfstoffe keinen ausreichenden Schutz bieten. Daher und aufgrund des mit der Zeit nachlassenden Impfschutzes ist die Entwicklung von antiviralen Medikamenten als Ergänzung der Impfungen von hoher Dringlichkeit. Dies gilt auch zum Schutz von Menschen mit geschwächtem Immunsystem und Personen, die derzeit (noch) nicht oder nicht vollständig geimpft sind. Diese antiviralen Substanzen müssen früh im

<sup>7</sup> Brown, C. M. (2021). Outbreak of SARS-CoV-2 Infections, Including COVID-19 Vaccine Breakthrough Infections, Associated with Large Public Gatherings—Barnstable County, Massachusetts, July 2021. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 70. Twohig, K. A., Nyberg, T., Zaidi, A., Thelwall, S., Sinnathamby, M. A., Aliabadi, S., ... & Bashton, M. (2021). Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B. 1.617. 2) compared with alpha (B. 1.1. 7) variants of concern: a cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00475-8.

<sup>8</sup> Barda, N., Dagan, N., Cohen, C., Hernán, M. A., Lipsitch, M., Kohane, I. S., ... & Balicer, R. D. (2021). Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *The Lancet*. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)02249-2. Kamar, N., Abravanel, F., Marion, O., Couat, C., Izopet, J., & Del Bello, A. (2021). Three doses of an mRNA COVID-19 vaccine in solid-organ transplant recipients. *New England Journal of Medicine*. Benotmane, I., Gautier, G., Perrin, P., Olagne, J., Cognard, N., Fafi-Kremer, S., & Caillard, S. (2021). Antibody Response After a Third Dose of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Kidney Transplant Recipients With Minimal Serologic Response to 2 Doses. *JAMA*, 326(11), 1063-1065.

<sup>9</sup> Zu den Empfehlungen für Auffrischimpfungen in Deutschland siehe etwa [www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/43\\_21.pdf?blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/43_21.pdf?blob=publicationFile) und [www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ\\_Genesene\\_Impfdosis.html](http://www.rki.de/SharedDocs/FAQ/COVID-Impfen/FAQ_Genesene_Impfdosis.html) (jeweils letzter Zugriff: 9.11.2021).

<sup>10</sup> Stand 14.10.2021, zur aktuellen Übersicht siehe [www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants](http://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants) (letzter Zugriff: 9.11.2021).

<sup>11</sup> Twohig, K. A., Nyberg, T., Zaidi, A., Thelwall, S., Sinnathamby, M. A., Aliabadi, S., ... & Bashton, M. (2021). Hospital admission and emergency care attendance risk for SARS-CoV-2 delta (B. 1.617. 2) compared with alpha (B. 1.1. 7) variants of concern: a cohort study. *The Lancet Infectious Diseases*, DOI: 10.1016/S1473-3099(21)00475-8.

Infektionsverlauf einsetzbar sein und sollten die Ausbreitung des Virus im Körper – und damit schwere Krankheitsverläufe – verhindern, aber auch die Weitergabe des Virus reduzieren und damit die Ausbreitung in der Bevölkerung verlangsamen.

SARS-CoV-2 kann, wie auch viele weitere epidemische und pandemische Viren (z.B. andere Coronaviren, Influenza-Viren, Ebola-Viren und Zika-Viren), schwere Krankheiten auf zwei Wegen auslösen.<sup>12</sup> Zum einen sind diese Viren zytotoxisch und führen zu einem raschen Absterben infizierter Zellen. Dieser Prozess findet vorrangig in der frühen Phase der Infektion statt und kann durch die antivirale Therapie, sofern sie frühzeitig gegeben wird, deutlich reduziert werden. Zum anderen können Infektionen mit diesen Viren eine übersteigerte und von Entzündungen dominierte Immunantwort auslösen. Diese Reaktion ist gekennzeichnet durch hohe Konzentrationen entzündlicher Zellbotenstoffe (Zytokine), eine unkontrollierte Aktivierung von Immunzellen, wie den T-Zellen, sowie eine unzureichende Antikörperantwort, die die Virusinfektion nicht effizient kontrolliert. Diese Prozesse spielen insbesondere in der späteren Phase der Infektion eine Rolle und sind teilweise entkoppelt von der Virusvermehrung, die diese Reaktionen zwar anstößt, die aber in ihrem weiteren Verlauf weitgehend unabhängig vom Virus erfolgen. Deshalb ist im Frühstadium eine Behandlung mit antiviralen Medikamenten, im Spätstadium dagegen eine symptomatische, die Krankheitssymptome abmildernde Therapie erforderlich (siehe Box 1).

#### **Box 1. Ansätze zur symptomatischen Behandlung von COVID-19 bei schweren Krankheitsverläufen**

**Symptome:** hohes Fieber, Lungenentzündung mit Atemnot, ggf. Lungenversagen und / oder Multiorganversagen (weitere Symptome siehe Kapitel 2.2)

##### **Maßnahmen und Ziele:**

- engmaschige Kontrolle der Vitalparameter
- Sauerstoffgabe bei Bedarf inklusive maschineller Beatmung und Lungenersatzverfahren
- Kontrolle der Entzündungswerte sowie der Leber- und Nierenfunktion und Gerinnung
- Behandlung / Optimierung der Therapie von Komorbiditäten
- Bildgebung je nach klinischem Verlauf
- Lagerungstherapie<sup>13</sup>
- Verhinderung des Lungenschadens und Förderung der Lungenregeneration<sup>14</sup>
- vorbeugende und therapeutische Behandlung von Blutgerinnungsstörungen<sup>15</sup>
- Behandlung der überschießenden Immunantwort (Hyperinflammation), z.B. durch Steroide<sup>16</sup>

<sup>12</sup> Nelemans, T., & Kikkert, M. (2019). Viral innate immune evasion and the pathogenesis of emerging RNA virus infections. *Viruses*, 11(10), 961. Krammer, F., Smith, G. J. D., Fouchier, R. A. M., Peiris, M., Kedzierska, K., Doherty, P. C., & Palese, P. 546 Shaw ML, Treanor J, Webster RG, García-Sastre A. 2018. Influenza. *Nat Rev Dis Primers*, 547(4), 3.

<sup>13</sup> Camporota, L., Sanderson, B., Chiumello, D., Terzi, N., Argaud, L., Rimmelé, T., ... & Guérin, C. (2021). Prone Position in Coronavirus Disease 2019 and Noncoronavirus Disease 2019 Acute Respiratory Distress Syndrome: An International Multicenter Observational Comparative Study. *Critical care medicine*. Advance online publication. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005354> (letzter Zugriff: 9.11.2021).

<sup>14</sup> In klinischen Phase II/III Studien, z.B. durch Verabreichung des Lungengewebe-protectiven Vasoaktiven Intestinalen Peptids (VIP) oder des Wachstumsfaktors Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) zur Verbesserung der Wirtsabwehrfunktion und der Lungenreparatur.

<sup>15</sup> Siehe auch Therapieübersicht der Fachgruppe COVRIIN, abrufbar unter: [www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/COVRIIN\\_Dok/Therapieuebersicht.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](http://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Therapieuebersicht.pdf?__blob=publicationFile) und S3-Leitlinie zur stationären Therapie von COVID-19 abrufbar unter: [www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/113-001LGI\\_S3\\_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19\\_2021-10\\_1.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/113-001LGI_S3_Empfehlungen-zur-stationaeren-Therapie-von-Patienten-mit-COVID-19_2021-10_1.pdf) (jeweils letzter Zugriff: 9.11.2021).

<sup>16</sup> RECOVERY Collaborative Group. (2021). Dexamethasone in hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(8), 693-704. Angus, D. C., Derde, L., Al-Beidh, F., Annane, D., Arabi, Y., Beane, A., ... & Writing Committee for the REMAP-CAP Investigators. (2020). Effect of hydrocortisone on mortality and organ support in patients with severe

## 2.2 Eigenschaften und Vermehrungszyklus des Virus sowie Angriffspunkte für antivirale Medikamente

SARS-CoV-2 gehört zur Familie der *Coronaviridae* und ist genetisch eng verwandt mit dem SARS-Erreger (SARS-CoV, *Severe acute respiratory syndrome coronavirus*), der 2002/2003 vor allem in China auftrat und zur gleichen Virusart innerhalb der Betacoronaviren gehört.<sup>17</sup> Andere mit SARS-CoV-2 und SARS-CoV nahverwandte Viren hat man im Laufe der letzten beiden Jahrzehnte in verschiedenen Fledermausarten gefunden, und es gilt daher als sehr wahrscheinlich, dass SARS-CoV-2 aus einem in Fledermäusen natürlich vorkommenden Betacoronavirus hervorgegangen ist und sich durch spontan aufgetretene Mutationen in seinem Genom (Erbgut) auf den Menschen als neuen Wirt anpassen konnte.<sup>18</sup> Ähnlich wie bereits zuvor für den SARS-Erreger gezeigt, könnten bei diesem Übergang eines SARS-CoV-2-Vorläufervirus von Fledermäusen auf den Menschen bestimmte Tiere als Zwischenstationen gedient haben, die die Übertragung und Anpassung an den Menschen begünstigten. Für diese Hypothese oder auch für andere mögliche Faktoren, die den Übergang eines SARS-CoV-2-ähnlichen Fledermaus-Coronavirus über einen Zwischenwirt auf den Menschen ermöglicht haben könnten, gibt es allerdings bisher keine abschließenden Belege.

Coronaviren sind umhüllt und besitzen ein einzelsträngiges RNA-Genom, das eine Länge von ca. 30.000 Nukleotiden hat. Die Virushülle enthält zahlreiche Spike-Protein-Moleküle, die für die Bindung an den zellulären Rezeptor des Wirtes verantwortlich sind (siehe Abbildung 1). Der zelluläre Hauptrezeptor ist das ACE2-Protein, daneben kann das Virus in Zellkultursystemen aber auch andere Rezeptoren auf der Zelloberfläche nutzen; allerdings ist die biologische Relevanz dieser Rezeptoren bisher nicht geklärt.<sup>19</sup> Zielzellen von SARS-CoV-2 sind v.a. Epithelzellen des Atemtraktes, aber auch andere Zellen, die insbesondere ACE2 besitzen,<sup>20</sup> etwa Herzmuskelzellen, Zellen, die die Blutgefäßwände auskleiden, sowie indirekt auch Zellen des zentralen Nervensystems, was für die große Heterogenität klinischer Symptome vermutlich eine wichtige Rolle spielt.

---

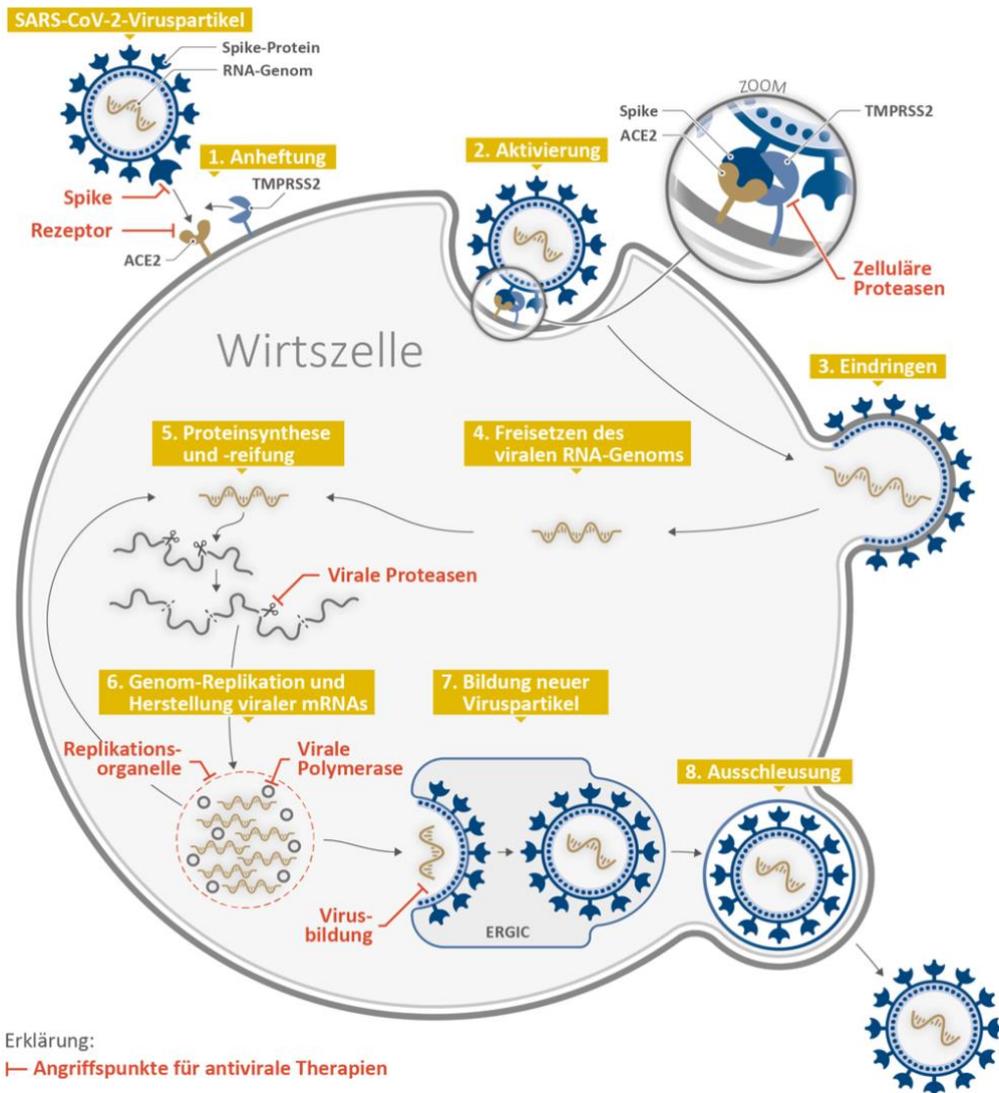
COVID-19: the REMAP-CAP COVID-19 corticosteroid domain randomized clinical trial. *Jama*, 324(13), 1317-1329. Abani, O., Abbas, A., Abbas, F., Abbas, M., Abbasi, S., Abbass, H., ... & Ali, M. (2021). Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *The Lancet*, 397(10285), 1637-1645. REMAP-CAP Investigators. (2021). Interleukin-6 receptor antagonists in critically ill patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(16), 1491-1502.

<sup>17</sup> Gorbalenya, A.E., Baker, S.C., Baric, R.S., de Groot, R.J., Drosten, C., Gulyaeva, A.A., ... & Ziebuhr, J. (2020). The species *Severe acute respiratory syndrome-related coronavirus*: classifying 2019-nCoV and naming it SARS-CoV-2. *Nat Microbiol* 5, 536-544.

<sup>18</sup> Holmes, E. C., Goldstein, S. A., Rasmussen, A. L., Robertson, D. L., Crits-Christoph, A., Wertheim, J. O., ... & Rambaut, A. (2021). The origins of SARS-CoV-2: a critical review. *Cell*. Zhou, H., Ji, J., Chen, X., Bi, Y., Li, J., Wang, Q., ... & Shi, W. (2021). Identification of novel bat coronaviruses sheds light on the evolutionary origins of SARS-CoV-2 and related viruses. *Cell* 184, 4380-4391.

<sup>19</sup> Baggen, J., Vanstreels, E., Jansen, S. et al. (2021). Cellular host factors for SARS-CoV-2 infection. *Nat Microbiol* 6, 1219–1232.

<sup>20</sup> Iwasaki, M., Saito, J., Zhao, H., Sakamoto, A., Hirota, K., & Ma, D. (2021). Inflammation triggered by SARS-CoV-2 and ACE2 augments multiple organ failure of severe COVID-19: molecular mechanisms and implications. *Inflammation*, 44(1), 13-34.



**Abb. 1: Vereinfachte Darstellung des Vermehrungszyklus von SARS-CoV-2 und mögliche Angriffsstellen für die antivirale Therapie.** Das Virus besitzt zahlreiche Kopien des Spike-Proteins an seiner Oberfläche, mit denen es an den Hauptrezeptor ACE2 der Zelle anheftet (1). Während des Viruseintritts wird das Spike-Protein durch zelluläre Enzyme, insbesondere die Protease TMPRSS2, gespalten. Diese Aktivierung (2) ist eine der Voraussetzungen für die Fusion der Virushülle mit der zellulären Membran (3). Alternativ kann das Virus aber auch durch Endozytose (nach Rezeptorbindung und unter Umgehung von TMPRSS2) in die Zelle aufgenommen werden (nicht dargestellt). In beiden Fällen wird das virale RNA-Genom in das Zytoplasma der Zelle eingeschleust (4) und dient anschließend als Vorlage für die Synthese der viralen Proteine (5). Dabei entstehen zunächst Proteinvorläufer, die durch zwei virale Proteasen in die aktiven Komponenten gespalten werden müssen. Diese induzieren im Zytoplasma spezielle membranumhüllte Strukturen, sogenannte Replikationsorganellen, in denen die Vermehrung des viralen Genoms, aber auch die Synthese weiterer viraler mRNAs mit Hilfe der viralen Polymerase stattfindet (6). Diese mRNAs werden u.a. zur Herstellung der Strukturproteine des Virus, wie etwa des Spike-Proteins benötigt, das sich an speziellen zellulären Membranen (ERGIC = ER-Golgi intermediäres Kompartiment) anreichert und dort die Bildung neuer Viruspartikel ermöglicht (7). Dabei stülpt sich die Membran nach innen, wodurch die Virushülle entsteht und gleichzeitig ein Komplex aus Nukleokapsidproteinen und dem viralen RNA-Genom aufgenommen wird. Die so entstandenen zahlreichen Viruspartikel (nur eins dargestellt) werden anschließend aus der Zelle ausgeschleust (8) und können dann weitere Zellen infizieren. Ausgewählte Angriffsziele für die antivirale Therapie sind rot dargestellt. Diese können virale Faktoren sein, wie etwa die viralen Proteasen oder die Polymerase, aber auch zelluläre Faktoren, die beispielsweise für den Viruseintritt notwendig sind.

SARS-CoV-2 ist ein primär durch die Atemluft übertragener Erreger, der ein vergleichsweise breites Spektrum an Symptomen und klinischen Verlaufsformen verursachen kann. Diese als COVID-19 bezeichnete Erkrankung kann symptomlos bis symptomarm verlaufen, aber auch zu einer schweren Lungenentzündung mit dem beatmungspflichtigem *Acute Respiratory Distress Syndrome* (ARDS) und zu Multiorganversagen mit tödlichem Ausgang führen. Da der zelluläre Hauptrezeptor ACE2 für SARS-CoV-2 nicht nur in den Atemwegen, sondern auch in anderen Organen vorkommt, kann sich die Krankheit COVID-19 in vielfältiger Weise auch dort, beispielsweise dem Gastrointestinaltrakt, manifestieren. Möglicherweise kann dies direkt oder indirekt zu weiteren Symptomen führen, z.B. zu Übelkeit und Durchfällen. Weitere Symptome können sein: Konzentrationsstörungen, psychische Probleme, Verlust von Geruchs- und Geschmackssinn, Abgeschlagenheit, Herz-Kreislauf-Symptome bis hin zum Herzversagen sowie Störungen der Nierenfunktion, wie dies auch für andere schwere Erkrankungen typisch ist, beispielweise nach intensivmedizinischer Behandlung. Ein Teil dieser schweren Folgeerscheinungen scheint durch eine Schädigung der Innenwand der Blutgefäße mit Störungen des Gerinnungssystems und daraus resultierenden Thrombosen bedingt zu sein (sogenannte Mikrozirkulationsstörungen).<sup>21</sup>

Die molekularen und immunologischen Grundlagen der Krankheitsentwicklung sind bisher nicht ausreichend gut verstanden. SARS-CoV-2 kann sich sehr effektiv der frühen Erkennung durch das angeborene Immunsystem entziehen, da es mehrere virale Proteine produziert, die einzelne Komponenten der immunologischen Abwehr blockieren oder zerstören.<sup>22</sup> Darüber hinaus induziert das Virus auch Signalwege, die zu einer fehlgeleiteten Immunantwort führen.<sup>23</sup>

Verschiedene Faktoren können das Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf erhöhen. Dazu zählen primär ein höheres Lebensalter, das männliche Geschlecht und bestimmte Vorerkrankungen, wie etwa ein geschwächtes Immunsystem, Übergewicht, Diabetes, Vorerkrankungen der Lunge und Atemwege sowie des Herz-Kreislauf-Systems. Erste Studien weisen darauf hin, dass Defekte der angeborenen Immunantwort, insbesondere des Interferonsystems, bei einem Teil der Patientinnen und Patienten das Risiko für schwere Verlaufsformen deutlich erhöhen.<sup>24</sup> Für die Relevanz des Interferonsystems bei der frühen Kontrolle der Infektion – und damit der Verhinderung schwerer Symptome – spricht auch, dass Kinder sehr viel schneller mit einer Interferonantwort auf die Infektion reagieren als ältere Personen.<sup>25</sup>

Neben den akuten Symptomen der SARS-CoV-2-Infektion entwickelt ein Teil der Betroffenen ein sogenanntes Long-Covid-Syndrom. Dieses umfasst u.a. eine ausgeprägte Erschöpfung, Husten und

---

<sup>21</sup> Bonaventura, A., Vecchié, A., Dagna, L., Martinod, K., Dixon, D. L., Van Tassel, B. W., ... & Abbate, A. (2021). Endothelial dysfunction and immunothrombosis as key pathogenic mechanisms in COVID-19. *Nature Reviews Immunology*, 21(5), 319-329. Varga, Z., Flammer, A. J., Steiger, P., Haberecker, M., Andermatt, R., Zinkernagel, A. S., ... & Moch, H. (2020). Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*, 395(10234), 1417-1418. Levi, M., & Coppens, M. (2021). Vascular mechanisms and manifestations of COVID-19. *The Lancet Respiratory Medicine*, 9(6), 551-553.

<sup>22</sup> Zheng, Y., Zhuang, M. W., Han, L., Zhang, J., Nan, M. L., Zhan, P., ... & Wang, P. H. (2020). Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) membrane (M) protein inhibits type I and III interferon production by targeting RIG-I/MDA-5 signaling. *Signal transduction and targeted therapy*, 5(1), 1-13.

<sup>23</sup> Ferreira-Gomes, M., Kruglov, A., Durek, P., Heinrich, F., Tizian, C., Heinz, G. A., ... & Mashreghi, M. F. (2021). SARS-CoV-2 in severe COVID-19 induces a TGF- $\beta$ -dominated chronic immune response that does not target itself. *Nature Communications*, 12(1), 1-14.

<sup>24</sup> Zhang, Q., Bastard, P., Liu, Z., Le Pen, J., Moncada-Velez, M., Chen, J., ... & Casanova, J. L. (2020). Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 370(6515). Bastard, P., Rosen, L. B., Zhang, Q., Michailidis, E., Hoffmann, H. H., Zhang, Y., ... & Casanova, J. L. (2020). Autoantibodies against type I IFNs in patients with life-threatening COVID-19. *Science*, 370(6515).

<sup>25</sup> Loske, J., Röhm, J., Lukassen, S., Stricker, S., Magalhães, V. G., Liebig, J., ... & Lehmann, I. (2021). Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nature Biotechnology*, 1-6.

Kopfschmerzen, langanhaltende Geruchs- und Geschmacksstörungen, Konzentrations- und Denkstörungen sowie bei hospitalisierten Patientinnen und Patienten mitunter schwerwiegende Lungenschäden und Veränderungen an verschiedenen Organen. Auf die Behandlung dieser Spätfolgen einer SARS-CoV-2-Infektion wird im Folgenden nicht näher eingegangen, da hier die spezifischen Ursachen kaum verstanden sind und bislang nicht eindeutig mit aktiver Virusvermehrung in Zusammenhang gebracht werden können.<sup>26</sup> Gleichwohl ist das Long-Covid-Syndrom eine ernst zu nehmende, mögliche Folge der Infektion.

### 3. Notwendigkeit von antiviralen Medikamenten zur Behandlung der SARS-CoV-2-Infektion

Trotz des Erfolges der Impfungen reichen Impfstoffe, eine umfassende Diagnostik zur Früherkennung infizierter Personen und die bisher verfügbaren symptomatischen Therapien nicht aus: Es gibt Personengruppen, die selbst nach Impfung keinen ausreichenden Immunschutz aufbauen, etwa Personen, die immunsupprimierende Medikamente bekommen. Hinzu kommen Personengruppen, deren Schutz vor Infektion und Krankheit nach gewisser Zeit nachlässt (s.o.)<sup>27</sup> oder die aus verschiedenen Gründen nicht geimpft werden.

Aber auch mit Blick auf mögliche neuartige Virusvarianten, die von den Impfstoffen unzureichend abgedeckt werden, sowie als Vorbereitung auf mögliche neue pandemische Viren ist die Entwicklung antiviraler Wirkstoffe dringend notwendig.

Es ist zudem absehbar, dass die weltweite Impfquote noch über eine lange Zeit unzureichend sein wird, um dauerhaft niedrige Ansteckungszahlen zu erreichen. Man geht deshalb davon aus, dass das Virus endemisch wird und dauerhaft in Teilen der Bevölkerung zirkulieren wird.<sup>28</sup> Auch nach dem Abklingen der Pandemie werden daher SARS-CoV-2-Infektionen auftreten, auch solche, die zu schweren Krankheitsverläufen führen und tödlich enden.

Vor diesem Hintergrund sind die Entwicklung und der Einsatz von SARS-CoV-2-spezifischen Medikamenten dringend erforderlich. Denkbar sind auch Wirkstoffe, die das angeborene Immunsystem in einen Alarmzustand versetzen,<sup>29</sup> so dass Viren wesentlich besser erkannt und abgewehrt werden, wie es offenbar bei mit SARS-CoV-2 infizierten Kindern der Fall ist.<sup>30</sup> Ein weiterer Ansatz liegt in der Entwicklung breit wirksamer antiviraler Medikamente, die beispielsweise gegen verschiedene Virusarten einer Virusfamilie wirken. Dies wäre auch mit Blick auf künftige Viruspanidemien von großer Bedeutung, für die noch keine wirksamen Impfstoffe zur Verfügung stehen.

---

<sup>26</sup> Lopez-Leon, S., Wegman-Ostrosky, T., Perelman, C. et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep* 11, 16144 (2021).

<sup>27</sup> Levin, E. G., Lustig, Y., Cohen, C., Fluss, R., Indenbaum, V., Amit, S., ... & Regev-Yochay, G. (2021). Waning immune humoral response to BNT162b2 covid-19 vaccine over 6 months. *New England Journal of Medicine*.  
Chemaitelly, H., Tang, P., Hasan, M. R., AlMukdad, S., Yassine, H. M., Benslimane, F. M., ... & Abu-Raddad, L. J. (2021). Waning of BNT162b2 vaccine protection against SARS-CoV-2 infection in Qatar. *New England Journal of Medicine*.

<sup>28</sup> Riley, Ainslie, Eales et al. (2021). Resurgence of SARS-CoV-2: Detection by community viral surveillance. *Science*, 372(6545), 990–995.

<sup>29</sup> Coch, C., Stümpel, J. P., Lilien-Waldau, V., Wohlleber, D., Kümmerer, B. M., Bekeredjian-Ding, I., ... & Hartmann, E. (2017). RIG-I activation protects and rescues from lethal influenza virus infection and bacterial superinfection. *Molecular Therapy*, 25(9), 2093-2103. Bartok, E., & Hartmann, G. (2020). Immune sensing mechanisms that discriminate self from altered self and foreign nucleic acids. *Immunity*, 53(1), 54-77.

<sup>30</sup> Loske, J., Röhmel, J., Lukassen, S., Stricker, S., Magalhães, V. G., Liebig, J., ... & Lehmann, I. (2021). Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nature Biotechnology*, 1-6.

Der Fokus dieser Stellungnahme liegt vorrangig auf der direkten antiviralen Therapie, die in die Mechanismen der Virusvermehrung eingreift und diese hemmt. Diese muss in der Frühphase der Infektion, der sogenannten replikativen Phase, eingesetzt werden, also möglichst vor dem Zeitpunkt der maximalen Virusvermehrung. Da in der Spätphase der Infektion in der Regel keine größere Viruslast mehr bei den Patientinnen und Patienten vorliegt, kann die direkte antivirale Therapie zu diesem Zeitpunkt nicht mehr greifen.

### 3.1 Beispiele für etablierte antivirale Therapien

In den letzten Jahren konnten große Fortschritte in der Therapie von v.a. chronischen Viruserkrankungen erzielt werden, d.h. Infektionen, bei denen das Virus nach der Infektion dauerhaft im Körper verbleibt. Am bekanntesten ist die Infektion mit dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV), einem Retrovirus, das die Erkrankung AIDS (erworbene Immundefizienz) auslöst. Dieses Virus wurde 1983 entdeckt und hat ebenfalls eine weltweite Pandemie ausgelöst. Dank intensiver Forschungs- und Entwicklungsarbeiten verfügt man inzwischen über ein Arsenal von verschiedenen Wirkstoffen, die an unterschiedlichen Stellen der HIV-Vermehrung angreifen, diese zum Erliegen bringen und der Bildung von resistenten HI-Viren entgegenwirken. Die aktuelle Therapie besteht aus einer zielgerichteten Kombination von verschiedenen antiviralen Medikamenten.<sup>31</sup> Damit lässt sich die HIV-Vermehrung so gut unterdrücken, dass eine schwere Immunschwäche verhindert wird und Patientinnen und Patienten ein nahezu normales Leben führen können. Diese Therapie wird heute für jeden Infizierten empfohlen, unabhängig davon, ob sich eine Immunschwäche bereits gebildet hat.<sup>32</sup> Die Vereinten Nationen haben das Ziel formuliert, die Zugänglichkeit zu diesen Medikamenten weltweit so zu ermöglichen, dass die Krankheit AIDS bei Infizierten nicht mehr auftritt.<sup>33</sup> Ein weiteres Ziel der Behandlung ist die Reduktion der HIV-Übertragung.<sup>34</sup> Da trotz enormer Anstrengungen weltweit bis heute kein wirksamer HIV-spezifischer Impfstoff existiert, ist die Behandlung gegen das Virus gleichzeitig die effektivste Prävention gegen die Übertragung.<sup>35</sup>

Ähnlich ist die Situation bei der Behandlung einer Infektion mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), das vergleichbar dem Hepatitis-C-Virus (HCV) eine chronische Infektion der Leber verursacht, die oft zu Leberzirrhose und Leberkrebs führt. Analog zur Situation mit HIV kann man bei der HBV-Infektion durch die antivirale Therapie die Virusvermehrung so weit reduzieren, dass sich die Leberentzündung zurückbildet und schwere Leberschäden vermieden werden. Allerdings bleibt das Virus lebenslang im Körper erhalten, weshalb die Therapie auch lebenslang gegeben werden muss. Dadurch reduziert sich das Leberkrebsrisiko. Beim HCV hingegen kann inzwischen durch die Gabe einer Kombination aus zwei bis drei antiviralen Wirkstoffen das Virus vollständig aus dem Körper eliminiert und somit sogar eine Heilung der chronischen Infektion erreicht werden.

Ein Beispiel für die Therapie einer akuten Virusinfektion ist die Influenza. Sowohl SARS-CoV-2 als auch Influenza-A-Viren infizieren primär den Atmungstrakt und können eine Lungenentzündung

---

<sup>31</sup> Lengauer, T., Sander, O., Sierra, S., Thielen, A., & Kaiser, R. (2007). Bioinformatics prediction of HIV coreceptor usage. *Nature biotechnology*, 25(12), 1407-1410.

<sup>32</sup> Insight Start Study Group. (2015). Initiation of antiretroviral therapy in early asymptomatic HIV infection. *New England Journal of Medicine*, 373(9), 795-807.

<sup>33</sup> Nosyk, B., Min, J. E., Lima, V. D., Yip, B., Hogg, R. S., & Montaner, J. S. (2013). HIV-1 disease progression during highly active antiretroviral therapy: an application using population-level data in British Columbia: 1996–2011. *Journal of acquired immune deficiency syndromes (1999)*, 63(5), 653. Joint United Nations Programme on HIV/AIDS (UNAIDS). (2017). Ending AIDS: Progress towards the 90-90-90 targets. *Global AIDS update*.

<sup>34</sup> Vernazza P., Hirschel B., Bernasconi E., Flepp M. HIV-infizierte Menschen ohne andere STD sind unter wirksamer antiretroviraler Therapie sexuell nicht infektiös. *Bull Med Suisses* 2008; 89:165-69.

<sup>35</sup> Cohen, M. S., Chen, Y. Q., McCauley, M., Gamble, T., Hosseinipour, M. C., Kumarasamy, N., ... & Fleming, T. R. (2011). Prevention of HIV-1 infection with early antiretroviral therapy. *New England journal of medicine*, 365(6), 493-505.

unterschiedlichen Schweregrades verursachen. Gegen Influenza sind zurzeit 4 antivirale Medikamente zugelassen.<sup>36</sup> Eine Herausforderung ist dabei die enorme Wandelbarkeit des Virus durch den Erwerb von Mutationen, die dem Virus eine Resistenz gegen diese antiviralen Wirkstoffe verleihen können. So wird die Gabe der ersten für Influenza entwickelten antiviralen Medikamente vor allem aufgrund der schnellen Resistenzentwicklung inzwischen nicht mehr empfohlen.<sup>37</sup> Eine andere Herausforderung ist die frühzeitige Gabe der Therapie (und der dafür erforderliche frühzeitige Erregernachweis), da das Influenzavirus, im Gegensatz zu den genannten chronischen Infektionen, nur relativ kurz im Körper verbleibt.

### **3.2 Anforderungen an antivirale Wirkstoffe gegen SARS-CoV-2**

Ein zentraler Aspekt der antiviralen Therapie gegen SARS-CoV-2 ist der **Zeitpunkt ihres Einsatzes**, der entscheidend von der Dynamik der Virusvermehrung abhängt (siehe Abbildung 2). Es ist bekannt, dass in der Regel schon vor dem Auftreten erster Symptome eine starke Vermehrung von SARS-CoV-2 stattfindet,<sup>38</sup> während bei Personen mit fortgeschrittener Erkrankung häufig kaum noch Virusvermehrung nachgewiesen werden kann,<sup>39</sup> ähnlich zur Situation bei einer Infektion mit dem Influenzavirus.<sup>40</sup> Deshalb muss die antivirale Therapie, also die Behandlung mit Wirkstoffen, die die Virusvermehrung hemmen, so früh wie möglich nach einer Infektion oder auch prophylaktisch bereits vor einer möglichen Infektion erfolgen. Letzteres gilt insbesondere bei nicht-immunen Personen mit Risikofaktoren für einen schweren Infektionsverlauf, die mit dem Virus in Kontakt gekommen sind.

Wirkstoffe können vergleichsweise kleine chemische Moleküle sein, die bestimmte Funktionen bei der Virusvermehrung hemmen (z.B. virale Enzyme wie Proteasen oder die RNA-Polymerase; siehe Abbildung 1). Ebenso können in diesem Stadium kleine Proteinbruchstücke (Peptide), die beispielsweise Rezeptorbinderegionen entsprechen, oder Antikörper gegen das Spike-Protein des Virus, die das Andocken an die Zellen und damit die weitere Ausbreitung im Organismus verhindern, wirksam sein. Auch Therapeutika, die die Immunantwort aktivieren, sind in diesem Stadium hilfreich. Während bei zielgerichteten kleinen chemischen Molekülen und bei virusantigenspezifischen monoklonalen Antikörpern immer die Gefahr der Entwicklung resistenter Virusvarianten besteht – es sei denn, man kombiniert mehrere Wirkstoffe –, ist dies bei der Aktivierung des Immunsystems nicht der Fall.

---

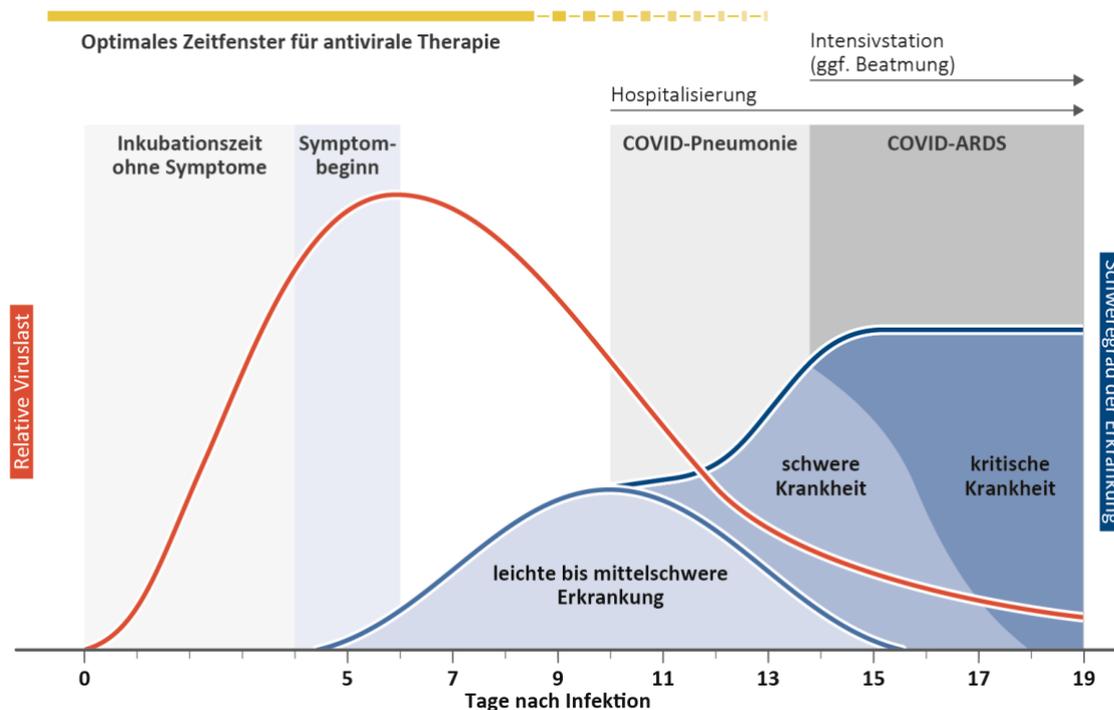
<sup>36</sup> Drei dieser 4 Medikamente (Oseltamivir, Zanamivir und Peramivir) richten sich gegen das virale Oberflächenprotein Neuraminidase (NA) und blockieren dieses. Da das NA-Protein für die Virusfreisetzung verantwortlich ist, wird durch NA-Hemmer nicht die Virusproduktion verhindert, aber die weitere Ausbreitung der Viren. Das vierte Medikament (Baloxavir) blockiert eine Untereinheit der viralen Polymerase (die Cap-abhängige Endonuklease), die für die Herstellung viraler mRNA notwendig ist. Dadurch wird unmittelbar die Virusvermehrung in der infizierten Zelle verhindert.

<sup>37</sup> Lehnert, R., Pletz, M., Reuss, A., Schaberg, T. (2016) Antiviral medications in seasonal and pandemic influenza – a systematic review. *Deutsches Ärzteblatt International* 113: 799–807. DOI: 10.3238/arztebl.2016.0799

<sup>38</sup> Ganyani, T., Kremer, C., Chen, D., Torneri, A., Faes, C., Wallinga, J., & Hens, N. (2020). Estimating the generation interval for coronavirus disease (COVID-19) based on symptom onset data, March 2020. *Eurosurveillance*, 25(17), 2000257.

<sup>39</sup> He, X., Lau, E. H., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., ... & Leung, G. M. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature Medicine*, 26(5), 672-675.

<sup>40</sup> Ip, D. K., Lau, L. L., Leung, N. H., Fang, V. J., Chan, K. H., Chu, D. K., ... & Cowling, B. J. (2017). Viral shedding and transmission potential of asymptomatic and paucisymptomatic influenza virus infections in the community. *Clinical infectious diseases*, 64(6), 736-742.



**Abb. 2: Typischer Verlauf einer SARS-CoV-2-Infektion (vereinfachte Übersichtsdarstellung).**<sup>41</sup> Nach Infektion mit SARS-CoV-2 beginnen erste milde Symptome in der Regel erst nach etwa 4-5 Tagen (Inkubationszeit). Infizierte sind jedoch häufig schon 2 Tage vor den ersten Symptomen und bis zu 10-14 Tage nach der Infektion ansteckend. Die maximale Viruslast im Rachen findet sich meist zwischen dem 4. und 8. Tag nach der Infektion. Bis zu diesem Zeitpunkt sollte die antivirale Therapie begonnen haben. Bei Personen mit einem vergleichsweise erhöhten Risiko, sich anzustecken und zu erkranken, kann auch vor Infektion eine prophylaktische Gabe erwogen werden. Häufig zeigt sich die maximale Erkrankungsschwere bei Personen ohne eingeschränktem Immunsystem 9-11 Tage nach der Infektion. Zu diesem Zeitpunkt entscheidet sich meist, ob die Symptomatik rückläufig ist oder in einen schweren Verlauf mit COVID-Pneumonie übergeht. Der weitere Verlauf bzw. die Dynamik eines Fortschreitens der Erkrankung mit Übergang in ein ARDS (Acute Respiratory Distress Syndrome, Lungenversagen) mit der Notwendigkeit einer Beatmung und/oder der Anwendung von Lungenersatzverfahren ist oft abhängig vom individuellen Risikoprofil (Abbildung angepasst nach Cevik et al. 2020<sup>42</sup>).

Damit antivirale Therapien in einem sehr frühen Stadium eingeleitet werden können, müssen diese im ambulanten Bereich **leicht zugänglich und anwendbar** sein, idealerweise in oraler Form, also als Medikament zum Schlucken, oder zur Inhalation. Dies zeigen auch Erfahrungen mit der Anwendung monoklonaler therapeutischer Antikörper gegen das Spike-Protein von SARS-CoV-2. Hier fand die Behandlung aus logistischen Gründen weitgehend im stationären Bereich statt, weil Strukturen für die frühzeitige ambulante Gabe nicht bereitstanden. Aus diesem Grund konnte die Mehrzahl der Risikopatientinnen und -patienten mit einer Indikation für den frühen Einsatz dieser Wirkstoffe nicht rechtzeitig erreicht und bevorratete Antikörperdosen nicht verabreicht werden.<sup>43</sup>

Abhängig vom Sicherheitsprofil, der Effektivität und den Therapiekosten stellt sich bei antiviralen Therapien die Frage, ob jede Person mit nachgewiesener Infektion behandelt werden soll oder nur

<sup>41</sup> He, X., Lau, E. H., Wu, P., Deng, X., Wang, J., Hao, X., ... & Leung, G. M. (2020). Temporal dynamics in viral shedding and transmissibility of COVID-19. *Nature medicine*, 26(5), 672-675. Sun, K., Wang, W., Gao, L., Wang, Y., Luo, K., Ren, L., ... & Yu, H. (2021). Transmission heterogeneities, kinetics, and controllability of SARS-CoV-2. *Science*, 371(6526).

<sup>42</sup> Cevik, M., Kuppalli, K., Kindrachuk, J., & Peiris, M. (2020). Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *bmj*, 371.

<sup>43</sup> Derzeit wird die Verabreichung der Antikörper in den Kombinationen Bamlanivimab/Eteseviman und Casirivimab/Imdevimab vorwiegend für nicht-hospitalisierte Patienten in der frühen Phase der Infektion empfohlen (maximal drei Tage nach positivem PCR-Befund bzw. nicht länger als 7 Tage nach Symptombeginn). Eine prophylaktische (postexpositionelle) Applikation wird diskutiert.

Personen mit Risikofaktoren, wie etwa hohem Alter, Störungen des Herz-Kreislauf- bzw. Gerinnungssystems, Übergewicht oder Immunschwäche. Vor dem Hintergrund, dass gelegentlich auch Personen ohne erkennbare Risikofaktoren schwer an COVID-19 erkranken, ist es von hoher Relevanz, entsprechende Signaturen oder Verlaufsparemeter im Rahmen translationaler Forschungsprojekte zu identifizieren und zu definieren, um Therapieentscheidungen im frühen Verlauf präzise treffen zu können.

Mit Blick auf eine möglichst breite Anwendung sowie eventuell bereits auftretende Symptome müssen die antiviralen Medikamente zudem **möglichst nebenwirkungsarm** sein und weder die symptomatische Behandlung noch die natürliche Immunantwort negativ beeinflussen. Außerdem sollte die antivirale Therapie hinsichtlich Herstellung, Lagerung und Transport möglichst **breit verfügbar** sein, was insbesondere für Entwicklungsländer mit limitierten Ressourcen im Gesundheitssystem von großer Bedeutung ist.

Der **Ausbildung von Resistenzen** muss durch das Design und die Auswahl antiviraler Wirkstoffe möglichst entgegengewirkt werden. SARS-CoV-2 vermehrt sich innerhalb weniger Stunden nach der Infektion. Die Geschwindigkeit, mit der sich genetische Veränderungen (Mutationen) ereignen, ist bei Coronaviren jedoch deutlich geringer als bei anderen RNA-Viren, wie HIV oder HCV.<sup>44</sup> Dennoch entstehen aufgrund der enormen Vermehrung und kurzen Generationszeit, sowie durch den Austausch von Genomstücken zwischen verschiedenen Viren (Rekombination), rasch zahlreiche Varianten.<sup>45</sup> Einige Mutationen sind für das Virus von Vorteil, weil sie die Übertragbarkeit erhöhen und/oder die Sensitivität gegenüber Neutralisation durch Antikörper in Folge einer Impfung oder durchgemachten Infektion verringern. Derartige Virusvarianten, wie z.B. die Delta-Variante, verdrängen dann das ursprüngliche Virus und bestimmte Mutationen werden dominant.

Es gibt Virusproteine, die für die Virusvermehrung entscheidend sind und in denen mutationsbedingte Änderungen meist mit einem Fitnessnachteil für den Erreger einhergehen. D.h., es kommt in diesen hochkonservierten Strukturen seltener zu Veränderungen, weshalb sie sich besonders als Angriffsziel für die antivirale Therapie eignen. Ein solches stark konserviertes Element des SARS-CoV-2 ist die virale Hauptprotease, die für die Spaltung des viralen Proteinvorläufers verantwortlich ist (siehe Abbildung 1, Schritt 5). Diese ist etwa 10-mal weniger häufig mutiert als z.B. das Spike-Protein (gegen das sich Antikörper und Impfungen richten).<sup>46</sup> Außerdem haben Wirkstoffe gegen solch hoch-konservierte Angriffsziele das Potenzial, eine gewisse Breitbandwirkung zu zeigen, d.h. sie können auch Viren, die mit SARS-CoV-2 verwandt sind, hemmen. Eine weitere Strategie, Therapieresistenzen entgegenzuwirken, ist die Kombination von antiviralen Substanzen, so wie dies bereits bei dem noch variableren HIV bzw. HCV mit Erfolg praktiziert wird (siehe Kapitel 3.1).

### **3.3 Wirkmechanismen und Beispiele antiviraler Wirkstoffe gegen SARS-CoV-2**

Grundsätzlich können zwei Strategien für antivirale Wirkstoffe unterschieden werden: Die erste Strategie setzt am Virus selbst an und wirkt unmittelbar hemmend auf bestimmte Komponenten der Viren. Die zweite Strategie setzt am Wirtsorganismus an, wobei man zwei Ansätze unterscheidet: Zum einen macht man sich zunutze, dass Viren für ihre Vermehrung zahlreiche Faktoren benötigen, die sie in der infizierten Zelle vorfinden. Blockiert man (vorübergehend) diese für das Virus

---

<sup>44</sup> Rausch, J. W., Capoferri, A. A., Katusiime, M. G., Patro, S. C., & Kearney, M. F. (2020). Low genetic diversity may be an Achilles heel of SARS-CoV-2. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 117(40), 24614-24616.

<sup>45</sup> Siehe auch <https://www.who.int/en/activities/tracking-SARS-CoV-2-variants> (letzter Zugriff: 9.11.2021).

<sup>46</sup> Harvey, W. T., Carabelli, A. M., Jackson, B., Gupta, R. K., Thomson, E. C., Harrison, E. M., ... & Robertson, D. L. (2021). SARS-CoV-2 variants, spike mutations and immune escape. *Nature Reviews Microbiology*, 19(7), 409-424.

notwendigen zellulären Faktoren, kann sich das Virus nicht mehr vermehren. Zum anderen nutzt man das in allen Zellen vorhandene natürliche antivirale Abwehrsystem. Dieses wird von zahlreichen Viren wie SARS-CoV-2 geschickt ausgetrickst, so dass sie diesem Abwehrmechanismus entgehen. Entscheidend ist dabei der Wettlauf zwischen der Erkennung des Virus durch die Zelle, die die Abwehrmechanismen auslöst, und der Geschwindigkeit, mit der das Virus die jeweiligen Mechanismen blockiert. Ist die Abwehr schnell genug, wird die Infektion kontrolliert. Kommt die Abwehr zu spät, hat das Virus sein Blockadesystem in der Zelle aufgebaut und kann sich vermehren. Ist die Abwehr schon vor der Infektion aktiviert, ist die Zelle weitgehend resistent gegen das Virus. Das macht man sich zunutze, indem man diesen natürlichen antiviralen Abwehrmechanismus frühzeitig therapeutisch aktiviert. Nachfolgend sollen die beiden grundlegenden Therapiestrategien näher erläutert werden.

**Direkt auf das Virus wirkende Hemmstoffe** blockieren etwa:

- den Eintritt der Viren in die Zellen (z.B. mittels rekombinanter Antikörper oder ACE2-Fusionsproteinen, die das Spike-Protein binden; siehe Abbildung 1, Schritt 1)
- die Reifung der Virusproteine. Dies geschieht durch Protease-Inhibitoren, die die Aktivität von viralen Proteasen blockieren. Diese viralen Proteasen erzeugen die erforderlichen Teilkomponenten der viralen Vermehrungsmaschinerie, u.a. die Polymerase (siehe Abbildung 1, Schritt 5).<sup>47</sup>
- die virale Maschinerie zur Vermehrung des RNA-Genoms der Viren (Polymerase-Inhibitoren); diese hemmen entweder die RNA-Polymerase selbst, also das Schlüsselenzym der viralen RNA-Synthese, oder sie greifen an einem der zahlreichen Hilfsproteine (Kofaktoren) der viralen Polymerase an, die diese für bestimmte Funktionen benötigt (siehe Abbildung 1, Schritt 6)<sup>48</sup>.
- andere virale Angriffsziele (z.B. strukturell relevante Virusbestandteile)

Bei der Suche nach möglichen antiviralen Substanzen gegen SARS-CoV-2 wurden zunächst bereits existierende Medikamente getestet, die gegen hochkonservierte Enzyme anderer bekannter Viren wirksam sind (sog. *drug repurposing*). Hemmstoffe (Inhibitoren) dieser Enzyme lassen ein breites Wirkpotenzial vermuten, was sich inzwischen bei einer Reihe zugelassener oder in Zulassung befindlicher Polymerase-Inhibitoren bestätigt hat. Diese antiviralen Substanzen zeigen jedoch keine oder nur eine geringe Wirkung, wenn sie spät im Erkrankungsverlauf eingesetzt werden.

Monoklonale Antikörper, die gegen das SARS-CoV-2-Spike-Protein gerichtet sind, wurden schon früh in der Pandemie entwickelt und sind ein effektiver Ansatz, um COVID-19 bzw. einen schweren Verlauf von COVID-19 zu verhindern.<sup>49</sup> Um eine hohe Wirksamkeit zu erreichen, müssen die

---

<sup>47</sup> Báez-Santos, Y. M., St. John, E. S., & Mesecar, A. D. (2015). The SARS-coronavirus papain-like protease: structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antiviral Research*, 115, 21-38. Ullrich, S., & Nitsche, C. (2020). The SARS-CoV-2 main protease as drug target. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 127377. Citarella, A., Scala, A., Piperno, A., & Micale, N. (2021). SARS-CoV-2 Mpro: A Potential Target for Peptidomimetics and Small-Molecule Inhibitors. *Biomolecules*, 11(4), 607. Zhang, L., Lin, D., ... & Hilgenfeld, R. (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors. *Science*, 368, 409-412.

<sup>48</sup> Williamson, B. N., Feldmann, F., Schwarz, B., Meade-White, K., Porter, D. P., Schulz, J., ... & De Wit, E. (2020). Clinical benefit of remdesivir in rhesus macaques infected with SARS-CoV-2. *Nature*, 585(7824), 273-276.

<sup>49</sup> O'Brien, M. P., Neto, E. F., Musser, B. J., Isa, F., Chan, K. C., Sarkar, N., ... & Covid-19 Phase 3 Prevention Trial Team. (2021). Subcutaneous REGEN-COV Antibody Combination for Covid-19 Prevention. *medRxiv*. Dougan, M., Nirula, A., Azizad, M., Mocherla, B., Gottlieb, R. L., Chen, P., ... & Skovronsky, D. M. (2021). Bamlanivimab plus etesevimab in mild or moderate COVID-19. *New England Journal of Medicine*. Cohen, M. S., Nirula, A., Mulligan, M. J., Novak, R. M., Marovich, M., Yen, C., ... & BLAZE-2 Investigators. (2021). Effect of Bamlanivimab vs Placebo on Incidence of COVID-19 Among Residents and Staff of Skilled Nursing and Assisted Living Facilities: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 326(1):46-55.

Antikörper bereits früh nach der Infektion verabreicht werden. In der späten Phase der Erkrankung oder wenn Patientinnen und Patienten selbst schon Antikörper gegen SARS-CoV-2 gebildet haben, erwies sich die Gabe von Antikörpern als nicht mehr vorteilhaft.<sup>50</sup> Nachteilig ist, dass Antikörper in der Regel intravenös verabreicht werden müssen, ein Problem, das z.T. durch die Entwicklung von Formulierungen für die subkutane Injektion deutlich gemildert werden kann. Zudem ist die Herstellung von Antikörpern relativ zeit- und kostenaufwändig, weswegen sie für den breiten Einsatz nur bedingt geeignet sind. Ein Vorteil ist jedoch, dass man bestimmte Eigenschaften monoklonaler Antikörper wie etwa die Stabilität im Organismus sehr gut verändern kann. Eine hohe Stabilität erlaubt beispielsweise die prophylaktische Behandlung von Patienten mit einem geringen Immunansprechen durch eine einzige Injektion, die anschließend über mehrere Monate hinweg schützt.

Die bislang entwickelten Antikörper binden an das Spike-Protein, welches sich aufgrund des immunologischen Selektionsdrucks, der durch Impfungen und Infektionen verursacht wird, verändern kann (siehe Kapitel 3.2). Mögliche SARS-CoV-2-Fluchtmutationen können in der Folge auch zu einer verminderten oder fehlenden Wirksamkeit von Antikörpern führen.<sup>51</sup> Um gegen eine große Anzahl von SARS-CoV-2-Virusvarianten wirksam zu sein und Fluchtmutationen zu verhindern, werden monoklonale Antikörper daher oft miteinander kombiniert.

Zur Hemmung der Hauptprotease von SARS-CoV-2 ist bislang keine Wirksubstanz zugelassen, es sind aber Wirkstoffe in der klinischen Erprobung, die entweder intravenös verabreicht werden müssen, oder oral verfügbar sind. Diese Wirkstoffe befinden sich in der Erprobung bei nicht-hospitalisierten Patienten und sollen gegen alle bekannten Coronaviren des Menschen wirken (inklusive MERS-CoV und des ersten SARS-CoV).<sup>52</sup> Einer dieser Wirkstoffe hat gute Ergebnisse bei früher Verabreichung gezeigt und könnte bald eine Notfallzulassung erhalten. Drei Wirkstoffe gegen die Polymerase sind bereits in einigen Ländern zugelassen und mehrere sind in später klinischer Testung.<sup>53</sup> Diese Polymerasehemmer wurden ursprünglich gegen andere Viren entwickelt und es ist zu vermuten, dass sich ihre Wirksamkeit noch optimieren lässt. Ein solcher Wirkstoff hat kürzlich bei früher Gabe eine deutliche Senkung von Erkrankungs- und Todesrisiko gezeigt und es wird eine Notfall-Zulassung angestrebt.<sup>53</sup>

Bei der zweiten Strategie, also dem **antiviralen Ansatz am Wirtsorganismus**, sind zunächst zelluläre Moleküle zu nennen, die vom Virus für eine effiziente Vermehrung benötigt werden. Diese können sein:

- das ACE2-Protein auf den Zielzellen, ggf. auch alternative bzw. infektionssteigernde Rezeptoren wie etwa Lectine, womit die Einschleusung der Viren in die Zellen blockiert wird (z.B. durch ACE2-Antagonisten; siehe Abbildung 1, Schritt 1)
- zelluläre Enzyme, die für den Viruseintritt notwendig sind (z.B. Hemmstoffe der TMPRSS2 Protease; siehe Abbildung 1, Schritt 2)

---

<sup>50</sup> ACTIV-3/TICO LY-CoV555 Study Group. (2021). A neutralizing monoclonal antibody for hospitalized patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine*, 384(10), 905-914. Horby, P. W., Mafham, M., Peto, L., Campbell, M., Pessoa-Amorim, G., Spata, E., ... & Landray, M. J. (2021). Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. *medRxiv*.

<sup>51</sup> Corti, D., Purcell, L. A., Snell, G., & Veessler, D. (2021). Tackling COVID-19 with neutralizing monoclonal antibodies. *Cell*.

<sup>52</sup> Owen, D. R., Allerton, C. M., Anderson, A. S., Aschenbrenner, L., Avery, M., Berritt, S., ... & Zhu, Y. (2021). An Oral SARS-CoV-2 Mpro Inhibitor Clinical Candidate for the Treatment of COVID-19. *medRxiv*.

<sup>53</sup> Stand 9.11.2021. Tagesaktuelle Informationen auch zu weiteren Wirkstoffen unter [www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/therapeutische-medikamente-gegen-die-coronaviruserkrankung-covid-19](http://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/therapeutische-medikamente-gegen-die-coronaviruserkrankung-covid-19) und <https://clinicaltrials.gov/> (jeweils letzter Zugriff: 9.11.2021).

- Wirtsfaktoren, die für die Vermehrung des Virus in der Zelle essentiell sind. Dazu gehören beispielsweise zelluläre Proteine, die beteiligt sind an der Proteinsynthese (siehe Abbildung 1, Schritt 5), der Faltung von Proteinen, der Lipidsynthese und -modifikation, dem intrazellulären Transport zwischen verschiedenen subzellulären Organellen (siehe Abbildung 1, Schritt 6 und 7) oder der chemischen Modifikation von viralen Proteinen (Phosphorylierung, Glykosylierung, ADP-Ribosylierung u.a.)<sup>54</sup>

Weiterhin nutzt man bei der wirtsgerichteten Therapie die natürlicherweise vorhandenen antiviralen Abwehrmechanismen. Allerdings müssen dafür die viralen Abwehrfaktoren in der infizierten Zelle zuerst produziert werden, so dass die Aktivierung von Zellen noch vor der Virusvermehrung stattfindet. Diese Abwehrmechanismen können mit bestimmten Substanzen, in der Regel durch die Gabe von Interferon oder künstlichen kurzen Nukleinsäuren, gezielt stimuliert werden, und wirken so der Virusvermehrung und Ausbreitung im Organismus entgegen.

Die Abwehrmechanismen werden normalerweise über die Erkennung viraler Nukleinsäure durch spezialisierte Rezeptoren des angeborenen Immunsystems aktiviert und initiieren dann eine breite antivirale Immunabwehr. Beispiele dieser Rezeptoren und Abwehrmechanismen sind:

- RIG-I-like-Rezeptoren (RIG-I, MDA5), die in allen Körperzellen vorkommen und bestimmte Merkmale viraler Nukleinsäuren im Zytoplasma erkennen
- Toll-like-Rezeptoren (TLR7, TLR8 und TLR9), die vor allem auf oder in Immunzellen vorkommen und virale RNA und DNA direkt bei der Aufnahme der Viren in die Zelle erkennen<sup>55</sup>
- Typ-I- und Typ-III-Interferon, Botenstoffe, die von Virus-infizierten Zellen abgesondert werden, damit umliegende Zellen alarmiert und antivirale Mechanismen in Gang gesetzt werden.

## 4. Erschließung und Entwicklung antiviraler Wirkstoffe gegen SARS-CoV-2

### 4.1 Voraussetzungen für die Entwicklung antiviraler Wirkstoffe

Bei der Suche nach antiviralen Substanzen gegen SARS-CoV-2 hat man zunächst auf Medikamente zurückgegriffen, die bereits zur Behandlung anderer Erreger geprüft oder zugelassen waren. Die Wirkung dieser umgewidmeten Wirkstoffe (*Repurposed Drugs*) ist jedoch häufig begrenzt, da sie nicht auf SARS-CoV-2 optimiert sind. Eine gezielte Suche nach weiteren Wirkstoffen gegen SARS-CoV-2 und deren Optimierung ist daher dringend erforderlich.

Einige der für die Virusvermehrung essentiellen Enzyme wie die sogenannte 3CL-Protease (auch Hauptprotease M<sup>PRO</sup> genannt) und die RNA-Polymerase sind dank intensiver Grundlagenforschung gut

---

<sup>54</sup> Die verschiedenen Teilschritte des viralen Vermehrungszyklus (s. Abb. 1) sind in unterschiedlichem Ausmaß von solchen zellulären Faktoren abhängig und ihre gezielte Hemmung unterbricht den Vermehrungszyklus des Virus oder verhindert die Neubildung von voll infektiösen Viren. Da diese zellulären Faktoren in der Regel auch wichtige Funktionen für das Überleben der Zelle besitzen, besteht die Gefahr, dass Hemmstoffe dieser zellulären Proteine toxische Nebenwirkungen haben. Bei einem zeitlich begrenzten Einsatz, z. B. in der Akutphase einer Virusinfektion, können diese möglichen toxischen Nebenwirkungen in den meisten Fällen toleriert werden. Als möglicher Vorteil der Hemmung von zellulären (anstelle von viralen) Faktoren gilt im Allgemeinen, dass hierbei das Risiko der Entstehung von resistenten Virusvarianten sehr gering ist.

<sup>55</sup> Khanmohammadi, S., & Rezaei, N. (2021). Role of Toll-like receptors in the pathogenesis of COVID-19. *Journal of Medical Virology*, 93(5), 2735-2739. Paulsen, D., Urban, A., Knorr, A., Hirth-Dietrich, C., Siegling, A., Volk, H. D., ... & Weber, O. (2013). Inactivated ORF virus shows antifibrotic activity and inhibits human hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) replication in preclinical models. *PLoS One*, 8(9), e74605. von Buttlar, H., Siegemund, S., Büttner, M., & Alber, G. (2014). Identification of Toll-like receptor 9 as parapoxvirus ovis-sensing receptor in plasmacytoid dendritic cells. *PLoS one*, 9(8), e106188.

untersucht, so dass die Wirkstoffentwicklung auf diesen Erkenntnissen aufsetzen kann. Insbesondere die Kenntnis von Struktur und Eigenschaften des Spike-Proteins des nahe verwandten SARS-CoV, das erstmalig 2002 aufgetreten ist, und das Wissen über entsprechende spezifische Antikörper haben die schnelle Entwicklung von Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 entscheidend unterstützt. Ähnliches gilt auch für die Hauptprotease von SARS-CoV-2. Die Entwicklung von optimierten SARS-CoV-2-Wirkstoffkandidaten konnte hier ebenfalls auf den Erkenntnissen zum eng verwandten Enzym von SARS-CoV<sup>56</sup> aufsetzen. Diese Beispiele zeigen, dass umfassende Grundlagenforschung auch weiterhin entscheidend sein wird, um neue virale und zelluläre Angriffsziele sowie neue therapeutische Ansätze gegen Pandemie-Erreger zu entwickeln.

Für eine erfolgreiche Übertragung grundlagenwissenschaftlicher Erkenntnisse in die medizinische Praxis benötigen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler neben der Expertise für Translationsprozesse an ihrer Einrichtung auch Zugang zu Infrastrukturen, die die Prozesse der Überführung in die klinische Anwendung aktiv und dauerhaft unterstützen. Zu nennen sind u.a. die Medizinalchemie<sup>57</sup> zur Umsetzung von Ideen aus dem strukturbasierten Hemmstoffdesign und zur weiteren Modifizierung von mittels Screening identifizierten Wirkstoffkandidaten.

Für die Suche nach neuen antiviralen Wirkstoffen ist neben der Grundlagenforschung auch eine Infrastruktur zur Entwicklung und Bewertung von Medikamenten notwendig, denn neben der antiviralen Aktivität muss ein Wirkstoff auch geeignete toxikologische, pharmakokinetische und metabolische Eigenschaften besitzen. Dazu gehören eine gute Verträglichkeit sowie ausreichende Stabilität im Organismus. Die notwendige Expertise in diesen Bereichen kann durch Kooperationen mit entsprechenden akademischen Instituten beispielsweise aus der Toxikologie, der Pharmakologie und der Pharmakokinetik eingeholt werden oder durch Auftragsvergabe an externe Firmen, die die notwendigen, standardisierten Untersuchungen gegen Bezahlung durchführen. Wichtig ist hier auch die Herstellung des Materials für den klinischen Einsatz nach den international gültigen GMP-Regeln<sup>58</sup>, die Testung auf Stabilität und die Entwicklung einer passenden Darreichungsform. Zugang zu Informationen zur Qualitätssicherung<sup>59</sup> sowie Möglichkeiten der Unterstützung mit Blick auf Statistik, Business-Development und Patentanmeldungen, einschließlich regulatorischer Fragen und professionellen Vertragsmanagements sind ebenfalls essentiell. Weiterhin sind auch klinische Strukturen wie Biobanken und Patientenregister einschließlich medizinischer Infrastrukturen von entscheidender Bedeutung.

Wenn Ergebnisse vorliegen, die eine Substanztestung am Menschen erlauben, werden Zentren der klinischen Forschung benötigt, die Erfahrung in der Entwicklung und Durchführung klinischer Studien (siehe Box 2) sowie in der Interaktion mit den Behörden haben, die solche Studien genehmigen müssen. Auch hier können die Studien entweder an akademischen Instituten durchgeführt werden oder durch Firmen, die klinische Entwicklung als Auftragsforschung betreiben.

---

<sup>56</sup> Anand, K., Ziebuhr, J., Wadhwani, P., Mesters, J. R., Hilgenfeld, R. (2003). Coronavirus main proteinase (3CLpro) structure: Basis for design of anti-SARS drugs. *Science*, 300, 1763-1767; Zhang, L., Lin, D., ... & Hilgenfeld, R. (2020). Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved alpha-ketoamide inhibitors. *Science*, 368, 409-412.

<sup>57</sup> Die Medizinalchemie oder auch medizinische Chemie ist ein wissenschaftliches Teilgebiet der Chemie, das sich mit der Entwicklung und Synthese von Arzneistoffen beschäftigt. Es analysiert molekularchemische Prinzipien der Arzneistoffwirkung und stellt quantitative Struktur-Wirkungs-Beziehungen auf. Dabei werden auch Aspekte der organischen Chemie mit Elementen der Computerchemie, der Pharmazie, Pharmakologie, Physiologie, Biochemie und chemischen Biologie vereint.

<sup>58</sup> GMP (Good Manufacturing Practice) bezeichnen die Richtlinien zur Qualitätssicherung in der Produktion von Arzneimitteln und Wirkstoffen.

<sup>59</sup> Neben GMP auch Good Clinical Practice – GCP, Good Laboratory Practice – GLP.

Um die Strukturen für die Medikamentenentwicklung aufzubauen bzw. zu vernetzen und vor allem, um die klinischen Studien durchzuführen, sind erhebliche Gelder notwendig. Normalerweise rechnet man mit Kosten von etwa 1 Mrd. €, um ein Medikament erfolgreich in den Markt einzuführen. Dies beinhaltet auch die Kosten für die zahlreichen Fehlschläge bei der Medikamentenentwicklung, denn von 10 Medikamenten, die in die erste Prüfung am Menschen (Phase I) gebracht werden, erreicht im Schnitt letztlich nur eines den Markt. Die USA haben im Juni dieses Jahres 3,2 Mrd. USD für die Erforschung und Entwicklung von Medikamenten gegen SARS-CoV-2 bereitgestellt.<sup>60</sup>

### **Box 2. Klinische Studien**

Nach erfolgreichem Abschluss der präklinischen Prüfung und der Zustimmung der zuständigen Behörden und einer Ethikkommission werden neue Substanzen in klinischen Studien am Menschen erprobt. Die klinische Prüfung wird in insgesamt vier Phasen aufgeteilt. In der **Phase I** wird der neue Wirkstoff zunächst an einer kleinen Anzahl gesunder Freiwilliger auf dessen Verträglichkeit getestet. Außerdem wird untersucht, wie schnell die Substanz ins Blut gelangt, welche Spiegel sie erreicht, ob sie im Körper umgewandelt wird, wie schnell und auf welchem Weg sie den Körper wieder verlässt und ob Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten zu erwarten sind. In der **Phase II** wird die Substanz erstmals an einer begrenzten Anzahl an Patientinnen und Patienten auf Wirksamkeit und erneut auf Sicherheit getestet. Außerdem dient diese Phase der Findung der optimalen Dosis. In **Phase-III-Studien** werden dann die Wirksamkeit und Sicherheit der Substanz an deutlich mehr Patientinnen und Patienten überprüft. Wie groß deren Zahl ist, hängt von der Indikation ab. Phase-II- und Phase-III-Studien sollten, wo möglich, als kontrollierte Studien durchgeführt werden. Das bedeutet, dass unterschiedlich behandelte Patientengruppen verblindet (weder Arzt noch Patient wissen, welche Therapie verabreicht wurde) untereinander verglichen werden. In der Regel erhält eine Gruppe den neuen Wirkstoff, die andere Gruppe das bisherige Standardpräparat oder ein Placebo. Wenn die Phasen I bis III erfolgreich abgeschlossen wurden, kann eine Zulassung für das neue Medikament bei den zuständigen Behörden (z. B. die Europäische Arzneimittelbehörde, EMA) beantragt werden. In der Regel dauert der Prozess vom Beginn der Phase I bis zur Zulassung mehr als fünf Jahre.

In Ausnahmefällen, wie einem Gesundheitsnotstand durch eine Pandemie, gibt es zudem mit dem sogenannten rollierenden Zulassungsverfahren einen beschleunigten Prozess, bei dem die notwendigen Daten bei Verfügbarkeit sukzessive eingereicht und geprüft werden, so dass eine formelle Marktzulassung bei Einhaltung der gebotenen Standards und Wirksamkeit schneller erreicht werden kann. Neben einer generellen Marktzulassung können die Behörden auch eine Notfallzulassung bzw. eine befristete Zulassung aussprechen. Mit den Zulassungen können an den Hersteller auch weitere Forderungen gestellt werden, z.B. die Forderung, weitergehende klinische Studien durchzuführen (**Phase IV**), um bestimmte Aspekte im Zusammenhang mit der Anwendung des Medikaments besser zu verstehen oder zu belegen. Generell müssen Hersteller alle Nebenwirkungen, die auftreten, beobachten und melden.

## **4.2 Studiendesign und -infrastruktur**

Berücksichtigt man den in Abbildung 2 skizzierten Verlauf der Erkrankung mit dem frühen Höchststand der Virusvermehrung, wäre ein Studiendesign zielführend, welches einen raschen Therapiebeginn mit antiviralen Wirkstoffen ermöglicht. Dieses benötigt eine Infrastruktur, die es erlaubt, SARS-CoV-2-infizierte Personen frühzeitig zu erkennen und diesen rasch einen Zugang zu klinischen Studien zu ermöglichen. Bei einer akuten, leicht übertragbaren Infektionskrankheit entstehen durch den notwendigen Infektionsschutz zusätzliche Herausforderungen. Zum einen müssen sich infizierte Personen in Isolation begeben und können nicht ohne Genehmigung ein Studienzentrum besuchen. Zum anderen müssen auch die Kliniken und Studienambulanzen auf Patienten mit einer hochansteckenden Infektion spezialisiert sein und die dafür notwendige

---

<sup>60</sup> Weitere Informationen unter: [www.nytimes.com/2021/06/17/health/covid-pill-antiviral.html](https://www.nytimes.com/2021/06/17/health/covid-pill-antiviral.html) (letzter Zugriff: 9.11.2021).

Infrastruktur und Schutzkleidung vorhalten. Dies beansprucht Ressourcen, die im Rahmen einer Pandemie ohnehin massiv strapaziert sein können.

Weiterhin müssen Parameter, die das Risiko für schwere Verläufe anzeigen, hinreichend bekannt sein, um die Ergebnisse der Studien verlässlich einordnen zu können; und beim Studiendesign muss berücksichtigt werden, dass bei Patienten mit schweren Verläufen schnell Symptom-bezogene Maßnahmen (inklusive Verlegung auf Intensivstationen) ergriffen werden müssen.

Wie bereits dargelegt, ist eine frühe Intervention mit antiviralen Substanzen bei akuten respiratorischen Infektionen maßgeblich für den Therapieerfolg (siehe Kapitel 3.2). Die Höhe und Dynamik der Virusausscheidung können bei SARS-CoV-2-Infizierten aus verschiedenen Gründen erheblich variieren. Dies muss bei der Endpunkt-Definition und den Einschlusskriterien (im Hinblick auf die Zeit zwischen Symptombeginn und spätestem Therapiestart) sowie den virologischen Parametern wie „Reduktion der Viruslast“ oder „negatives Testergebnis“ ebenso einbezogen werden wie die optimale Wahl des Zeitpunktes für die Auswertung virologischer und standardisierter klinischer Endpunkte.<sup>61</sup>

Insbesondere im akademischen Kontext der Entwicklung antiviraler Medikamente gegen hochinfektiöse respiratorische Infektionen fehlen in Deutschland Strukturen zur raschen Implementierung und koordinierten Durchführung früher Pilot- und Machbarkeitsstudien, aber auch von Phase-III-Studien im ambulanten und prästationären Bereich weitgehend. Eine Vernetzung im Rahmen einer koordinierten Studieninfrastruktur, z.B. zwischen Testzentren, ambulanter Versorgung, Pflegeeinrichtungen und den Hochschulambulanzen wäre eine wichtige Voraussetzung, um Patienten mit neu diagnostizierter Virusinfektion direkt vor Ort durch qualifiziertes Studienpersonal zu identifizieren und nach entsprechenden Kriterien in klinische Studien einzuschließen, die durch Universitätskliniken betreut werden. Ein hohes aber zeitlich begrenztes Patientenaufkommen ist eine besondere Herausforderung während pandemischer Phasen. Die studienleitenden akademischen Einrichtungen müssen dabei mit den oben genannten Strukturen der ambulanten oder stationären Versorgung sowie mit den Patientinnen und Patienten in häuslicher Quarantäne, z.B. über „flying study nurses“ und digitale Studienarztvisiten in engem Austausch stehen, um eine qualifizierte Studiendurchführung mit hoher Rekrutierungsfrequenz an verschiedenen Standorten parallel zu gewährleisten. Dies setzt auch eine leistungsfähige IT-Infrastruktur voraus.

### **4.3 Industrielle Erschließung antiviraler Wirkstoffe**

Ein wichtiger Schritt in der Medikamentenentwicklung durch eine akademische Institution oder eine Biotech-Firma kann die Lizenzierung an einen Industriepartner sein, insbesondere wenn die Durchführung großer klinischer Studien (Phase II und III) ansteht, da diese besonders kostenintensiv und logistisch aufwändig sind.

Zu welchem Zeitpunkt bzw. in welchem Entwicklungsstadium eine Substanz verpartnert werden sollte oder kann, hängt sowohl von den Fähigkeiten und Kooperationsmöglichkeiten der sie generierenden akademischen Institution oder Biotech-Firma als auch vom Interesse der Industrie ab. Wenn es Fonds gibt, aus denen ein akademisches Institut oder ein Biotechnologie-Unternehmen Gelder für die späteren klinischen Studien erhalten kann, kann es sinnvoll sein, die Entwicklung

---

<sup>61</sup> Iwanami, S., Ejima, K., Kim, K. S., Noshita, K., Fujita, Y., Miyazaki, T., ... & Wakita, T. (2021). Detection of significant antiviral drug effects on COVID-19 with reasonable sample sizes in randomized controlled trials: A modeling study. *PLoS medicine*, 18(7), e1003660.

zunächst selbst weiter voranzutreiben, eine Zulassung anzustreben und erst für die Vermarktung einen Partner zu suchen. Je später eine Substanz mit großen Pharmafirmen verpartnert wird, umso höher ist der Wert, der bei den Entwickler-Institutionen und Biotech-Firmen bleibt, die die Substanzen auf den Weg gebracht haben. Solche Fonds würden auch erlauben, Substanzen voranzubringen, für die sich große Pharmafirmen zunächst nicht interessieren. Bei diesen Entscheidungen müssen aber immer auch die Fähigkeiten und Kenntnisse der akademischen Institution bzw. der Biotech-Firma berücksichtigt werden, die klinische Entwicklung selbst effizient und zielgerichtet voranzutreiben und die entsprechenden Budgets aufzubringen.

Wenn eine Substanz die erste Zulassung in einem Land erhalten hat, stellt sich die Frage, ob und in welchem Umfang ein weltweiter Vertrieb sinnvoll ist und Zulassungen in weiteren Ländern angestrebt werden sollten. Das kann wiederum bedeuten, dass eine Institution oder Firma einen Vertriebspartner mit entsprechender Reichweite braucht und dafür entsprechende Lizenzverträge schließen muss.

Eine zentrale Frage betrifft auch den Preis des jeweiligen Medikamentes. In Industrieländern werden üblicherweise höhere Preise aufgerufen, auch, um den Firmen zu ermöglichen, die hohen Entwicklungskosten durch entsprechende Einnahmen möglichst schnell wieder auszugleichen. Es ist üblich, dass für weniger entwickelte Länder Lizenzen zur Eigenproduktion in dem jeweiligen Land oder Medikamente zu deutlich niedrigeren Preisen angeboten werden, um auch hier eine Versorgung zu ermöglichen. Beispiele hierfür sind die Therapien der HIV- und HCV-Infektion (siehe Kapitel 3.1). Diese Grundbedingungen sind auch für COVID-19 wichtig.<sup>62</sup>

## 5. Breitwirksame antivirale Medikamente als Vorbereitung auf zukünftige Pandemien

### 5.1 Allgemeine Überlegungen zu breitwirksamen antiviralen Wirkstoffen

Bei der Vorbereitung auf zukünftige Pandemien (*pandemic preparedness*) spielen Impfstoffe, Diagnostika und Medikamente eine wichtige Rolle. Welche davon den meisten Erfolg bringen werden, lässt sich allerdings in der Regel nicht voraussagen. Es gibt beispielsweise Viren, gegen die bislang trotz langjähriger intensiver Forschung keine wirksamen Impfstoffe entwickelt werden konnten (HIV, HCV oder das respiratorische Synzytial-Virus RSV).

Es ist nicht vorhersagbar, welches Virus die nächste Epidemie oder Pandemie verursachen wird. Die Wahrscheinlichkeit ist allerdings hoch, dass die nächste Pandemie von einem respiratorischen Virus ausgelöst wird, da diese sich besonders effektiv über Tröpfchen und Aerosole übertragen lassen. Influenza-A-Viren haben in der Vergangenheit verheerende Pandemien verursacht, z.B. 1918 die Spanische Grippe (H1N1) mit geschätzt bis zu 50 Mio. Toten weltweit, 1957 die Asiatische Grippe (H2N2) mit geschätzt bis zu 4 Mio. Toten weltweit und die Hong-Kong-Grippe (H3N2) im Jahre 1968. Aber auch andere Virusfamilien besitzen ein pandemisches Potenzial, beispielsweise Flaviviren, wie Dengueviren und Zikaviren, oder weitere Vertreter der Coronaviren.

---

<sup>62</sup> Dies wurde auch in der Erklärung "Commitments to Expanded Global Access for COVID-19 Diagnostics, Therapeutics, and Vaccines" zum Ausdruck gebracht, die von der Bill-and-Melinda-Gates-Foundation sowie 16 pharmazeutischen Unternehmen unterzeichnet wurde. Darin wurde u.a. festgehalten, dass die Bezahlbarkeit und schnelle Verfügbarkeit antiviraler Medikamente ein höchstes Gebot ist und dass Innovationen in diesem Gebiet den Menschen weltweit zur Verfügung gestellt werden sollen. Siehe [www.gatesfoundation.org/ideas/media-center/press-releases/2020/09/commitments-to-expanded-global-access-for-covid-19-diagnostics-therapeutics-and-vaccines](https://www.gatesfoundation.org/ideas/media-center/press-releases/2020/09/commitments-to-expanded-global-access-for-covid-19-diagnostics-therapeutics-and-vaccines) (letzter Zugriff: 9.11.2021).

Die WHO hat eine entsprechende Liste mit möglichen Pandemieerregern zusammengestellt (*Prioritizing diseases for research and development in emergency contexts*), die regelmäßig aktualisiert wird.<sup>63</sup> Demnach sind die folgenden Erkrankungen mit Priorität hinsichtlich der weiteren Erforschung und Wirkstoffentwicklung zu betrachten:

- COVID-19
- Hämorrhagisches Krim-Kongo-Fieber
- Ebola- und Marburg-Virus-Krankheit
- Lassa-Fieber
- Middle East Respiratory Syndrom (MERS)
- Severe Acute Respiratory Syndrom (SARS)
- Nipah- und Henipavirus-Erkrankungen
- Rift-Valley-Fieber
- Zika-Virus-Erkrankung

Bislang verfügbare antivirale Medikamente gegen Viren wie HIV und HCV sind hochspezifisch und optimiert auf höchste Wirksamkeit gegen den jeweiligen Erreger, bei gleichzeitig geringstmöglicher Auswirkung auf die Zelle, um eine sehr gute Verträglichkeit zu erreichen. Allerdings ist die Zeitspanne für die Entwicklung solcher Wirkstoffe in der Regel sehr groß – im Falle von HIV dauerte es 10 Jahre von der Entdeckung des Virus bis zur antiviralen Therapie, im Falle von HCV ca. 25 Jahre bis zur gut verträglichen heilenden Therapie. Auch wenn die Entwicklung von spezifischen Wirkstoffen im Fall von SARS-CoV-2 aufgrund der zahlreichen Forschungsprojekte aller Voraussicht nach kürzer sein wird, wird anschließend noch zu prüfen sein, wie effektiv diese Wirkstoffe im klinischen Alltag sind, wie schnell es zur Ausbildung von Resistenzen kommt und wie man sie kombinieren sollte.

Für zukünftige Pandemien ist diese Vorgehensweise, d.h. die Wirkstoffentwicklung beginnt erst, wenn ein neues pandemisches Virus aufgetreten ist, zu langsam. Die Wirkstoffentwicklung sollte daher schon im Vorfeld möglicher zukünftiger Pandemien mit Nachdruck vorangetrieben werden. Ein Lösungsansatz zur Vorbereitung auf ein noch unbekanntes Virus ist die Entwicklung von breitwirksamen antiviralen Medikamenten, also von Wirkstoffen, die nicht nur gegen ein bestimmtes Virus gerichtet sind, sondern eine ganze Gruppe von Viren abdecken. Die Idee ist dabei, dass Wirkstoffe beispielsweise nicht nur gegen SARS-CoV-2, sondern auch gegen neu auftretende Coronaviren wirken, wenn diese ausreichend ähnliche Eigenschaften aufweisen und damit von diesem Wirkstoff ebenso erfasst würden. Damit stünde im Fall einer erneuten Pandemie mit einem Coronavirus direkt eine erste antivirale Therapie zur Verfügung und könnte die Zeit überbrücken, bis spezifischere und wirksamere Medikamente zur Verfügung stehen.

## **5.2 Entwicklung breitwirksamer antiviraler Wirkstoffe**

Das Prinzip der Breitbandwirkstoffe, das man von der antibiotikabasierten Therapie her kennt, ist in der Virologie bisher wenig etabliert. Der Grund liegt in den spezifischen Unterschieden zwischen Viren und Bakterien. Letztere haben einen eigenen Stoffwechsel, der sich von dem der menschlichen Zelle erheblich unterscheidet. Deshalb bieten Bakterien Angriffsziele, die mehreren Bakterienspezies gemeinsam sind. Im Gegensatz dazu sind Viren Zellparasiten, die vorwiegend zelluläre Funktionen nutzen und deshalb nur sehr wenige virusspezifische Angriffsziele bieten. Dazu kommt, dass insbesondere RNA-Genome von Viren sich durch Mutationen ständig verändern. Daher können sich die Strukturen möglicher viraler Angriffsziele zwischen einzelnen Virusarten und insbesondere zwischen Viren aus unterschiedlichen Virusfamilien zum Teil stark unterscheiden.

---

<sup>63</sup> Abrufbar unter: [www.who.int/blueprint/priority-diseases/en](http://www.who.int/blueprint/priority-diseases/en) (letzter Zugriff: 9.11.2021).

Um trotz dieser Herausforderung breitwirksame antivirale Medikamente zu entwickeln, bieten sich insbesondere drei Wege an: Der erste besteht darin, sich die Strukturen und Funktionen der Viren als Angriffsziel auszusuchen, die zwischen verschiedenen Viren möglichst konserviert, also über längere Zeiträume konstant sind (siehe Kapitel 3.2). Zumeist sind dies **essentielle Virusfaktoren** wie beispielsweise Enzyme (Proteasen, Polymerasen), wo Änderungen (Mutationen) nahe des für die Enzymtätigkeit essentiellen aktiven Zentrums zu einem für das Virus erheblichen Funktionsverlust führen können. Da diese Enzyme bei vielen Coronaviren, die den Menschen infizieren, ähnlich sind, hätten Hemmstoffe dieser Enzyme eine Breitbandwirkung.

Der zweite Ansatz besteht darin, solche **zellulären Faktoren** als Angriffsziel auszuwählen, die für die Virusvermehrung notwendig sind, beispielsweise den Hauptrezeptor ACE2 auf der Zelloberfläche. Da es sich hierbei um einen zellulären Bestandteil handelt, ist dieser konstant, gleichzeitig wird er, soweit bisher bekannt, von den beschriebenen SARS-CoV-2-Varianten als Hauptrezeptor genutzt und auch andere Coronaviren wie etwa SARS-CoV oder das „Erkältungscoronavirus“ HCoV-NL63<sup>64</sup> nutzen denselben Rezeptor. Wirkstoffe, die auf diesen Rezeptor abzielen, haben folglich eine gewisse Breitbandwirkung.

Einen dritten Ansatz, um eine Breitbandwirkung zu erreichen, könnten auch solche Wirkstoffe darstellen, die das **Immunsystem** so stimulieren, dass die Zellen für eine Virusinfektion weniger empfänglich sind. Eine solche Wirkung kann beispielsweise durch die Behandlung mit Interferonen oder mit weiteren Substanzen erzielt werden, die die angeborene Immunität aktivieren.<sup>65</sup> Mit dieser Strategie wird eine größere Widerstandsfähigkeit gegen eine Virusinfektion erreicht, so dass die Infektionsverläufe deutlich leichter werden.

Das Vorgehen zur Entwicklung von breitwirksamen antiviralen Medikamenten ist vergleichbar mit der Vorgehensweise bei spezifischen antiviralen Substanzen (siehe Kapitel 3.2), jedoch mit dem Unterschied, dass man die Auswahl der Angriffsziele dahingehend einschränkt, dass sie die o.g. Kriterien erfüllen. Auch hier kann man entweder große Sammlungen chemischer Wirkstoffe auf ihre Hemmwirkung der Zielstruktur hin durchmustern oder Sammlungen schon charakterisierter und zugelassener Medikamente (*drug repurposing*). Die bei dieser Suche gefundenen Wirkstoffe wird man zunächst auf ihre Wirksamkeit gegen die analogen Strukturen nahe verwandter Viren (beispielsweise SARS-CoV-2-Varianten und andere Coronaviren, die den Menschen und auch bestimmte Tierarten infizieren können) überprüfen und bei ausreichender Breitbandwirkung weiter durch chemische Veränderungen optimieren.

Neben dem Durchmustern chemischer Substanzsammlungen ist auch die Entwicklung von Antikörpern gegen hochkonservierte virale Strukturen in Betracht zu ziehen. So ist es durch genaue Analyse der Immunantwort nach SARS-CoV-2-Infektion gelungen, innerhalb kurzer Zeit Antikörper zu

---

<sup>64</sup> Hofmann, H., Pyrc, K., van der Hoek, L., Geier, M., Berkhout, B., & Pöhlmann, S. (2005). Human coronavirus NL63 employs the severe acute respiratory syndrome coronavirus receptor for cellular entry. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 102(22), 7988–7993.

<sup>65</sup> Coch, C., Stümpel, J. P., Lilien-Waldau, V., Wohlleber, D., Kümmerer, B. M., Bekeredjian-Ding, I., ... & Hartmann, E. (2017). RIG-I activation protects and rescues from lethal influenza virus infection and bacterial superinfection. *Molecular Therapy*, 25(9), 2093-2103. Bartok, E., & Hartmann, G. (2020). Immune sensing mechanisms that discriminate self from altered self and foreign nucleic acids. *Immunity*, 53(1), 54-77. Loske, J., Röhmel, J., Lukassen, S., Stricker, S., Magalhães, V. G., Liebig, J., ... & Lehmann, I. (2021). Pre-activated antiviral innate immunity in the upper airways controls early SARS-CoV-2 infection in children. *Nature Biotechnology*, 1-6. Paulsen, D., Urban, A., Knorr, A., Hirth-Dietrich, C., Siegling, A., Volk, H. D., ... & Weber, O. (2013). Inactivated ORF virus shows antifibrotic activity and inhibits human hepatitis B virus (HBV) and hepatitis C virus (HCV) replication in preclinical models. *PLoS One*, 8(9), e74605. von Buttler, H., Siegemund, S., Büttner, M., & Alber, G. (2014). Identification of Toll-like receptor 9 as parapoxvirus ovis-sensing receptor in plasmacytoid dendritic cells. *PLoS one*, 9(8), e106188.

identifizieren und in großem Maßstab herzustellen, die hocheffektiv an das Spike-Protein des Virus binden und die Infektion verhindern.

Eine Entwicklung von Antikörpern oder verkürzter Varianten davon (sogenannte Nanobodies<sup>66</sup>) gegen bestimmte Strukturen im Spike-Protein, die bei Coronaviren hochkonserviert sind, oder die Verwendung von ACE2-Fusionsproteinen, die verschiedene Coronaviren bzw. Variants of Concern neutralisieren können, sind weitere Möglichkeiten, um zu einem breitwirksamen antiviralen Medikament zu kommen. Zudem können Antikörper und insbesondere Nanobodies<sup>67</sup> sowie niedermolekulare antivirale Substanzen gezielt so entwickelt und kombiniert werden, dass eine synergistische Wirkung erzielt und die Resistenzbildung erschwert wird.

Um eine Breitbandwirkung zu erzielen, wird man sehr wahrscheinlich Einbußen in der antiviralen Aktivität gegen einzelne Vertreter einer Virusgruppe hinnehmen müssen. Es ist zu erwarten, dass sich dies durch die Kombination von Wirkstoffen mit unterschiedlichen Wirkmechanismen ausgleichen lässt. Im Fall von Wirkstoffen gegen zelluläre Faktoren muss zudem die Toxizität sehr genau beobachtet werden. Nur solche Zellfaktoren, deren Hemmung von der Zelle, bzw. vom Organismus toleriert wird, sollten in Betracht gezogen werden. Dabei ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Therapiedauer auf Grund des akuten Infektionsverlaufs bei COVID-19 relativ kurz sein wird (siehe Abbildung 2) und toxische Nebenwirkungen, wie sie besonders bei Langzeitbehandlungen auftreten, vermutlich weniger stark zum Tragen kommen.

### **Box 3: Bezüge zur Entwicklung symptomatischer Therapien**

Symptomatische Therapien spielen insbesondere in den späteren Phasen der Infektion eine Rolle (siehe Abbildung 2) und müssen klar von den antiviralen Ansätzen, die vorwiegend in der frühen Phase wirken, unterschieden werden. Auch bei der symptomatischen Therapie sollten im Sinne einer Breitbandwirkung möglichst solche pathophysiologischen Prozesse in den Blick genommen werden, die verschiedene Viren mit pandemischem Potenzial gemeinsam haben. Ein Beispiel hierfür sind entzündliche Reaktionen, die bei SARS-CoV-2 und anderen Infektionen in der Regel durch die übermäßige Produktion von Botenstoffen (sogenannte Zytokine) verursacht werden und die sich klinisch u.a. durch den Einsatz immunsuppressiver Medikamente (z.B. Steroide) behandeln lassen. Weitere Beispiele sind akutes respiratorisches Versagen oder Störungen des Blutgerinnungssystems sowie der Gefäßfunktionen. Die Entwicklung von gezielten symptomatischen Therapien erfordert die genauen Kenntnisse der molekularen Prozesse und den Vergleich über verschiedene Virusgruppen mit Pandemiepotenzial hinweg. Darauf aufbauend können, analog zu den antiviralen Wirkstoffen, entsprechende Therapiekonzepte entwickelt werden.

### **5.3 Notwendige Strukturen zur Entwicklung breitwirksamer antiviraler Substanzen**

Grundsätzlich werden breitwirksame antivirale Medikamente gegen mehrere Erreger mit Pandemiepotenzial benötigt. Zudem braucht es möglichst mehr als nur einen einzigen Wirkstoff pro Virusgruppe aufgrund des Risikos der Resistenzentwicklung und zur Kombination von Wirkstoffen, um die möglicherweise nur moderate antivirale Aktivität gegen den neuen Erreger zu steigern (siehe Kapitel 5.1). Dabei sind die Anforderungen, die sich aus der Entwicklung von Medikamenten mit Breitbandwirksamkeit ergeben, vielfältig, weil für jede Virusfamilie spezielle Expertisen und Infrastrukturen erforderlich sind, wie etwa die Hochsicherheitslabore zum Umgang mit Viren mit

---

<sup>66</sup> Nanobodies sind Antikörperfragmente, die natürlicherweise in bestimmten Tierarten (z.B. Kamele) vorkommen, aber auch durch gentechnische Methoden hergestellt werden können. Auf Grund ihrer Kleinheit eignen sich Nanobodies besonders gut für therapeutische Anwendungen.

<sup>67</sup> Koenig, P. A., Das, H., Liu, H., Kümmerer, B. M., Gohr, F. N., Jenster, L. M., ... & Schmidt, F. I. (2021). Structure-guided multivalent nanobodies block SARS-CoV-2 infection and suppress mutational escape. *Science*, 371(6530).

pandemischem Potenzial (BSL3- und BSL4-Labore), entsprechend geschultes Personal sowie adäquate Zellkultursysteme und Tiermodelle.

Aktuell sind die an den Universitäten und außeruniversitären Forschungsinstituten vorhandenen Infrastrukturen, die zur Entwicklung antiviraler Medikamente genutzt werden könnten, über die Bundesrepublik verstreut und an keinem Standort sind alle notwendigen Elemente für die Wirkstoffentwicklung vorhanden. Als Teil einer zukünftigen Pandemievorsorge erscheint deshalb die Gründung einer Organisationsstruktur sinnvoll, welche die notwendigen Infrastrukturen vernetzt. Diese Struktur könnte durch den Zusammenschluss und die Kooperation akademischer Institutionen (auch über Deutschland hinaus) mit Biotechfirmen erreicht werden und durch das Outsourcing an kommerzielle Anbieter, z.B. mit Blick auf die medizinische und pharmazeutische Chemie und die Wirkstoffherstellung unter sogenannten GMP-Bedingungen<sup>68</sup> ergänzt werden.

#### **Box 4: One-Health-Ansatz**

In jedem Fall sollten die gewählten Forschungs- und Entwicklungsansätze den sogenannten One-Health-Ansatz verfolgen. Dieser berücksichtigt die enge Verzahnung der Gesundheit von Mensch, Tier und Umwelt und damit auch die Tatsache, dass Pandemien in der Regel von Erregern aus dem Tierreich verursacht werden.

Etwa 2/3 der Infektionskrankheiten des Menschen kommen ursprünglich vom Tier, und über 3/4 der neu auftauchenden Infektionen des Menschen (*emerging infections*) sind Zoonosen. Auch SARS-CoV-2 ist ein zoonotischer Erreger, d.h. er stammt aus dem Tierreich, vermehrt sich im Menschen und kann vom Menschen auch wieder auf Tiere übertragen werden<sup>69</sup> – und von diesen neuen Reservoirern auch wieder zurück auf den Menschen wie z.B. in Nerzfarmen dokumentiert.<sup>70</sup> Daher ist die enge Verbindung der Gesundheit von Mensch, Tier und Umwelt (One-Health-Ansatz) auch bei der Vorbereitung auf neue Pandemien unbedingt zu berücksichtigen.

Darüber hinaus kann eine Reduktion der Kontaktfläche zwischen (Wild-)Tier und Mensch zu einer Risikominimierung bzgl. der Übertragung zoonotischer Infektionserreger beitragen. Von Bedeutung ist hierbei auch die Früherkennung sich bildender Infektionsketten, um rechtzeitig Eindämmungsmaßnahmen realisieren zu können. Hierfür erarbeitet das neu etablierte *One Health High Level Expert Panel* gegenwärtig Vorschläge.<sup>71</sup>

Teil dieses Netzwerks sollten außerdem Vertreterinnen und Vertreter regulatorischer Behörden sein – im Krisenfall auch verantwortliche Politikerinnen und Politiker – mit dem Ziel, die notwendige Forschung und Entwicklung von breitwirksamen Therapien bis zum Ende einer ausführlichen klinischen Phase-I-Charakterisierung (Phase I; siehe Box 2) voranzubringen, um deutlich schneller

---

<sup>68</sup> GMP (Good Manufacturing Practice) bezeichnen die Richtlinien zur Qualitätssicherung in der Produktion von Arzneimitteln und Wirkstoffen.

<sup>69</sup> Infektionsbekämpfung setzt beim Tier vornehmlich auf Prophylaxe durch Impfung. Impfstoffe gegen SARS-CoV-2-Infektionen beim Tier (z.B. Pelztiere in Zuchtfarmen, empfängliche Haustiere wie Katzen, Zootiere wie Großkatzen und Primaten) sind im Einsatz bzw. in der Entwicklung. Antivirale Therapien sind primär für die Individualbehandlung bei gehaltenen Tieren von Interesse, auch wenn die SARS-CoV-2-Infektionen bei diesen Tieren nur in wenigen Fällen und primär bei Vorliegen von Vorerkrankungen zu schweren Verläufen und Todesfällen geführt haben.

<sup>70</sup> So haben sich diverse Tierarten, wie z.B. Katzen, Hunde, Nerze und Zootiere (Großkatzen, Primaten) empfänglich für SARS-CoV-2 gezeigt. Siehe Michelitsch, A., Wernike, K., Ulrich, L., Mettenleiter, T. C., & Beer, M. (2021). SARS-CoV-2 in animals: From potential hosts to animal models. *Advances in Virus Research*, 110: 59–102. Eine Rückübertragung vom Menschen in die Tierwelt ist bei SARS-CoV-2 bereits vereinzelt beobachtet worden und sollte weiterhin durch Impfung und Testung des Tierbetreuungspersonals verhindert werden.

<sup>71</sup> Eingerichtet von der Weltgesundheitsorganisation (WHO), der Weltorganisation für Tiergesundheit (OIE), den Ernährungs- und Landwirtschaftsorganisationen der Vereinten Nationen (FAO) und dem Umweltprogramm der Vereinten Nationen (UNEP), weitere Informationen unter: <https://www.who.int/news/item/20-05-2021-new-international-expert-panel-to-address-the-emergence-and-spread-of-zoonotic-diseases> (letzter Zugriff: 9.11.2021).

wirksame Therapien bereitstellen zu können.<sup>72</sup> Dabei können schon vorhandene deutsche Zentren für Gesundheitsforschung sowie Vernetzungen der Universitätsmedizin<sup>73</sup> wichtige Beiträge leisten.<sup>74</sup>

Da die Entwicklung breitwirksamer antiviraler Wirkstoffe gegen zukünftige pandemische Erreger, die vielleicht nie auftauchen werden, für Pharma- und Biotechfirmen ein finanzielles Risiko darstellt, wird der Großteil der Forschungs- und Entwicklungsarbeiten staatlich unterstützt werden müssen. Aber auch wenn ein neuer Erreger aufgetreten ist, wird es staatlicher Hilfe bedürfen, um die neuen Medikamente so schnell wie möglich verfügbar zu machen.

## 6. Mitwirkende der Arbeitsgruppe

### 6.1 Autorinnen und Autoren

- Prof. Dr. Marylyn Addo, Deutsches Zentrum für Infektionsforschung, Braunschweig
- Prof. Dr. Ralf Bartenschlager ML, Department für Infektiologie, Molekulare Virologie, Universität Heidelberg und Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg
- Prof. Dr. Dirk Busch ML, Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Hygiene, TU München
- Prof. Dr. Sandra Ciesek, Institut für Medizinische Virologie, Universitätsklinikum Frankfurt
- Prof. Dr. Kathrin de la Rosa, Max-Dellbrück-Centrum für Molekulare Medizin, Berlin
- Prof. Dr. Christian Drosten ML, Institut für Virologie, Charité Universitätsmedizin Berlin
- Prof. Dr. Christine Falk, Institut für Transplantationsimmunologie, Medizinische Hochschule Hannover
- Prof. Dr. Bernhard Fleischer ML, Bernhard-Nocht-Institut für Tropenmedizin, Hamburg
- Prof. Dr. Eva Friebertshäuser, Institut für Virologie, Philipps-Universität Marburg
- Prof. Dr. Gülsah Gabriel, Leibniz Institut für Experimentelle Virologie (HPI), Hamburg und Stiftung Tierärztliche Hochschule Hannover
- Prof. Dr. Gunther Hartmann ML, Institut für Klinische Chemie und Klinische Pharmakologie, Universitätsklinikum Bonn
- Prof. Dr. Susanne Herold, Medizinische Klinik II, Klinische Infektiologie, Universitätsklinikum Gießen und Marburg
- Prof. Dr. Rolf Hilgenfeld, Institut für Molekulare Medizin, Universität Lübeck
- Prof. Dr. Frank Kirchhoff ML, Institut für Molekulare Virologie, Universität Ulm
- Prof. Dr. Florian Klein, Institut für Virologie, Uniklinik Köln
- Prof. Dr. Hans-Georg Kräusslich ML, Institut für Virologie, Universitätsklinikum Heidelberg
- Prof. Dr. Thomas Krieg ML, Vizepräsident der Leopoldina; Medizinische Fakultät, Universität zu Köln
- Prof. Dr. Christian Kurts ML, Institut für Molekulare Medizin und Experimentelle Immunologie, Universität Bonn
- Prof. Dr. Roland Lill ML, Institut für Zytobiologie, Philipps-Universität Marburg
- Prof. Dr. Thomas Mettenleiter ML, Friedrich-Loeffler-Institut, Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit, Greifswald, Insel Riems
- Prof. Dr. Rolf Müller ML, Helmholtz-Institut für Pharmazeutische Forschung Saarland

---

<sup>72</sup> Siehe beispielsweise auch Konzeptvorschlag der *Nationalen Allianz für Pandemie-Therapeutika* (NA-PATH), abrufbar unter: [www.dzif.de/system/files/document/Konzept%20-%20Nationale%20Allianz%20f%C3%BCr%20Pandemie-Therapeutika\\_2.pdf](http://www.dzif.de/system/files/document/Konzept%20-%20Nationale%20Allianz%20f%C3%BCr%20Pandemie-Therapeutika_2.pdf) (letzter Zugriff: 9.11.2021).

<sup>73</sup> Siehe etwa Netzwerk Universitätsmedizin unter [www.netzwerk-universitaetsmedizin.de/aufgaben-und-ziele](http://www.netzwerk-universitaetsmedizin.de/aufgaben-und-ziele) (letzter Zugriff: 9.11.2021).

<sup>74</sup> Siehe auch [www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/deutsche-zentren-6580.php](http://www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/deutsche-zentren-6580.php) (letzter Zugriff: 9.11.2021).

- jr.-Prof. Stephanie Pfänder, Molekulare und Medizinische Virologie, Ruhr-Universität Bochum
- Prof. Dr. Stefan Pöhlmann, Abteilung Infektionsbiologie, Deutsches Primatenzentrum, Göttingen
- Prof. Dr. Ulrike Protzer, Institut für Virologie, TU München
- Prof. Dr. Andreas Radbruch ML, Deutsches Rheumaforschungszentrum und Charité Universitätsmedizin, Berlin
- Prof. Dr. Michael Reth ML, Institut für Biologie III, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Prof. Dr. Helga Rübsamen-Schaeff ML, AiCuris, Antiinfective Cures GmbH, Wuppertal
- Prof. Dr. Claudia Spies ML, Klinik für Anästhesiologie m. S. operative Intensivmedizin. Charité Universitätsmedizin (Campus Mitte und Campus Virchow-Klinikum)
- Prof. Dr. Robert Thimme ML, Klinik für Innere Medizin II, Albert-Ludwigs-Universität Freiburg
- Prof. Dr. Tobias Welte, Klinik für Pneumologie, Medizinische Hochschule Hannover
- Prof. Dr. Barbara Wollenberg ML, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- Ohrenheilkunde, TU München
- Prof. Dr. John Ziebuhr, Institut für Medizinische Virologie, Universität Gießen

ML – Mitglied der Leopoldina

Hinweis: Die mitwirkenden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wurden entsprechend der veröffentlichten “Regeln für den Umgang mit Interessenkonflikten in der wissenschaftsbasierten Beratungstätigkeit der Nationalen Akademie der Wissenschaften Leopoldina” verpflichtet, Tatsachen zu benennen, die geeignet sein können, zu Interessenkonflikten zu führen. Außerdem wird auf die vorliegenden Regeln verwiesen.

## **6.2 Referentinnen und Referenten der Arbeitsgruppe**

- Dr. Johannes Fritsch, Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
- Dr. Sandra Kumm, Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina
- Dr. Stefanie Westermann, Nationale Akademie der Wissenschaften Leopoldina