

**Fortbildungsveranstaltung
2021**



**COVID-19: Aktueller Kenntnisstand zur
medikamentösen Therapie und zu den Impfstoffen gegen SARS-CoV-2**

Wolf-Dieter Ludwig

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Schwerpunktpraxis Hämatologie Onkologie Berlin-Mitte

Erklärung zu Interessenkonflikten

- **Aufwandsentschädigung:** A.I.D. (BÄK/ KBV);
wissenschaftlicher Beirat: ÄZQ, ZI KBV, Central KV
- ***Finanzielle Interessenkonflikte***
 - *Honorare:* keine
 - *Drittmittel:* keine *ad personam*
 - *sonstige Unterstützung:* nein
 - *Aktien, Patente, Geschäftsanteile:* keine
 - *Autorschaft (z.B. „Ghostwriter“):* nein
- ***Intellektuelle Interessenkonflikte:*** Vorstandsvorsitz AkdÄ
Mitherausgeber „DER ARZNEIMITTELBRIEF“;
Mitglied der medizinisch-wissenschaftlichen Redaktion Dtsch. Ärztebl.
Arzneiverordnungs-Report: ab 2017 Mitherausgeber
Vertreter des CPME (Europäische Ärzteschaft) im Management Board der EMA
„Chair of the working group on pharmaceuticals“ des CPME
Mitglied in verschiedenen Editorial Boards von Fachzeitschriften
Mitglied von MEZIS



Effectiveness of Covid-19 Vaccines in Ambulatory and Inpatient Care Settings

M.G. Thompson and Others

Bamlanivimab plus Etesevimab in Mild or Moderate Covid-19

M. Dougan and Others

1382-1392 FREE CME 

Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel

Y.M. Bar-On and Others

1393-1400 FREE

Brief Report: Pan-Sarbecovirus Neutralizing Antibodies in BNT162b2-Immunized SARS-CoV-1 Survivors

C.-W. Tan and Others

1401-1406 FREE 

Agenda

- **medikamentöse Therapien (systematische Reviews, Leitlinien)**

 - Was hat sich (nicht) bewährt?**

 - in Deutschland zugelassene Impfstoffe (September 2021):
 - BNT 162b2 (Corminaty); mRNA1273 (Moderna);
ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria); Ad26.COV2.S
 - Wirksamkeit, Sicherheit, Immunogenität
 - Was befindet sich in der „Pipeline“?
 - (einige) Public Health Aspekte der COVID-19 Pandemie
 - Resümee

Tabelle 1: Medikamentöse Therapieansätze im Rahmen von Studien und individuellen Heilversuchen bei COVID-19 (Fortsetzung 1)

| Arzneimittel/Wirkstoff Eingesetzte Dosierungen ^a bei COVID-19 in Studien bzw. Empfehlungen anderer Institutionen | Studien/Evidenz | Ergänzende Hinweise |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Favipiravir / Avigan® (Inhibitor der RNA-Polymerase und dadurch der Virusreplikation) | | |
| Tabletten à 200 mg variable Dosierung je nach Infektionsart ID: 3200 mg (2 x 1600 mg) am Tag 1; ED: 600 mg 2 x täglich an den Tagen 2–5 bzw. 2–14 Tage | <p>In-vitro-Studien: Du YX, Chen XP: Favipiravir: pharmacokinetics and concerns about clinical trials for 2019-nCoV infection. Clin Pharmacol Ther 2020: Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32246834)</p> <p>Choy KT, Wong AY, Kaewpreedee P et al.: Remdesivir, lopinavir, emetine, and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. Antiviral Res 2020; 178: 104786, Epub ahead of print. (https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7127386)</p> <p>Retrospektive / nicht kontrollierte Studien und Fallberichte: Bryner J: Flu drug used in Japan shows promise in treating COVID-19. LiveScience, Meldung vom 18. März 2020. (https://www.livescience.com/flu-drug-could-treat-coronavirus.html)</p> <p>Kontrollierte Studien: Chen C, Huang J, Cheng Z et al.: Favipiravir versus Arbidol for COVID-19: a randomized clinical trial. medRxiv 2020. (https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.17.20037432v4)</p> <p>Cai Q, Yang M, Liu D et al.: Experimental Treatment with Favipiravir for COVID-19: An Open-Label Control Study. Engineering 2020: Article in press. (https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2095809920300631)</p> | <ul style="list-style-type: none"> • Anwendung als individueller Heilversuch • in Japan zur Influenza-Behandlung zugelassen; auch als Favilavir bekannt • Anfang 2020: Zulassung in China zur Behandlung von COVID-19 • teratogen • KI: Kinder • Tabletten können gemörsert werden (1) • ausgewählte Nebenwirkungen: gastrointestinale Beschwerden (Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen), Erhöhung der Serumharnsäurespiegel (https://www.pmda.go.jp/files/000210319.pdf) |

Camostat, Lopinavir/Ritonavir, (Hydroxy)Chloroquin, Remdesivir, Umifenovir, **Sarilumab, Tocilizumab, Siltuximab**, Colchicin;
Risikoinformationen, laufende Studien, Register, Übersichtsarbeiten

Where are we with drug treatments for covid-19?

A year since the pandemic began, just a handful of lifesaving drugs have emerged as approved covid-19 treatments. **Chris Baraniuk** looks at the ongoing major trials

Chris Baraniuk

| Selected covid-19 treatment trials under way

| Name of trial | Participants to date | Location(s) | Examples of drugs evaluated |
|---------------|----------------------|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Recovery | 40 000 | UK; now expanding internationally | Dexamethasone, tocilizumab, azithromycin, convalescent plasma |
| Solidarity | 12 000 | 30+ countries across all six WHO regions | Remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir |
| Activ-3 | 10 000 | Mainly US | Remdesivir, Vir antibody treatments |
| Remap-Cap | 6700 | 19 countries including US, UK, Ireland, Spain, France, and Germany | Hydrocortisone, lopinavir-ritonavir, aspirin, vitamin C |
| Principle | 4600 | UK | Budesonide, colchicine |
| Anticov | 2000-3000 expected | 13 African countries | Amodiaquine, colchicine, ivermectin, nitazoxanide |
| Protect | 12 000 expected | UK | TBA (looking at prophylaxis in care homes) |

Cite this as: *BMJ* 2021;373:n1109

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n1109>

Published: 07 May 2021

RECOVERY 1 year on: a rare success in the COVID-19 clinical trial landscape

16 APRIL 2021

Peter Horby, co-lead on the RECOVERY platform trial, discusses the origins, lessons learned and future plans for one of the most informative studies of COVID-19 therapeutics.

On 23 March, the UK National Health Service's [RECOVERY](#) trial marked its first anniversary. Initially set up to test four possible treatment options in a few thousand hospitalized COVID-19 patients, the platform trial is still going strong. It has now enrolled nearly 40,000 patients — just under 10% of the UK's hospitalized COVID-19 patient population — into 13 treatment arms.

In a landscape marked by poorly designed and underpowered trials, RECOVERY stands out as a rare bright spot. Its results have demonstrated the benefits of the steroid [dexamethasone](#) and the IL-6-targeting antibody [tocilizumab](#), while showing the lack of efficacy for [azithromycin, colchicine, convalescent plasma, hydroxychloroquine and lopinavir–ritonavir](#). Ongoing arms are testing other agents, including an antibody cocktail and the JAK inhibitor baricitinib.

Recommendation 1

Usual supportive care

Strong

Weak

or

Corticosteroids

Weak

Strong



Patients with **severe** and **critical** covid-19



We recommend corticosteroids



Evidence profile

Favours usual supportive care

No important difference

Favours corticosteroids

Within 28 days

Events per 1000 people

Evidence quality

Mortality with critical illness

415

87 fewer

328

★★★★ Moderate

Mortality with severe illness

334

67 fewer

267

★★★★ Moderate

Serious adverse events

Events per 1000 people

Evidence quality

Gastrointestinal bleeding

48

No important difference

51

★★★★ Low

Super-infections

186

No important difference

188

★★★★ Low

Hyperglycaemia

286

46 fewer

332

★★★★ Moderate

Neuromuscular weakness

69

No important difference

75

★★★★ Low

Neuropsychiatric effects

35

No important difference

28

★★★★ Low

Not measured

Time to symptom resolution

Unknown

Duration of intensive care unit stay

Unknown

Duration of mechanical ventilation

Unknown

Severely ill

▶ See all outcomes

MAGIC app

Critically ill

▶ See all outcomes

MAGIC app


EMPFEHLUNG 18 (EK, bestätigt 05/2021):

Hospitalisierte Patienten mit COVID-19 sollen in Abwesenheit von Kontraindikationen eine standardmäßige **medikamentöse Thromboembolieprophylaxe** mit niedermolekularem Heparin erhalten. Alternativ kann Fondaparinux zur Anwendung

8.2.1 Kortikosteroide

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Empfehlung 20 | Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 05/2021 |
| Empfehlungsgrad: A ↑↑ | Bei Patienten mit schwerer (SpO ₂ < 90 %, Atemfrequenz > 30/min) oder kritischer (ARDS, Sepsis, Beatmung, Vasopressorengabe) COVID-19-Erkrankung soll eine Therapie mit Dexamethason erfolgen. |
| <u>Qualität der Evidenz:</u> 28 Tage Letalität: moderat ⊕⊕⊕⊖ Unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖ | <u>Literatur:</u> Horby P. et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19 - Preliminary Report. The New England journal of medicine. 2020. doi:10.1056/NEJMoa2021436 |

S3-Leitlinie - Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Empfehlung 21 | Evidenzbasierte Empfehlung, aktualisiert 05/2021 |
| Empfehlungsgrad:  | Tocilizumab kann bei COVID-19-Patienten mit progredient schwerer Erkrankung zur COVID-19-Behandlung verabreicht werden. Tocilizumab sollte nicht eingesetzt werden bei Erkrankung ohne oder mit niedrigem Sauerstoffbedarf sowie bei bestehender invasiver Beatmung. |
| <u>Qualität der Evidenz:</u> 28d Letalität: moderat ⊕⊕⊕⊖ Vermeidung der Zunahme der Krankheitsschwere (Progress zu notwendiger Invasiver Beatmung): moderat ⊕⊕⊕⊖ Schwere unerwünschte Ereignisse: niedrig ⊕⊕⊖⊖ | <u>Literatur:</u> Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. Lancet. 2021;397(10285):1637-45. doi:10.1016/s0140-6736(21)00676-0 Gordon AC et al. . Et al. Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19. N Engl J Med. 2021;384(16):1491-502. doi:10.1056/NEJMoa2100433 |

9 RCT's mit insgesamt 6481 Patienten

The NEW ENGLAND JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 22, 2021

VOL. 384 NO. 16

Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19

The REMAP-CAP Investigators*

CONCLUSIONS

In critically ill patients with Covid-19 receiving organ support in ICUs, treatment with the interleukin-6 receptor antagonists tocilizumab and sarilumab improved outcomes, including survival. (REMAP-CAP ClinicalTrials.gov number, NCT02735707.)

Tocilizumab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial

RECOVERY Collaborative Group*

Added value of this study

The Randomised Evaluation of COVID-19 Therapy (RECOVERY) trial is the largest randomised trial of the effect of tocilizumab in hospitalised patients with COVID-19. We found that in 4116 COVID-19 patients with hypoxia and a raised C-reactive protein, tocilizumab reduced 28-day mortality, increased the probability of discharge within 28 days, and, among patients who were not receiving invasive mechanical ventilation at randomisation, reduced the probability of progression to the composite outcome of invasive mechanical ventilation or death. The benefits were in addition to corticosteroids and consistent in all subgroups, regardless of the amount of respiratory support.

Interpretation In hospitalised COVID-19 patients with hypoxia and systemic inflammation, tocilizumab improved survival and other clinical outcomes. These benefits were seen regardless of the amount of respiratory support and were additional to the benefits of systemic corticosteroids.

Virus-induced senescence is a driver and therapeutic target in COVID-19

Nature | www.nature.com

Derailed cytokine and immune cell networks account for the organ damage and the clinical severity of COVID-19 (refs. 1–4). Here we show that SARS-CoV-2, like other viruses, evokes cellular senescence as a primary stress response in infected cells. Virus-induced senescence (VIS) is indistinguishable from other forms of cellular senescence and is accompanied by a senescence-associated secretory phenotype (SASP), which comprises pro-inflammatory cytokines, extracellular-matrix-active factors and pro-coagulatory mediators^{5–7}. Patients with COVID-19 displayed markers of senescence in their airway mucosa in situ and increased serum levels of SASP factors. In vitro assays demonstrated macrophage activation with SASP-reminiscent secretion, complement lysis and SASP-amplifying secondary senescence of endothelial cells, which mirrored hallmark features of COVID-19 such as macrophage and neutrophil infiltration, endothelial damage and widespread thrombosis in affected lung tissue^{1,8,9}. Moreover, supernatant from VIS cells, including SARS-CoV-2-induced senescence, induced neutrophil extracellular trap formation and activation of platelets and the clotting cascade. Senolytics such as navitoclax and a combination of dasatinib plus quercetin selectively eliminated VIS cells, mitigated COVID-19-reminiscent lung disease and reduced inflammation in SARS-CoV-2-infected hamsters and mice. Our findings mark VIS as a pathogenic trigger of COVID-19-related cytokine escalation and organ damage, and suggest that senolytic targeting of virus-infected cells is a treatment option against SARS-CoV-2 and perhaps other viral infections.



RAPID RECOMMENDATIONS

A living WHO guideline on drugs for covid-19

4. September 2021

ABSTRACT

CLINICAL QUESTION

What is the role of drugs in the treatment of patients with covid-19?

NEW RECOMMENDATION

Pre-prints of four randomised trials (from a larger adaptive randomised master protocol) among patients with non-severe illness, and the RECOVERY trial among severe and critically ill patients, triggered this guideline update. This resulted in a conditional recommendation to use a combination of casirivimab and imdevimab in non-severe patients for those at highest risk of severe disease. The RECOVERY trial included a crucial subgroup analysis demonstrating differential benefits (effect modification) associated with serological status. The Guideline Development Group (GDG) made a second conditional recommendation to use casirivimab-imdevimab in patients with severe and critical infection, if the individual has seronegative status.

PRIOR RECOMMENDATIONS

(a) A strong recommendation for interleukin-6 receptor blockers (tocilizumab or sarilumab) in patients with severe or critical covid-19; (b) a recommendation not to use ivermectin in patients with covid-19, regardless of disease severity, except in the context of a clinical trial; (c) a strong recommendation against the use of hydroxychloroquine in patients with covid-19, regardless of disease severity; (d) a strong recommendation against the use of lopinavir-ritonavir in patients with covid-19, regardless of disease severity; (e) a strong recommendation for systemic corticosteroids in patients with severe and critical covid-19; (f) a conditional recommendation against systemic corticosteroids in patients with non-severe covid-19; and (g) a conditional recommendation against remdesivir in hospitalised patients with covid-19.

Cite this as: *BMJ* 2021;374:n2319

<http://dx.doi.org/10.1136/bmj.n2319>

Published: 21 September 2021

Covid-19: Monoclonal antibody treatment to be rolled out to hospital patients with no antibody response

Elisabeth Mahase

Eligible patients with covid-19 in UK hospitals who have not mounted an antibody response against SARS-CoV-2 will be offered the monoclonal antibody treatment ronapreve from this week, the government has announced.

The drug is a combination of two monoclonal antibodies (casirivimab and imdevimab), which work by binding to two different sites on the SARS-CoV-2 spike protein and neutralising the virus's ability to infect cells. It was the first neutralising antibody drug specifically designed to treat covid-19 approved by the Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (in August 2021).¹

Ronapreve will be administered to patients without antibodies—who must be either aged 50 or over, or aged 12 to 49 and considered to be immunocompromised—through a drip. The government said it had secured enough supply for NHS patients across the four nations and that antibody testing will be used to determine which patients are eligible.



Covid-19: Molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in patients at risk, MSD reports

Elisabeth Mahase

At day 29 no deaths were reported in the molnupiravir group, while eight were reported in the placebo group. Recruitment to the trial has now been stopped on the advice of its independent data monitoring committee because of the positive results.

MSD and its partner Ridgeback Biotherapeutics intend to produce 10 million courses of treatment by the end of 2021, with more doses expected in 2022. The US has already agreed a deal for 1.7 million courses.

The interim analysis included 775 patients who were initially enrolled in the trial on or before 5 August 2021. To be eligible, all adults had to have confirmed mild or moderate covid-19, symptom onset within five days of study randomisation, and at least one risk factor associated with poor disease outcome.

MSD and its partner Ridgeback Biotherapeutics intend to produce 10 million courses of treatment by the end of 2021, with more doses expected in 2022. The US has already agreed a deal for 1.7 million courses.

Die schräge Karriere der Pandemie-Pille

VON JOACHIM MÜLLER-JUNG - AKTUALISIERT AM 20.10.2021 - 10:09



Klein, stark, teuer: Wie ein amerikanischer Hersteller die Hoffnungen auf eine wirksame und einfache Therapie gegen Covid-19 forciert und der Impfung womöglich einen Streich spielt.

Für „Ärzte ohne Grenzen“ ist die Sache klar: Das Patent für die Covid-Pille muss freigegeben werden, sofort. Jeder, auch die Ärmsten, sollen die lebensrettende Behandlung mit Molnupiravir bekommen können. Das Medikament des amerikanischen Pharmaherstellers **Merck & Co**, das als Grippe-Arznei entwickelt worden war, versetzte die **Corona**-Medizin – und, wie zu erwarten, vorübergehend auch die Börse – vor zwei Wochen quasi über Nacht in eine Art Rausch. Eine kleine Tablette gegen den großen Pandemiefrost.

COVID-19 treatments under rolling review

EMA's CHMP is evaluating the following COVID-19 treatments:

Show entries

Search:

| Treatment | Treatment developer | Start of rolling review | More information |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------|-------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bamlanivimab and etesevimab | Eli Lilly | 11/03/2021 | EMA starts rolling review of Eli Lilly antibodies bamlanivimab and etesevimab for COVID-19 Paediatric investigation plan for bamlanivimab Paediatric investigation plan for etesevimab |
| Evusheld (tixagevimab / cilgavimab) | AstraZeneca AB | 14/10/2021 | EMA starts rolling review of Evusheld (tixagevimab and cilgavimab) |
| Molnupiravir | Merck Sharp & Dohme and Ridgeback Biotherapeutics | 25/10/2021 | COVID-19: EMA starts rolling review of molnupiravir |
| Sotrovimab | GlaxoSmithKline and Vir Biotechnology, Inc. | 07/05/2021 | EMA starts rolling review of sotrovimab (VIR-7831) for COVID-19 |

COVID-19 treatments

← Share



Currently under rolling review

- Bamlanivimab and etesevimab
- Regdanvimab
- REGN-COV2 (casirivimab / imdevimab)
- Sotrovimab



Marketing authorisation application submitted

- Olumiant (baricitinib)*
- Kineret (anakinra)*
- RoActemra (tocilizumab)*



Authorised for use in the European Union

- Veklury (remdesivir)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Metaanalyse zu Ivermectin bei milden bis mittelschweren Verläufen von COVID-19: keine Behandlungsoption

In Beantwortung einer Leserfrage, ob eine Behandlung mit Ivermectin (Ive) für Patienten mit COVID-19 vorteilhaft ist, haben wir über die Evidenz aus Studien berichtet (Stand Februar 2021; vgl. 1). Seinerzeit gab es einen weltweiten Hype um diese Behandlungsoption. Nach ersten Zellkultur-Ergebnissen einer australischen Arbeitsgruppe (2), in denen Ive in sehr hoher Konzentration die virale RNA von SARS-CoV-2 deutlich reduzierte, wurde Ive bereits von mehreren Arbeitsgruppen stark propagiert, obwohl viele klinische Studien noch nicht abgeschlossen waren und solche, die beendet waren, ohne „Peer review“ noch auf Preprint-Servern lagen (1). Evidenzbasierte gültige Aussagen zu Nutzen und Schaden von Ive konnten seinerzeit noch nicht gemacht werden. Ive ist derzeit weder von der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) noch in den USA von der Food and Drug Administration (FDA) in der Indikation COVID-19 zugelassen (3, 4) und wird auch nicht von der WHO und der „Infectious Diseases Society of America“ empfohlen (5, 6).

Fazit: Wir schließen uns der gut begründeten Schlussfolgerung der Autoren dieser Metaanalyse an: Ivermectin zeigte in 10 randomisierten kontrollierten Studien mit wichtigen klinischen Endpunkten bei Patienten mit mildem bis mittelschwerem COVID-19 keine Vorteile gegenüber Standardtherapie bzw. Plazebo. Noch laufende Studien sollten nach Plan weitergeführt werden. Ihre Ergebnisse könnten dann diese Metaanalyse ergänzen. Bis dahin ist Ivermectin keine praktikable („viable“) Option zur Behandlung von COVID-19.



CORRESPONDENCE

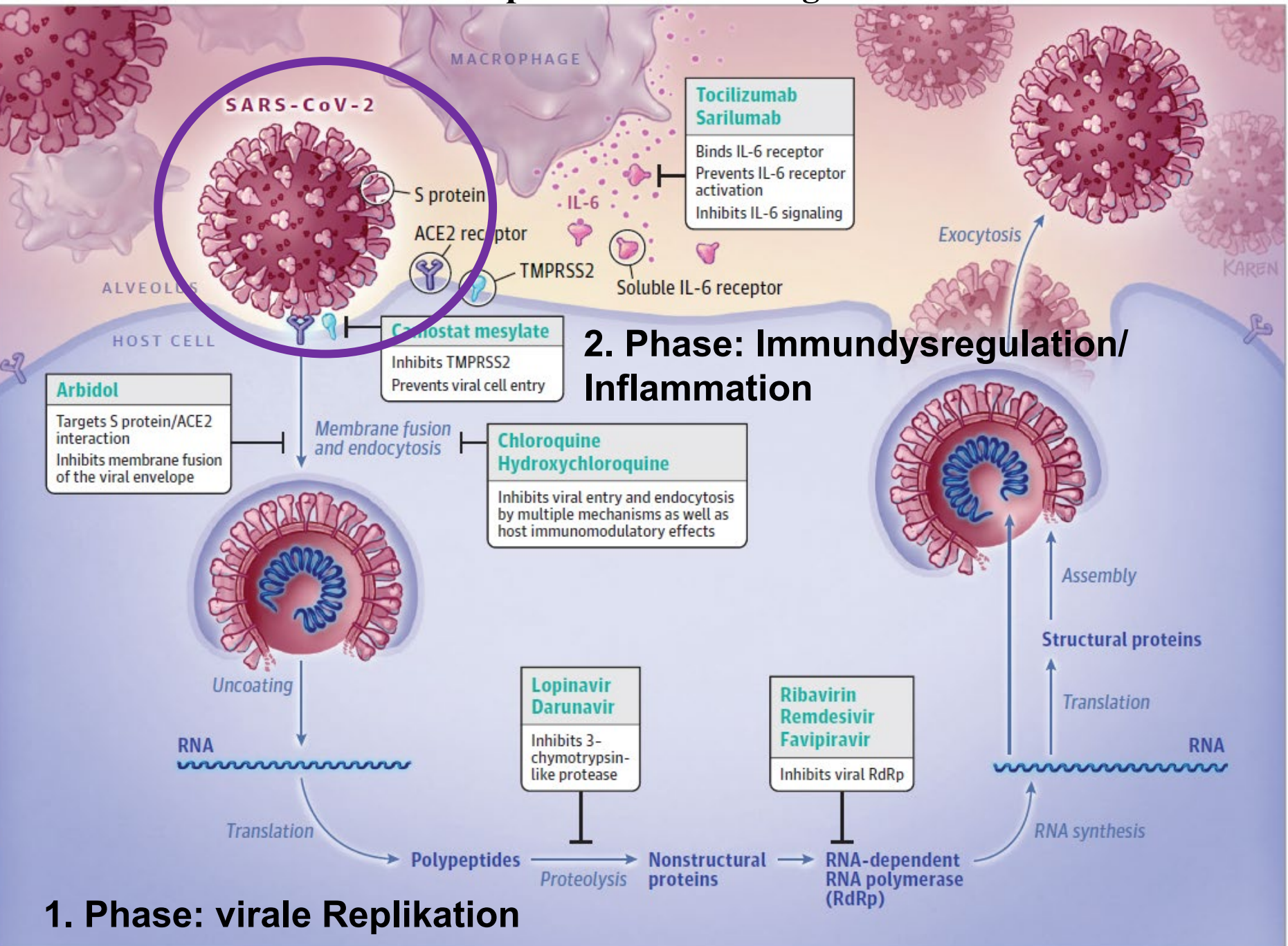
Toxic Effects from Ivermectin Use Associated with Prevention and Treatment of Covid-19

TO THE EDITOR: Ivermectin is approved by the Food and Drug Administration as an oral treatment for intestinal strongyloidiasis and onchocerciasis and as a topical treatment for pediculosis and rosacea. It is also used as a treatment for parasites in pets and livestock. Ivermectin may decrease severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) replication in vitro,^{1,2} but randomized, controlled trials have shown no clinical benefit in the prevention or treatment of coronavirus disease 2019 (Covid-19).³ Veterinary use of ivermectin has increased, and the number of prescriptions for use by humans in the United States is 24 times as high as the number before the pandemic. Moreover, the number of such prescriptions in August 2021 was 4 times as high as the number in July 2021.^{3,4}

This letter was published on October 20, 2021, at NEJM.org.

These cases illustrate the potential toxic effects of ivermectin, including severe episodes of confusion, ataxia, seizures, and hypotension, and the increasing frequency of inappropriate use. There is insufficient evidence to support the use of ivermectin to treat or prevent Covid-19,³ and improper use, as well as the possible occurrence of medication interactions,⁵ may result in serious side effects requiring hospitalization.

Monoklonale Antikörper zur Behandlung von COVID-19



The Covid-19 Vaccine-Development Multiverse

Penny M. Heaton, M.D.

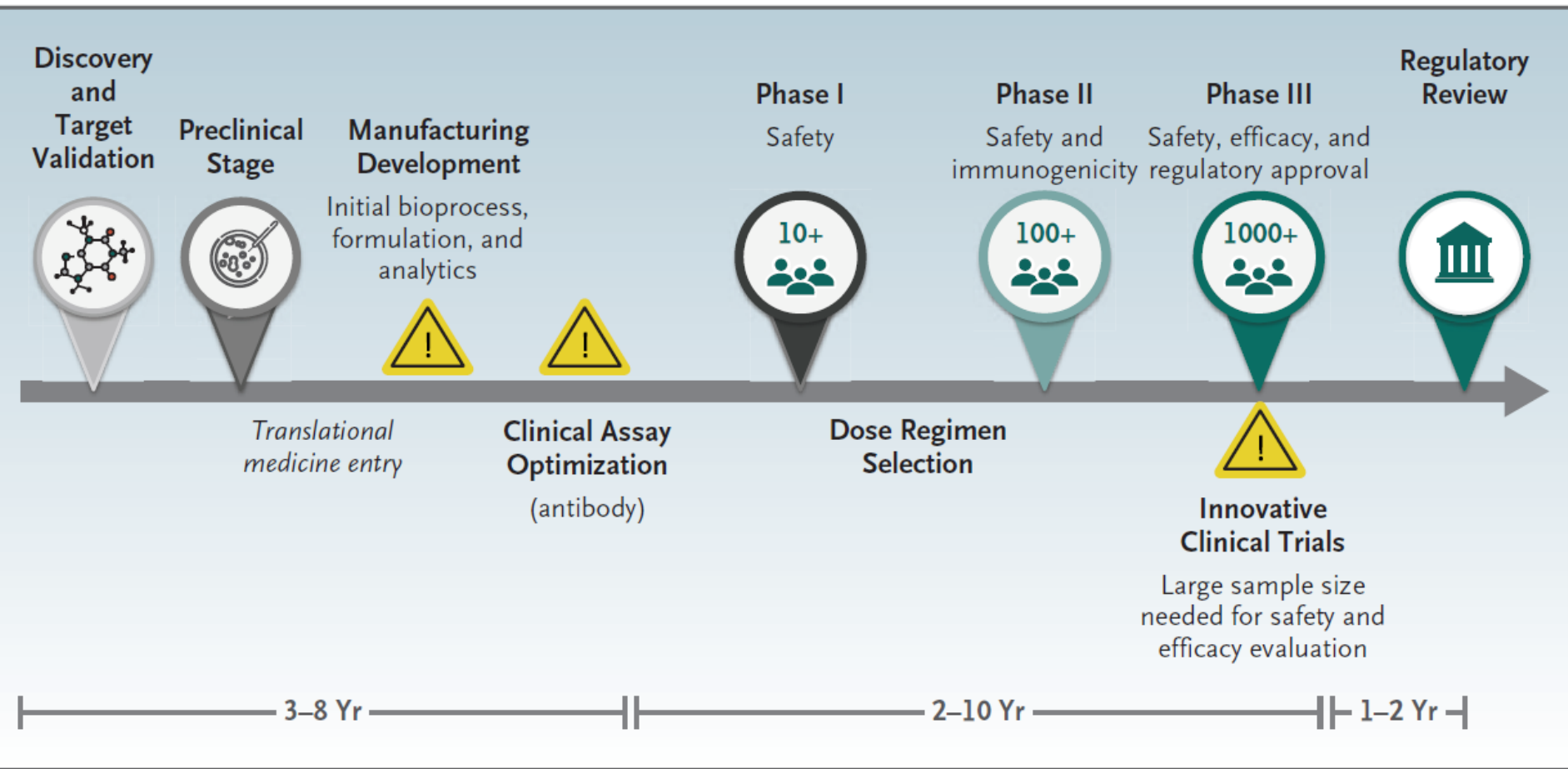
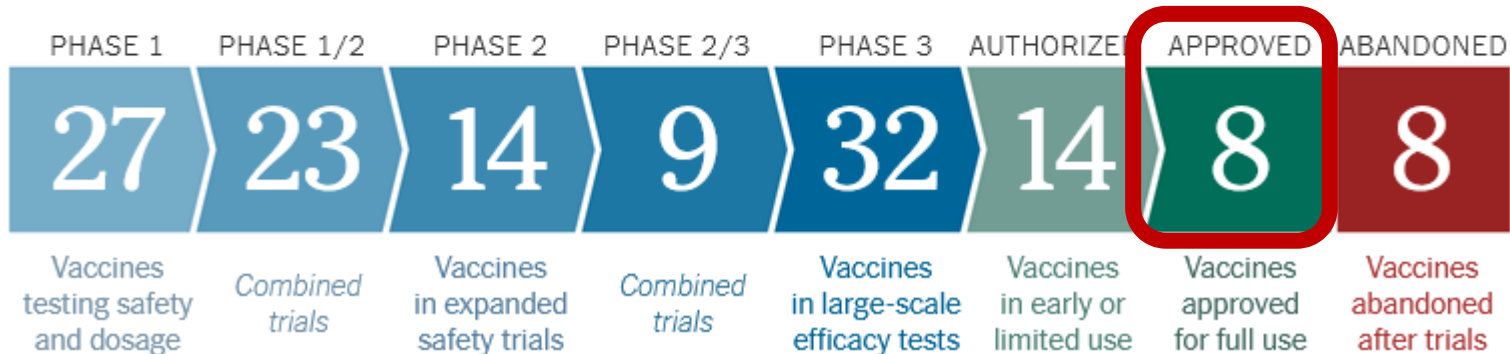
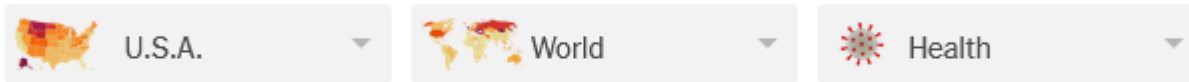


Figure 1. Traditional Vaccine Development Pathway.

Coronavirus Vaccine Tracker

By Carl Zimmer, Jonathan Corum and Sui-Lee Wee Updated Oct. 23, 2021



Phase 1 - 3

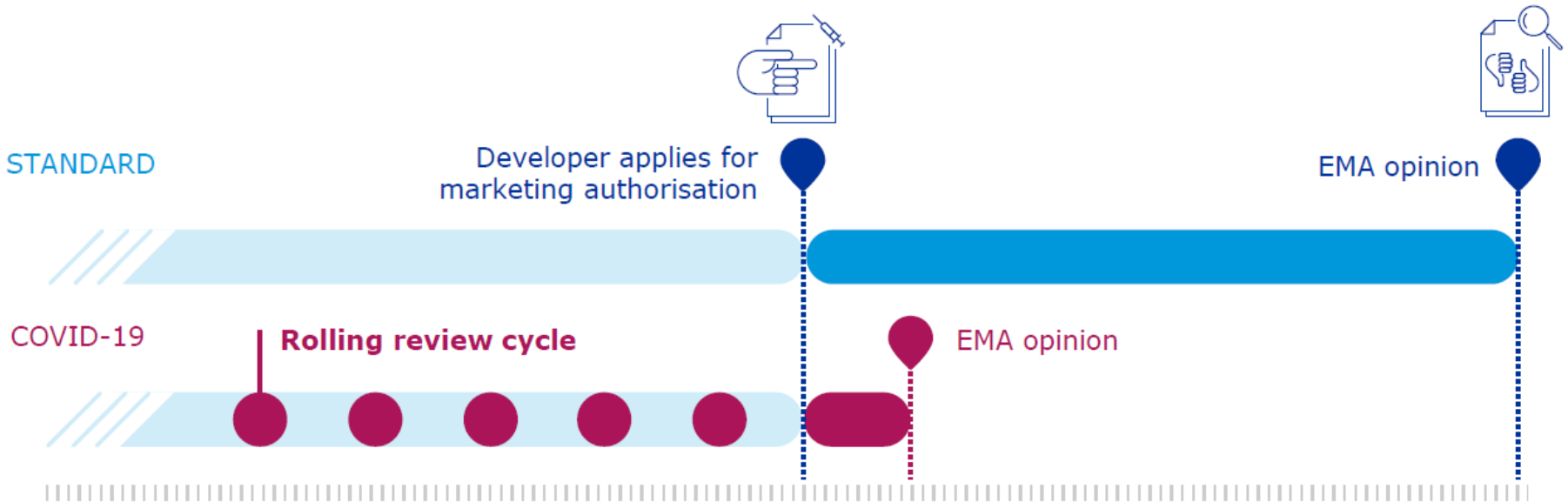
Vaccines typically require years of research and testing before reaching the clinic, but in 2020, scientists embarked on a race to produce safe and effective coronavirus vaccines in record time. Researchers are currently testing **105 vaccines** in clinical trials on humans, and 41 have reached the final stages of testing. More than 75 preclinical vaccines are under active investigation in animals.



Rolling review



- Research & development
- Standard EMA evaluation
- EMA evaluation with rolling review



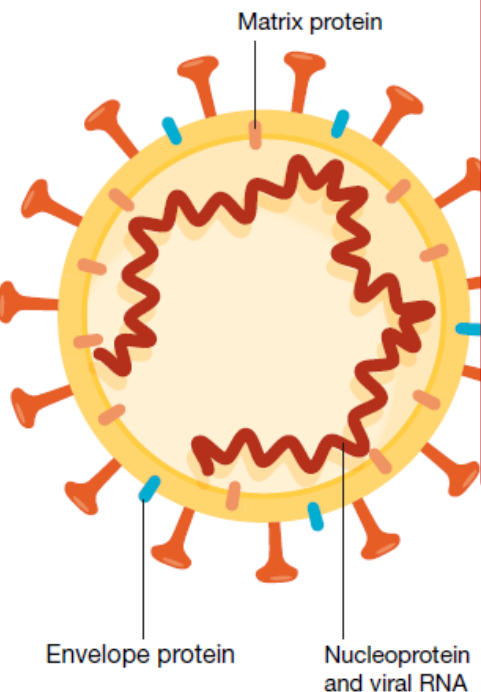
Conditional Marketing Authorisation

WHY CONDITIONAL APPROVAL IS THE MOST APPROPRIATE TOOL IN THE EU?

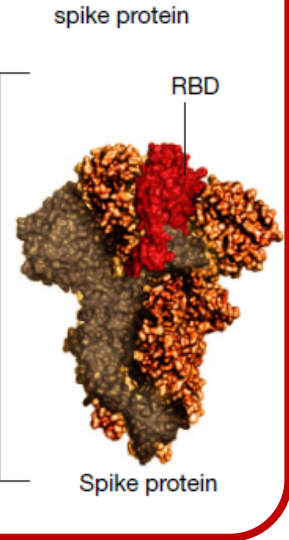
- **Formal approval** of a medicine across the EU: **all member states benefit** from the joint scientific assessment and approval
- It has **all safeguards and controls** in place to ensure high level of protection to citizens during a mass vaccination campaign:
 - A robust **monitoring plan** for managing **safety**
 - Clear **legal framework** for evaluation of **emerging efficacy data**
 - **Manufacturing** controls including **batch controls** for vaccines
 - Full **prescribing information** and **package leaflet** with defined conditions for storage and use of the vaccine
 - A **plan** for **use** of the vaccine **in children**
 - **Additional studies or other data** ('conditions') that the company is **legally obliged** to provide with defined **timelines**



a SARS-CoV-2



b RBD of the spike protein



c Inactivated vaccines contain SARS-CoV-2 that is grown in cell culture and then chemically inactivated



d Live attenuated vaccines are made of genetically weakened versions of SARS-CoV-2 that is grown in cell culture



e Recombinant spike-protein-based vaccines



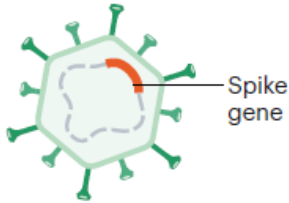
f Recombinant RBD-based vaccines



g VLPs carry no genome but display the spike protein on their surface



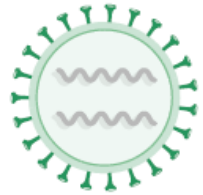
h Replication-incompetent vector vaccines cannot propagate in the cells of the vaccinated individual but express the spike protein within them



i Replication-competent vector vaccines can propagate to some extent in the cells of the vaccinated individual and express the spike protein within them



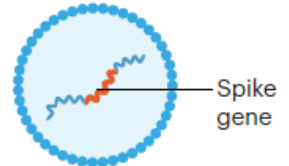
j Inactivated virus vector vaccines carry copies of the spike protein on their surface but have been chemically inactivated



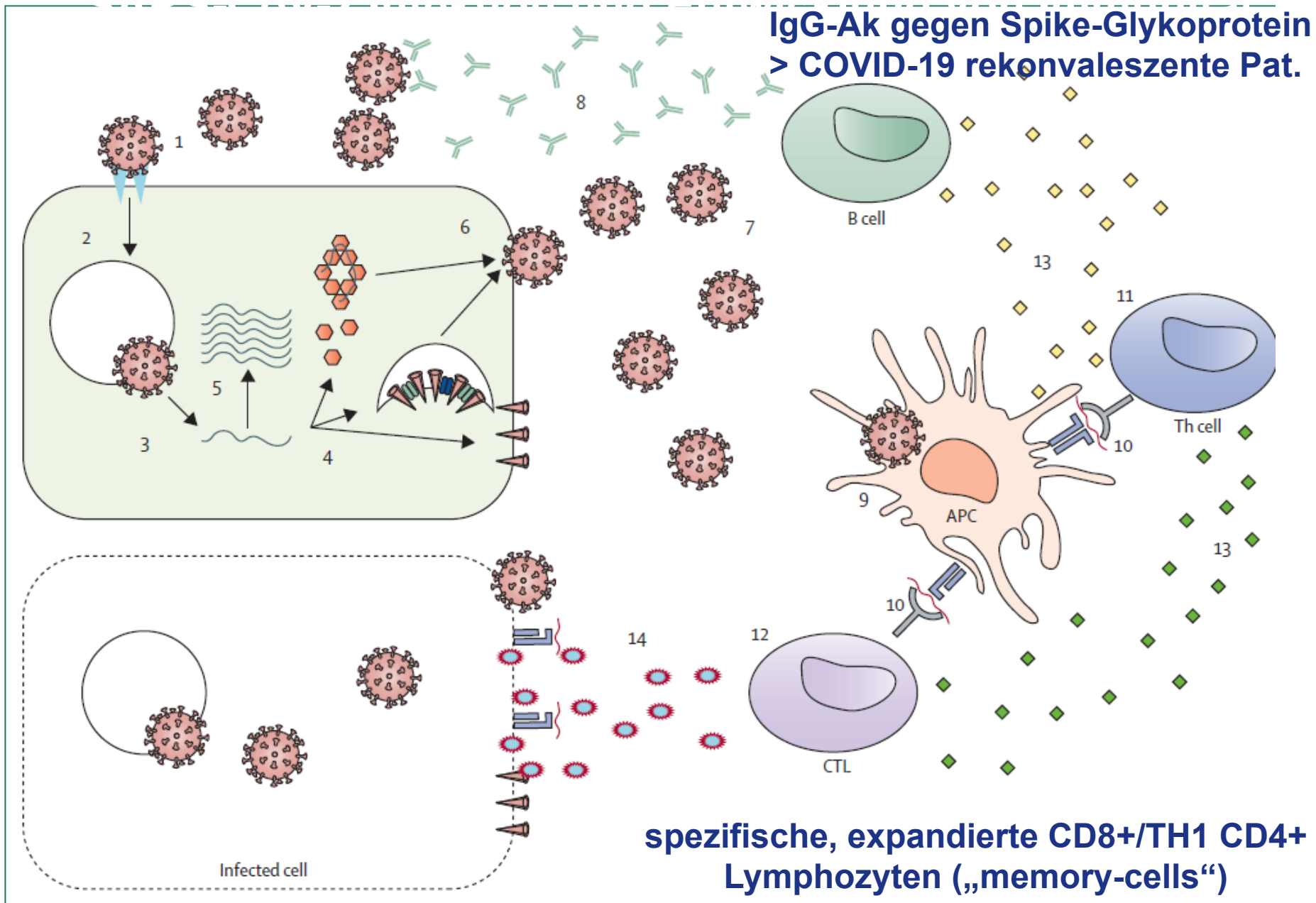
k DNA vaccines consist of plasmid DNA encoding the spike gene under a mammalian promoter



l RNA vaccines consist of RNA encoding the spike protein and are typically packaged in LNPs



SARS-CoV-2 infection and the development of immunity



**IgG-Ak gegen Spike-Glykoprotein
> COVID-19 rekonvaleszente Pat.**

**spezifische, expandierte CD8+/TH1 CD4+
Lymphozyten („memory-cells“)**

Cite as: L. Loyal *et al.*, *Science*
10.1126/science.abh1823 (2021).

Cross-reactive CD4⁺ T cells enhance SARS-CoV-2 immune responses upon infection and vaccination

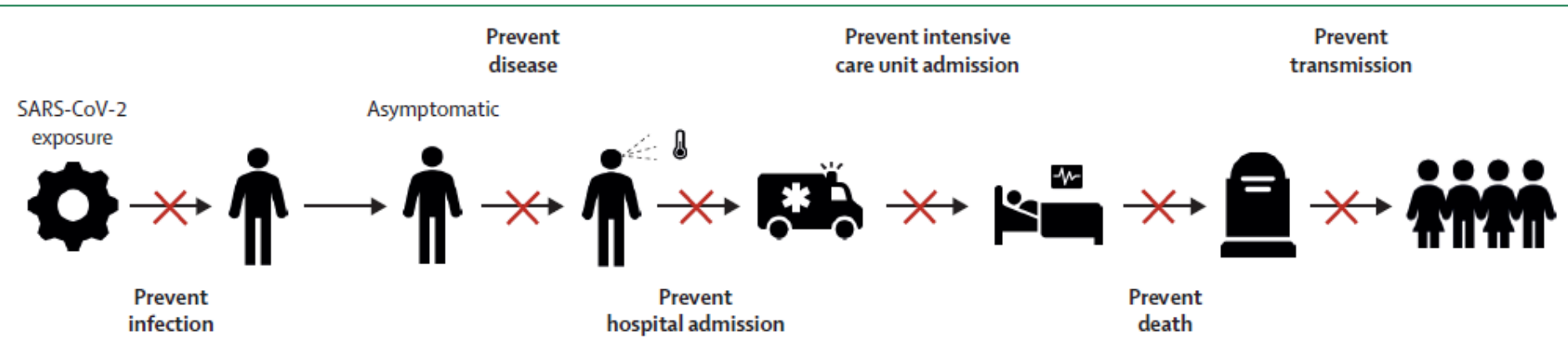
The functional relevance of pre-existing cross-immunity to SARS-CoV-2 is a subject of intense debate. Here, we show that human endemic coronavirus (HCoV)-reactive and SARS-CoV-2-cross-reactive CD4⁺ T cells are ubiquitous but decrease with age. We identified a universal immunodominant coronavirus-specific spike peptide (S816-830) and demonstrate that pre-existing spike- and S816-830-reactive T cells were recruited into immune responses to SARS-CoV-2 infection and their frequency correlated with anti-SARS-CoV-2-S1-IgG antibodies. Spike-cross-reactive T cells were also activated after primary BNT162b2 COVID-19 mRNA vaccination displaying kinetics similar to secondary immune responses. Our results highlight the functional contribution of pre-existing spike-cross-reactive T cells in SARS-CoV-2 infection and vaccination. Cross-reactive immunity may account for the unexpectedly rapid induction of immunity following primary SARS-CoV-2 immunization and the high rate of asymptomatic/mild COVID-19 disease courses.

The majority of individuals infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) experience an asymptomatic or mild course of coronavirus disease 2019 (COVID-19). However, severe or fatal disease occurs in about 5% of those infected and is primarily associated with advanced age and comorbidities such as diabetes, chronic cardiovascular, pulmonary, and kidney diseases (1). Given that SARS-CoV-2 is a newly emerged human pathogen, it was assumed that SARS-CoV-2 encounters an immunologically

naive population. However, SARS-CoV-2 displays considerable homologies with endemic, human common cold coronaviruses (collectively referred to as “HCoV”) (2, 3). There is now strong evidence for cellular and humoral cross-reactivity to SARS-CoV-2 (3–14), although the role of cross-reactive immunity in SARS-CoV-2 infection is unclear (2, 8, 15, 16). Recent HCoV infection is associated with less severe COVID-19, suggesting a protective role (17). A better

What defines an efficacious COVID-19 vaccine? A review of the challenges assessing the clinical efficacy of vaccines against SARS-CoV-2

Susanne H Hodgson, Kushal Mansatta, Garry Mallett, Victoria Harris, Katherine RWEmary, Andrew J Pollard



Wirksamkeit: Der erste primäre Wirksamkeitsendpunkt war die *Wirksamkeit* von BNT162b2 gegen eine bestätigte Erkrankung nach SARS-CoV-2-Infektion (COVID-19), die wenigstens 7 Tage nach der 2. Impfung begonnen hatte. Der zweite primäre Endpunkt war die Wirksamkeit der Impfung bei Probanden mit oder ohne Hinweis für eine vorausgegangene Infektion mit SARS-CoV-2. Die Bestätigung von COVID-19 basierte auf den Kriterien der FDA mit Nachweis von mindestens einem der folgenden Symptome: Fieber sowie neu aufgetretene oder Zunahme folgender Symptome: Husten, Atemnot, Muskelschmerzen, neu aufgetretener Verlust des Geschmacks- oder Geruchssinns, Diarrhö oder Erbrechen, Halsschmerzen. Bei einem oder mehreren dieser Symptome musste gleichzeitig (oder 4 Tage zuvor bzw. 4 Tage danach) in einer Probe aus dem Atemwegstrakt mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) SARS-CoV-2 nachgewiesen worden sein.

COVID-19 bei **8 Personen** nach Impfung innerhalb von wenigstens 7 Tagen nach der 2. Impfung und bei **162 Personen** nach Placebo (**95%**; 36.523)

Zum Vergleich: **Moderna:** 14 Tage nach 2. Impfung **11** vs. **185** (**94,1%**; 28.207)

| Impfstoff | BNT162b2/Tozinameran (Comirnaty®) BioNTech ¹ | | | mRNA-1273 Moderna ² | | |
|----------------------------------------|------------------------------------------------------------------|--------------------------|-----------------|-----------------------------------|-------------|-----------------|
| | Kohorten | 16-55 Jahre | > 55 Jahre | Plazebo | 18-65 Jahre | ≥ 65 Jahre |
| Lokale UAE | 1./2. Dosis | 1./2. Dosis | Plazebo (Range) | 1./2. Dosis | 1./2. Dosis | Plazebo (Range) |
| n | 2.238/2.045 ³ | 1.802/1.660 ³ | 4.090/3.749 | 11.406/10.985 | 3.762/3.692 | 15.155/1.456 |
| Alle | k.A. | k.A. | k.A. | 87,4%/90,3% | 74,6%/83,8% | 18,8%-19,8% |
| Grad 3/4 | 1,5%/2,0% | 0,5%/1,2% | 0,1%-0,4% | 4,0%/7,3% | 2,0%/5,9% | 0,5% |
| Rötung | 4,5%/5,9% | 4,7%/7,2% | 0,7%-1,1% | 3,0%/8,9% | 2,3%/7,5% | 0,4% |
| Schwellung | 5,8%/6,3% | 6,5%/7,5% | 0,2%-1,2% | 6,7%/12,6% | 4,4%/10,8% | 0,3% |
| Schmerzen | 83,1%/77,8% | 71,1%/66,1% | 7,7%-14% | 86,9%/89,9% | 74,0%/83,2% | 17,0%-17,5% |
| Lymphknotenschwellung | k.A. | k.A. | k.A. | 11,6%/16,2% | 6,1%/8,5% | 3,9%-4,8% |
| Systemische UAE | 1./2. Dosis | 1./2. Dosis | Plazebo (Range) | 1./2. Dosis | 1./2. Dosis | Plazebo (Range) |
| n | 2.238/2.045 ³ | 1.802/1.660 ³ | 4.090/3.794 | 11.406/10.985 | 3.762/3.692 | 15.155/1.456 |
| Alle | k.A. | k.A. | k.A. | 57,0%/81,9% | 48,3%/71,9% | 36,5%-42,2% |
| Grad 3/4 | 3,7%/13,5% | 0,7%/5,9% | 0,6%-1,7% | 3,2%/17,7% | 2,2%/10,8% | 1,9%-2,0% |
| Fieber | 3,7%/15,8% | 1,4%/10,9% | 0,5%-1,1% | 0,9%/17,4% | 0,3%/10,0% | 0,3% |
| Fatigue | 47,4%/59,4% | 34,1%/50,5% | 16,8%-33,4% | 38,4%/67,6% | 33,3%/58,3% | 23,4%-27,3% |
| Kopfschmerz | 41,9%/51,7% | 25,2%/39,0% | 13,9%-33,7% | 35,3%/62,8% | 24,5%/46,2% | 23,4%-26,6% |
| Frösteln/Schüttelfrost | 14,0%/35,1% | 6,3%/22,7% | 3,2%-6,4% | 9,2%/48,6% | 5,4%/30,9% | 5,6%-5,8% |
| Erbrechen | 1,2%/1,9% | 0,5%/0,7% | 0,3%-1,2% | 9,4%/21,4%* | 5,2%/11,8%* | 6,4%-7,1%* |
| Diarrhö | 11,1%/10,4% | 8,2%/8,3% | 6,0%-11,7% | k.A. | k.A. | k.A. |
| Myalgie | 21,3%/37,7% | 13,9%/28,7% | 5,3%-10,8% | 23,7%/61,6% | 19,7%/47,1% | 12,4%-13,7% |
| Arthralgie | 11,0%/21,9% | 8,6%/18,9% | 3,7%-6,1% | 16,6%/45,5% | 16,4%/35,8% | 10,8%-11,8% |
| Verzögerte/ Unerwartete UAE | Alle Alterskohorten (n = 18.801) Plazebo (n = 18.785) | | | Beide Alterskohorten | | |
| Alle ⁴ | 26,7% | | 12,2% | 23,9% | | 21,6% |
| Studienabbruch wg. UAE | 0,2% | | 0,1% | < 0,1% | | < 0,1% |
| UAE durch den Impfstoff ⁴ | 20,7% | | 5,1% | 8,2% | | 4,5% |
| Medizinische Maßnahmen erforderlich | k.A. | k.A. | | 0,9% | | 0,5% |
| Allergische Reaktion | k.A. | k.A. | | 1,5% | | 1,1% |
| Anaphylaktische Reaktion | k.A. | k.A. | | < 0,1% | | < 0,1% |

1 = FDA Briefing BioNTech/Pfizer COVID-19 Vaccine. Vgl. Lit. 12; 2 = Vgl. Lit. 23; 3 = sog. Sicherheitskohorte, s. Text; 4 = Vgl. Lit. 8;

* = Übelkeit und Erbrechen; k.A. = keine Angaben

Beurteilung der beiden mRNA-Impfstoffe: Für beide mRNA-Impfstoffe konnte nachgewiesen werden, dass sie bei den untersuchten Personengruppen über einen Zeitraum von 2-3 Monaten symptomatische SARS-CoV-2-Infektionen (COVID-19) und schwere Verläufe dieser Erkrankung verhindern können. Das gilt auch für ältere Menschen, obwohl ihre Immunantwort zellulär und humoral schwächer ist (Immunoseneszenz; 15, 27). Allerdings ist die Zahl der Personen in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre in den o.g. für die Zulassung relevanten Phase-III-Studien mit 1.559 Teilnehmer(innen) in der Studie zu BNT 162b2 bzw. 1.318 in der Studie zu mRNA-1273 deutlich kleiner als in den Altersgruppen 18 bis < 75 Jahre. Deshalb ist auch die Aussagekraft hinsichtlich Verhinderung von COVID-19 schwächer. Interessant wird sein, ob der Impfschutz gegen das SARS-CoV-2 ähnlich lange anhält, wie bei den Jüngeren, ob andere zur Impfstoffentwicklung genutzte Technologien eine ähnlich starke und anhaltende Immunität erzeugen wie die mRNA-Technologie oder ob für ältere Menschen doch eine individualisierte SARS-CoV-2-Impfstrategie erforderlich ist (28).



BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting

METHODS

N ENGL J MED 384;15 NEJM.ORG APRIL 15, 2021

All persons who were newly vaccinated during the period from December 20, 2020, to February 1, 2021, were matched to unvaccinated controls in a 1:1 ratio according to demographic and clinical characteristics. Study outcomes included documented infection with the severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2), symptomatic Covid-19, Covid-19–related hospitalization, severe illness, and death. We estimated vaccine effectiveness for each outcome as one minus the risk ratio, using the Kaplan–Meier estimator.

RESULTS

Each study group included 596,618 persons. Estimated vaccine effectiveness for the study outcomes at days 14 through 20 after the first dose and at 7 or more days after the second dose was as follows: for documented infection, 46% (95% confidence interval [CI], 40 to 51) and 92% (95% CI, 88 to 95); for symptomatic Covid-19, 57% (95% CI, 50 to 63) and 94% (95% CI, 87 to 98); for hospitalization, 74% (95% CI, 56 to 86) and 87% (95% CI, 55 to 100); and for severe disease, 62% (95% CI, 39 to 80) and 92% (95% CI, 75 to 100), respectively. Estimated effectiveness in preventing death from Covid-19 was 72% (95% CI, 19 to 100) for days 14 through 20 after the first dose. Estimated effectiveness in specific subpopulations assessed for documented infection and symptomatic Covid-19 was consistent across age groups, with potentially slightly lower effectiveness in persons with multiple coexisting conditions.

Der erste zugelassene adenovirale Vektorimpfstoff gegen SARS-CoV-2: ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222) **Vaxzevria®**

Zusammenfassung: Die durch den ersten in der Europäischen Union zugelassenen Adenovirus-basierten Impfstoff ChAdOx1 nCoV-19 (zuvor AZD1222; AstraZeneca) induzierte Immunität – gemessen an der Induktion neutralisierender Antikörper und spezifischer T-Zellen – ist vergleichbar mit den beiden bereits zugelassenen mRNA-Impfstoffen, auch bei älteren Menschen. Die klinische Wirksamkeit, also der Schutz vor Erkrankung an COVID-19, liegt bei ca. 70%. Bei einem Vergleich der Wirksamkeit von ChAdOx1 nCoV-19 mit den beiden zugelassenen mRNA-Vakzinen muss jedoch berücksichtigt werden, dass die Studien mit der ChAdOx1 nCoV-19-Vakzine in 4 Einzelstudien und 3 Regionen der Welt (Großbritannien, Brasilien, Südafrika) durchgeführt wurden. Das Auftauchen stärker ansteckender Virusmutationen in diesen Ländern und das nicht sehr einheitliche Behandlungsprotokoll in den 4 Studien mit der ChAdOx1 nCoV-19-Vakzine (z.B. Dosis, Impfintervall) erlauben keine indirekten Vergleiche mit den mRNA-Impfstoffen. In das bisherige Impfprogramm von AstraZeneca wurden nur relativ wenige Probanden über 65 Jahre eingeschlossen.



Informationen zur COVID-19-Impfung und Impfstoffen: Meldungen von Nebenwirkungen

Die Sicherheit aller Arzneimittel wird nach der Zulassung weiter überwacht; für Impfstoffe gilt dies in besonderer Weise. Auch Verdachtsfälle von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen sollen an die zuständigen Institutionen gemeldet werden.

Von besonderem Interesse sind Meldungen,

- die nicht in der Produktinformation aufgeführt sind, insbesondere wenn sie schwerwiegend sind;
- die schwerwiegend sind, auch wenn sie in der Produktinformation aufgeführt sind.

Jede derartige Nebenwirkung sollte gemeldet werden, auch wenn „nur“ der Verdacht eines Zusammenhangs zwischen aufgetretenem Symptom und der Impfung besteht. Nicht gemeldet werden sollten dagegen solche Erkrankungen/Symptome, denen offensichtlich eine andere Ursache als die Impfung zugrunde liegt.

Gemäß der ärztlichen Berufsordnung sind Ärzte verpflichtet, die ihnen aus ihrer ärztlichen Behandlungstätigkeit bekannt werdenden unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu melden. Die AkdÄ leitet diese pseudonymisiert an die jeweils zuständige Bundesoberbehörde weiter (bei Impfstoffen: Paul-Ehrlich-Institut, PEI). Von dort werden die Fallmeldungen an die Pharmakovigilanzdatenbanken der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) weitergeleitet. Dadurch ist sichergestellt, dass jeder Bericht in die Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles eines Arzneimittels eingeht.

Neben der berufsrechtlichen Meldeverpflichtung besteht eine gesetzliche Meldeverpflichtung nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) für über das übliche Maß hinausgehende Reaktionen nach einer Impfung an das Gesundheitsamt.

Formulare zum Melden von Nebenwirkungen an die AkdÄ und nach dem Infektionsschutzgesetz sowie der Leitfaden „Nebenwirkungen melden“ sind auf der Webseite der AkdÄ abrufbar:

- www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/

Langen, den 20.09.2021

SICHERHEITSBERICHT

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen
nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der
Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 31.08.2021

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über 156.360 aus Deutschland gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH), Spikevax (MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.) sowie den Vektorimpfstoffen Vaxzevria (AstraZeneca AB) und COVID-19 Vaccine Janssen zum Schutz vor COVID-19 von Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 31.08.2021. Bis zum 31.08.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts 101.877.124 Impfungen durchgeführt, davon 76.982.568 Impfungen mit Comirnaty, 9.396.381 Impfungen mit Spikevax, 12.645.915 Impfungen mit Vaxzevria und 2.852.260 Impfungen mit dem COVID-19 Vaccine Janssen. 84.763 Verdachtsfälle wurden zur Impfung mit Comirnaty gemeldet, 24.457 Verdachtsfälle zu Spikevax, 41.534 Verdachtsfälle zu Vaxzevria und 4.895 Meldungen zu COVID-19 Vaccine Janssen. In 711 gemeldeten Verdachtsfällen wurde der COVID-19-Impfstoff nicht spezifiziert. Die Melderate betrug für alle Impfstoffe zusammen 1,5 Meldungen pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Reaktionen 0,15 Meldungen pro 1.000 Impfdosen.



Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination

Andreas Greinacher, M.D., Thomas Thiele, M.D., Theodore E. Warkentin, M.D.,
Karin Weisser, Ph.D., Paul A. Kyrle, M.D., and Sabine Eichinger, M.D.

METHODS

We assessed the clinical and laboratory features of 11 patients in Germany and Austria in whom thrombosis or thrombocytopenia had developed after vaccination with ChAdOx1 nCov-19. We used a standard enzyme-linked immunosorbent assay to detect platelet factor 4 (PF4)–heparin antibodies and a modified (PF4-enhanced) platelet-activation test to detect platelet-activating antibodies under various reaction conditions. Included in this testing were samples from patients who had blood samples referred for investigation of vaccine-associated thrombotic events, with 28 testing positive on a screening PF4–heparin immunoassay.

CONCLUSIONS

Vaccination with ChAdOx1 nCov-19 can result in the rare development of immune thrombotic thrombocytopenia mediated by platelet-activating antibodies against PF4, which clinically mimics autoimmune heparin-induced thrombocytopenia. (Funded by the German Research Foundation.)

Pathologic Antibodies to Platelet Factor 4 after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination

Marie Scully, M.D., Deepak Singh, B.Sc., Robert Lown, M.D., Anthony Poles, M.D., Thomas Solomon, M.D., Marcel Levi, M.D., David Goldblatt, M.D., Ph.D., Pavel Kotoucek, M.D., William Thomas, M.D., and William Lester, M.D.

METHODS

We report findings in 23 patients who presented with thrombosis and thrombocytopenia 6 to 24 days after receiving the first dose of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AstraZeneca). On the basis of their clinical and laboratory features, we identify a novel underlying mechanism and address the therapeutic implications.

CONCLUSIONS

Vaccination against SARS-CoV-2 remains critical for control of the Covid-19 pandemic. A pathogenic PF4-dependent syndrome, unrelated to the use of heparin therapy, can occur after the administration of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine. Rapid identification of this rare syndrome is important because of the therapeutic implications.

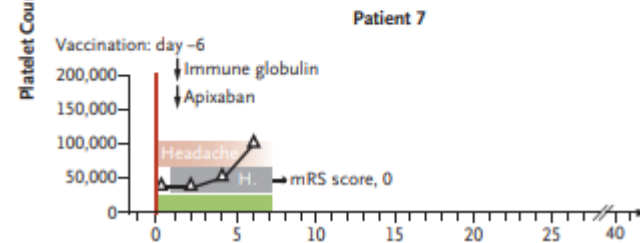
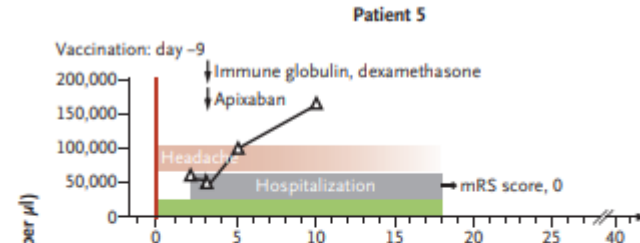
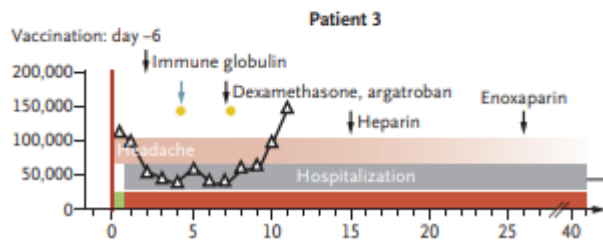
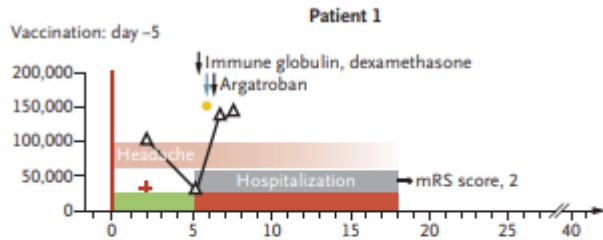
CORRESPONDENCE

Vaccine-Induced Thrombocytopenia with Severe Headache

TO THE EDITOR: Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT), a serious adverse event after vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 (AstraZeneca) or Ad26.COV2.S (Johnson & Johnson–Janssen), is caused by platelet factor 4 (PF4)–dependent, platelet-activating antibodies.^{1–3} High-dose immune globulins and anticoagulation are the main treatments.^{4,5} In this report, we present evidence that vaccine-induced thrombocytopenia (VIT) without associated cerebral venous sinus thrombosis (CVST) or other thromboses and with severe headache as the heraldic symptom may precede VITT (“pre-VITT syndrome”).

CORRESPONDENCE

Vaccine-Induced Thrombocytopenia with Severe Headache



- █ Onset of headache
- █ Headache
- █ Hospitalization
- + Admission and discharge from local emergency department
- ↓ Surgical treatment
- ↓ Initiation of medical treatment
- ▲ Platelet count
- Platelet transfusion
- █ VIT without CVST (pre-VITT syndrome)
- █ VITT with cerebrovascular complication
- █ VITT with pulmonary embolism

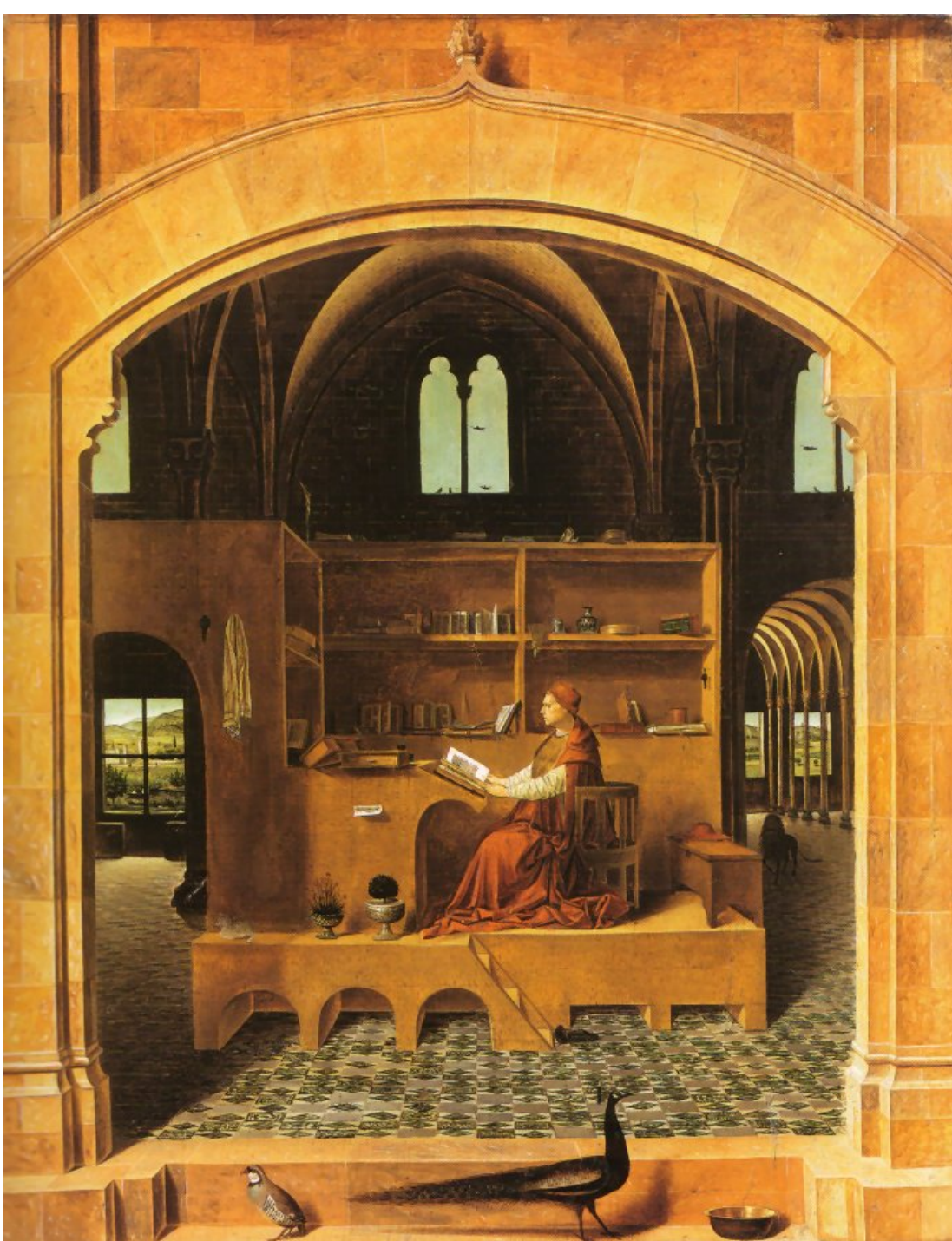
DER ARZNEIMITTELBRIEF

Unabhängige Arzneimittelinformationen

AMB 2021, 55, 77

Neue Informationen zur Myokarditis nach Impfung mit mRNA-basierten Impfstoffen gegen SARS-CoV-2

Über die ersten Beobachtungen von Myokarditiden nach Impfungen mit mRNA-basierten Impfstoffen gegen SARS-CoV-2 haben wir kürzlich berichtet (1). Besonders betroffen sind junge Männer nach der 2. Impfung. Die Nebenwirkung (NW) wird als Hypersensitivitäts-Myokarditis interpretiert (1). Inzwischen ist von beiden pharmazeutischen Unternehmern auf diese NW ihrer mRNA-basierten Impfstoffe mittels eines Rote-Hand-Briefs vom 31. Juli 2021 gewarnt worden (2). Demnach wurden bis zum 31. Mai 2021 im europäischen Wirtschaftsraum 145 Fälle von Myokarditis bei Personen registriert, die mit BNT162b2 (Comirnaty®; BioNTech/Pfizer), und 19 Fälle bei Personen, die mit dem mRNA-1273-Impfstoff (Spikevax®; Moderna) geimpft worden waren (2, vgl. auch 3). In den USA wurden bis zum 18. August 2021 1.339 Fälle von Myokarditis oder Perikarditis bei Personen im Alter von 30 Jahren oder jünger nach mRNA-basierten Impfstoffen gemeldet; davon konnten 778 mittlerweile durch Überprüfung durch die Centers for Disease Control and Prevention (CDC) bestätigt werden (4). Nun gibt es neue Erkenntnisse durch histologische Befunde (5) und auch zur Inzidenz aus Populations-basierten epidemiologischen Untersuchungen aus Israel (6).



Antonello da Messina

(ca. 1430-1479)

Saint Jerome in His Study

Resümee



VACCINE REGULATION

Covid-19 vaccines: In the rush for regulatory approval, do we need more data?

After rollout under emergency authorisation, manufacturers of covid-19 vaccines now have their sights on regulatory approval. But what's the rush, asks **Peter Doshi**, and is just six months of data from now unblinded trials acceptable?

Six months: enough?

Unblinded and without a control group—what about safety?

What's the rush?

The US's "Operation Warp Speed" delivered on its promise to get a novel vaccine into arms in record time (box). Millions of doses of vaccines are being administered daily across the US, making clear that lack of FDA approval is no barrier to access. So just what benefit is there in seeking, and granting, a BLA?

No new biodistribution studies for covid-19 vaccines

Officials have consistently emphasised that despite shaving years off traditional timelines for producing vaccines, no compromises in the process were taken.²⁰ However one type of study, tracking the distribution of a vaccine once injected in the body, was not conducted using any of the three vaccines currently authorised in the US.

Such biodistribution studies are a standard element of drug safety testing but "are usually not required for vaccines," according to European Medicines Agency policy,²¹ which adds, "However, such studies might be applicable when new delivery systems are employed or when the vaccine contains novel adjuvants or excipients."



Informationen zur Impfung gegen die Corona-Virus-Krankheit 2019 (COVID-19)

Meldung von Nebenwirkungen zu den Impfstoffen gegen die Corona-Virus-Krankheit 2019 (COVID-19)

Die Sicherheit aller Arzneimittel wird nach der Zulassung weiter überwacht; für Impfstoffe gilt dies in besonderer Weise. Auch Verdachtsfälle von Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Impfstoffen gegen die durch SARS-CoV-2 verursachte Corona-Virus-Krankheit 2019 (COVID-19) sollen an die zuständigen Institutionen gemeldet werden.

Von besonderem Interesse sind Meldungen,

- die nicht in der Produktinformation aufgeführt sind, insbesondere wenn sie schwerwiegend sind;
- die schwerwiegend sind, auch wenn sie in der Produktinformation aufgeführt sind.

Jede derartige Nebenwirkung sollte gemeldet werden, auch wenn „nur“ der Verdacht eines Zusammenhangs zwischen aufgetretenem Symptom und der Impfung besteht. Nicht gemeldet werden sollten dagegen solche Erkrankungen/Symptome, denen offensichtlich eine andere Ursache als die Impfung zugrunde liegt.

Gemäß der ärztlichen Berufsordnung sind Ärzte verpflichtet, die ihnen aus ihrer ärztlichen Behandlungstätigkeit bekanntwerdenden unerwünschten Wirkungen von Arzneimitteln der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zu melden. Die AkdÄ leitet diese pseudonymisiert an die jeweils zuständige Bundesoberbehörde weiter (bei Impfstoffen: Paul-Ehrlich-Institut, PEI). Von dort werden die Fallmeldungen an die Pharmakovigilanzdatenbanken der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) weitergeleitet. Dadurch ist sichergestellt, dass jeder Bericht in die Bewertung des Nutzen-Risiko-Profiles eines Arzneimittels eingeht.

Neben der berufsrechtlichen Meldepflichtung besteht eine gesetzliche Meldepflichtung nach dem Infektionsschutzgesetz (IfSG) für über das übliche Maß hinausgehende Reaktionen nach einer Impfung an das Gesundheitsamt.

Formulare zum Melden von Nebenwirkungen an die AkdÄ und nach dem Infektionsschutzgesetz sowie der Leitfaden „Nebenwirkungen melden“ sind auf der Webseite der AkdÄ abrufbar.

Informationen zu den Impfstoffen gegen die Corona-Virus-Krankheit 2019 (COVID-19)

Comirnaty® ▼ Konzentrat zur Herstellung einer Injektionsdispersion (COVID-19-mRNA-Impfstoff [Nukleosid-modifiziert]) – mRNA-Impfstoff

Hersteller: Biontech / Pfizer

Zugelassen zur Vorbeugung der Corona-Virus-Krankheit 2019 (COVID-19) ab 12 Jahren; Wirksamkeit in der Zulassungsstudie: ab 16 Jahren: 95 %, bei hohem Risiko für einen schweren COVID-19-Verlauf: 95 %, 12 bis 15 Jahre: 100 %; bedingt zugelassen am 21.12.2020 (ab 16 Jahren) und am 31.05.2021 (ab 12 Jahren).

- **SmPC (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, EMA)**
 - ▶ Dosierung und Art der Anwendung
 - ▶ Gegenanzeigen
 - ▶ Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
 - ▶ Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen
 - ▶ Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
 - ▶ Nebenwirkungen
- **EPAR (Europäischer Öffentlicher Bewertungsbericht, EMA)**
- **COVID-19-mRNA-Impfstoff Comirnaty® – Haltbarkeitsdauer verlängert (Information des PEI vom 01.10.2021)**

Challenges in ensuring global access to COVID-19 vaccines: production, affordability, allocation, and deployment

Olivier J Wouters, Kenneth C Shadlen, Maximilian Salcher-Konrad, Andrew J Pollard, Heidi J Larson, Yot Teerawattananon, Mark Jit

Conclusion

The societal value of safe and effective COVID-19 vaccines is enormous. Yet new vaccines will mean little to individuals around the world if they are unable to get vaccinated in a timely manner. This objective requires vaccines to be affordable and available to countries around the world, and governments to have the administrative and political capacities to deliver them locally. In this Health Policy paper, we have discussed the

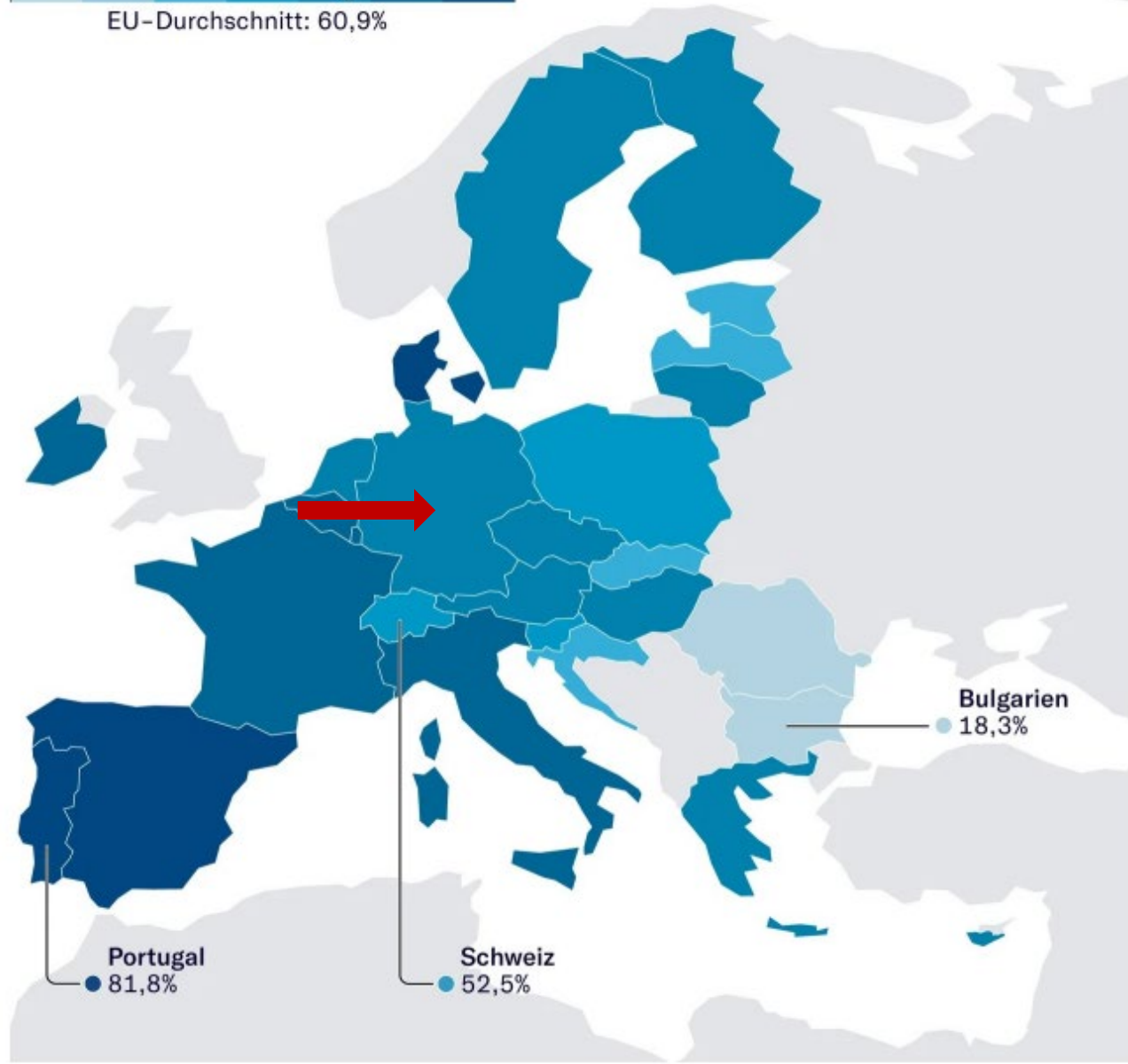
Abbildung 1

Hersteller und verschiedene Informationen zu ihren SARS-CoV-2-Impfstoffen

| Hersteller | Entwicklung und Produktion | | | Preis | Zuteilung | | Merkmale d. Vakzinen | |
|--------------------------|------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|----------------------------------------|------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------|---------------------|
| | Autorisiert von SRA oder WHO | Wirksamkeit in Phase-III-Studien | Produktion in 2021 (geschätzt) | Niedrigstes Angebot pro Dosis in US-\$ | Dosen (%) vorbestellt durch HIC für 2021 | Dem Vertrieb durch COVAX zugestimmt | Zahl der benötigten Impfungen | Lagerungstemperatur |
| AnGes/Univ. Osaka | | | | | | Nein | 2 | -70°C |
| Anhui Zhifei/CAMS | | | 300 Mio. | | | Nein | 2 oder 3 | 2-8°C |
| AstraZeneca/Univ. Oxford | Ja | 62% | 3 Mrd. | 5 \$ | 27% | Ja | 2 | 2-8°C |
| Bharat Biotech | Nein | | 700 Mio. | 6 \$ | 0% | Nein | 2 | 2-8°C |
| Biological E | | | | | | Nein | 2 | 2-8°C |
| BioNTech/Pfizer | Ja | 95% | 2 Mrd. | 14 \$ | 77% | Ja | 2 | -70°C |
| CAMS/IMB | | | | | | Nein | 2 | 2-8°C |
| CanSino | | | 320 Mio | | 0% | Nein | 1 | 2-8°C |
| Clover Pharm/Dynavax | | | 1 Mrd. | | | Nein | 2 | 2-8°C |
| Covaxx/Univ. Nebraska | | | 1 Mrd. | | 0% | Nein | 2 | 2-8°C |
| CureVac | | | 300 Mio. | 24 \$ | 100% | Nein | 2 | 5°C |
| Gamaleya | Ja | 92% | 1 Mrd. | 6 \$ | 0% | Nein | 2 | -18°C |
| Inovio | | | 100 Mio. | | | Nein | 2 | 2-8°C |
| Johnson & Johnson | | 66% | 1 Mrd. | 9 \$ | 38% | Ja | 1 | 2-8°C |
| Medicago | | | 80 Mio. | | 100% | Nein | 2 | 2-8°C |
| Moderna | Ja | 94% | 1 Mrd. | 31 \$ | 97% | Nein | 2 | -20°C |
| Novavax | | 89% | 2 Mrd. | 6 \$ | 31% | Ja | 2 | 2-8°C |
| RIBSP | Nein | | 60 Mio. | | | Nein | 2 | 2-8°C |
| Sanofi/GlaxoSmith Kline | | | | 19 \$ | 73% | Ja | 2 | 2-8°C |
| SII/Max Planck Inst. | | | | | | Nein | | -50 bis -15°C |
| Sinopharm/Beijing | Ja | 79% | 1 Mrd. | 62 \$ | 8% | Nein | 2 | 2-8°C |
| Sinopharm/Wuhan | Nein | | 600 Mio. | 62 \$ | 8% | Nein | 2 | 2-8°C |
| Sinovac | Nein | 50-91% | 1 Mrd. | 21 \$ | 18% | Nein | 2 | Raumtemp. |
| SK Biosciences | | | | | | Nein | | 2-8°C |
| Univ. Hong Kong | | | | | | Nein | | -50 bis -15°C |
| Vector Institut | Nein | | 11 Mio. | | | Nein | 2 | 2-8°C |

Spanien und Portugal sind beim Impfen Spitzenreiter

Anteil der vollständig Geimpften an der Bevölkerung, in Prozent



DER ARZNEIMITTELBRIEF

Unabhängige Arzneimittelinformationen

AMB 2021, 55, 75

Auffrischungsimpfung gegen COVID-19 für alle?

Fazit: Erneut hat die Gesundheitspolitik in Deutschland und Österreich einen Beschluss zur Impfung gegen COVID-19 gefasst, ohne die Auswertung der vorliegenden Evidenz, in Deutschland auch ohne die Empfehlung der STIKO abzuwarten. Danach soll verschiedenen Risikogruppen eine Auffrischungsimpfung angeboten werden. Der deutsche Bundesgesundheitsminister erwägt sogar „Booster-Impfungen für alle“ (23). Die Daten zur Abnahme des Impfschutzes mit der Zeit sind jedoch spärlich und inkonsistent; Daten zur klinischen Wirksamkeit einer Auffrischungsimpfung fehlen. Sicher ist dagegen, dass ungeimpfte Erwachsene von einer Grundimmunisierung gegen COVID-19 profitieren, so dass ihnen ein Angebot gemacht werden sollte – weltweit. Vor einer Empfehlung für eine Auffrischungsimpfung muss in klinischen Studien der Bedarf ebenso geklärt werden wie die Wirksamkeit und Sicherheit, auch hinsichtlich von Virusvarianten.



Die STIKO spricht eine Empfehlung für eine **COVID-19-Auffrischimpfung für Personen ≥ 70 Jahre** sowie für **bestimmte Indikationsgruppen** aus und empfiehlt außerdem Personen, die mit der **COVID-19 Vaccine Janssen** geimpft wurden, eine **zusätzliche mRNA-Impfstoffdosis (4 Wochen nach Vaccine Janssen)** der **Beschlussentwurf** ist soeben in das vorgeschriebene Stellungnahmeverfahren gegangen.



Personen im Alter von ≥ 70 Jahren

BewohnerInnen und Betreute in Einrichtungen der Pflege für alte Menschen.

Aufgrund des erhöhten Ausbruchspotentials sind hier auch

BewohnerInnen im Alter von < 70 Jahren eingeschlossen.

Pflegepersonal und andere Tätige

mit direktem Kontakt mit den zu Pflegenden in ambulanten,

teil- oder vollstationären Einrichtungen der Pflege für

- (i) alte Menschen oder für andere Menschen mit einem erhöhten Risiko für schwere COVID-19-Krankheitsverläufe

Personal in medizinischen Einrichtungen mit direktem Patientenkontakt

Die Auffrischimpfung mit einem mRNA-Impfstoff soll frühestens 6 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung erfolgen, unabhängig davon, welcher Impfstoff zuvor verwendet wurde.

Bei mRNA-Impfstoffen soll möglichst der bei der Grundimmunisierung verwendete Impfstoff zur Anwendung kommen.

Making Vaccines Available to Other Countries Before Offering Domestic Booster Vaccinations

G. Owen Schaefer,
DPhil

Centre for Biomedical
Ethics, Yong Loo Lin
School of Medicine,
National University of
Singapore, Singapore.

R. J. Leland, PhD

Department of
Philosophy, University
of Manitoba, Winnipeg,
Manitoba, Canada.

Ezekiel J. Emanuel,
MD, PhD

Perelman School of
Medicine, University
of Pennsylvania,
Philadelphia.

No Booster Campaign—for Now

The current US position that 2 vaccine doses are adequate will help ensure a booster vaccination campaign does not impede global distribution efforts at this time. But the US reasoning is entirely focused on evidence of benefit from domestic vaccination. The US and other countries must take a broader global perspective when considering booster vaccination programs. While these countries may reasonably prioritize their own residents' interests, they must not forget the vastly greater need for vaccines among those who are unvaccinated in other countries, as compared with those who have received 2 doses in their country. In addition, these countries must be sensitive to the benefits for their own residents from a world with a more equitable distribution of vaccines, which reduces the chances of a more transmissible or virulent variant evolving.

When there ceases to be a global shortage of COVID-19 vaccines or if existing vaccines can no longer provide substantial protection against new viral variants, booster vaccinations may be part of a reasonable long-term global health strategy. The current situation is not yet close to that point. Hence large-scale booster vaccination campaigns should not be considered at present.



Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations – Preliminary Report

Results 458 individuals were enrolled: 154 received mRNA-1273, 150 received Ad26.CoV2.S, and 154 received BNT162b2 booster vaccines. Reactogenicity was similar to that reported for the primary series. Injection site pain, malaise, headache, and myalgia occurred in more than half the participants. Booster vaccines increased the neutralizing activity against a D614G pseudovirus (4.2-76-fold) and binding antibody titers (4.6-56-fold) for all combinations; homologous boost increased neutralizing antibody titers 4.2-20-fold whereas heterologous boost increased titers 6.2-76-fold. Day 15 neutralizing and binding antibody titers varied by 28.7-fold and 20.9-fold, respectively, across the nine prime-boost combinations.

Conclusion Homologous and heterologous booster vaccinations were well-tolerated and immunogenic in adults who completed a primary Covid-19 vaccine regimen at least 12 weeks earlier.

This article is a preprint and has not been peer-reviewed [what does this mean?]. It reports new medical research that has yet to be evaluated and so should *not* be used to guide clinical practice.

GASTKOMMENTAR

Die Lektion der Mikrobe – unsere neue Normalität heisst Komplexitätskrise

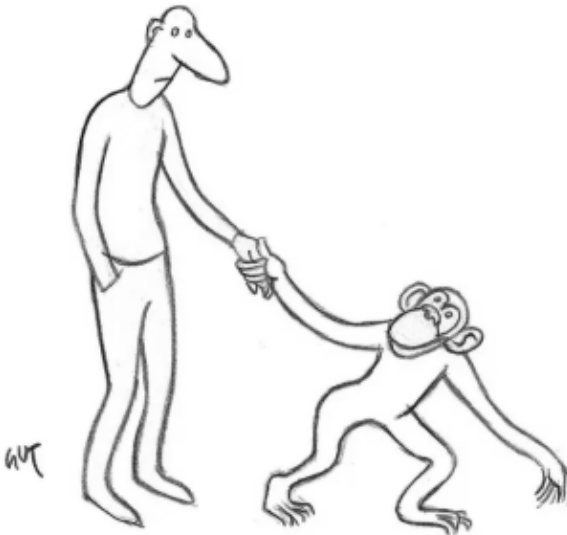
Immer öfter hat man den Eindruck, dass uns die Realität allmählich über den Kopf wächst. Das heutige System technischer menschlicher Zivilisation ist voller Unvorhersehbarkeiten und Eigendynamiken.

Woran sollen wir uns halten in der Orientierungslosigkeit?

Eduard Kaeser

10 Kommentare →

25.09.2021, 05.30 Uhr



Mathematiker John Allen Paulos

Die einzige Gewissheit, die wir haben, ist Ungewissheit; und das Wissen, wie mit Unsicherheit umzugehen ist, bietet die einzige Sicherheit. Nennen wir die Einstellung «Risiko-Agnostizismus». Betrachten wir an vier Schlüsselmerkmalen komplexer Systeme, was das konkreter heisst.



An Uncertain Public — Encouraging Acceptance of Covid-19 Vaccines

Gillian K. SteelFisher, Ph.D., Robert J. Blendon, Sc.D., and Hannah Caporello, B.A.

Having explored multiple polls, we believe that there is great potential for public willingness to receive Covid-19 vaccines but that effective public education and outreach are needed to maximize the proportion of the population that will do so quickly. We also believe that clinical physicians, rather than pharmaceutical companies, political leaders, or even medical scientists, should be at the fore of education and outreach strategies. Featuring clinicians in messaging is particularly important given that many people will not see their own physician when making vaccination decisions: current vaccine policy

COVID-19 Leitlinien / Handlungsempfehlungen

| federführende Fachgesellschaften: | Titel der Leitlinie: | Stand/Klassifikation: |
|------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| DGPflegewissenschaft | Soziale Teilhabe und Lebensqualität in der stationären Altenhilfe unter den Bedingungen der Covid-19 Pandemie | 17.08.2020 / S1 |
| DGVS | Addendum zu den S3-Leitlinien Morbus Crohn und Colitis ulcerosa „Betreuung von Patienten mit chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen in der COVID-19 Pandemie“ | 26.04.2021 |
| DGPalliativmedizin | Handlungsempfehlung zur Therapie von Patient*innen mit Covid-19 aus palliativmedizinischer Perspektive | 29.06.2021 / S1 |

COVID-19 Leitlinienanmeldungen

| federführende Fachgesellschaften: | Leitlinie: | Klassifikation: |
|---------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|
| DGN | Neurologische Manifestationen bei Covid-19 Patient*innen | S2k |
| DEGAM | SARS-CoV-2 /Covid 19 Informationen und Praxishilfen für niedergelassene Hausärztinnen und Hausärzte - Living Guideline | S1 |
| DGGG | SarsCoV2 in der Schwangerschaft, Geburt und Wochenbett | S2e |
| DGNR | SARS-CoV-2, COVID-19 und (Früh-) Rehabilitation | S2k |
| Versorgung besonderer Patient*innengruppen | | |
| DGPflegewissenschaft | Häusliche Versorgung, soziale Teilhabe und Lebensqualität bei Menschen mit Pflegebedarf im Kontext ambulanter Pflege unter den Bedingungen der COVID19-Pandemie - Living Guideline | S2k |
| DGRh | Betreuung von Patienten mit entzündlich-rheumatischen Erkrankungen im Rahmen der SARS-CoV2/COVID-19-Pandemie | S1 |
| DGHO | Coronavirus-Infektion (COVID-19) bei Patienten mit Blut- und Krebserkrankungen | S1 |
| DGVS | Versorgung von Lebertransplantations-Patienten während der Covid-19 Pandemie | S1 |
| DEGAM | Medikamentöse Behandlung bei SARS-CoV-2-Infektionen in der ambulanten Versorgung | S2e |
| DGKJ, DGEpi, DGPI | Maßnahmen zur Prävention und Kontrolle der SARS-CoV-2-Übertragung in Schulen - Lebende Leitlinie | S3 |