



Samstag, den 24.04.2021
in Halle (Saale)
10.00 – 13.45 Uhr

Fortbildungsveranstaltung
der Arzneimittelkommission der deutschen
Ärzteschaft (AkdÄ) in Kooperation mit
der Ärztekammer Sachsen-Anhalt und der
Kassenärztlichen Vereinigung Sachsen-Anhalt

Medikamentöse Therapien von COVID-19: Aktuelle Ergebnisse systematischer Übersichtsarbeiten und Empfehlungen klinischer Leitlinien

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
Mitglied des Management Board (seit 2013) der European Medicines Agency
als Vertreter der Europäischen Ärzteschaft (CPME)
Mitglied in verschiedenen Editorial Boards von Fachzeitschriften
Mitglied von MEZIS



Agenda

- **kurzer Blick zurück: Anfrage BMG vom 16. März 2020**
- **„Repurposed Drugs“: Remdesivir, Dexamethason, Tocilizumab et al.**
- **Rekonvaleszentenplasma, monoklonale Antikörper**
- **systematische Reviews, Metaanalysen, Leitlinien**

- in Deutschland zugelassene Impfstoffe (24. April 2021):
 - BNT 162b2 (Corminaty); mRNA1273 (Moderna);
ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria); Ad26.COVS.2.S
 - Wirksamkeit, Sicherheit, Immunogenität
- Was befindet sich in der „Pipeline“?
- (einige) Public Health Aspekte der COVID-19 Pandemie
- Resümee

Minister Jens Spahn benötigt bis Montag Abend eine aktuelle Einschätzung der Therapieoptionen bei Coronapneumonie. Insbesondere auch zur Einschätzung von Remdesivir, Chloroquin, Kaletra, Favipiravir, sowie zur Indikationsstellung, Patienten, Beginn der Therapie usf. Studiendaten sind rar, daher ist Erfahrung und Empirie gefragt. Siehe unten Einschätzung aus Ministerium UK.

Sehr geehrte Mitglieder,

das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) hat sich mit einer dringenden Anfrage an die AkdÄ gewendet. Daher möchten wir Sie freundlich um Ihre kurzfristige Rückmeldung bzgl. der medikamentösen Therapieoptionen bei Covid-19-Patienten bitten. Gerne können Sie Ihre Einschätzung in Stichworten in die Tabelle unten eintragen (Literatur in der Anlage).

Wirkstoff	Indikationsstellung	Patientenpopulation	Beginn der Therapie	Ggf. Kommentar
Remdesivir				
Chloroquin				
Kaletra [®] (Lopinavir und Ritonavir)				
Favipiravir				



AkdÄ Stellungnahme zu COVID-19 und Arzneimitteln (23.03.2020)

Alte und neue Wirkstoffe als Behandlungs-Optionen für COVID-19

„Das Fazit dieses Kommentars sei ausnahmsweise vorausgeschickt, nicht zuletzt, um die täglichen Sensationsmeldungen vor allem in den allgemeinen Medien zu relativieren bzw. zu konterkarieren“.

Es gibt derzeit keine Daten, die die Aufnahme irgendeiner Arzneimittel-Option in klinische Algorithmen außerhalb von Studien, wie sie aus einigen Ländern berichtet werden, rechtfertigen würden“.

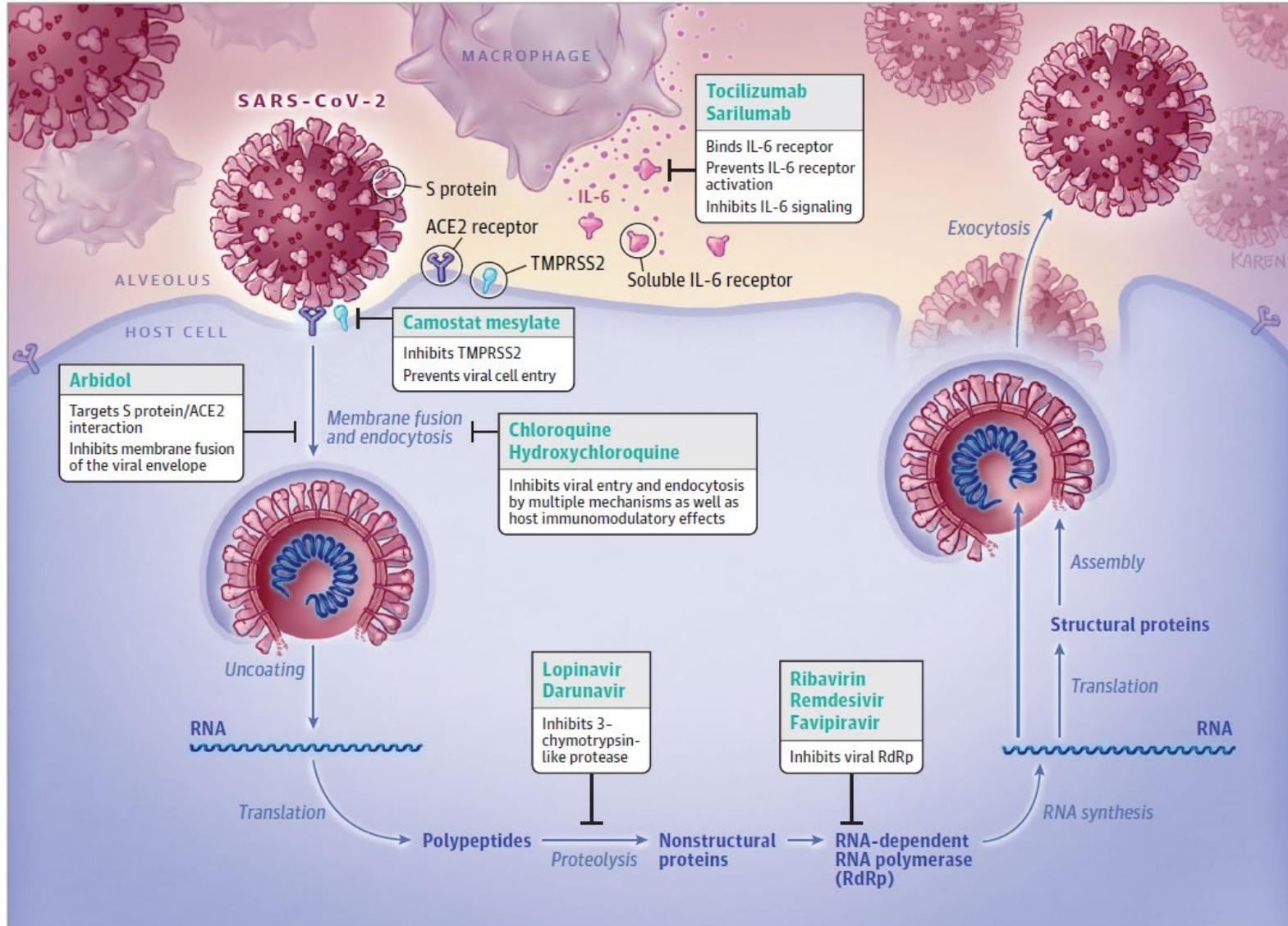


Bundesministerium
für Gesundheit

Bei einer COVID-19-Therapie mit Arzneimitteln handelt es sich daher um einen individuellen Heilversuch ohne klinische Wirksamkeitsnachweise. Der Einsatz sollte vorrangig bei schweren Verlaufsformen im Rahmen einer Einzelfallentscheidung erwogen werden. Es muss daher vor antiviraler Therapie als individueller Heilversuch eine sorgfältige Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses erfolgen. Aufgrund von Erfahrungen für andere antivirale Therapeutika kann auch bei COVID-19 angenommen werden, dass antiviral wirkende Arzneimittel besser wirken, wenn sie frühzeitig angewendet werden.

Bei den zentral beschafften Arzneimitteln handelt es sich um solche, die nach der derzeitigen Einschätzung von Experten eine Option zur Therapie von COVID-19 darstellen. Das Arzneimittel Kaletra® und chloroquinhaltiger Arzneimittel sind in Deutschland, die Arzneimittel Avigan® und Foipan® in Japan in anderen Indikationen zugelassen, ihr Sicherheitsprofil ist entsprechend bekannt.

„Repurposed Drugs“ gegen SARS-CoV-2





Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis

READERS' NOTE

This article is a living systematic review that will be updated to reflect emerging evidence. Updates may occur for up to two years from the date of original publication. This version is the second update of the original article published on 30 July 2020 (BMJ 2020;370:m2980), and previous versions can be found as data supplements. When citing this paper please consider adding the version number and date of access for clarity.

PRIOR RECOMMENDATIONS

(a) a strong recommendation against the use of hydroxychloroquine in patients with covid-19, regardless of disease severity; (b) a strong recommendation against the use of lopinavir-ritonavir in patients with covid-19, regardless of disease severity; (c) a strong recommendation for systemic corticosteroids in patients with severe and critical covid-19; (d) a conditional recommendation against systemic corticosteroids in patients with non-severe covid-19, and (e) a conditional recommendation against remdesivir in hospitalised patients with covid-19.

Population

This recommendation applies only to people with these characteristics:



Disease severity



Does not apply to:

- ✗ Patients with mild or moderate covid-19
- ✗ Pediatric patients

Applies to people with at least one of:

- ✓ Respiratory rate >30
- ✓ Respiratory distress
- ✓ SpO₂ <94% on room air
- ✓ Requires intensive care admission

⚠ Resource limited settings

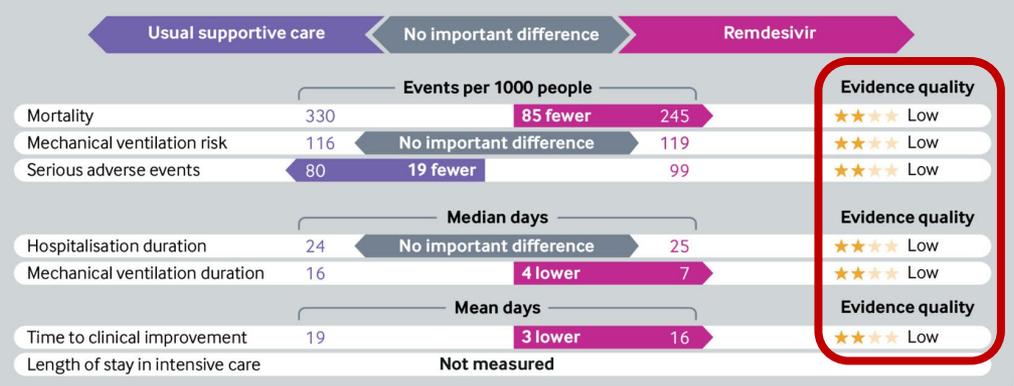
Remdesivir is a new drug with uncertain benefits and undetermined cost-effectiveness, not yet approved for marketing or reimbursed for use in many countries. The significant opportunity costs and potential to exacerbate existing health inequities in resource-limited settings may well justify policy decisions not to offer remdesivir to patients until more conclusive evidence is available

Recommendation 1

<p>Usual supportive care No remdesivir</p> <p>Strong ← Weak</p>	or	<p>Remdesivir 100 mg intravenously daily for 5-10 days</p> <p>Weak → Strong</p>
--	----	--

“ We suggest remdesivir rather than no remdesivir in patients with severe covid-19 ”

Evidence profile



Recommendation 2



Randomised controlled trials examining remdesivir in patients with covid-19 should continue pending further data



Further information is necessary to raise the quality of evidence for all outcomes



Further information is required to identify subgroups of covid-19 patients that are more or less likely to benefit from therapy

Need for further evidence

We place a high value on ensuring that, ultimately, high quality evidence will be available regarding the impact of remdesivir on all critical outcomes. This is necessary to ensure that we will be able to make wise decisions regarding the relative merits of emerging treatments. For example, establishing the magnitude of impact (if any) of remdesivir on mortality will be crucial

Individual considerations

Key practical issues

Usual supportive care

No additional practical issues

Remdesivir

May increase adverse events leading to discontinuation of medication

Administration via intravenous infusion

Optimal timing, duration and dosing remain unclear

Not a significant inducer or inhibitor of CYP enzymes but should be monitored when co-administrated with strong inducers or inhibitors

May be relatively costly, and there may be limited availability

Values and preferences

Uncertainty remains about which patients would find a three day reduction in time to clinical improvement important, without reduction of hospital stay. Our recommendation to offer remdesivir is weak partly because of this anticipated variability in patient values and preferences, in addition to the low certainty evidence for most outcomes of importance to patients.

Visual summary of recommendation

Population

This recommendation applies only to people with these characteristics:



Disease severity

Non-severe

Severe

Critical

Absence of signs of severe or critical disease

SpO₂ <90% on room air

Requires life sustaining treatment

Respiratory rate >30 in adults

Acute respiratory distress syndrome

Raised respiratory rate in children

Sepsis

Signs of severe respiratory distress

Septic shock

4. September 2020

Recommendation 2

Recommendation 1

Interventions compared

Usual supportive care

No corticosteroids

Corticosteroids
Suggested regimen

Acceptable alternative regimens

Dexamethasone

6 mg

Oral or intravenous

Daily for 7-10 days

Hydrocortisone

50 mg

Intravenous

Every 6 hours for 7-10 days

Methylprednisolone

10 mg

Intravenous

Every 6 hours for 7-10 days

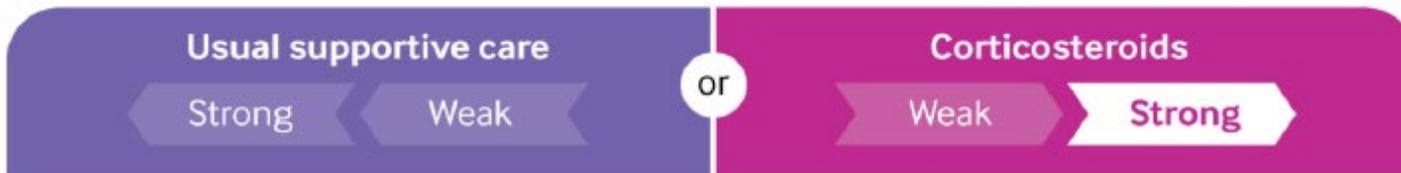
Prednisone

50 mg

Oral

Daily for 7-10 days

Recommendation 1 Dexamethason bei „severe disease“



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	★★★★ Moderate
Mortality with severe illness	334	67 fewer	★★★★ Moderate

Serious adverse events	Events per 1000 people		Evidence quality
Gastrointestinal bleeding	48	No important difference	★★★★ Low
Super-infections	186	No important difference	★★★★ Low
Hyperglycaemia	286	46 fewer	★★★★ Moderate
Neuromuscular weakness	69	No important difference	★★★★ Low
Neuropsychiatric effects	35	No important difference	★★★★ 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



RAPID RECOMMENDATIONS

A living WHO guideline on drugs for covid-19

ABSTRACT

CLINICAL QUESTION

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

NEW RECOMMENDATION

Increased attention on ivermectin as a potential treatment for covid-19 triggered this recommendation. The panel made a recommendation against ivermectin in patients with covid-19 regardless of disease severity, except in the context of a clinical trial.

PRIOR RECOMMENDATIONS

(a) a strong recommendation against the use of hydroxychloroquine in patients with covid-19, regardless of disease severity; (b) a strong recommendation against the use of lopinavir-ritonavir in patients with covid-19, regardless of disease severity; (c) a strong recommendation for systemic corticosteroids in patients with severe and critical covid-19; (d) a conditional recommendation against systemic corticosteroids in patients with non-severe covid-19, and (e) a conditional recommendation against remdesivir in hospitalised patients with covid-19.

Drug treatments for covid-19: living systematic review and network meta-analysis

As of 28 March 2021, more than 127 million people have been infected with severe acute respiratory syndrome coronavirus virus 2 (SARS-CoV-2), the virus responsible for coronavirus disease 2019 (covid-19); of these, more than 2.7 million have died.¹ Despite global efforts to identify effective interventions for the prevention and treatment of covid-19, which have resulted in 2800 trials completed or underway,² evidence for effective treatment remains limited.

CONCLUSION

Corticosteroids and interleukin-6 inhibitors probably confer important benefits in patients with severe covid-19. Janus kinase inhibitors appear to have promising benefits, but certainty is low. Azithromycin, hydroxychloroquine, lopinavir-ritonavir, and interferon-beta do not appear to have any important benefits. Whether or not remdesivir, ivermectin, and other drugs confer any patient-important benefit remains uncertain.



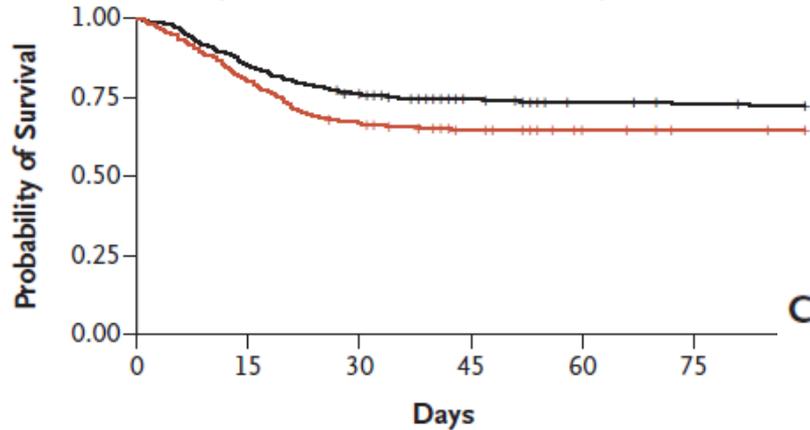
Interleukin-6 Receptor Antagonists in Critically Ill Patients with Covid-19

N ENGL J MED 384;16 NEJM.ORG APRIL 22, 2021

† Sarilumab + Tocilizumab - Control + Pooled interleukin-6 receptor antagonists

B

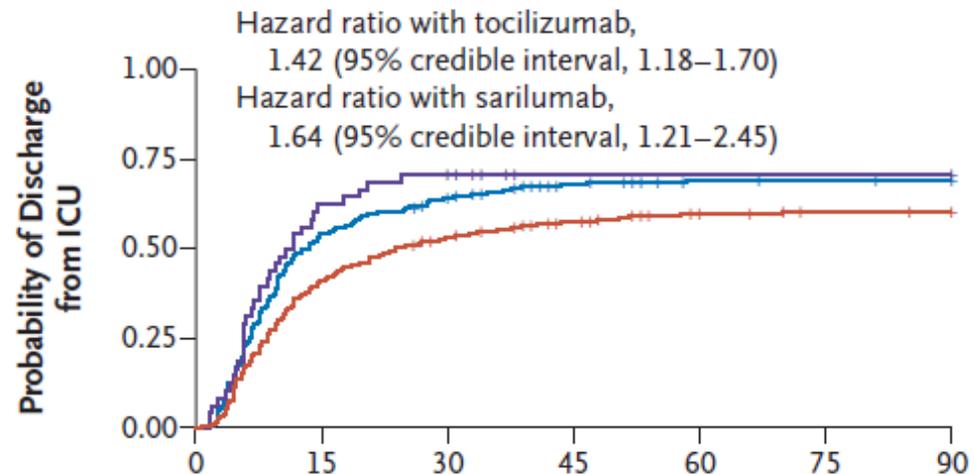
Hazard ratio with pooled interleukin-6 receptor antagonists,
1.61 (95% credible interval, 1.25–2.08)



C

No. at Risk

Pooled	401	342	303	273	261	257
Control	402	323	268	242	231	226



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.)

Interleukin-6 Receptor Inhibition in Covid-19 — Cooling the Inflammatory Soup

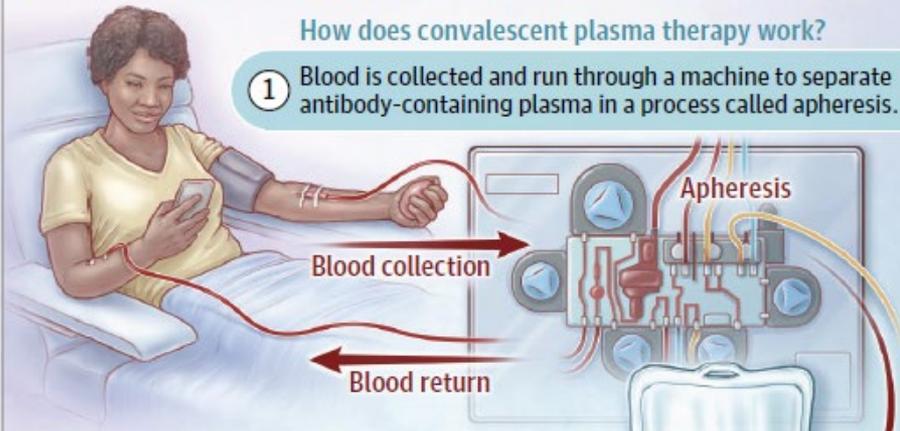
These points raise thorny issues. Is the value of interleukin-6 inhibition dependent on the timing of treatment, being beneficial only if proximate to an acute late inflammatory decompensation event? We rely on clinical trials to either endorse or reject possible interventions. But what if the results of trials change as the underlying therapies improve, a particular problem with platform trials, which always need to include contemporaneous controls? For now, we are left with evidence of benefit from interleukin-6 inhibitors, at least under some circumstances, but how to best use them remains unclear.

Convalescent plasma and COVID-19

The blood of recovered COVID-19 patients contains proteins called antibodies developed by the immune system to fight the SARS-CoV-2 virus. Antibodies are found in the blood plasma, which can be collected and used to treat other COVID-19 patients with a **convalescent plasma** transfusion that is safe and has few side effects.

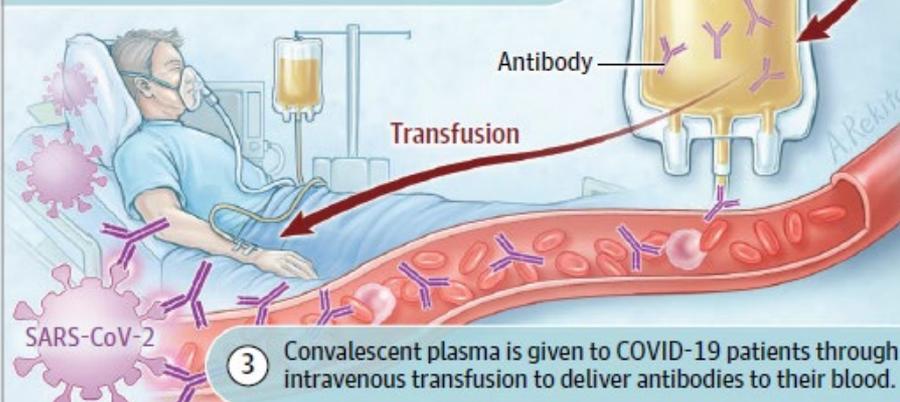
How does convalescent plasma therapy work?

- 1 Blood is collected and run through a machine to separate antibody-containing plasma in a process called apheresis.



Convalescent plasma is collected and the rest of the blood is returned to the donor's body.

2



- 3 Convalescent plasma is given to COVID-19 patients through intravenous transfusion to deliver antibodies to their blood.

Who can become a convalescent plasma donor?

People who tested positive for COVID-19 and have been symptom free for 14 days.
People never confirmed to have had COVID-19 but who have recovered from COVID-19 symptoms and also tested positive for SARS-CoV-2 antibodies.

All donors must meet all other standard blood donation criteria.

Potential Benefits of Convalescent Plasma

Convalescent plasma has been used to treat other infections and may be beneficial for COVID-19. Researchers hope that convalescent plasma can be given to patients with severe COVID-19 to boost their ability to fight the virus. Studies are underway to evaluate use of convalescent plasma as treatment for patients with severe COVID-19 and to prevent infection (prophylaxis) in certain high-risk patients exposed to COVID-19. Convalescent plasma might provide immunity by giving patients neutralizing antibodies for SARS-CoV-2. Although there is a lot that is unknown, convalescent plasma may work best for patients earlier in the disease course. Currently, convalescent plasma is being given to small numbers of hospitalized patients with severe or life-threatening COVID-19 illness. Several case reports suggest treatment is helpful, but larger studies are still needed.

Potential Risks of Convalescent Plasma

Plasma transfusions are safe and well tolerated by most patients. Side effects of convalescent plasma are similar to those of regular plasma transfusions. The most common side effect is a mild allergic reaction. Rare but serious side effects include problems with the heart or lungs, or infection. As with all blood products, convalescent plasma is thoroughly tested before use. All donated blood is screened for blood type compatibility as well as infections like hepatitis B and C, HIV, and many other less common infections. SARS-CoV-2 is not spread by blood, and there is no risk of transmission from recovered donors.

Effect of Convalescent Plasma Therapy on Time to Clinical Improvement in Patients With Severe and Life-threatening COVID-19

A Randomized Clinical Trial

DESIGN, SETTING, AND PARTICIPANTS Open-label, multicenter, randomized clinical trial performed in 7 medical centers in Wuhan, China, from February 14, 2020, to April 1, 2020, with final follow-up April 28, 2020. The trial included 103 participants with laboratory-confirmed COVID-19 that was severe (respiratory distress and/or hypoxemia) or life-threatening (shock, organ failure, or requiring mechanical ventilation). The trial was terminated early after 103 of a planned 200 patients were enrolled.

CONCLUSION AND RELEVANCE Among patients with severe or life-threatening COVID-19, convalescent plasma therapy added to standard treatment, compared with standard treatment alone, did not result in a statistically significant improvement in time to clinical improvement within 28 days. Interpretation is limited by early termination of the trial, which may have been underpowered to detect a clinically important difference.

(A Little) Clarity on Convalescent Plasma for Covid-19

Louis M. Katz, M.D.

Uncontrolled compassionate use of convalescent plasma in patients other than those with an early infection that is likely to progress to more severe illness should be discouraged, even though clinicians recognize how difficult it can be to “just stand there” at the bedside of a patient in the ICU. Constraints on therapies for Covid-19 that are effective for limited patient populations are a powerful argument for continued consistent adherence to recommended nonpharmaceutical interventions and the rapid deployment and uptake of effective vaccines.

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

Stand 23.02.2021

Stefan Kluge^{1,2,3,10}, Uwe Janssens^{1,2,10}, Tobias Welte^{1,3,10}, Steffen Weber-Carstens^{2,4,10}, Gereon Schälte⁴, Christoph D. Spinner⁵, Jakob J. Malin⁵, Petra Gastmeier⁶, Florian Langer⁷, Martin Wepler⁴, Michael Westhoff³, Michael Pfeifer³, Klaus F. Rabe³, Florian Hoffmann^{2,8}, Bernd W. Böttiger^{2,9}, Julia Weinmann-Menke¹¹, Alexander Kersten¹², Peter Berlit¹³, Marcin Krawczyk¹⁴, Reiner Haase¹⁵, Monika Nothacker¹⁶, Gernot Marx^{2,4,10}, Christian Karagiannidis^{1,2,3,10}

Falk Fichtner, Sven Laudi, Miriam Stegemann und Nicole Skoetz für das Team des COVID-19 Evidenzökosystem (CEOsys) Projektes^a.

Federführend:

¹Deutsche Gesellschaft für Internistische Intensivmedizin und Notfallmedizin (DGIIN)

²Deutsche Interdisziplinäre Vereinigung für Intensiv- und Notfallmedizin (DIVI)

³Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP)

8.2.1 Kortikosteroide

Empfehlung 20	Evidenzbasierte Empfehlung, bestätigt 02/2021	
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 <u>Dexamethason</u> erfolgen.	

8.3.2 Remdesivir

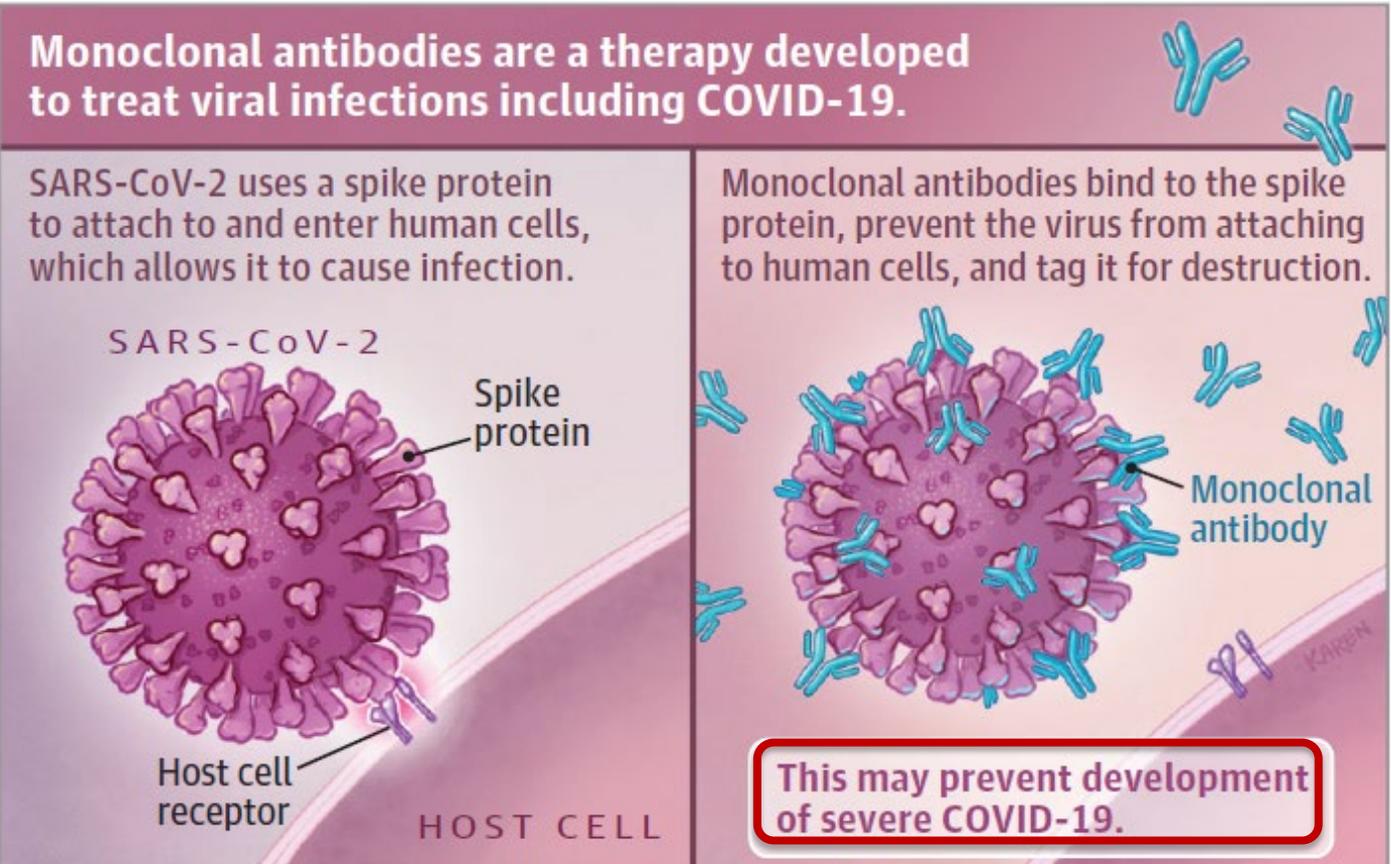
Empfehlung 21	Evidenzbasiertes Statement, geändert 02/2021	
	Bei hospitalisierten, nicht beatmeten Patienten mit COVID-19 Pneumonie und Sauerstoffbedarf, kann weder eine Empfehlung für noch gegen eine Therapie mit <u>Remdesivir</u> abgegeben werden.	

8.3.3 Rekonvaleszentenplasma

Empfehlung 22	Evidenzbasierte Empfehlung, neu erstellt 02/2021	
Empfehlungsgrad: A ↓↓	Rekonvaleszentenplasma soll bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 <u>nicht</u> eingesetzt werden. Zu spezifischen Subgruppen lässt sich auf Basis der derzeitigen Evidenz keine Empfehlung ableiten.	

Monoclonal Antibodies for COVID-19

Monoclonal antibodies, designed to mimic the body's natural immune response, are available as treatment for COVID-19 for patients at high risk of progression to severe disease.



Effect of Bamlanivimab as Monotherapy or in Combination With Etesevimab on Viral Load in Patients With Mild to Moderate COVID-19

A Randomized Clinical Trial

IMPORTANCE Coronavirus disease 2019 (COVID-19) continues to spread rapidly worldwide. Neutralizing antibodies are a potential treatment for COVID-19.

OBJECTIVE To determine the effect of bamlanivimab monotherapy and combination therapy with bamlanivimab and etesevimab on severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) viral load in mild to moderate COVID-19.

CONCLUSIONS AND RELEVANCE Among nonhospitalized patients with mild to moderate COVID-19 illness, treatment with bamlanivimab and etesevimab, compared with placebo, was associated with a statistically significant reduction in SARS-CoV-2 viral load at day 11; no significant difference in viral load reduction was observed for bamlanivimab monotherapy. Further ongoing clinical trials will focus on assessing the clinical benefit of antispikes neutralizing antibodies in patients with COVID-19 as a primary end point.

REGN-COV2, a Neutralizing Antibody Cocktail, in Outpatients with Covid-19

CONCLUSIONS

In this interim analysis, the REGN-COV2 antibody cocktail reduced viral load, with a greater effect in patients whose immune response had not yet been initiated or who had a high viral load at baseline. Safety outcomes were similar in the combined REGN-COV2 dose groups and the placebo group. (Funded by Regeneron Pharmaceuticals and the Biomedical and Advanced Research and Development Authority of the Department of Health and Human Services; ClinicalTrials.gov number, NCT04425629.)

8.3.4 Monoklonale Antikörper

Empfehlung 23	Evidenzbasierte Empfehlung, neu erstellt 02/2021	
Empfehlungsgrad: B ↓	Der SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper Bamlanivimab sollte bei erwachsenen Patienten mit einer in der PCR nachgewiesenen moderaten bis schweren SARS-CoV-2-Infektion (WHO Skala 4-6) im stationären Bereich nicht eingesetzt werden.	

Empfehlung 24	Evidenzbasierte Empfehlung, neu erstellt 02/2021	
Empfehlungsgrad: B ↓	Tocilizumab sollte bei hospitalisierten COVID-19 Patienten zur COVID-19-Behandlung nicht verabreicht werden.	

8.3.6 Azithromycin

Empfehlung 25	Evidenzbasierte Empfehlung, neu erstellt 02/2021	
Empfehlungsgrad: A ↓↓	Azithromycin soll bei hospitalisierten COVID-19 Patienten zur antiviralen COVID-19 Therapie nicht verabreicht werden.	

des Bundesministeriums für Gesundheit

Verordnung zur Vergütung der Anwendung von monoklonalen Antikörpern

(Monoklonale Antikörper-Verordnung – MAK-VO)

Vor diesem Hintergrund hat die Bundesregierung zur Sicherstellung der Versorgung bestimmter Risikogruppen, die mit SARS-CoV-2 infiziert sind, die zentrale Beschaffung von nicht zugelassenen, monoklonalen antikörperhaltigen Arzneimitteln (mAK) beschlossen. Die Auswahl richtete sich nach dem Fortschritt der klinischen Entwicklung, Erkenntnissen zum Sicherheitsprofil und der Bewertung der zuständigen Bundesoberbehörde, dem Paul Ehrlich-Institut (PEI). Damit soll grundsätzlich eine Anwendung nach individueller Nutzen-Risiko-Einschätzung durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt in Deutschland ermöglicht werden, um der Entwicklung schwerer Verläufe und Hospitalisierung entgegenzuwirken.

Ergänzend zu den vom PEI vorgegebenen Kriterien für die Anwendung von monoklonalen Antikörpern kann der DiaPat-CoV-50-Urintest eine zusätzliche Grundlage für die Nutzen-Risiko-Einschätzung der Ärztin oder des Arztes sein. Dieser Test ist derzeit allerdings nicht regelhaft Gegenstand der vertragsärztlichen Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung.

Stellungnahme

zum Referentenentwurf des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG) für eine Verordnung zur Vergütung der Anwendung von monoklonalen Antikörpern (Monoklonale Antikörper-Verordnung – MAK-VO)



Aus Sicht des EbM-Netzwerks ist erstens die in §1 und §2 vorgesehene Anwendung und Vergütung von Arzneimitteln mit monoklonalen Antikörpern nicht erforderlich. Zu den Gründen:

- Die aktuelle, evidenzbasierte, deutsche Leitlinie zur Behandlung von Patient*innen mit SARS-CoV2-Infektion enthält keine Empfehlung für eine Anwendung monoklonaler Antikörper, sondern spricht sich teilweise sogar klar dagegen aus: *„Der SARS-CoV-2 spezifische monoklonale Antikörper Bamlanivimab sollte bei erwachsenen Patienten mit einer in der PCR nachgewiesenen moderaten bis schweren SARS-CoV-2-Infektion (WHO Skala 4-6) im stationären Bereich nicht eingesetzt werden.“* (Kluge et al., 2021)
- In der S3-Leitlinie wird beschrieben, dass die *„ambulante frühzeitige [...] Gabe von Kombinationstherapien [...] bei Patienten mit milder bis moderater COVID-19 Erkrankung (WHO Skala 1-3) und mindestens einem Risikofaktor für einen schweren Verlauf“* vorteilhaft sein könnte. Es gebe aber für eine solche Kombination der Antikörpertherapien *„derzeit noch keine ausreichende Evidenz“* (Kluge et al., 2021).
- Im März 2021 wurden zwar positive Studienergebnisse angekündigt (Ledford 2021). Die zentralen Studien – sowohl zur Casirivimab-Imdevimab-Kombination ([NCT04425629](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04425629)) als auch zur Bamlanivimab-Etesevimab-Kombination ([NCT04634409](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04634409)) laufen aber noch.



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Durch die MAK-VO soll eine Anwendung nicht zugelassener monoklonaler Antikörper nach individueller Nutzen-Risiko-Einschätzung durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt in Deutschland ermöglicht werden, um der Entwicklung schwerer Verläufe und Hospitalisierung entgegenzuwirken. Gerade weil es sich hierbei um (noch) nicht zugelassene Arzneimittel handelt, die unter Berücksichtigung der aktuellen Situation von SARS-CoV-2 Infektionen ausnahmsweise für bestimmte Risikogruppen vor Erteilung einer arzneimittelrechtlichen Zulassung zur Anwendung kommen, sollte das Ergebnis der Behandlung durch die behandelnde Ärztin bzw. den behandelnden Arzt jeweils dokumentiert und in strukturierter Form an das PEI zurückgemeldet werden. Nur so kann das PEI seiner Aufgabe zur Überwachung des sicheren Verkehrs von Arzneimitteln gerecht werden und diesbezüglich auf seiner Internetseite stets aktuell Einzelheiten und Kriterien zur Anwendung von mAK zur frühen Behandlung von SARS-CoV-2 infizierten Erwachsenen und pädiatrischen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren bekannt geben. Aus der Versorgung gewonnene relevante Erkenntnisse zum Einsatz der mAK können so auch im Rahmen der Zulassung und ggf. späteren Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Berücksichtigung finden.

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.

Agenda

- kurzer Blick zurück: Anfrage BMG vom 16. März 2020
 - „Repurposed Drugs“: Remdesivir, Dexamethason, Tocilizumab et al.
- Rekonvaleszentenplasma, monoklonale Antikörper
- systematische Reviews, Metaanalysen, Leitlinien

- in Deutschland zugelassene Impfstoffe (24. April 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

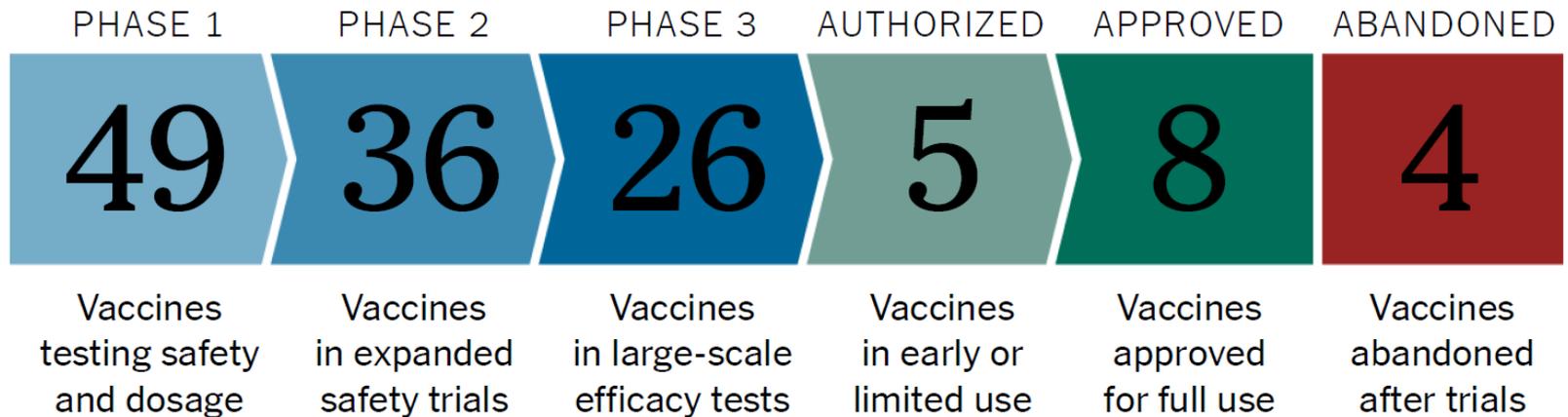


23.4.2021

The New York Times

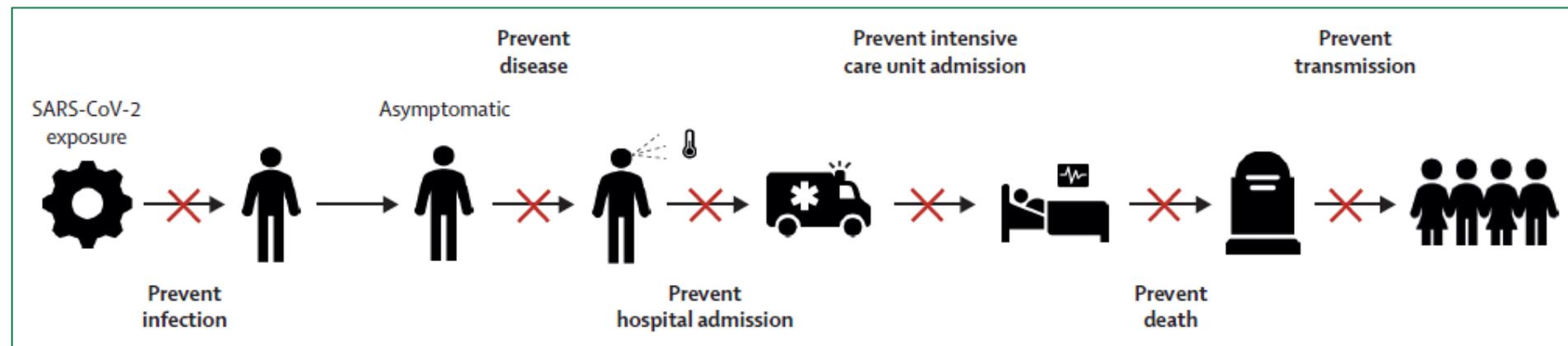
Coronavirus Vaccine Tracker

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



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 RW Emary, Andrew J Pollard



The Covid-19 Vaccine-Development Multiverse

Penny M. Heaton, M.D.

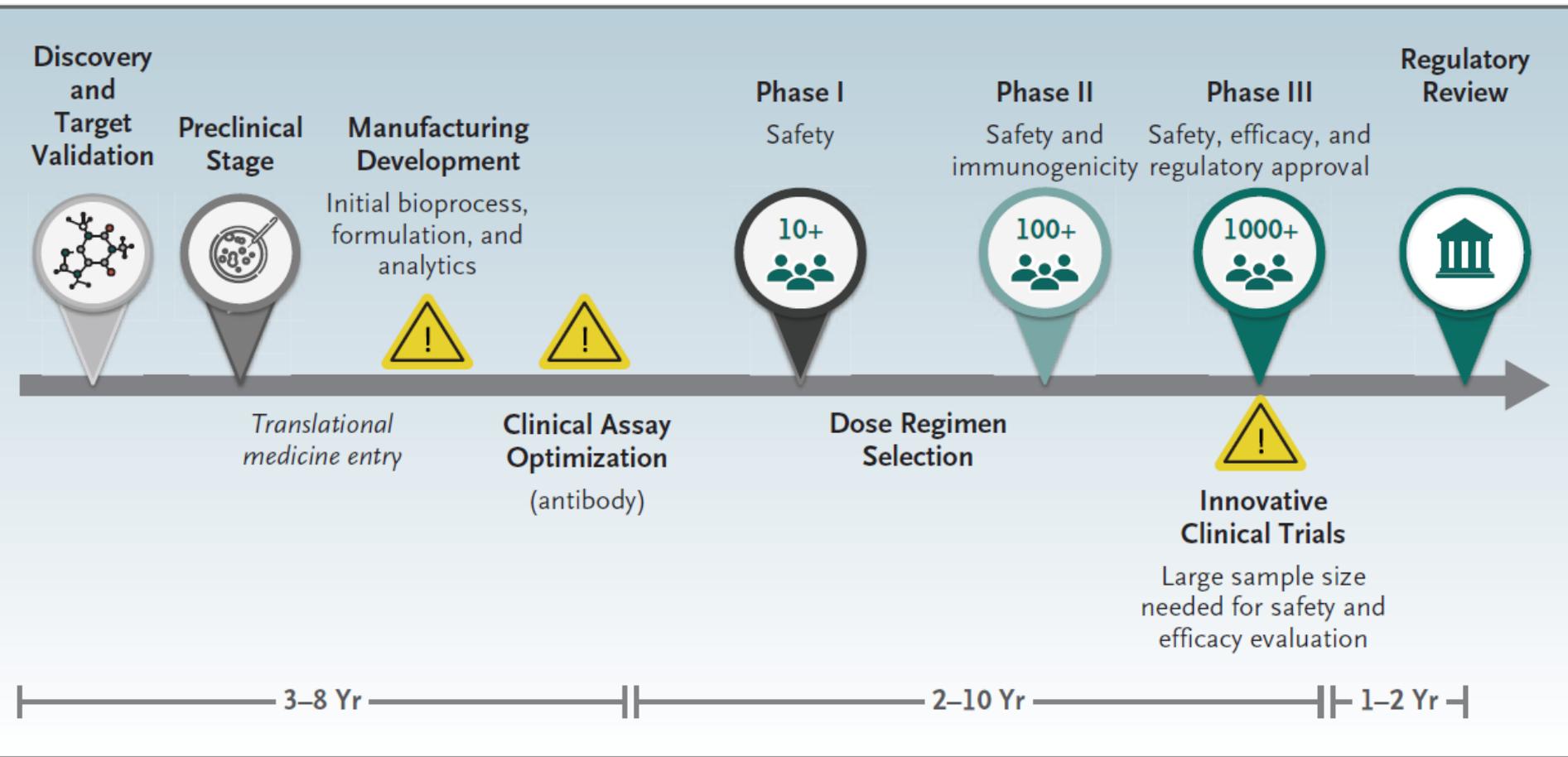
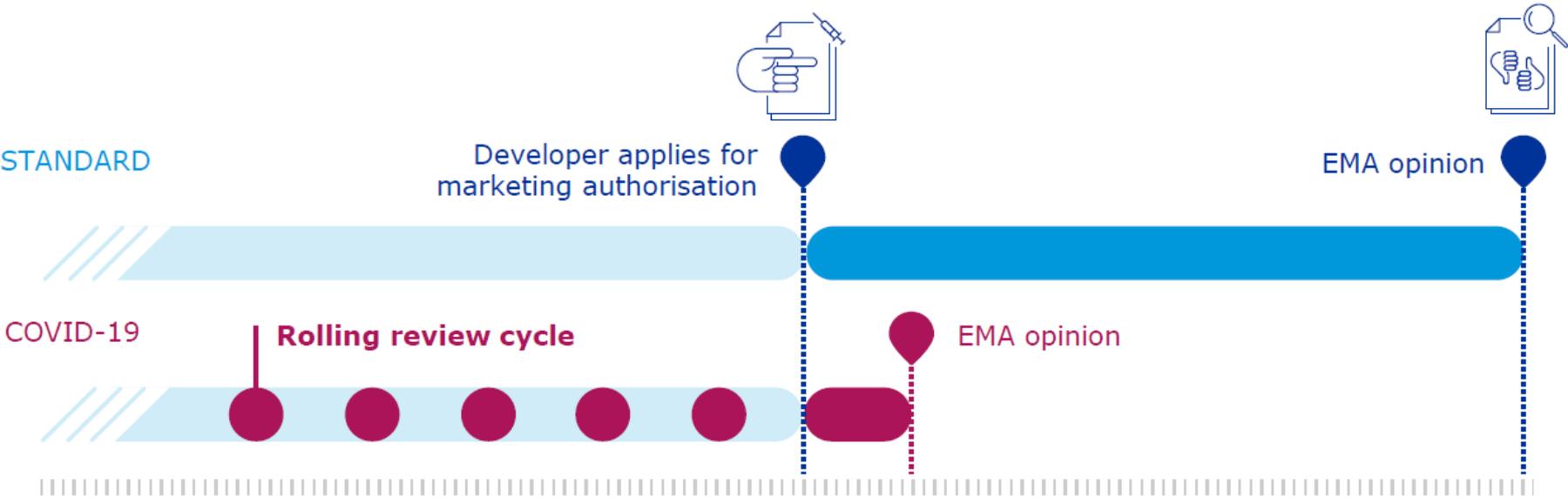


Figure 1. Traditional Vaccine Development Pathway.



Rolling review

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

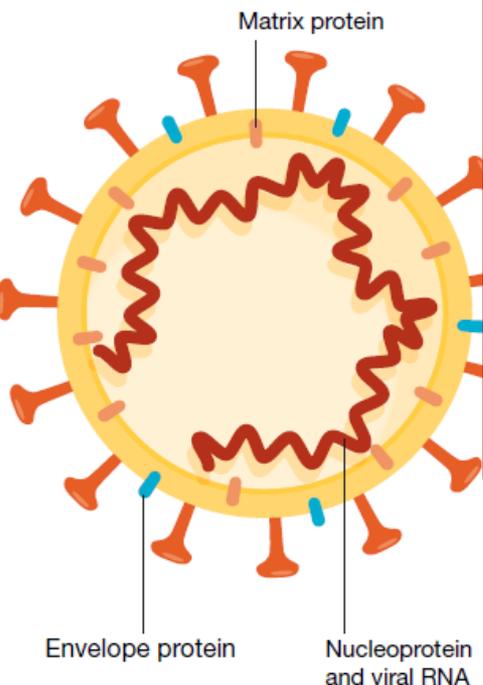


Conditional Marketing Authorisation

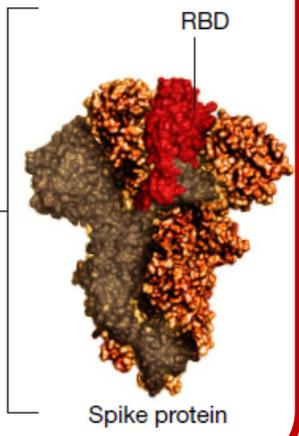
WHY CONDITIONAL APPROVAL IS THE MOST APPROPRIATE TOOL IN THE EU?

- **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



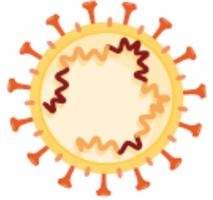
b RBD of the spike protein



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



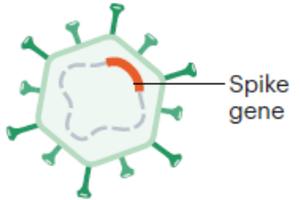
f Recombinant RBD-based vaccines



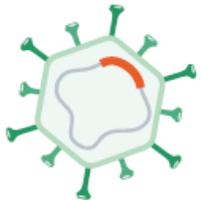
g VLPs carry no genome but display the spike protein on their surface



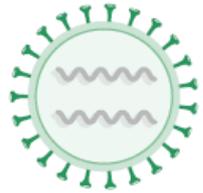
h Replication-incompetent vector vaccines cannot propagate in the cells of the vaccinated individual but express the spike protein within them



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



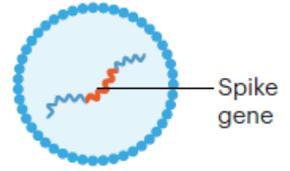
j Inactivated virus vector vaccines carry copies of the spike protein on their surface but have been chemically inactivated



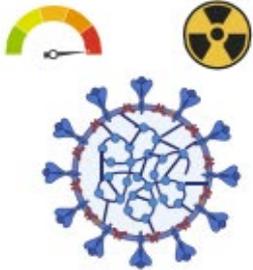
k DNA vaccines consist of plasmid DNA encoding the spike gene under a mammalian promoter



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

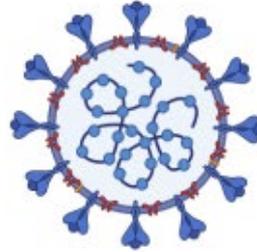


a) **Inactivated**



Examples: Sinovac, Sinopharm
Total Developers: 15

b) **Live-Attenuated**



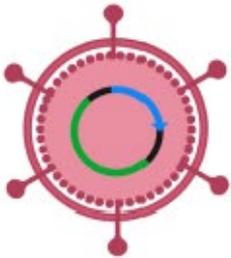
Examples: Codagenix, Ankara
Total Developers: 5

c) **Subunit**



Examples: Novavax, Vaxine
Total Developers: 74

d) **Viral Vector**



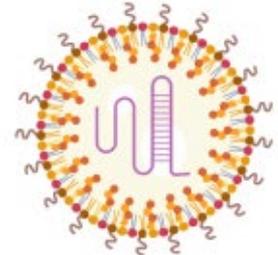
Examples: Oxford, CanSino
Total Developers: 47

e) **DNA**



Examples: Inovio, Zydus Cadila
Total Developers: 18

f) **mRNA**

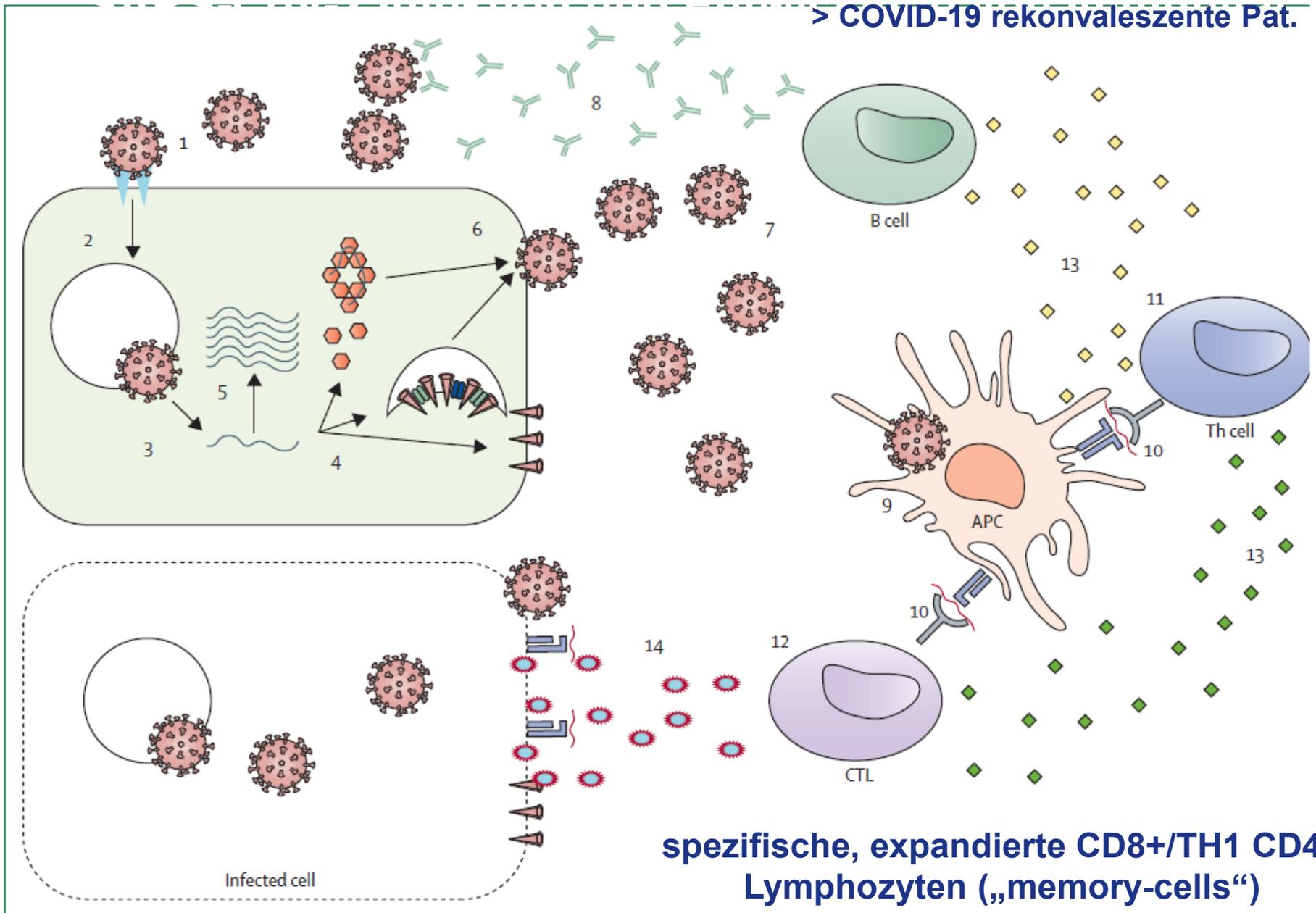


Examples: Moderna, BioNTech
Total Developers: 30



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“)**

Die drei ersten in der EU zugelassenen
Impfstoffe gegen COVID 19 -
Eine Zusammenfassung aus
DER ARZNEIMITTELBRIEF

DER ARZNEIMITTELBRIEF

Unabhängige Arzneimittelinformationen

COVID-19 · Sonderausgabe

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)

Die beiden ersten zugelassenen mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19

Zusammenfassung: Für die ersten beiden in der EU am 21.12.2020 (BNT162b2) und am 6.1.2021 (mRNA-1273) bedingt zugelassenen mRNA Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 ist nachgewiesen, dass sie bei den untersuchten Personengruppen und den im letzten Quartal 2020 prävalenten Virusvarianten über einen Zeitraum von mindestens 2-3 Monaten symptomatische COVID-19-Infektionen und schwere Verläufe verhindern können. Erfreulicherweise wirken sie auch bei den am meisten durch COVID-19 Bedrohten, den älteren Menschen.

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



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.

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).

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

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.



Wirksamkeit von ChAdOx1 nCoV-19 (AZD1222)

Insgesamt wurden in dieser Zeit 131 Fälle von COVID-19 diagnostiziert, 30 im ChAdOx1 nCoV-19-Arm (0,5%) und 101 im Kontrollarm (1,7%). Hieraus errechnet sich eine relative Wirksamkeit der Impfung von insgesamt 70,4% (95%-Konfidenzintervall: 54,8-80,6). Unter den 1.367 Geimpften, die versehentlich eine geringere Erstdosis erhalten hatten, lag die Wirksamkeit der Impfung bei 90% (3 vs. 30 COVID-19-Fälle im Kontrollarm), bei allen übrigen nur bei 62,1% (15 vs. 38 Fälle).

Impfstoff	ChAdOx1 nCoV-19	MenACWY
n (1. / 2.Dosis) ¹	2.580 / 1.662	2.425 / 1.526
Lokale UAE (7 Tage)		
Alle (1./2.Dosis)	71,3 / 46,8%	46,1 / 29,9%
Grad 3 oder 4 (1. / 2.Dosis)	8,1 / 4,2%	4,6 / 2,5%
Rötung	14%	8,8%
Schwellung	10%	5,8%
Schmerzen	54,2%	36,7%
Spannungsgefühl	63,7%	39,5%
Systemische UAE (7 Tage)		
Alle (1. / 2.Dosis)	70,4 / 44,6%	54,4 / 35,7%
Grad 3 oder 4 (1. / 2.Dosis)	7,4 / 2,2%	1,7 / 1,8%
Fieber > 38°C	7,9%	1,2%
Fatigue	53,1%	38,2%
Kopfschmerz	52,6%	39,0%
Frösteln/Schüttelfrost	31,9%	8,3%
Übelkeit	21,9%	13,1%
Myalgien	44,0%	21,6%
Arthralgien	26,4%	12,4%
Verzögerte/unerwartete UAE (28 Tage)		
Studienpopulation (n)	12.021	11.724
Alle UAE	37,8%	27,9%
Studienabbruch wegen UAE	k.A.	k.A.
Med. Maßnahmen erforderlich	k.A.	k.A.
Allergische Reaktion	„keine schwerwiegenden“	„keine schwerwiegenden“

Sicherheit: Die Daten in Tab. 1 stammen aus den britischen Zulassungsunterlagen (18). Sie basieren auf einer Zwischenanalyse der gepoolten Ergebnisse aus den 4 Studien COV001/002/003/005 vom 4.11.2020 mit insgesamt 23.745 Geimpften.



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.

Vaccine-induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia: Frequently Asked Questions

(Version 1.1; last updated April 16, 2021)

Q1. What is vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)?

A syndrome characterized by 1) thrombosis, particularly at unusual sites including cerebral sinus venous thrombosis (CSVT)/splanchnic thrombosis; 2) mild to severe thrombocytopenia; and 3) positive PF4-heparin ELISA and platelet activation assays was recently described in patients vaccinated five to 16 days previously with the ChAdOx1 nCov-19 AZ vaccine, utilized extensively in the United Kingdom, Europe, and Canada, but not yet available in the United States.^{1,2} Patients in these reports were primarily younger than 55 years, and more than 80 percent were female. None had received recent heparin, and few had other known risk factors for thrombosis. Many of the patients were critically ill by the time thrombosis and thrombocytopenia were discovered, and up to one-third of the initial reported patients died.

Q2. What clinical presentation should trigger consideration of VITT, and what is an appropriate initial work-up?

It is common for vaccinated individuals to experience mild-to-moderate constitutional symptoms following vaccination. These can include fever, fatigue, headache, or muscle aches. These are largely described as limited to the 24 to 36 hours following vaccination and are not suggestive of VITT. Patients with severe, recurrent, or persistent symptoms, particularly intense headache, abdominal pain, nausea and vomiting, vision changes, shortness of breath, and/or leg pain and swelling, either persisting or beginning four to 20 days following vaccination, should be evaluated urgently by a medical provider and consideration given to underlying VITT. While current information links VITT to AZ and JJ vaccines, patients with suggestive timing and symptoms following any COVID-19 vaccine should be evaluated for VITT.

Q2. What clinical presentation should trigger consideration of VITT, and what is an appropriate initial work-up?

1. CBC with platelet count (mean platelet count in published reports, 20,000; range, 9,000-107,000)
2. Imaging for thrombosis based on symptoms, focused on detection of cerebral sinus venous thrombosis (CSVT) with CT or MRI venogram, splanchnic thrombosis, and/or pulmonary emboli
3. D-dimers: the majority of VITT patients have markedly elevated values
4. Fibrinogen: some VITT patients are reported to have low values
5. PF4/heparin ELISA: all cases reported had positive assays, with optical density > 2.0 -3.0 in the majority (non-ELISA HIT assays have not been validated as sensitive or specific for VITT and should not be used)
6. Blood drawn for a confirmatory PF4 platelet activation assay (serotonin release assay, P-selectin expression assay, or HIPA); these assays can be obtained if locally available and the PF4 ELISA is low positive or if there is uncertainty regarding the diagnosis.

Q3. How should VITT be treated?

In patients presenting with thrombocytopenia, documented or suspected thrombosis, and a positive or pending ELISA 4-20 days post-vaccination, we recommend treatment similar to severe HIT, including:

1. IVIG 1 gram/kg daily X 2 days
2. Non-heparin anticoagulation, chosen based on the clinical status and organ function of the patient:
 - a. Parenteral direct thrombin inhibitors (argatroban or bivalirudin provided the baseline aPTT is normal),
 - b. Direct oral anticoagulants without lead-in heparin phase
 - c. Fondaparinux, or
 - d. Danaparoid
3. Low fibrinogen or bleeding are associated with VITT, and should not absolutely preclude anticoagulation, particularly if platelets are >20,000/uL or rising following IVIG initiation.
4. Avoid platelet transfusion.



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:

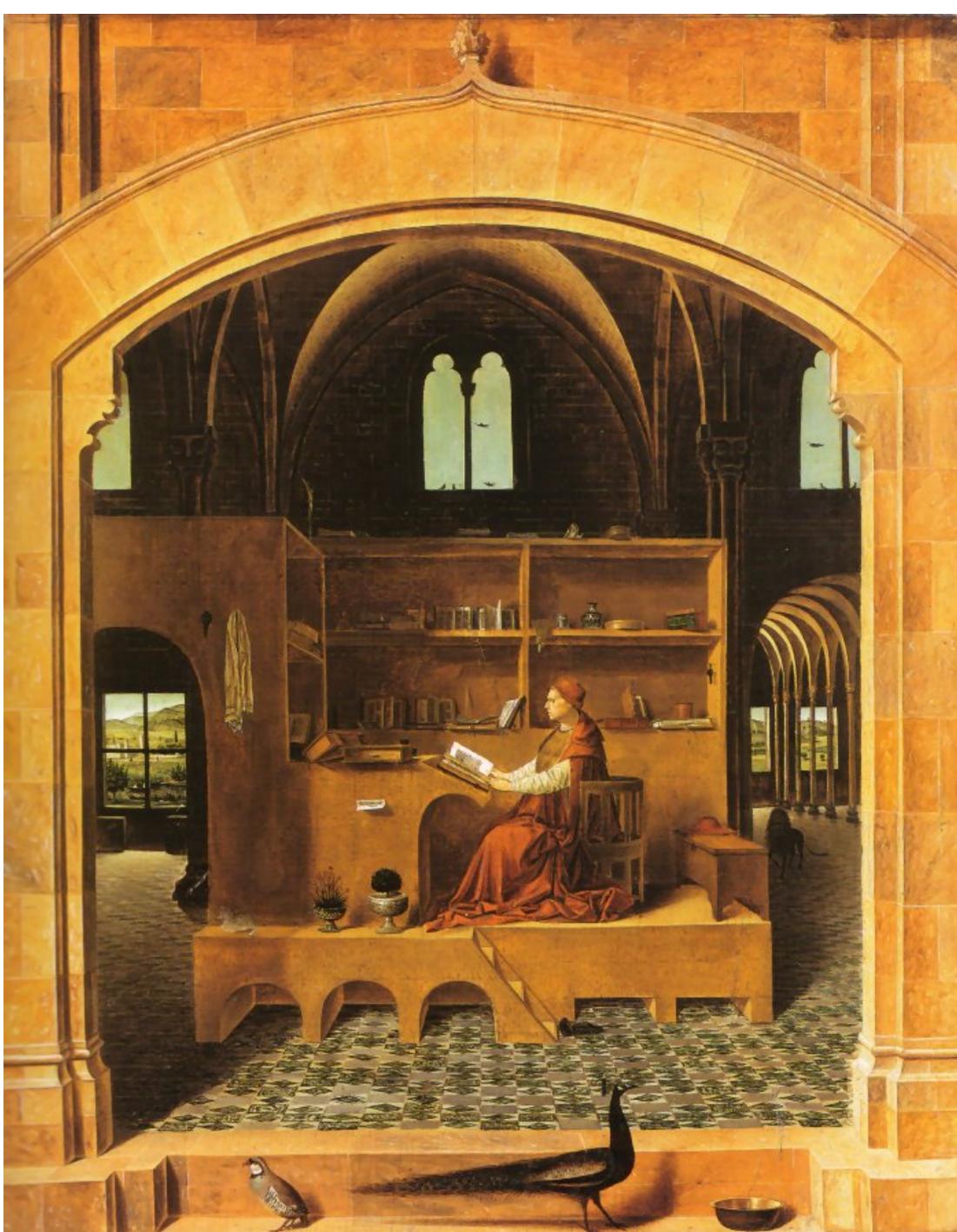
- www.akdae.de/Arzneimittelsicherheit/UAW-Meldung/

Antonello da Messina

(ca. 1430-1479)

Saint Jerome in His Study

Resümee





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

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

Four dimensions of an effective global immunisation strategy against COVID-19

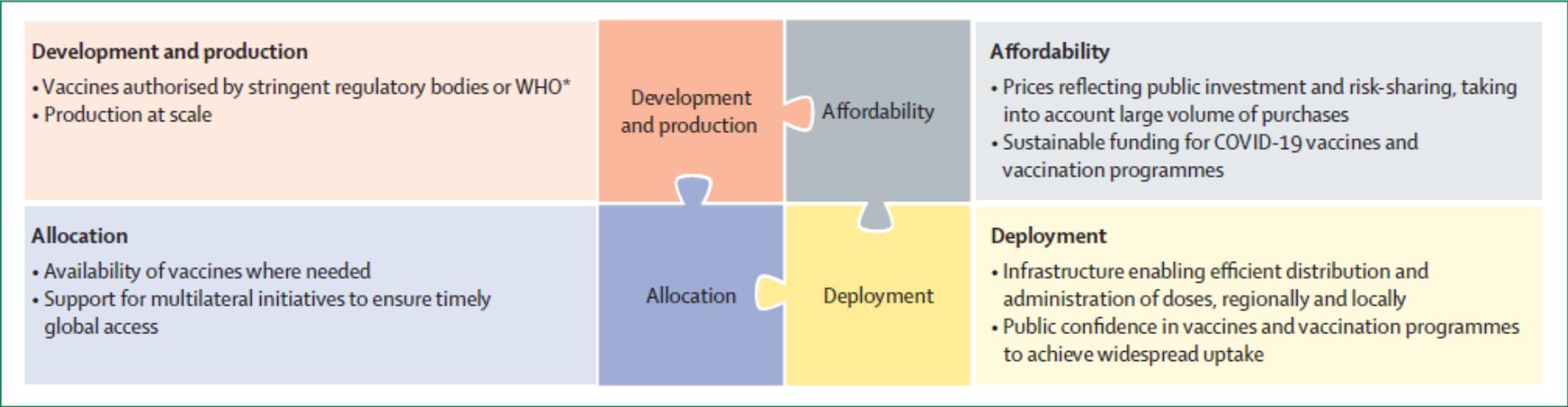


Abbildung 1

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

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