

Internist 2022 · 63:666–679  
<https://doi.org/10.1007/s00108-022-01325-9>  
 Angenommen: 28. März 2022  
 Online publiziert: 11. Mai 2022  
 © The Author(s), under exclusive licence to  
 Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von  
 Springer Nature 2022

## Redaktion

M. Wehling, Mannheim



# Impfstoffe gegen „coronavirus disease 2019“ (COVID-19)

## Wirksamkeitsvergleich, Sicherheitsaspekte und aktuelle Herausforderungen

H. P. Lipp

Universitätsapotheke, Universitätsklinikum Tübingen, Tübingen, Deutschland

### Zusammenfassung

Mittlerweile stehen verschiedene RNA-, vektor- und proteinbasierte Coronavirus-disease-2019(COVID-19)-Impfstoffe zur Verfügung, mit denen sowohl möglichst hohe Titer an neutralisierenden Antikörpern gegen das Spike-Protein als auch eine starke Aktivierung von CD4- und CD8-positiven T-Zellen erreicht werden sollen. Allerdings sind die Impfstoffe mit präparatespezifischen Vor- und Nachteilen verbunden, beispielsweise in Bezug auf die physikochemische Stabilität, das Spektrum an Nebenwirkungen, die Notwendigkeit von Adjuvantien oder die Adaptierbarkeit an neue Virusvarianten. Während inzwischen auch Kinder und Schwangere auf die Impfstoffe zugreifen können, bleibt das Erreichen einer guten humoralen und zellulären Immunantwort bei stark immunsupprimierten Patienten eine Herausforderung, sodass die Entwicklung innovativer Formulierungen voranzubringen ist. Auch wenn zwischenzeitlich durch Berichte über beispielsweise impfstoffassoziierte Myokarditiden oder thrombotische Thrombozytopenien große Unsicherheiten entstanden sind, so besteht doch kein Zweifel, dass nur über die Vakzinierung die Pandemie langfristig eingedämmt werden kann.

### Schlüsselwörter

COVID-19-Impfstoffe/Nebenwirkungsspektrum · Humorale Immunantwort · Zelluläre Immunantwort · Immunsuppression · mRNA-Vakzinen

Seit Ende des Zweiten Weltkriegs hat kein Virus die Welt so lange in Atem gehalten wie das „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“ (SARS-CoV-2) als Auslöser der „coronavirus disease 2019“ (COVID-19). Selbst zwei Jahre nach den ersten Ausbrüchen in China beherrschten weiterhin hohe Infektionszahlen, neue Virusvarianten und Überlastungen der Krankenhäuser die Medien. Ausgangsbeschränkungen, Einlasskontrollen, kapazitätsbedingte Beschränkungen von Krankenhausaufnahmen – bis hin zur Triage – sowie zunehmende Einschränkungen für Ungeimpfte führten zu enormen sozialpolitischen Spannungen.

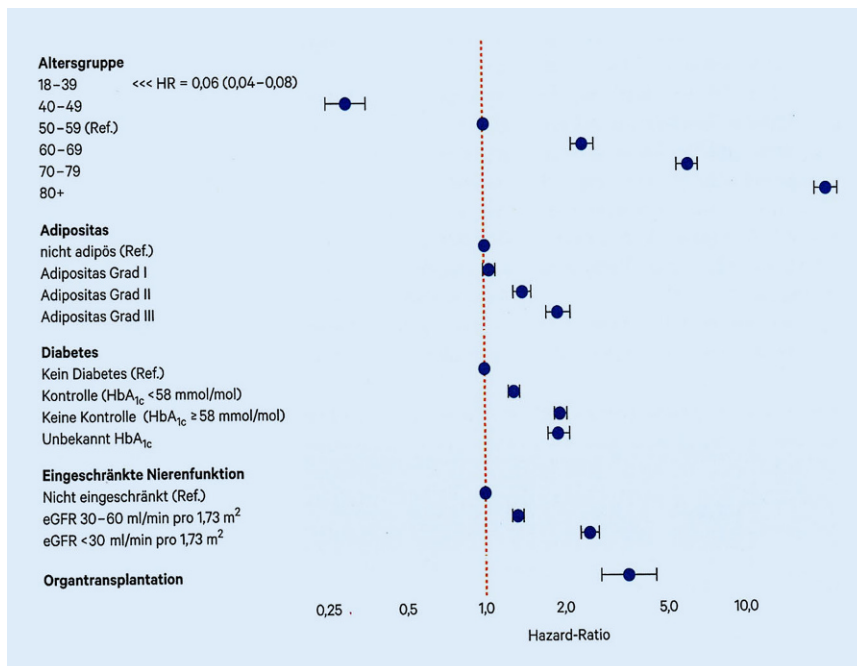
Auch wenn die Schnell- und Selbsttestungen, die Abstandsregeln und Maskenpflicht unbestritten wichtig sind, um die unkontrollierte Ausbreitung des Vi-

rus einzudämmen, bleibt die aktive Immunisierung gegen SARS-CoV-2 weiterhin die einzige Option, sich insbesondere vor schweren Infektionsverläufen längerfristig zu schützen. Denn wenn gleichzeitig bestimmte Risikofaktoren vorliegen (**Abb. 1**), kann die stationäre Aufnahme in wenigen Tagen zur Weiterbehandlung auf der Intensivstation führen. Selbst nach überstandener Infektion kann wiederum ein Long-COVID-Syndrom längerfristig eine erhebliche Beeinträchtigung der Lebensqualität zur Folge haben [1, 2].

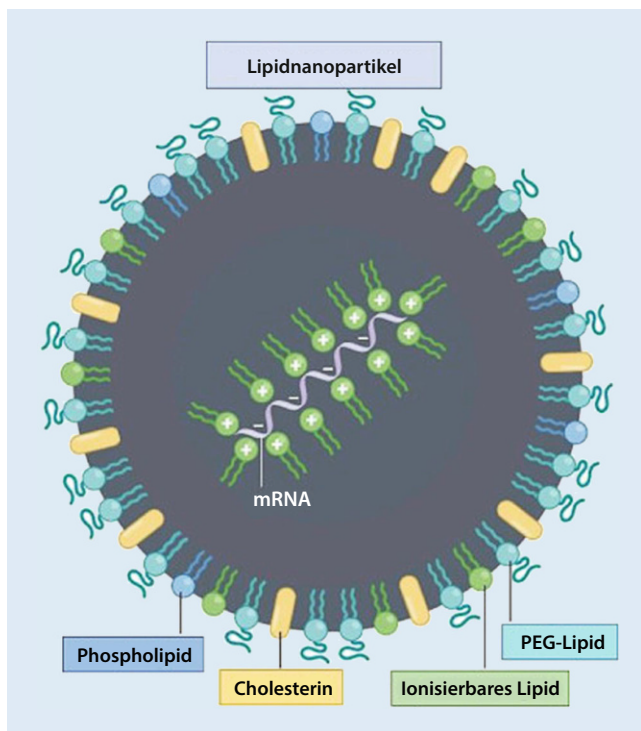
Monoklonale Antikörper sind primär zur prä- oder postexpositionellen Intervention in einem frühen Stadium der Erkrankung indiziert, wenn eine aktive Immunisierung mittels Impfung wenig erfolgversprechend ist, etwa bei bestehender, ausgeprägter Immunsuppression. Auch Vi-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen



**Abb. 1** ▲ Ausgewählte Daten aus dem Register OpenSAFELY, in dem für verschiedene Patientencharakteristika Hazard Ratios einer COVID-19-assoziierten Sterblichkeit geschätzt und herausgearbeitet wurden. COVID-19 „coronavirus disease 2019“, eGFR errechnete glomeruläre Filtrationsrate, HbA<sub>1c</sub> Hämoglobin A<sub>1c</sub>, HR Hazard Ratio. (Modifiziert nach [1, 2])



**Abb. 2** ◀ Die mRNA-Impfstoffe sind in Lipidnanopartikel eingebettet, die unter anderem den vorzeitigen Abbau durch Ribonukleasen verhindern sollen. PEG Polyethylenglykol. (Aus [22], mit freundlicher Genehmigung Elsevier)

rostatika wie Paxlovid® (Nirmatrelvir und Ritonavir), Molnupiravir oder Remdesivir sind nur dann von Vorteil, wenn sich die Patienten noch in einem frühen Stadium ihrer Infektion befinden.

Aus den genannten Gründen sind die breit angelegten Impfprogramme auf der Basis mRNA-basierter (z. B. Comirnaty®, Spikevax®), vektorbasierter (z. B. COVID-19 Vaccine Janssen®) und proteinbasierter adjuvantierter Vakzinen (z. B. Nuvaxovid®) von enormer Bedeutung (Tab. 1). Vaxzevria® (vektorbasierter Impfstoff der Fa. AstraZeneca) und Sputnik V® (Russland) spielen hingegen in der Europäischen Union (EU) praktisch keine Rolle mehr, wobei neben Akzeptanzproblemen übergeordnete Vertragsgestaltungen entscheidend dazu beigetragen haben [3–5].

» Die aktive Immunisierung bleibt die einzige Option, sich vor schweren Verläufen längerfristig zu schützen

Nie zuvor wurde in so kurzen Zeitabständen über Änderungen von Impfeempfehlungen diskutiert, Fragen nach der optimalen Sequenz verschiedener Impfstoffe im Rahmen der Grundimmunisierung bzw. Auffrischimpfung (Boosterung) gestellt, aber auch die Wirksamkeitsdauer dieser Impfungen über die Zeit so kritisch hinterfragt wie bei den COVID-19-Impfstoffen [6]. Darüber hinaus werden weiterhin sehr viele Fragen zur langfristigen Sicherheit dieser Produkte gestellt, sodass es mehr als ein Jahr, nachdem die ersten Impfungen zum Einsatz gekommen sind, durchaus berechtigt ist, die wichtigsten Erkenntnisse zusammenzutragen und in den folgenden Abschnitten genauer zu erörtern.

**mRNA-basierte Vakzinen**

Die mRNA-basierten Impfstoffe Comirnaty® und Spikevax® zeichnen sich dadurch aus, dass die mRNA in Lipidnanopartikel eingebettet ist (Abb. 2). Durch diese Einbettung wird die mRNA, die den Code für das Spike-Protein von SARS-CoV-2 enthält, vor einem vorzeitigen Abbau durch Ribonukleasen geschützt, sodass die Lipidnanopartikel unbeschadet in Immunzellen im Bereich der Injektionsstelle

**Tab. 1** Eckdaten zu den in Deutschland derzeit eingesetzten COVID-19-Impfstoffen bei Erwachsenen auf mRNA-, Vektor- bzw. Proteinbasis (nichtkonservert und in Mehrdosisbehältnissen). (Modifiziert nach [1])

Hersteller, Fertigarzneimittel	BioNTech/Pfizer Comirnaty® (30 µg/Dosis) <sup>a</sup> Ampulle	Moderna Spikevax®	Novavax Nuvaxovid® Injektionsdispersion 50 µg/5 ml	Janssen, Johnson & Johnson COVID-19 Vaccine Janssen®
Synonym (Kategorie)	BNT162b2 Nukleosidmodifizierte mRNA INN: Tozinameran	mRNA-1273 Nukleosidmodifizierte mRNA	NVX-CoV2373 Proteinuntereinheitenvakzine	Ad26.CoV2.S, JNJ-78436735 (Johnson & Johnson) Adenovirusvektor
Vehikel und Adjuvans	mRNA eingebettet in Lipidnanopartikel; eine Injektionsdosis (0,3 ml) enthält 30 µg COVID-19-mRNA (S-Protein)	mRNA eingebettet in Lipidnanopartikel; eine Injektionsdosis (0,5 ml) enthält 100 µg COVID-19-mRNA (S-Protein)	Rekombinantes Spike-Protein 5 µg (auf der Basis von Baculoviren und Sf-9-Zellen), 50 µg Antigen/5 ml Adjuvans (Matrix-M): 42,5 µg Fraktion A, 7,5 µg Fraktion C ( <i>Quillaja-saponaria</i> -Molina-Extrakt)	Virale replikationsdefiziente vektorbasierte Vakzine Eine Injektion (0,5 ml) enthält $5 \cdot 10^{10}$ Viruspartikel, die für SARS-CoV-2-Spike-Glykoproteine codieren
Hilfsstoffe	Comirnaty® 30 µg/Dosis Konzentrat: ALC-0315 (4-OH-Butylazandiyl-bis-hexan-6,1-diyl-bis-2-hexyldecanoat), ALC-0159 (2-Polyethylenglykol-2000-N,N-ditetradecylacetamid), DSPC, Cholesterin, Phosphatpuffer Saccharose Comirnaty® 30 µg/Dosis als Injektionsdispersion: LIPID SM-102, Cholesterin, DSPC, 1,2-Dimyristoyl-rac-Glycero-3-Methoxypolyethylenglycol-2000, Trometamol – HCL, Essigsäure, Natriumacetat-Trihydrat, Saccharose	DSPC, Polyethylenglykol-2000-DMG (1,2-Dimyristoyl-rac-glycero-3-methoxy-Polyethylenglykol-2000), Trometamol/HCl, Essigsäure, Natriumacetat, Saccharose	Natrium/Kalium-Phosphatpuffer, Polysorbat 80, Cholesterin, Phosphatidylcholin, all-rac- $\alpha$ -Tocopherol	2-Hydroxypropyl- $\beta$ -cyclodextrin (HPCD), Zitronensäure, Ethanol, Polysorbat 80, NaCl, Trinitratiumcitrat (pH 6–6,4)
Lagerung des Fertigarzneimittels	Bereich: –75 °C ( $\pm$ 15 °C) 9 Monate	Ca. –20 °C: 9 Monate Aufgetaut bei 2–8 °C: 30 Tage	2–8 °C Kein Einfrieren	2 Jahre bei –15 bis –25 °C 11 Monate bei 2–8 °C
Physikalisch-chemische Stabilitätsangaben im Rahmen der weiteren Aufbereitung	Injektionsdispersion: Aufgetaute, nicht angestochene Ampulle (2,25 ml) bei 2–8 °C: 10 Wochen; bei 8–30 °C: bis zu 24 h (bis zu 12 h nach dem ersten Anstechen) <sup>a</sup>	Aufgetaute, nicht angestochene Ampulle bei 2–8 °C: 30 Tage; bei 8–25 °C: 12 h	Nicht angestochene Ampulle bei 2–8 °C: 9 Monate; ungeöffnet bei 25 °C: 12 h; angebrochene Ampulle bei 2–25 °C: 6 h	Aufgetaute, nicht angestochene Ampulle bei 2–8 °C: 11 Monate; angestochene Ampulle bei 2–8 °C: 6 h bei RT (bis 25 °C): 3 h
Impfabstand (Grundimmunisierung)	2 Injektionen (i.m.) zu je 0,3 ml im Abstand von 21 Tagen	2 Injektionen (i.m.) zu je 0,5 ml im Abstand von (4–)6 Wochen	2 Injektionen (i.m.) zu je 0,5 ml im Abstand von 3 Wochen	1 Injektion (i.m.) zu 0,5 ml (nur eine Dosis!)

<sup>a</sup>Comirnaty® 10 µg pro Dosis für Kinder (Alter 5–11 Jahre): 2 i.m.-Injektionen im Abstand von 3 Wochen, Injektionsvolumen: 10 µg/0,2 ml. Das aufgetaute Konzentrat (1,3 ml) muss vor der Anwendung zunächst 1:1 mit NaCl 0,9 % versetzt werden. Comirnaty®-30 µg/Dosis-Injektionsdispersion löst die vorherige Formulierung ab, in der sich 0,45 ml Konzentrat befanden und die vor der Anwendung bei Impfungen (Alter  $\geq$  12 Jahre) mit 1,8 ml NaCl 0,9 % versetzt werden musste, um anschließend 6(–7)  $\times$  0,3 ml Injektionslösung zu entnehmen. Der Wechsel der Formulierung wurde durch den Einsatz von Trometamol (TRIS) statt Phosphatpuffer möglich, sodass mittlerweile keine Verdünnung nach dem Auftauen mehr notwendig ist und die Stabilität bei 2–8 °C von etwa 1 Monat auf 10 Wochen und bei Raumtemperatur von 6 h auf 12–24 h verlängert werden konnte

COVID-19 „coronavirus disease 2019“, DSPC 1,2-Distearoyl-sn-glycero-3-phosphocholin (Colfoscerilsteat), SARS-CoV-2 „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“, TRIS Tris(hydroxymethyl)aminomethan, Trometamol

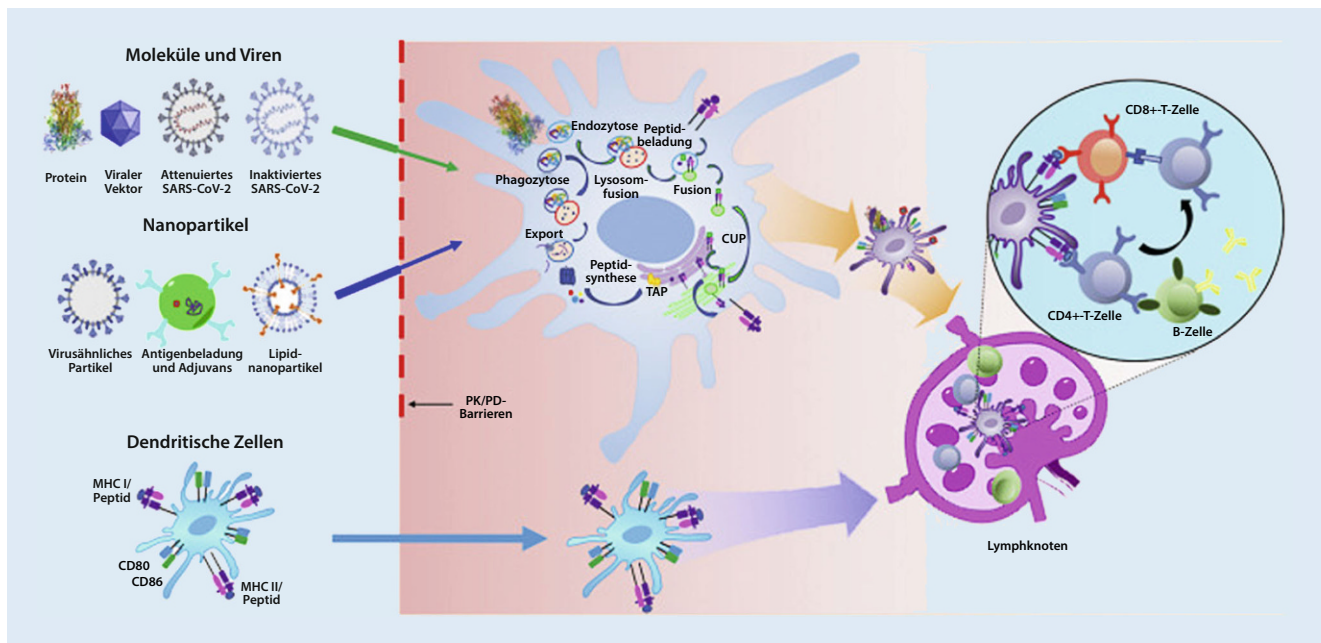
aufgenommen werden können. Intrazellulär erfolgt bei den mRNA-Impfstoffen im Zytoplasma, das heißt außerhalb des Kerns, eine Translation in das korrespondierende Virusprotein. Im Gegensatz zu den vektorbasierten Impfstoffen erfolgt also kein transients Eintritt in den Zellkern. Anschließend werden Bruchstücke des

gebildeten SARS-CoV-2-Spike-Proteins an der Zelloberfläche der antigenpräsentierenden Zellen (APC) exprimiert und von körpereigenen Zellen des Immunsystems als fremdes Antigen erkannt, sodass es zu einer T-Zell- und B-Zell-Antwort (Abb. 3) mit Bildung von für das Spike-Protein spezifischen B- und T-Zellen (T-

Helferzellen und zytotoxische T-Zellen) sowie T- und B-Gedächtniszellen und Antikörpern kommt [7].

### Aussagekraft von Antikörpertitern

Sehr häufig wird in der täglichen Praxis die Frage gestellt, welche Aussagekraft die Hö-



**Abb. 3** ▲ Die aktive Immunisierung gegen SARS-CoV-2 hat nicht nur eine B-Zell-Antwort mit einer endogenen Antikörperbildung gegen das Spike-Protein zum Ziel, sondern soll auch eine T-Zell-Antwort mit Bildung von zytotoxischen T-Zellen und Gedächtniszellen induzieren. PD pharmakodynamisch, PK pharmakokinetisch, SARS-CoV-2 „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“, TAP Antigen-Peptid-Transporter, CLIP Class II invariant chain associated peptide. (Aus [17], mit freundlicher Genehmigung Elsevier)

he der erreichten Immunglobulin-G(IgG)-Titer gegen das SARS-CoV-2-Spike-Protein nach einer Impfung hat, das heißt, ob die Höhe der erreichten Titer mit dem Schutz vor einer symptomatischen schweren Infektion korreliert. Da die Konfidenzintervalle für die Schätzungen zur Schutzwirkung sowohl bei niedrigen als auch bei sehr hohen Titern in der Regel außerordentlich groß sind, wenn die jeweiligen Messungen etwa 1 Monat nach der zweiten Impfdosis erfolgen, und es außerdem sehr große individuelle Spreitungen der Antikörper gibt, halten Experten die Berechnung eines „individuellen Schutzwerts“ auf der Basis solcher Titer für wenig praxistauglich [5, 6]. Das Fehlen eines Korrelats zwischen Antikörpertiter und Schutz vor der Erkrankung ist allerdings keine Besonderheit der Coronaimpfstoffe. Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass eine bestehende Adipositas, der Raucherstatus und eine Hypertonie in der Anamnese mit niedrigeren Antikörpertitern nach einer Vakzination verbunden waren [8].

In diesem Zusammenhang ist zu beachten, dass neben den Antikörpern auch die zytotoxischen T-Zellen im Rahmen der Immunantwort eine wichtige Rolle spielen (Tab. 2). Sie erkennen virusinfizier-

te Zellen, da auch diese auf ihrer Oberfläche fremde Proteine als Antigene gemeinsam mit dem Major-histocompatibility-complex(MHC)-I-Molekül präsentieren. Die T-Zellen töten virustragende Zellen ab, bevor diese die Viren austreuen können, und sind deshalb für die Vermeidung schwerer Infektionsverläufe außerordentlich wichtig [7]. Vakzineinduzierte Immunantworten sollten deshalb nicht allein auf die Induktion von Antikörpern reduziert werden, da Immunglobuline nur das Andocken des Virus an Zellen und die Virusausbreitung verhindern, jedoch nicht die Zerstörung bereits infizierter Zellen einleiten.

### » Vakzineinduzierte Immunantworten sollten nicht auf die Induktion von Antikörpern reduziert werden

Kritisch ist in diesem Zusammenhang auch die Immunseneszenz zu sehen, das heißt die Abnahme der aktiven Immunantwort mit zunehmendem Alter. Sie beruht unter anderem auf einer geringeren Differenzierung naiver T-Zellen in zytotoxische T-Zellen sowie auf einer geringeren T-Zell-Diversität. Die Immunseneszenz begünstigt

das Auftreten schwerer Infektionsverläufe mit zunehmendem Alter (Abb. 1), sodass die Antikörperantwort weiterhin als wichtiges Ziel einer Impfung insbesondere von älteren und betagten Personen zu sehen ist. Bisherige Untersuchungen gehen nach abgeschlossener Grundimmunisierung bei älteren Personen im Mittel von einem mehrere Monate anhaltenden antikörpervermittelten Schutz aus, durch den eine COVID-19-Infektion verhindert werden kann [9].

### Klinische Studienprogramme mit mRNA-basierten Impfstoffen

Die großen Phase-III-Zulassungsstudien sowohl mit den mRNA- als auch mit den vektorbasierten Impfstoffen erfolgten unter randomisierten, placebokontrollierten, beobachterverblindeten Bedingungen. Ausgeschlossen von den Studien waren immunsupprimierte und schwangere Probanden sowie Personen mit anamnestisch bekannter SARS-CoV-2-Infektion. Influenzaimpfstoffe konnten 14 Tage vor oder 14 Tage nach einer i.m.-Gabe von beispielsweise Spikevax® gegeben werden. Sollte im Vorfeld die Gabe eines polyvalenten Immunglobulins oder Blut-/

**Tab. 2** Eckdaten zur Wirksamkeit verschiedener Vakzine hinsichtlich des primären Studienendpunkts und Ergebnisse zur T-Zell-Antwort nach erfolgreicher aktiver Immunisierung. (Modifiziert nach [3, 10])

Vakzine	Typ	Klinische Wirksamkeit nach Grundimmunisierung	Anmerkungen zur T-Zell-Antwort
BNT162b2 (Comirnaty®)	mRNA	95 % (nach 2 Dosen) <sup>a</sup>	Anstieg von Spike-Protein-spezifischen CD8+- und Th1-Subtyp-CD4+-T-Zell-Antworten wurde nachgewiesen
mRNA-1273 (Spikevax®)	mRNA	94,5 % (nach 2 Dosen) <sup>a</sup>	Anstieg von Spike-Protein-spezifischen Th1-Subtyp-CD4+-T-Zellen nachgewiesen. Geringer Anstieg von CD8+-Zellen
Ad26.CoV2.S (Janssen-Impfstoff®)	Vektorbasiert	66,3 % (nach 1 Dosis) <sup>a</sup>	Ansprechraten von 80 bis 83 % bezogen auf Th1-veränderte CD4+-T-Zellen unter den Geimpften und von 51 bis 64 % bezogen auf CD8+-T-Zellen
AZD1222 (Vaxzevria®)	Vektorbasiert	81,3 % (nach 2 Dosen) <sup>a</sup>	Starker Anstieg von B-Zellen und B-Zell-Aktivität. Gesteigerte Aktivität von CD4+-T-Zellen (Interleukin-2 ↑, Interferon-γ ↑, TNF-α ↑)
NVX-CoV2373 (Nuvaxovid®)	Proteinbasiert, adjuvantiert	96,4 % (nach 2 Dosen) <sup>b</sup>	Bei allen Geimpften waren Th1-Subtyp-CD4+-T-Zell-Antworten zu beobachten

<sup>a</sup>Gegen SARS-CoV-2-Wildtyp  
<sup>b</sup>Gegen Alpha-Variante  
 SARS-CoV-2 „severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“, Th1 T-Helferzellen von Typ 1, TNF-α Tumor-Nekrose-Faktor-α

**Tab. 3** Häufigkeit allgemeiner Nebenwirkungen (alle Schweregrade) vs. Placebo, die im Rahmen der Grundimmunisierung mit verschiedenen Vakzinen beobachtet und im Rahmen einer systematischen Übersichtsarbeit erfasst wurden. (Modifiziert nach [10])

	BNT162b2 (Comirnaty®)	mRNA-1273 (Spikevax®)	AD26.CoV2.S (Janssen-Impfstoff®)
Fatigue	42,1 % (1. Dosis) vs. 29 % 56,3 % (2. Dosis) vs. 20 %	37,2 % (1. Dosis) vs. 27 % 65,3 % (2. Dosis) vs. 23 %	38,2 % vs. 21,5 %
Kopfschmerzen	35,0 % (1. Dosis) vs. 27,2 % 46,7 % (2. Dosis) vs. 19,9 %	32,6 % (1. Dosis) vs. 26,6 % 58,6 % (2. Dosis) vs. 23,4 %	38,9 % vs. 23,7 %
Muskelschmerzen	18,3 % (1. Dosis) vs. 9,9 % 34,0 % (2. Dosis) vs. 7,0 %	22,7 % (1. Dosis) vs. 13,7 % 58,0 % (2. Dosis) vs. 12,4 %	33,2 % vs. 12,7 %
Lokale Schmerzen	78,9 % (1. Dosis) vs. 12,1 % 73,7 % (2. Dosis) vs. 10,1 %	83,7 % (1. Dosis) vs. 17,5 % 88,2 % (2. Dosis) vs. 17,0 %	48,6 % vs. 16,7 %

Plasmaprodukts erfolgt sein, so war ein Abstand von mindestens 3 Monaten zum Studieneinschluss einzuhalten. Nach der abgeschlossenen Grundimmunisierung wurden die Studienteilnehmer über weitere 3 Monate auf das Auftreten von COVID-19 nachbeobachtet. Die Studien laufen aber insgesamt über längere Zeiträume, um insbesondere Laufzeitsicherheit und Verträglichkeit zu erfassen.

Für die Verabreichung der zweiten Impfdosis war beim mRNA-basierten Spikevax® (Tab. 1) Tag +29 vorgegeben (Zeitfenster: -7 bis +14 Tage). COVID-19-Fälle wurden durch eine Reverse-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (RT-PCR) und ein klinisches Entscheidungsgremium bestätigt. Der primäre Endpunkt der Studien war – unabhängig vom Schweregrad – kein Nachweis einer SARS-CoV-2-Infektion ab dem 7.(-15.) Tag nach der zweiten Dosis. Wie Tab. 2 zu entnehmen ist, ließ sich am Beispiel von Spikevax® eine Wirksamkeit von etwa

94 % über alle Altersgruppen hinweg erreichen (Tab. 2). Wie zu erwarten, war die Wirksamkeit in der Altersgruppe von 18 bis 65 Jahren am höchsten, während sie bei den 65- bis unter 75-Jährigen geringer war. Dass bei den ≥ 75-Jährigen wiederum eine 100%ige Wirksamkeit nachgewiesen wurde, ist bei der vergleichsweise geringeren Probandenzahl mit gewisser Vorsicht zu interpretieren [3, 6]. Für Comirnaty® war die Grundlage für die Zulassung eine im Wesentlichen vergleichbare Studie. Hier betrug die Gesamtwirksamkeit 95 %, bei den älteren Geimpften (65–74 Jahre) 92,9 %.

Die Verträglichkeit der mRNA-basierten Impfstoffe wird allgemein als gut eingestuft (Tab. 3). Bei beiden, sowohl Comirnaty® als auch Spikevax®, war die Nebenwirkungsrate an Fatigue, Kopf- und Muskelschmerzen meist nach der zweiten Gabe höher. Frauen berichteten doppelt so häufig wie Männer über mindestens eine Nebenwirkung – unabhängig vom

eingesetzten Impfstoff. Im Vergleich zu Spikevax® bzw. dem Janssen-Impfstoff® berichteten die über 60-Jährigen nach Injektion von Comirnaty® deutlich weniger über unerwünschte Begleiterscheinungen als die unter 60-Jährigen [10, 11].

### Seltene Nebenwirkungen unter COVID-19-Vakzinen

Von Anfang an wurden Bedenken an den mRNA- bzw. vektorbasierten Impfstoffen geäußert, da die Technologie vergleichsweise neu war, während im Gegenzug jahrzehntelange Erfahrungen mit Totimpfstoffen bzw. proteinbasierten, adjuvantierten Impfstoffen vorlagen. Inzwischen sind allerdings umfangreiche Daten zur Pharmakovigilanz verfügbar, die eine weitergehende Beurteilung erlauben.

Wenn man beispielsweise die Häufigkeit des Auftretens von Fazialispareesen, Guillain-Barré-Syndrom bzw. transverser Myelitis genauer analysiert, liegen die Inzidenzen zwischen 2,73:1 Mio. und 2,1:10 Mio. (Comirnaty®) unter den geimpften Personen (Tab. 4) und sind damit auf Einzelfälle beschränkt. Wie es wiederum zu neurologischen Begleiterscheinungen in Einzelfällen kommen kann, ist weiterhin nicht genau geklärt [10, 11].

Am plausibelsten erscheint eine molekulare Mimikry, in der die SARS-CoV-2-Vakzine eine Immunisierung gegen das Spike-Protein einleitet. Da das Spike-Protein an sialinsäurehaltige Glykoproteine und Ganglioside auf Zelloberflächen binden kann, ist nicht auszuschließen, dass

**Tab. 4** Angaben zur Häufigkeit von Nebenwirkungen, die auf Einzelfälle beschränkt waren (Inzidenz < 0,001 %) unter den verschiedenen COVID-19-Vakzinen. (Modifiziert nach [11])

	BioNTech Gemeldete Fälle pro 127,13 Mio. Dosen	Moderna Gemeldete Fälle pro 104,61 Mio. Dosen	Janssen-Impfstoff Gemeldete Fälle pro 8,23 Mio. Dosen
Fazialisparese	347 (2,73:1 Mio.)	322 (3,08:1 Mio.)	79 (9,6:1 Mio.)
Anaphylaxie	297 (2,34:1 Mio.)	392 (3,75:1 Mio.)	58 (7,05:1 Mio.)
Myokarditis/Perikarditis	108 (8,5:10 Mio.)	101 (9,7:10 Mio.)	15 (1,82:1 Mio.)
Guillain-Barré-Syndrom	64 (5:10 Mio.)	67 (6,4:10 Mio.)	30 (3,65:1 Mio.)
Transverse Myelitis	27 (2,1:10 Mio.)	29 (2,8:10 Mio.)	7 (8,5:10 Mio.)

bei Vorliegen weiterer prädisponierender genetischer Faktoren eine Kreuzreaktion über die gebildeten Antikörper induziert wird [12].

» **Retrospektive wie auch prospektive Kohortenstudien zeigen keine Anzeichen einer reduzierten Fertilität**

Allergisch-anaphylaktische Reaktionen in Verbindung mit SARS-CoV-2-Vakzinen sind ebenfalls auf Einzelfälle beschränkt (■ Tab. 4). Teilweise waren bereits schwere allergische Prädispositionen anamnestisch bekannt, sodass die Patienten bereits einen Adrenalininjektor mit sich führten. Neben dem Impfstoff selbst sind es immer wieder auch Hilfsstoffe wie Polyethylenglykol, aber auch die eingesetzten Hautdesinfektionsmittel oder Latexhandschuhe, die eine schwere Überempfindlichkeitsreaktion triggern können [10, 11]. Bei Spikevax® ist zu beachten, dass es – wenn auch extrem selten – zu einem erneuten Auftreten eines Kapillarlecksyndroms kommen kann (z. B. schnelles Anschwellen der Beine, Ohnmachtsgefühl, niedriger Blutdruck; PRAC-Mitteilung: 11.03.2022). Hingegen konnte die Angst vor einer vakzineassoziierten Unfruchtbarkeit durch COVID-19-Vakzine ausgeräumt werden, da sowohl retrospektiv als auch prospektiv angelegte Kohortenstudien keine Anzeichen einer reduzierten Fertilität erkennen ließen [13].

**Myokarditiden unter mRNA-Impfstoffen**

Spätestens seit von der Ständigen Impfkommission (STIKO) festgelegt wurde, dass Boosterimpfungen bei unter 30-jährigen Männern bzw. Jugendlichen nicht mehr mit Spikevax®, sondern nur noch mit Comirnaty® durchgeführt werden sollen, ist das Thema Myokarditis/Perikarditis unter mRNA-Impfstoffen in aller Munde. In der Fachinformation von Spikevax® der Fa. Moderna wird zwar auf das Risiko von Myokarditiden und Perikarditiden als Nebenwirkung hingewiesen, jedoch traten sie bisher nur in Einzelfällen auf (■ Tab. 4). Sollte es zu akuten und anhaltenden Symptomen wie Schmerzen in der Brust, Kurzatmigkeit oder Herzklopfen kommen (vor allem innerhalb von 14 Tagen nach einer Impfung), sollte der Betroffene sofort einen Arzt aufsuchen.

Nachdem eine Fall-Kontroll-Studie, die in Frankreich zur homologen Grundimmunisierung durchgeführt worden war, eine höhere Gefährdung unter mRNA-1273 (Spikevax®) als unter BNT162b2 (Comirnaty®) bei unter 30-jährigen männlichen Impfungen zum Ergebnis hatte, wurde festgelegt, dass bei unter 30-jährigen Frauen und Männern bis auf Weiteres Spikevax® weder zur Grundimmunisierung noch zur Boosterung empfohlen werden soll. Hintergrund war die adjustierte Odds Ratio (OR) von 79,8 (95 %-Konfidenzintervall 29,8–213,4) bei 1:7600 Impfdosen in der Gruppe der Männer < 30 Jahren, einhergehend mit einem erhöhten Risiko für myokarditisassoziierte Hospitalisierungen, während unter BNT162b2 die

OR 10,9 bei 1:37.500 Impfdosen betrug. Bisher werden die Myokarditiden in der Regel als mild eingestuft und mit einem relativ kurzen Krankenhausaufenthalt von 2 bis 4 Tagen in Verbindung gebracht. Sie verliefen in den allermeisten Fällen unproblematisch und waren voll reversibel [14].

**Aufstieg und Fall von Vaxzevria®**

Rückblickend wurde die große Nachfrage nach dem Impfstoff der Fa. AstraZeneca, Vaxzevria®, in Deutschland Anfang 2021 ganz maßgeblich durch das breit angelegte Impfprogramm in Großbritannien im Laufe des Dezembers 2020 vorangetrieben, zumal die immense Nachfrage nach Impfdosen durch die mRNA-basierten Vakzinen Comirnaty® und Spikevax® allein nicht bewältigt werden konnte.

Der Start von Vaxzevria® war allerdings alles andere als glücklich. Sehr früh regte sich laute Kritik unter Experten über Unregelmäßigkeiten im Phase-III-Studienprogramm, da im Nachhinein festgestellt worden war, dass lange unerkannt unterschiedliche Konzentrationen des Impfstoffs innerhalb und außerhalb Großbritanniens im Umlauf gewesen waren. Zum anderen reichten die Impferfolge, das heißt die Vermeidung einer COVID-19-assoziierten Hospitalisierung, nicht an die Ergebnisse mit den mRNA-basierten Impfstoffen heran (■ Tab. 2). Auch die Ergebnisse weitergehender Analysen zu durchschnittlichen IgG-Titern im Rahmen einer homologen Grundimmunisierung mit Vaxzevria® lagen deutlich hinter den Werten einer homologen Grundimmunisierung mit Comirnaty®, auch wenn die interindividuellen Schwankungsbreiten der Werte zweifelsohne beträchtlich waren. Darüber hinaus folgten als weiteres Dilemma Einzelberichte zu schweren Verläufen einer Sinusvenenthrombose unter vektorbasierten Impfstoffen – allen voran Vaxzevria® –, die lange Zeit nicht richtig eingeordnet werden konnten und viele Menschen enorm verunsicherten. So ging die Ära von Vaxzevria® schneller zu Ende als gedacht.

Ein kausaler Zusammenhang zwischen entsprechenden Impfungen und dem Auftreten dieser Komplikationen wurde schließlich auch von der europäischen Zu-

lassungsbehörde, der European Medicines Agency (EMA), bestätigt. Die Häufigkeit der Meldungen war unter Vaxzevria® deutlich höher als unter dem vektorbasierten Impfstoff der Fa. Janssen. Die „vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia“ (VITT) weist große Ähnlichkeiten zum Krankheitsbild der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT) Typ II auf, weshalb vermutet wird, dass – wenn auch sehr selten – eine Interaktion zwischen dem Plättchenfaktor-4 (PF4) und der DNA des Adenovirus als Vektor („HIT mimicry durch AZD1222“) stattfinden kann [15].

Als weitere mögliche Ursache für das Auftreten dieser Komplikation wurde die Wahl der Hilfsstoffe angeführt – allen voran Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA). Aber auch noch vorhandene Zellkulturproteine der Produktionszelllinie T-REX HEK-293, wie etwa Hitzeschockproteine, als Verunreinigung könnten für die Entstehung einer VITT mit verantwortlich gewesen sein. Darüber hinaus wurden abnorme Spleißvarianten als VITT-Auslöser diskutiert. Das Konzept vektorbasierter Impfstoffe sieht vor, dass die DNA, die das Spike-Protein von SARS-CoV-2 codiert, zunächst in den Zellkern vordringen muss, um im ersten Schritt in mRNA (Transkription) und anschließend im Zytosol in das Spike-Protein (Translation) umgeschrieben werden zu können. Da Coronaviren zu den RNA-Viren zählen, ist davon auszugehen, dass beim Spleißen der transkribierten RNA wiederum Proteinvarianten entstehen können, die keinen Membrananker mehr aufweisen und deren weiteres Schicksal bzw. mögliches immunmodulierendes Potenzial unklar bleibt [16, 17].

### Der vektorbasierte Impfstoff Ad26.CoV2.S

Als einziger vektorbasierter Impfstoff ist in Deutschland derzeit noch der Impfstoff Ad26.CoV2.S der Fa. Janssen (Johnson & Johnson) verfügbar. Im Gegensatz zu Vaxzevria® ist im Rahmen der Zulassung nur eine einmalige i.m.-Injektion als Grundimmunisierung festgeschrieben worden. Allerdings zeigen inzwischen immer mehr Erhebungen, dass die einmalige Injektion wahrscheinlich nicht ausreicht, um über 6 Monate das Auftreten von

COVID-19 durchgehend gering zu halten (■ Tab. 2), was von Fachleuten als erwartbar eingestuft wurde. Aus diesem Grund wurde mittlerweile eine heterologe Impfung mit einem mRNA-basierten Impfstoff etwa 4 Wochen nach der ersten Injektion des vektorbasierten Impfstoffs empfohlen. Eine Boosterung etwa 6 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung ist wiederum unumgänglich. Im Vergleich zu Vaxzevria® ist bei Ad26.CoV2.S von einer insgesamt besseren Verträglichkeit auszugehen. Auch das Risiko einer VITT wird als deutlich geringer eingestuft. Verunreinigungen wie bei Vaxzevria® wurden bei der Janssen-COVID-19-Vakzine bisher nicht beschrieben [17]. Allerdings ist auf das potentielle Risiko einer Vaskulitis der kleinen Gefäße als potentielle Nebenwirkung zu achten (PRAC-Mitteilung: 11.03.2022).

### Der Vektorimpfstoff Sputnik V

Zwischenzeitlich relativ hoch gehandelt wurde auch der vektorbasierte russische Impfstoff Sputnik V®, der inzwischen aber kein Thema mehr unter Impfstoffexperten ist. Zunächst war die Entscheidung für die Verwendung zweier verschiedener Vektoren im Rahmen der Grundimmunisierung (Ad26 und Ad5) als durchaus sinnvoll und vorteilhaft für die zu erwartende Immunantwort gegen SARS-CoV-2 bewertet worden. Allerdings verunsicherten weltweit Meldungen über schwere Qualitätsmängel des Impfstoffs bis hin zu beobachteten Reaktivierungen des E1-Gens im Ad5-Vektor (zweite Impfung), sodass eine systemische Vermehrung der Adenoviren (Trägerviren) nach erfolgter Impfung nicht ausgeschlossen werden konnte. Damit war aus einem Totimpfstoff plötzlich ein Lebendimpfstoff geworden! Da die Sicherheitsbedenken bis heute nicht vollständig ausgeräumt werden konnten, wird für Sputnik V® absehbar keine Zulassung durch die EMA erwartet [18].

### Proteinbasierte Untereinheitenimpfstoffe

Von Anfang an war in Teilen der Bevölkerung eine gewisse Skepsis gegenüber Vakzinen zu beobachten, die Erbsubstanzen wie RNA oder DNA enthalten. Selbst

das Argument, dass sich auch bei einer tatsächlichen viralen Infektion der Körper im Rahmen seiner natürlichen Immunabwehr mit fremden Erbsubstanzen auseinandersetzen muss, konnte nur begrenzt überzeugen.

### » Spaltimpfstoffe werden als generell weniger immunogen eingestuft als RNA- bzw. DNA-basierte Vakzine

Inzwischen ist allerdings mit Nuvaxovid® der erste Untereinheitenimpfstoff (Spaltimpfstoff) verfügbar, der keine mRNA oder DNA, sondern das rekombinant gewonnene, hochgereinigte Spike-Protein enthält. Er wird im Rahmen der Grundimmunisierung im Abstand von 3 Wochen i.m. appliziert [19]. Allerdings wird ein Spaltimpfstoff als generell weniger immunogen eingestuft als eine RNA- bzw. DNA-basierte Vakzine, da er weniger zytotoxische T-Zellen (CD8-positive Zellen) induziert (■ Tab. 2). Um die Proteinmengen gering zu halten, wird er mit einem Adjuvans kombiniert; dieses dient unter anderem dazu, über Zytokinfreisetzung die natürliche Immunantwort im Sinne der T-Helferzell-Antwort und Antikörperproduktion durch B-Zellen zu steigern [20].

In Nuvaxovid® wird hierzu das „Matrix-M-Adjuvans“ verwendet, das hauptsächlich aus Saponin besteht (eine Komponente aus dem Seifenbaum *Quillaja saponaria*). In der Vakzine selbst befinden sich zwei unterschiedliche Nanopartikel auf der Basis von Cholesterin und Phospholipiden. Die einen Nanopartikel enthalten das Spike-Protein als Antigen, die anderen das Adjuvans. Bisherige Studienergebnisse lassen darauf schließen, dass mit Nuvaxovid® eine Schutzwirkung von etwa 96% bezüglich symptomatischer COVID-19-Verläufe gegenüber der Kontrolle (Placebo) erreicht werden kann. Allerdings war in der zulassungsrelevanten Studie primär die Alpha-Variante von SARS-CoV-2 vorherrschend, sodass gegenüber der Beta-Variante mit einer reduzierten Schutzwirkung von etwa 60% zu rechnen ist. Die Schutzwirkung gegen die Delta- bzw. Omikron-Variante wird als geringer eingestuft, genauere Zahlen stehen hierzu bisher aber nicht zur Verfügung. Die Nebenwirkungen

in Verbindung mit Nuvaxovid® waren unter Studienbedingungen im Wesentlichen mild und betrafen vor allem lokale Reaktionen an der Injektionsstelle. Ein Anteil von 2 % der Impflinge klagte über schwere Kopfschmerzen, Fatigue und Gelenkschmerzen [21].

Bei Vidprevtyn (Fa. Sanofi/GSK), das sich noch im klinischen Studienprogramm befindet, wird das Adjuvans AF03 oder AS03 eingesetzt, das ähnlich wie MF59 ein Öl-Wasser-Gemisch darstellt und als Hauptbestandteil das Steranderivat Squalen enthält. Auch in diesem Fall soll die Zytokinfreisetzung verstärkt und der Antigen-transport in die Lymphknoten verbessert werden. Die Studien zur optimalen Dosierung sind noch nicht abgeschlossen, sodass eine Zulassung nicht unmittelbar bevorsteht [3, 17].

### Überlegungen zur Handhabung der Vakzinen

Die Impfstoffe Comirnaty®, Spikevax®, Janssen®-COVID-19-Vakzine sowie Nuvaxovid® weisen in ihren Lagerbedingungen deutliche Unterschiede auf (■ Tab. 1; [4, 22]). Aufgetaut bei 2–8°C wurde für Spikevax® mittlerweile das ursprünglich relativ kurze Haltbarkeitsdatum auf inzwischen etwa 1 Monat verlängert. Bei Comirnaty® ist mittlerweile eine neue Formulierung zugelassen worden, die Trometamol als Hilfsstoff enthält, sodass zum einen eine deutlich längere physikalisch-chemische Stabilität – nämlich 10 Wochen – nach dem Auftauen bei

2–8°C gewährleistet ist, zum anderen die Formulierung bei Impfungen mit einem Alter  $\geq 12$  Jahre direkt – das heißt ohne vorherige Verdünnung – zur Anwendung kommen kann. Hingegen ist für Kinder (<12 Jahren) weiterhin eine Verdünnung der dafür vorgesehenen Ampulle erforderlich, um 10 µg in einem Injektionsvolumen von 0,2 ml injizieren zu können [23]. Nuvaxovid® bietet den Vorteil, dass es grundsätzlich bei 2–8°C gelagert wird und damit Hinweise zum Einfrieren und Auftauen entfallen [17].

### Impfung von Kindern und Schwangeren

Inzwischen steht mit Comirnaty® 10 µg die erste Coronavakzine zur Impfung von 5- bis 11-jährigen Kindern zur Verfügung. Im Vergleich zu Kindern mit einem Alter  $\geq 12$  Jahre und Erwachsenen ist bei den 5- bis 11-Jährigen eine geringere Impfdosis von 10 µg BNT162b2 im Rahmen der Grundimmunisierung ausreichend. Grundlage für die Zulassung durch die EMA waren die Ergebnisse einer Phase-II/III-Studie, die erkennen ließ, dass mit 10 µg BNT162b2 ein vergleichbarer Titer an SARS-CoV-2-neutralisierenden Antikörpern erreicht werden konnte wie mit 30 µg BNT162b2. Im Vergleich zu einer 20 µg-Dosierung zeigte die 10 µg-Dosis ein verringertes Nebenwirkungsrisiko, was den Ausschlag gab. Im Vergleich zu den jungen Erwachsenen ergab die Studie bei den 5- bis 11-Jährigen ein sehr ähnliches Nebenwirkungsprofil bzw. eine vergleichbare Wirk-

stärke. Schmerzen an der Injektionsstelle, Rötungen und Schwellungen (Inzidenz etwa 10–19 %), Fatigue (34–39 %), Kopfschmerzen (22–28 %) und Muskelschmerzen (9–12 %) standen im Vordergrund der unerwünschten Begleiterscheinungen im Rahmen der Grundimmunisierung. In der Nachbeobachtungsphase von 2 Monaten erkrankten 3 von 1517 geimpften und 16 von 751 ungeimpften Kindern an COVID-19 [23].

Die STIKO ist bezüglich einer Empfehlung, möglichst alle Kinder im Alter zwischen 5 und 11 Jahren zu impfen, bis heute sehr zurückhaltend. In diesem Zusammenhang wird darauf hingewiesen, dass bisher sehr viele Kinder und Jugendliche trotz einer Infektion mit SARS-CoV-2 nur leichte Krankheitsverläufe aufweisen. Da es allerdings kritische Verläufe vor allem bei Kindern mit Vorerkrankungen geben kann, fokussierte die STIKO ihre Empfehlungen bisher auf Kinder mit Vorerkrankungen der Lunge, bestehender Immunschwäche, Trisomie und anderen Fehlbildungen. Darüber hinaus ist eine Impfung dann indiziert, wenn sich im häuslichen Umfeld Personen befinden, die gefährdet sind und aus medizinischen Gründen nicht geimpft werden können. Bei Schwangeren jeden Alters empfiehlt die STIKO eine durchgängige homologe Immunisierung mit Comirnaty® 30 µg ab dem zweiten Trimenon [24].

Hier steht eine Anzeige.



**Tab. 5** Impfstoffe und -abstände zur Grundimmunisierung und Auffrischimpfung gegen COVID-19 bei nichtimmunsupprimierten Personen. (Modifiziert nach [27])

Alter	Grundimmunisierung		Auffrischimpfung (Boosterung) etwa 6 Monate nach der 2. Impfdosis	Impfschema
	1. Impfstoffdosis	2. Impfstoffdosis	3. Impfstoffdosis	
12–29 Jahre	Comirnaty® 30 µg®	Comirnaty® 30 µg® (nach 3–6 Wochen)	Comirnaty® 30 µg®	Homolog
≥ 30 Jahre	Spikevax® 100 µg oder Comirnaty® 30 µg	Spikevax® 100 µg oder Comirnaty® 30 µg (nach 3–6 Wochen)	Spikevax® 50 µg oder Comirnaty® 30 µg	Homolog oder heterolog möglich
≥ 18 Jahre	Vaxzevria®	Spikevax® 100 µg oder Comirnaty® 30 µg (nach ≥ 4 Wochen)	Spikevax® 50 µg (ab ≥ 30 Jahre) oder Comirnaty® 30 µg	Heterolog
≥ 18 Jahre	COVID-19-Vakzine Janssen®	Spikevax® 100 µg oder Comirnaty® 30 µg (nach ≥ 4 Wochen)	Spikevax® 50 µg (ab ≥ 30 Jahre) oder Comirnaty® 30 µg	Heterolog
≥ 18 Jahre	Nuvaxovid®	Nuvaxovid® nach 4 Wochen	Nuvaxovid® wenn mRNA kontraindiziert ist	Grundimmunisierung: homolog

COVID-19 „coronavirus disease 2019“

### Grundimmunisierung und Auffrischimpfung

Während sich die Zulassungsstudien zunächst mit der COVID-19-Rate nach abgeschlossener Grundimmunisierung beschäftigten, interessierte man sich in weitergehenden Erhebungen vor allem für die Frage, wie lange der Impfschutz über die Folgemonate anhält.

Eine in Israel durchgeführte retrospektive Analyse zeigte in diesem Zusammenhang an Daten von 83.057 Impfungen, dass etwa 3 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung mit Comirnaty® das Risiko für eine Durchbruchinfektion wieder verdoppelt war. Für den Zeitraum 90–119 Tage ergab die Auswertung eine OR von 2,37, für den Zeitraum 120–149 Tage eine OR von 2,66, noch später eine OR von 2,82. Diese Studienergebnisse (und andere) haben dazu geführt, dass weltweit eine Boosterung nach Abschluss der Grundimmunisierung empfohlen wird. Anfangs sahen die Impfempfehlungen einen Abstand von 6 Monaten zwischen Abschluss der Grundimmunisierung und erster Boosterung vor. Allerdings wird inzwischen eine Boosterung bereits nach 3 Monaten empfohlen [25–28].

Auf die Frage, ob sowohl die Grundimmunisierung als auch die Boosterung mit demselben Impfstoff durchgeführt werden soll (homologes Impfschema), wird häufig auf eine vor Kurzem publizierte offene Phase-I/II-Studie verwiesen, die an 10 US-amerikanischen Impfbereichen durchgeführt wurde. In dieser Studie wurden homologe und heterologe Impfschemata (■ Tab. 5)

hinsichtlich der Induktion neutralisierender Antikörper genauer miteinander verglichen. In diesem Zusammenhang wurde eine gewisse Überlegenheit heterologer Abfolgen herausgearbeitet, da sich mit diesen eine Steigerung der neutralisierenden Antikörper um das 6,2- bis 76-fache gegenüber einem Faktor von 4,2 bis 20 (homolog) erreichen ließ. Allerdings war

- die Zahl der Impfungen pro Studien- gruppe für weitergehende statistische Auswertungen teilweise relativ klein ( $n=50$ ),
- das Boostern generell bereits 3 Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung erlaubt und
- das Boostern mit 100 µg Moderna mRNA-1273 – und nicht mit dem derzeitigen Standard von 50 µg Spikevax® – erfolgt [6].

### Die zweite Auffrischung („vierte Spritze“)

Seit 03.02.2022 wird von der STIKO empfohlen, dass über 70-Jährige, Seniorenheimbewohner und immungeschwächte Personen eine vierte COVID-19-Impfung erhalten sollen, wobei ein Abstand von 3 Monaten zur letzten Impfung vorzusehen ist. Eine vierte Impfung sollen darüber hinaus auch Beschäftigte im Gesundheits- und Pflegebereich erhalten, besonders wenn sie direkt mit Patienten zu tun haben. In diesem Fall ist ein Mindestabstand von 6 Monaten zur letzten Impfung vorzusehen. Hintergrund dieser Entscheidung ist die nachgewiesene Abnahme des

Impfschutzes gegen die Omikron-Variante innerhalb weniger Monate [27].

### Weitere Entwicklung von Vakzinen

Prospektiv haben mRNA-basierte Impfstoffe gegenüber proteinbasierten, adjuvan- tierten Vakzinen den Vorteil, dass sie insgesamt schneller an neu auftretende SARS-CoV-2-Varianten angepasst werden können [17]. So wird beispielsweise von Moderna der Impfstoff mRNA-1273.211 entwickelt, der vor allem gegen die Beta-Variante wirkt, während mRNA-1273.213 Beta- und Delta-Varianten erfasst. Auch die anderen Impfstoffhersteller arbeiten an Impfstoffvarianten. So hat BioNTech Impfstoffmarker gegen die Alpha-, Beta- und Delta-Variante in klinischen Prüfungen. Die Vakzine mRNA-1273.529 soll wiederum als Boosterkandidat die Omikron-Variante abdecken [29]. Entscheidend wird am Ende die Prüfung der Zulassungsunterlagen durch die EMA sein, welche Varianten saisonal zu berücksichtigen sind. Erst dann wird eine neu zusammengesetzte COVID-19-Vakzine auf den Markt gebracht.

Mit VLA2001 wird derzeit auch eine Vakzine auf der Basis eines inaktivierten Ganzvirus geprüft („Totimpfstoff“). Sie soll zusätzlich zwei Adjuvanzen enthalten: Aluminiumhydroxid und ein CpG-Oligonukleotid, das heißt ein einzelsträngiges Cytosin-Phosphat-Guanin-DNA-Motiv, das synthetisch hergestellt wird. Beide sollen die Antikörperproduktion nach Gabe des Totimpfstoffs erheblich vorantreiben. Mitte Dezember 2021 wurde das beschleunigte Zulassungsverfahren der EMA („Rolling

Tab. 6 Patienten mit Immundefizienz, bei denen ein intensiviertes Vorgehen bezüglich der COVID-19-Immunisierung vorzusehen ist. (Modifiziert nach [27])		
Parameter	Boosterung	Überprüfung der Impfantwort
Medikamentöse Immunsuppression, z. B. mit Apremilast, Dimethylfumarat, Glatiramer oder IFN- $\beta$ , MTX $\leq$ 20 mg/Woche, Ciclosporin, Leflunomid, Azathioprin, JAK-Inhibitoren, TNF-, IL-17A-, IL-6R-, IL-23-Antagonisten	$\geq$ 3 Monate	Nein
Autoimmunerkrankungen (z. B. RA, SLE, MS, CED), HIV-Infektion mit $>$ 200 CD4-Zellen und ohne nachweisbare Viruslast	$\geq$ 3 Monate	Nein
Systemische Glukokortikoidtherapien mit $\geq$ 10–20 mg Prednisolonäquivalent/Tag oder sehr hoch dosierten Stoßtherapien; MTX $>$ 20 mg/Woche, Azathioprin $\geq$ 3 mg/kg pro Tag, Cyclophosphamid, MMF, Anti-CD20-MAB, Abatacept, Fingolimod	Zusätzliche Impfstoffdosis im Abstand von $\geq$ 4 Wochen	Ja
Schwere primäre Immundefekte, Zustand nach SOT bzw. PBSCT, Hämodialyse, Krebserkrankungen unter immunsuppressiver, antineoplastischer Therapie, HIV-Infektion mit $<$ 200 CD4-Zellen	Zusätzliche Impfstoffdosis im Abstand von $\geq$ 4 Wochen	Ja
CED chronisch-entzündliche Darmerkrankungen, HIV „human immunodeficiency virus“, IFN- $\beta$ Interferon $\beta$ , IL Interleukin, IL-6R Interleukin-6-Rezeptor, JAK Januskinase, MAB monoklonale Antikörper, MMF Mycophenolatmofetil, MS multiple Sklerose, MTX Methotrexat, PBSCT periphere Blutstammzelltransplantation, RA rheumatoide Arthritis, SLE systemischer Lupus erythematodes, SOT solide Organtransplantation, TNF Tumor-Nekrose-Faktor		

Review“) für die Totvakzine VLA2001 des österreichischen Unternehmens Valneva eingeleitet [17, 29].

### » Mit VLA2001 wird derzeit auch eine Vakzine auf der Basis eines inaktivierten Ganzvirus geprüft

CoVac-1 wiederum ist ein peptidbasierter Vakzinekandidat, der aus SARS-CoV-2-Epitopen – ausgehend von mehreren Virusproteinen – besteht, die wiederum von T-Zellen erkannt werden sollen. Gleichzeitig wurden in CoVac-1 diese Epitope (unter anderem Teile des Spike-Proteins und Nukleokapsids, Membranbestandteile) mit dem Toll-like-Rezeptor-Agonisten CS15 und mit Montanide ISA 51 VG als Emulsion kombiniert. In einer Phase-I-Studie, in der 36 Probanden im Alter von 18 bis 80 Jahren einmalig CoVac-1 erhielten, wurde die Immunogenität des neuartigen Impfstoffs nach einmaliger Injektion untersucht (Tag +28) und gleichzeitig die Sicherheit des Arzneimittels als primärer Endpunkt der Studie geprüft (Tag +56 nach i.m.-Injektion). In diesem Zusammenhang wurden vor allem lokale Granulombildungen an der Injektionsstelle beobachtet, die in dieser Form von der Studiengruppe allerdings auch erwartet worden

waren, während systemische Reaktionen von Grad  $>$  1 nicht beobachtet wurden. Der Impfstoff führte nicht nur zu multifunktionalen Th1-Helferzell(CD4+)- und T-Killerzell(CD8+)-vermittelten Reaktionen, sondern auch zu einer länger andauernden Interferon- $\gamma$ -assoziierten Zellantwort. Aufgrund der breiten und potenten T-Zell-Antwort gegen „variants of concern“ (VOC) wird eine Phase-II-Studie auf den Weg gebracht, die vor allem Patienten mit einer bekannten B-Zell- bzw. Antikörperdefizienz einschließen soll, bei denen die Antwort auf die bisher verfügbaren Impfstoffe unzureichend ist [30, 31].

### Impfstoffe für Patienten mit Immundefizienz

Je nach verabreichter Art und Dosis eines Tumortherapeutikums ist mit einer mehr oder weniger starken Einschränkung der Immunantwort eines Patienten zu rechnen, sodass die Grundimmunisierung mit den herkömmlichen COVID-19-Impfstoffen oft mit einer viel zu geringen Antikörperantwort verbunden ist [32]. Im Allgemeinen dauert es nach Abschluss einer antineoplastischen Therapie durchschnittlich etwa 3 Monate, bis sich die Zahl an CD8-positiven Zellen und B-Zellen wieder

erholt, während es bei den CD4-positiven Lymphozyten sogar bis zu 12 Monate dauern kann. Nach autologer bzw. allogener Stammzelltransplantation (periphere Blutstammzelltransplantation [PBSCT]) muss deshalb mit einer Wartezeit von mindestens 6 Monaten bis zur ersten Impfung gerechnet werden. Bei Einsatz eines mRNA-Impfstoffs sollte die Auffrischimpfung bereits nach 4 Wochen erfolgen. Bei medikamentös immunsupprimierten Patienten oder Patienten mit Autoimmunerkrankungen sind etwa 3 Monate vorzusehen (■ Tab. 6; [27]). Allerdings ist auch in diesem Zusammenhang mit einer unvollständigen Serokonversion zu rechnen. Experten haben deshalb vorgeschlagen, bei stark immunsupprimierten Patienten mit unzureichender Serokonversion eine präexpositionelle Gabe eines gegen SARS-CoV-2 gerichteten monoklonalen Antikörpers (beispielsweise Sotrovimab) vorzusehen, bis der Patient selbst wieder in der Lage ist, eine ausreichende Immunantwort auszubilden. Allerdings wird ein Abstand von bis zu 3 Monaten zwischen der letzten Antikörpergabe und dem Beginn der Grundimmunisierung diskutiert, damit der Impfstoff nicht vorzeitig neutralisiert wird [27]. Bei Evusheld® wird der Abstand noch weitere Monate betragen müssen, da von einer vergleichsweise langen Halbwertszeit der Antikörperkombination auszugehen ist [33].

Auch bei Patienten z. B. nach Lebertransplantation muss mit einer deutlich schwächeren Immunantwort nach erfolgter Vakzinierung gerechnet werden. So wiesen in einer Beobachtungsstudie etwa 50% der Patienten keine oder nur wenige Antikörper auf. Bei 63% war keine Interferon- $\gamma$ -Antwort zu beobachten, sodass auch die zelluläre Antwort aufgrund der durchgeführten immunsuppressiven Therapie stark eingeschränkt ist. Ob eine zeitnahe Impfung Erfolg versprechend ist, kann derzeit durch Studien nicht belegt werden. Im Zweifel wird man sich deshalb zunächst für eine präexpositionelle passive Immunisierung entscheiden (■ Tab. 7; [34]).

**Tab. 7** Arzneimittel zur passiven Immunisierung, bei denen eine Impfung aufgrund einer stark ausgeprägten Immundefizienz nicht ausreichend wirksam ist. (Modifiziert nach [27])

Antikörper	Status in der Europäischen Union und den USA	Hinweise zur Dosierung	Anmerkungen
Bamlanivimab Etesevimab	EMA: „Rolling Review“ zur Therapie von COVID-19 (gestoppt am 29.10.2021)	Bei ambulanten Patienten 2,8 g Bamlanivimab/2,8 g Etesevimab i.v.	Bamlanivimab ist nicht mehr verfügbar; Etesevimab als Monotherapie nicht indiziert – zukünftige Bedeutung unklar
Casirivimab/ Imdevimab (Ronapreve®)	EMA: Zulassung seit 12.11.2021 zur Prophylaxe und Therapie von COVID-19; Notfallzulassung in den USA seit 12.11.2021	BMG-Ware: postexpositionell nach Ausbruch: 600 mg/600 mg s.c., i.v., präexpositionell (PrEP) nach individueller Falldiskussion: 1-mal 600 mg i.v. gefolgt von 300 mg alle 4 Wochen Ambulante Patienten: 1,2 g/1,2 g i.v. Hospitalisierte Patienten: bis zu 4 g/4 g i.v.	Zentrale Versorgung (über das BMG) von Stern- und Satellitenapotheken; keine relevante Wirksamkeit gegen die Omikron-Variante – zukünftige Bedeutung unklar
Regdanvimab (Regkirona®)	EMA: Zulassung seit 12.11.2021 zur Therapie von COVID-19; Notfallzulassung in den USA seit 21.04.2021	1-mal 40 mg/kg i.v. (als 60 min-Infusion)	Keine relevante Wirksamkeit gegen die Omikron-Variante – zukünftige Bedeutung unklar
Sotrovimab (Xevudy®)	EMA: Zulassung seit 12.12.2021 zur Therapie von COVID-19; Notfallzulassung in den USA seit 26.05.2021	1-mal 500 mg i.v. (in NaCl 0,9% oder Glukose 5% 50–100 ml), Infusion über 30 min	Wirksam gegen Omikron-Variante; zentrale Versorgung (über das BMG) von Stern- und Satellitenapotheken
Tixagevimab/ Cilgavimab (Evusheld®)	EMA: „Rolling Review“ zur Prävention von COVID-19; Notfallzulassung in den USA seit 08.12.2021	Jeweils 150 mg/1,5 ml konsekutiv i.m. an zwei verschiedenen Stellen (vorzugsweise intragluteal); i.m.-Injektion alle 6 Monate)	Wirksam gegen Omikron-Variante; zur PrEP ab 12. Lebensjahr, wirksam für ≥ 6 Monate. Keine Anwendung postexpositionell oder zur Therapie vorgesehen. Keine Anwendung innerhalb von 14 Tagen nach einer COVID-19-Impfung

*BMG* Bundesministerium für Gesundheit, *COVID-19* „coronavirus disease 2019“, *EMA* European Medicines Agency, *PrEP* Präexpositionsprophylaxe

### Die Omikron-Variante als Herausforderung

Die Omikron-Variante (B.1.1.529) zeichnet sich durch mehr als 50 Mutationen aus (allein 32 Mutationen im Spike-Protein) und leitet sich nicht als Variante bereits bekannter SARS-CoV-2-Viren ab. Da viele dieser Mutationen die Rezeptorbindungsstelle betreffen, ist nicht nur eine veränderte Vermehrungsfähigkeit, sondern auch ein reduziertes Ansprechen der Variante auf bisherige aktive und passive Impfungen die Folge. Insbesondere die passive Immunisierung mit den monoklonalen Antikörpern Casirivimab und Imdevimab (■ **Tab. 7**) erwies sich schnell als weitgehend wirkungslos gegen diese Variante. Hingegen zeigte der Antikörper Sotrovimab (Xevudy®) eine recht gute Wirksamkeit gegen die Omikron-Variante. Ähnliche Ergebnisse sind mit Tixagevimab/Cilgavimab (Evusheld®) zu erwarten [35].

Da die Neutralisationskapazität der bisher eingesetzten Vakzinen gegen die Omikron-Variante wahrscheinlich um das 25-fache (bis 40-fache) reduziert ist,

kommt der konsequenten Boosterung in der Bevölkerung in diesem Zusammenhang eine enorme Bedeutung zu, da sich auch die Omikron-Variante des Angiotensin-converting-enzyme-2(ACE2)-Rezeptors bedienen muss, um in die Wirtszelle eindringen zu können [36, 37].

### Diskussion

Viele Experten sind davon überzeugt, dass sich in den nächsten Monaten aus der COVID-19-Pandemie eine Endemie entwickeln kann. Sollte es dazu kommen, so haben die Programme zur aktiven Immunisierung zweifelsohne den entscheidenden Beitrag dazu geleistet [38]. Ob man die Vakzinierungen am besten mit einem mRNA-, vektor- oder proteinbasierten, adjuvantierten Impfstoff durchführt und im Rahmen der Grundimmunisierung bzw. Boosterung bestimmte Präparatewechsel vornehmen soll, wird wahrscheinlich nie zweifelsfrei geklärt werden können. Vielmehr ist entscheidend, dass die Bevölkerung sich konsequent impfen lässt und damit die Chance

wahrnimmt, COVID-19-assoziierte schwere Infektionsverläufe zu verhindern.

Alle Vakzinen haben gezeigt, dass sie das Auftreten von COVID-19 effektiv reduzieren können. Metaanalysen zufolge führte der vektorbasierte Janssen-Impfstoff sogar zu einer Senkung der COVID-19-assoziierten Sterblichkeit. Allerdings ist die einmalige Injektion dieses Impfstoffs mit einer Boosterung nach 6 Monaten inzwischen nicht mehr State of the Art, da das Risiko einer kritischen „Impflücke“ zu groß ist. Die allgemeinen, unerwünschten Begleiterscheinungen mit den genannten Vakzinen sind vorübergehend und gut tolerabel. Einzelfallberichte zu thrombope-nischen Thrombosen bzw. neurologischen Komplikationen sind sehr wahrscheinlich als Folgen einer molekularen Mimikry aufzufassen, was wiederum gewisse genetische Prädispositionen voraussetzen dürfte. Besondere Herausforderungen im Rahmen der Impfprogramme gegen COVID-19 bleiben weiterhin

- die bestmögliche Abdeckung von stark immunsupprimierten Patienten, die keine angemessene B- und T-Zell-

- Antwort trotz einer dritten oder vierten Impfung entwickeln,
- die zeitnahe Anpassung von Impfstoffen an eine sich ständig verändernde virale Welt von Mutanten, wie es vor allem die mRNA-Impfstoffe in Aussicht stellen können, und
  - die Entwicklung von Arzneimitteln, mit denen ein schwerer COVID-19-Verlauf mit intensivmedizinischem Aufenthalt, Zytokinsturm und schwerer Sepsis aufgehalten werden kann.

Es bleibt zu hoffen, dass vielen Menschen durch die COVID-19-Pandemie der einzigartige Erfolg einer aktiven Immunisierung lange im Gedächtnis bleibt und dass damit auch auf längere Sicht die Bereitschaft der Bevölkerung gesteigert wird, allgemein empfohlenen Impfungen regelmäßiger nachzukommen, als dies bisher der Fall ist.

#### Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. H. P. Lipp**  
 Universitätsapotheke, Universitätsklinikum  
 Tübingen  
 Otfried-Müller-Straße 4, 72076 Tübingen,  
 Deutschland  
 hans-peter.lipp@med.uni-tuebingen.de

#### Einhaltung ethischer Richtlinien

**Interessenkonflikt.** H.P. Lipp gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden vom Autor keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

#### Literatur

- Lipp HP, Lehmann M (2021) SARS-CoV-2-Pandemie und die Rolle der Krankenhausapotheke im COVID-19-Management. *Krankenhauspharmazie* 42:296–318
- Williamson EJ, Walker AJ, Bhaskaran K et al (2020) Factors associated with COVID-19 related death using OpenSAFELY. *Nature* 584:430–436
- Marfe G, Perna S, Shukla AK (2021) Effectiveness of COVID-19 vaccines and their challenges (Review). *Exp Ther Med* 22:1407–1420
- Lipp HP (2021) COVID-19 Impfstoffe: Auf korrekte Anwendung achten. *Dtsch Ärztebl* 118:A877–A883
- Phillips DJ, White T et al (2021) Correlates of protection against symptomatic and asymptomatic SARS-CoV2-Infection. *Nat Med* 27:2032–2040

## Vaccines against coronavirus disease 2019 (COVID-19). Efficacy comparison, safety aspects, and current challenges

Several RNA-, vector-, and protein-based coronavirus disease 2019 (COVID-19) vaccines are currently available in order to achieve high titers of neutralizing antibodies against the spike protein as well as strongly activated CD4+ and CD+ T-cells. However, there are formulation-specific advantages and disadvantages with regard to physicochemical stability, spectrum of adverse effects, need for adjuvants or adaptability to potentially novel viral variants. Whereas children and pregnant women now have access to COVID-19 vaccines, it often remains difficult to achieve sufficient cellular and humoral immunity in heavily immunocompromised patients. As a consequence, innovative vaccines need to be developed for these patients. Undoubtedly, reports addressing, e.g. vaccine-associated myocarditis or thrombotic thrombocytopenia have led to uncertainties; however, vaccination remains the most important cornerstone in containing the pandemic.

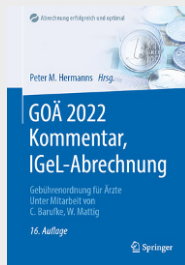
#### Keywords

COVID-19 vaccines/adverse effects · Immunity, humoral · Immunity, cellular · Immunosuppression · mRNA vaccines

- Korang SK, von Rohden E, Veroniki AA et al (2022) Vaccines to prevent COVID-19: a living systematic review with trial sequential analysis and network meta-analysis of randomized clinical trials. *PLoS ONE* 17:e260733
- Sahin U, Muik A, Derhovanessian E et al (2020) COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. *Nature* 586:594–599
- Watanabe M, Balena A, Tuccinardi D et al (2022) Central obesity, smoking habit, and hypertension are associated with lower antibody titres in response to COVID-19 mRNA vaccine. *Diabetes Metab Res Rev* 38:e3465
- Müller L, Andréé M, Moskorz W et al (2021) Age-dependent immune response to the Biontech/Pfizer BNT162b2 COVID-19 vaccines. *Clin Infect Dis* 73:2065–2072
- Amanzio M, Mitsikostas DD, Giovannelli F et al (2022) Adverse events of active and placebo groups in SARS-CoV-2 vaccine randomized trials: a systematic review. *Lancet Reg Health Eur* 12:100253
- Singh A, Khillan R, Mishra Y, Khurana S (2022) The safety profile of COVID-19 vaccinations in the United States. *Am J Infect Control* 80:15–19
- Finsterer J (2022) Neurological side effects of SARS-CoV-2 vaccinations. *Acta Neurol Scand* 145:5–9
- Wesselink AK, Hatch EE, Rothman KJ et al (2022) A prospective cohort study of COVID-19 vaccine, SARS-CoV2-Infection and fertility. *Am J Epidemiol*. (Online ahead of print; 2022; Jan 20; Kwac011)
- Le Vu S et al (2021) Studienpublikation vom 08. Nov. 2021. <https://a-turl.de/fqlx>
- Kowarz E, Krutzke L, Reis J et al (2022) Vaccine-Induced COVID-19 mimicry syndrome: splice reactions within the SARS-CoV2-Spike open reading frame result in Spike protein variants that may cause thromboembolic events in patients immunized with vector-based vaccines. *ResearchSquare*. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-558954/v1>
- Pang X, Liu H, He X et al (2022) Potential anionic substances binding to platelet factor 4 in vaccine-induced thrombotic thrombocytopenia of ChAdOx1-S vaccine for SARS-CoV-2. *Front Immunol* 12:782335
- Chung JY, Thone MN, Kwon YJ (2021) COVID-19 vaccines: the status and perspectives in delivery points of view. *Adv Drug Deliv Rev* 170:1–25
- Baraniok C (2021) COVID-19: What do we know about Sputnik V and other Russian vaccines? *BMJ* 372:743–744
- Goepfert PA, Fu B, Chabanon AL et al (2021) Safety and immunogenicity of SARS-CoV-2 recombinant protein vaccine formulations in healthy adults: interim results of a randomized, placebo-controlled phase 1–2 dose-ranging study. *Lancet Infect Dis* 21:1257–1270
- Zündorf I, Fürst R (2022) With a little help... – Adjuvanzen in Impfstoffen sind für einen erweiterten Schutz notwendig. *DAZ* 162:38–42
- Heath PT, Galiza EP, Baxter DN et al (2021) Safety and efficacy of NVX-coV2373 COVID-19 vaccine. *N Engl J Med* 385:1172–1183
- Li M, Li Y, Li S et al (2022) The nano delivery systems and applications of mRNA. *Eur J Med Chem* 227:113910
- Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C et al (2022) Evaluation of the BNT162b2 COVID-19 vaccine in children 5 to 11 years of age. *N Engl J Med* 386:35–46
- Collier AY, McMahan K, Yu J et al (2021) Immunogenicity of COVID-19 mRNA vaccines in pregnant and lactating women. *JAMA* 325:2370–2380
- Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM et al (2021) Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* 397:1819–1829
- Gupta RK, Topol EJ (2021) COVID-19 vaccine breakthrough infections. *Science* 374:1561–1562
- RKI (2022) Stiko: 17. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. *Epidemiol Bull*, 57–41
- Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M et al (2021) Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against COVID-19 in Israel. *N Engl J Med* 385:1393–1400
- Blasius H (2021) Die neuen Varianten und der Impfschutz. *DAZ* 161:2605–2608

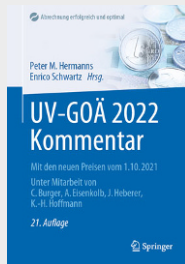
30. Heitmann JS, Bilich T, Tandler C et al (2022) A COVID-19 peptide vaccine for the induction of SARS-CoV-2 T cell immunity. *Nature* 601:617–622
31. Nelde A, Bilich T, Heitmann JS et al (2021) SARS-CoV-2-derived peptides define heterologous and COVID-19-induced T cell recognition. *Nat Immunol* 22:74–85
32. Corti C, Antonarelli G, Scotté F et al (2022) Seroconversion rate after vaccination against COVID-19 in patients with cancer—a systematic review. *Ann Oncol* 33:158–168
33. Mahase E (2021) Covid-19: AstraZeneca says its antibody drug AZD7442 is effective for preventing and reducing severe illness. *BMJ* 375:n2860
34. Rütter D, Sterneck M, Schaub G, Schulz zur Wiesch J (2022) Die Wirksamkeit der Covid-19 Schutzimpfung nach Lebertransplantation. *Lebenslinien* 1/2022:7–9
35. Chen J, Wang R, Gilby NB et al (2021) Omicron (B.1.1.529): Infectivity, vaccine breakthrough and antibody resistance. *J Chem Inf Model* 62:412–422
36. N.N. Aktuelle Ergebnisse zum Schutz gegen COVID-19 und zur Immunität nach Auffrischimpfung mit BNT162b2. *Arzneimittelbrief* 2022; 56: 08DB01-2
37. Malik JA, Ahmed S, Mir A et al (2022) The SARS-CoV-2 mutations versus vaccine effectiveness: new opportunities to new challenges. *J Infect Public Health* 15:228–240
38. McIntyre PB, Aggarwal R, Jani I et al (2022) COVID-19 vaccine strategies must focus on severe disease and global equity. *Lancet* 399:406–410

## Aktuelle Buchempfehlungen aus dem Springer-Verlag



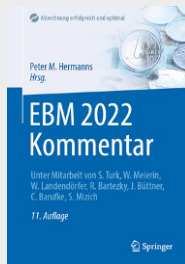
### GOÄ 2022 Kommentar, IGeL-Abrechnung

Hermanns, Peter M. (Hrsg.)  
 XXV, 896 Seiten  
 2022, 16. Auflage  
 Springer-Verlag  
 ISBN 978-3-662-64485-0  
 79,99 €



### UV-GOÄ 2022 Kommentar Mit den neuen Preisen vom 1.10.2021

Hermanns, Peter M., Schwartz, Enrico (Hrsg.)  
 XVII, 739 Seiten  
 2022, 21. Auflage  
 Springer-Verlag  
 ISBN 978-3-662-64487-4  
 69,99 €



### EBM 2022 Kommentar

Hermanns, Peter M. (Hrsg.)  
 XXVIII, 1004 Seiten  
 2022, 11. Auflage  
 Springer-Verlag  
 ISBN 978-3-662-64481-2  
 79,99 €



### EBM 2022 Kommentar Kinderheilkunde Kompakt: Mit Punktabgaben, Eurobeträgen, Ausschlüssen, GOÄ Hinweisen

Hermanns, Peter M. (Hrsg.)  
 XVII, 375 Seiten  
 2022, 3. Auflage  
 Springer-Verlag  
 ISBN 978-3-662-64483-6  
 44,99 €

Hier steht eine Anzeige.

