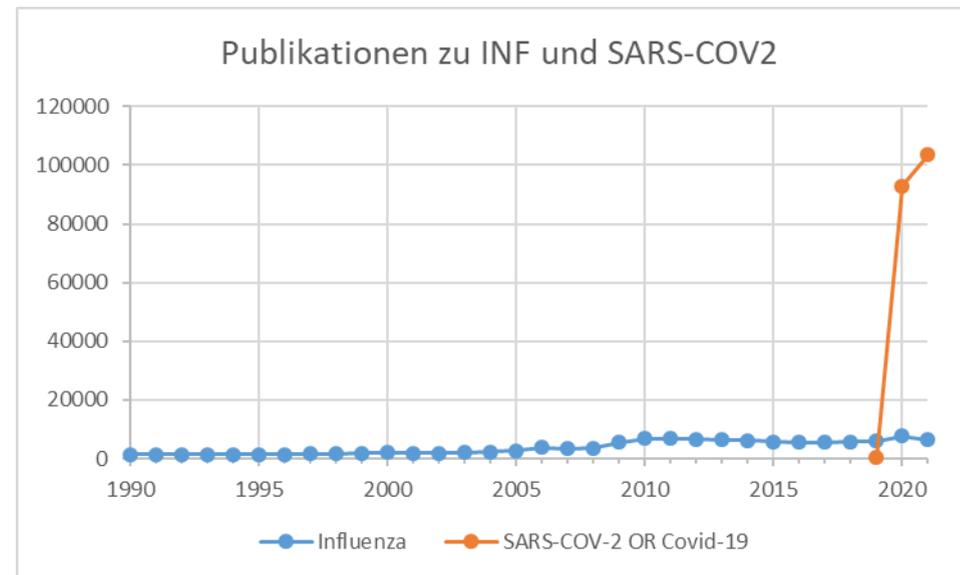




# „Soll ich ... soll ich nicht ... soll ich?“ – Fragen rund um die Covid-19-Impfung

Prof. Dr. med. Alexander Dalpke  
Institut für Medizinische Mikrobiologie  
und Virologie



# SARS-CoV2

verursacht COVID19 – und ist nicht immer harmlos

## Verläufe:

- harmlose Atemwegsinfektionen (80-85%)
- Hospitalisierung (15%)
- schwere Virusneumonien mit Beatmung (2%)
- Altersabhängigkeit
  
- aber: Langzeitfolgen / long COVID

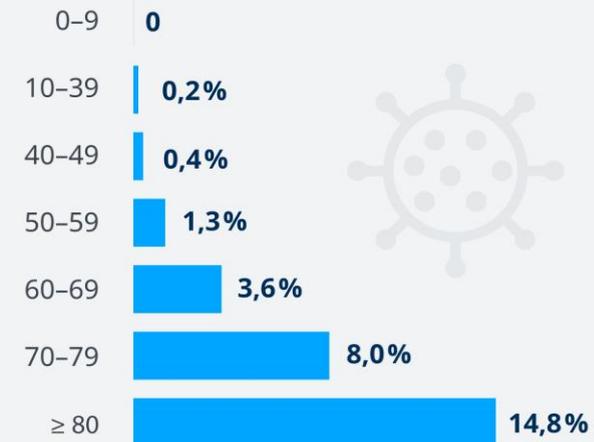
## >>gefährlich: Infektion der unteren Atemwege

- Risiko: Alter, Vorerkrankungen (Adipositas, Diabetes, Nephropathien)

## >>gefährlich: Systemische Beteiligung, „cytokine storm“

## Sterblichkeitsrate nach Alter

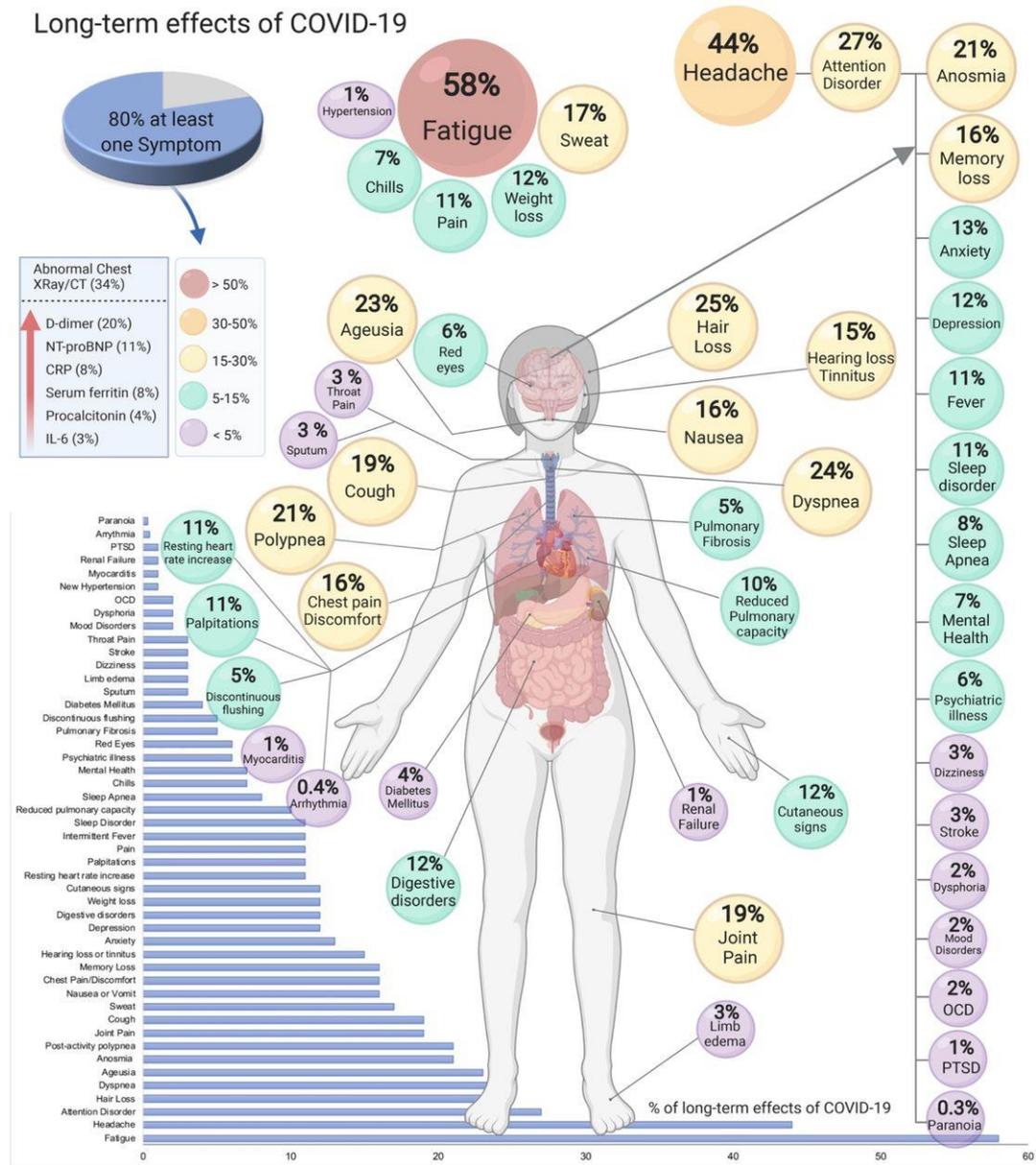
Auswertung aus 72.314 Patientenakten



Quelle: Chinese Center for Disease Control and Prevention

# Long COVID

## Long-term effects of COVID-19



Lopez-Leon, S., et al. More than 50 long-term effects of COVID-19: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep 11, 16144 (2021).  
<https://doi.org/10.1038/s41598-021-95565-8>



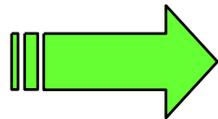
# Impfen: Aktive Immunisierung

## 1. Schritt: Immunisierung

- Aktivierung des Immunsystems durch ein **nicht-krankmachendes** Agens, das Gemeinsamkeiten mit einem Pathogen besitzt (**ANTIGEN**)
- Induktion des **spezifischen** (adaptiven) Immunsystems - T-Lymphozyten und B-Lymphozyten
- Induktion von **Gedächtniszellen = Immunität**

## 2. Schritt: Kontakt mit dem Erreger

- Ein Erreger trifft auf vorproduzierte Antikörper und Gedächtniszellen
- ohne zeitliche Verzögerung direkter Angriff des spezifischen Immunsystems



**keine Infektion**

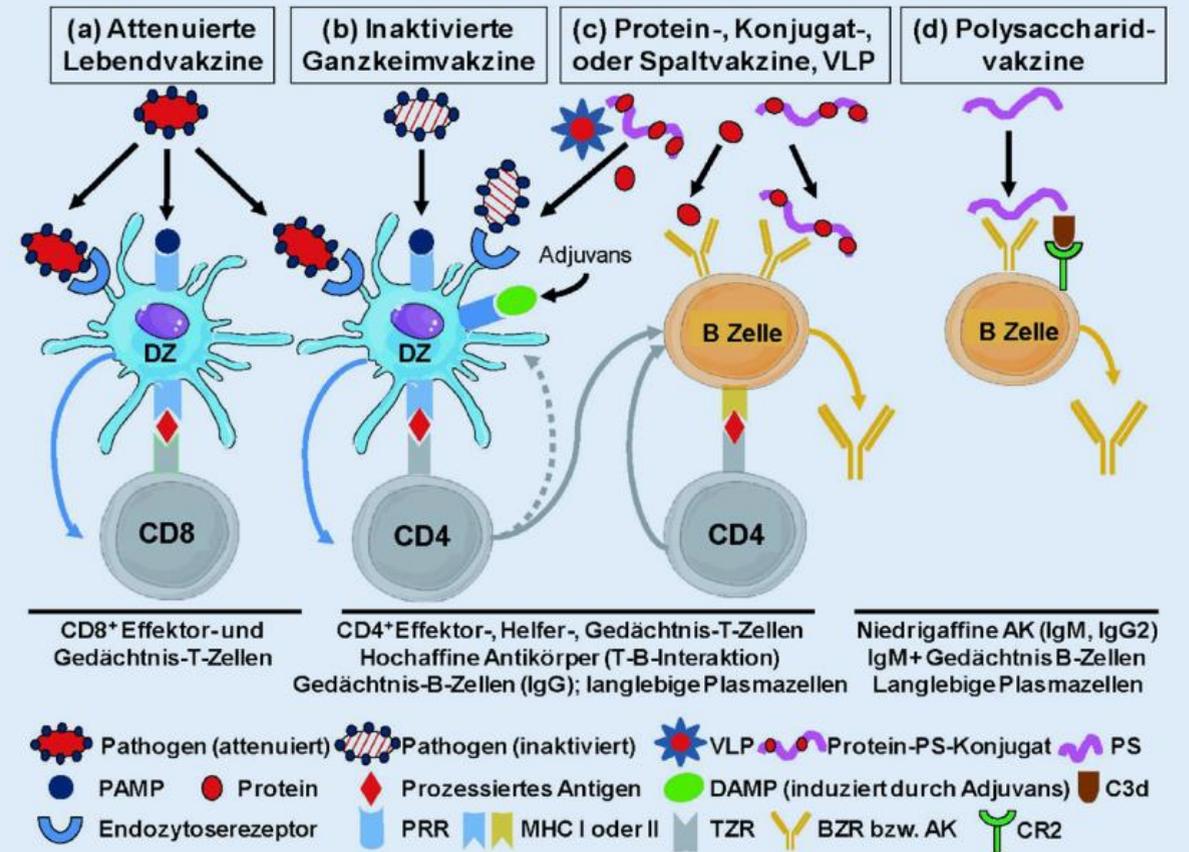
# Impfstofftypen

## Lebendimpfstoffe

- attenuierte Erreger
- gentechnisch veränderte Erreger

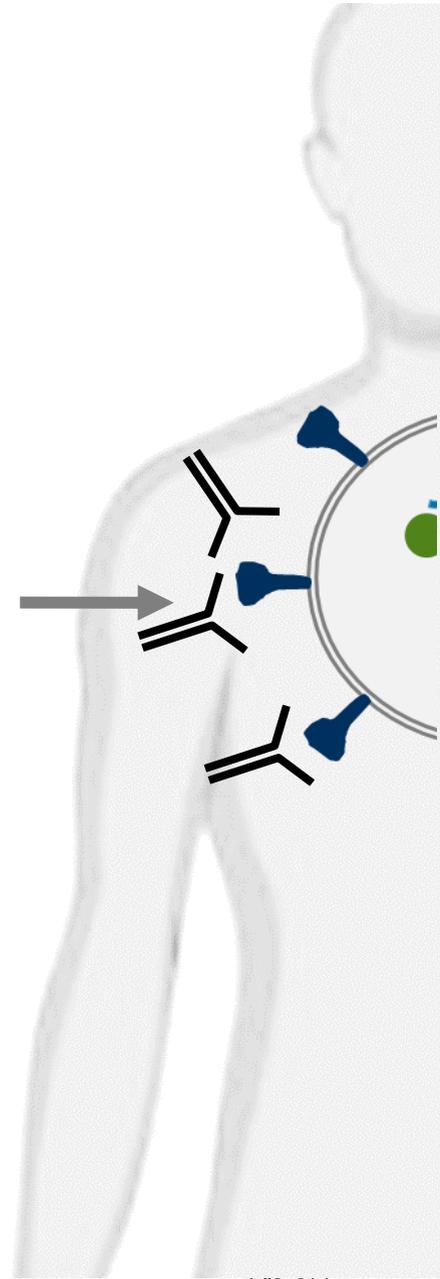
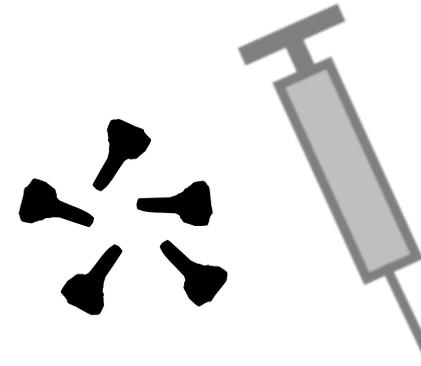
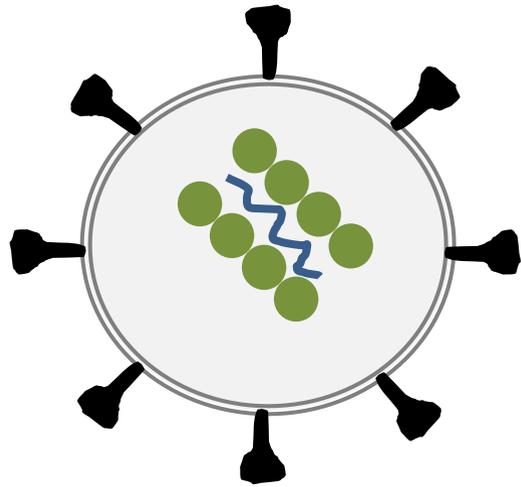
## Totimpfstoffe

- Ganzkeim
- Spaltvakzine
  - Erregerkomponente
    - angereinigte Komponenten (teuer)
    - gentechnisch hergestellte Antigene
  - inaktivierte Toxine
- mRNA Impfstoffe
- Vektorimpfstoffe



Bundesgesundheitsbl 2017 · 60:674–684  
DOI 10.1007/s00103-017-2555-4

# Spalt/Subunit-Impfstoff



z.B. Hepatitis B Impfstoff

# Covid19 Impfstoffe

## Neue Klassen von Impfstoffen

- RNA/DNA Impfstoffe, Vektorimpfstoffe

[https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov\\_vaccine\\_landscape;](https://vac-lshtm.shinyapps.io/ncov_vaccine_landscape;)  
17.08.2021



326



vaccine candidates

103



in clinical testing

### Stage of development

- Terminated (5)
- Pre-clinical (223)
- Phase I (30)
- Phase I/II (30)
- Phase II (10)
- Phase III (25)
- Phase IV (8)

### In use

- No (307)
- Yes (19)

### Published results

- Filter

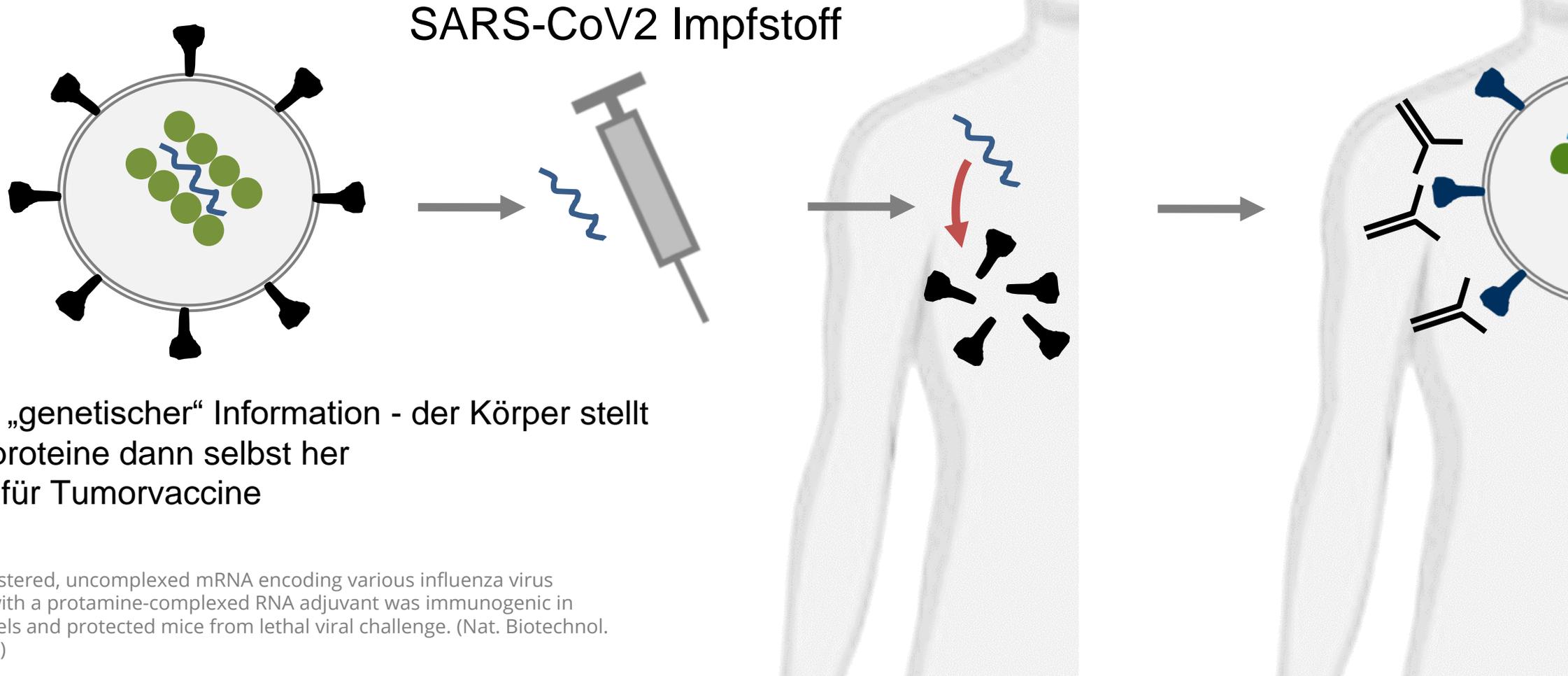
### Vaccine type

- RNA (39)
- DNA (27)
- Vector (non-replicating) (39)
- Vector (replicating) (25)
- Inactivated (24)
- Live-attenuated (3)
- Protein subunit (106)
- Virus-like particle (25)
- Other/Unknown (38)

### Colour code for vaccine type

- RNA
- DNA
- Vector (non-replicating)
- Vector (replicating)
- Inactivated
- Live-attenuated

# mRNA-Impfstoff

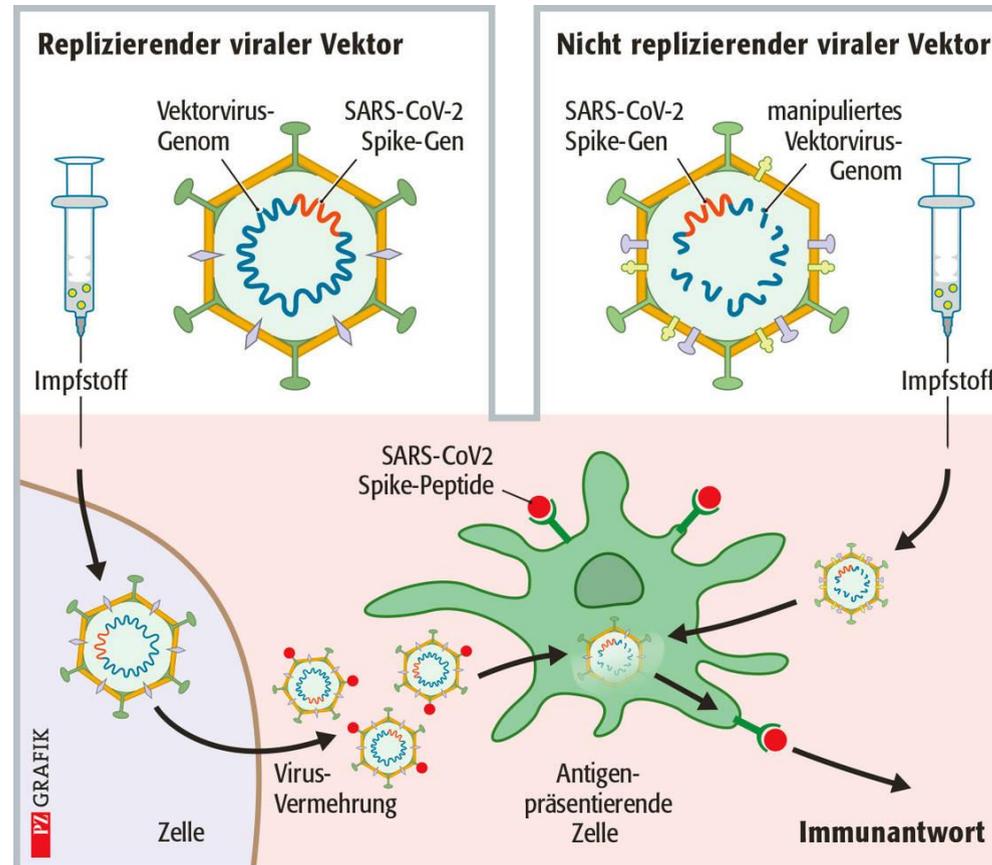
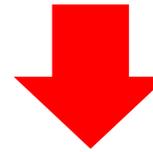


- Impfung mit „genetischer“ Information - der Körper stellt die Erregerproteine dann selbst her
- bislang v.a. für Tumervaccine

## key observation:

intradermally administered, uncomplexed mRNA encoding various influenza virus antigens combined with a protamine-complexed RNA adjuvant was immunogenic in multiple animal models and protected mice from lethal viral challenge. (Nat. Biotechnol. 30, 1210-1216 (2012))

# Vektorimpfstoffe



<https://www.pharmazeutische-zeitung.de/vektoviren-als-plattform-118262/>

# mRNA Vakzine

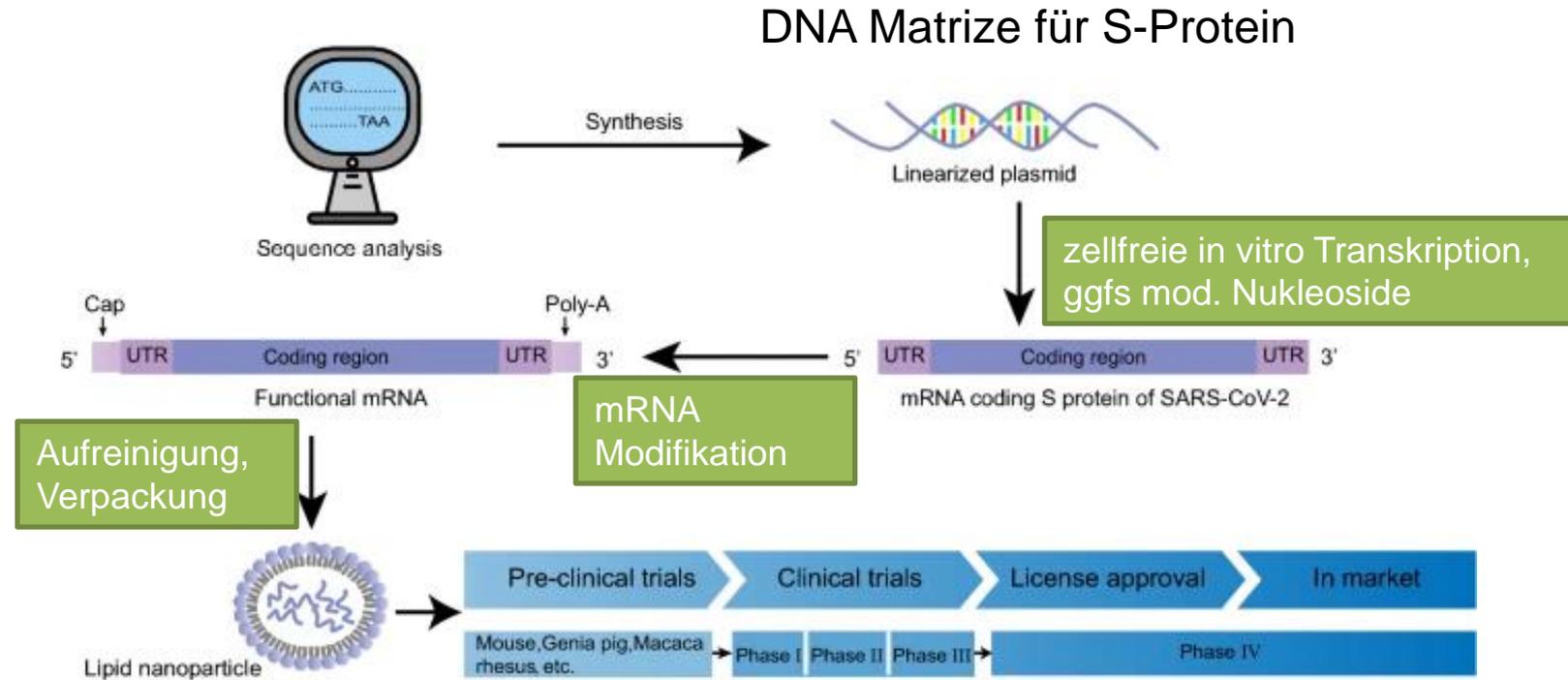
## ■ Vorteile

- Schnelle Herstellung (“platform technology”)
- einfache, kostengünstige Produktion in großer Menge
- sicher: keine Nutzung infektiöser Erreger im Herstellungsprozess, keine Integrationsfähigkeit, Abbau durch körpereigene Prozesse
- Anpassung der Immunogenität über Nukleosidmodifikationen und Verpackung

## ■ Limitationen

- Instabilität von mRNA, in vivo Applikation bedarf Verpackung

# mRNA Impfstoff, Herstellung



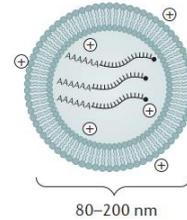
mRNA Vaccines: Possible Tools to Combat SARS-CoV-2  
Changhua Yi, Yongxiang Yi & Junwei Li  
Virologica Sinica volume 35, pages259–262(2020)

# OMG: „Nanopartikel“

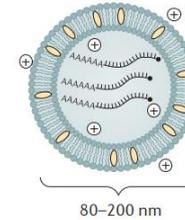
## ■ Lipid Nanopartikel (LNP): Verpackung der mRNA

- kationische Lipide > Partikelbildung
- Natürliche Phospholipide > Doppellipidmembran
- Cholesterol > Stabilisierung
- Polyethyleneglycol (PEG) > Stabilisierung der Nanoemulsion

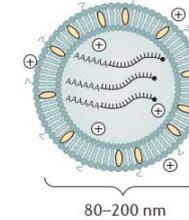
j Cationic lipid nanoparticle



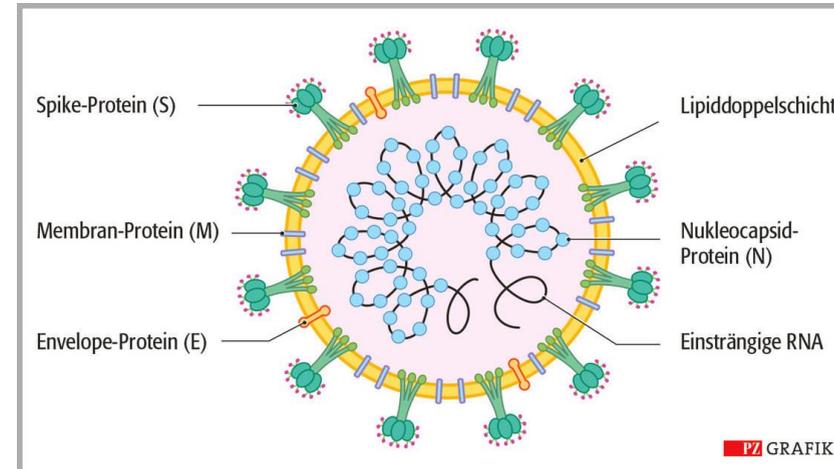
k Cationic lipid, cholesterol nanoparticle



l Cationic lipid, cholesterol, PEG nanoparticle



mRNA vaccines - a new era in vaccinology.  
Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D.  
Nat Rev Drug Discov. 2018 Apr;17(4):261-279. doi: 10.1038/nrd.2017.243.



<https://www.pharmazeutische-zeitung.de/das-macht-sars-cov-2-aus-117916/>; 09.12.20

# mRNA vaccines against infectious diseases (2018)

Table 2 | Clinical trials with mRNA vaccines against infectious diseases

Sponsoring institution	Vaccine type (route of administration)	Targets	Trial numbers (phase)	Status
Argos Therapeutics	DC EP with autologous viral Ag and CD40L mRNAs (i.d.)	HIV-1	<ul style="list-style-type: none"> <li>• NCT00672191 (II)</li> <li>• NCT01069809 (II)</li> <li>• NCT02042248 (I)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Completed<sup>105</sup></li> <li>• Completed; results NA</li> <li>• Completed; results NA</li> </ul>
CureVac AG	RNAActive viral Ag mRNA (i.m., i.d.)	Rabies virus	NCT02241135 (I)	Active <sup>56,91</sup>
Erasmus Medical Center	DC loaded with viral Ag mRNA with TriMix (i.nod.)	HIV-1	NCT02888756 (II)	Recruiting
Fundació Clínic per la Recerca Biomèdica	Viral Ag mRNA with TriMix (NA)	HIV-1	NCT02413645 (I)	Active
Massachusetts General Hospital	DC loaded with viral Ag mRNA (i.d.)	HIV-1	NCT00833781 (II)	Completed <sup>104</sup>
McGill University Health Centre	DC EP with autologous viral Ag and CD40L mRNAs (i.d.)	HIV-1	NCT00381212 (I/II)	Completed <sup>102</sup>
Moderna Therapeutics	Nucleoside-modified viral Ag mRNA (i.m.)	Zika virus	NCT03014089 (I/II)	Recruiting <sup>85</sup>
		Influenza virus	NCT03076385 (I)	Ongoing <sup>22</sup>

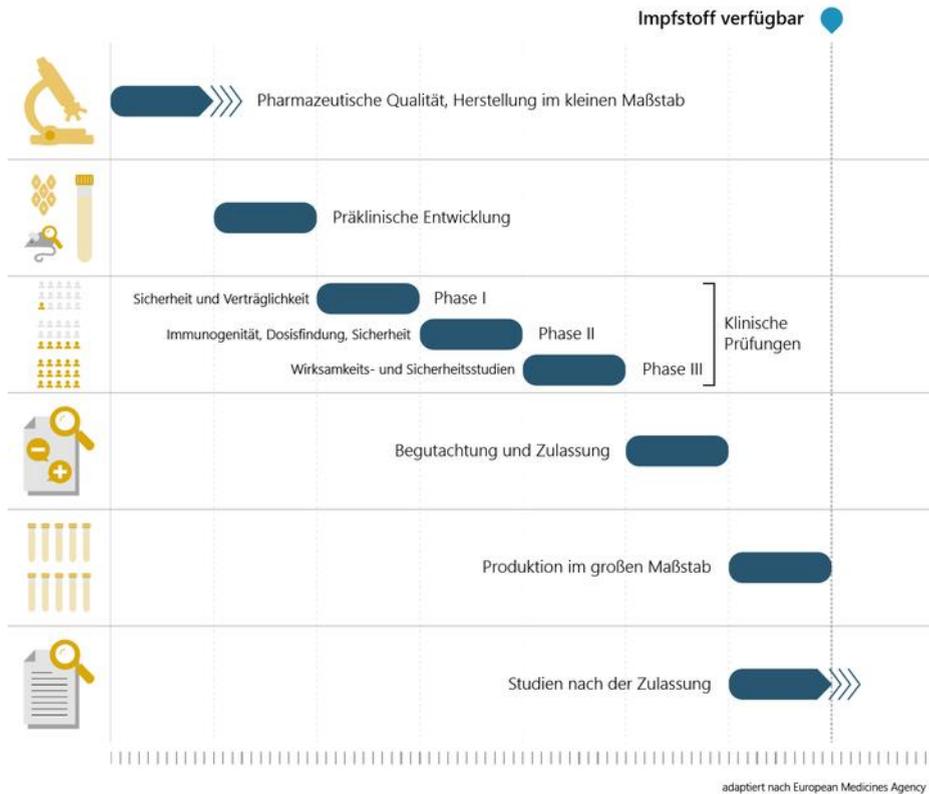
The table summarizes the clinical trials registered at [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov) as of 5 May 2017. Ag, antigen; CD40L, CD40 ligand; DC, dendritic cell; EP, electroporated; i.d., intradermal; i.m., intramuscular; i.nod., intranodal; NA, not available.

mRNA vaccines - a new era in vaccinology.  
Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D.  
Nat Rev Drug Discov. 2018 Apr;17(4):261-279. doi: 10.1038/nrd.2017.243.

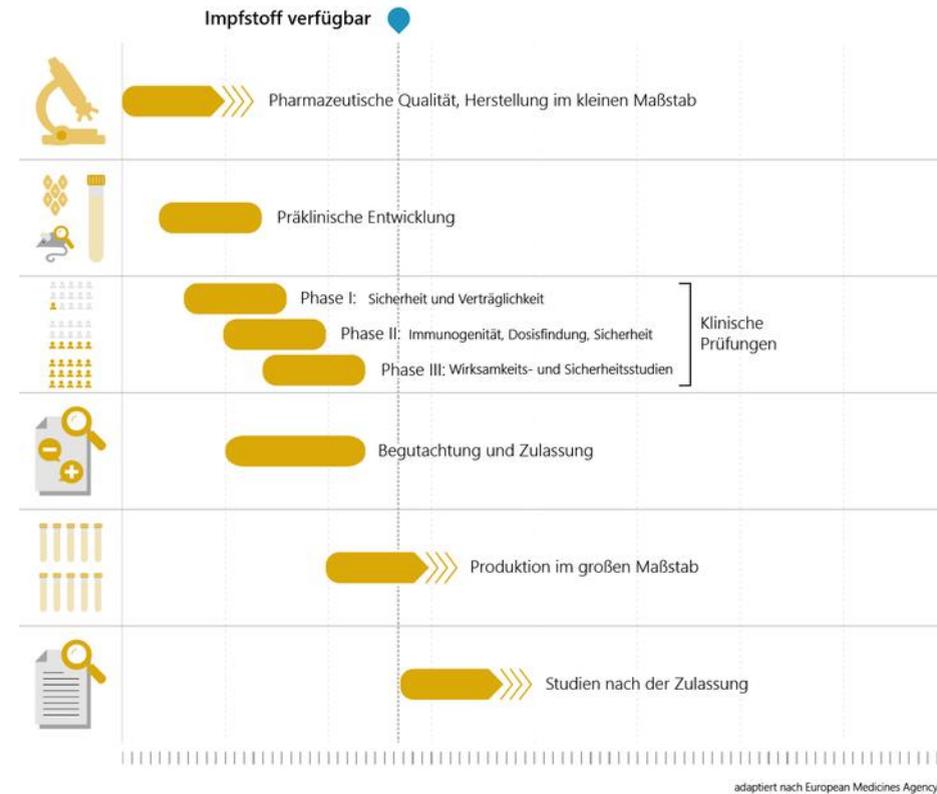


# Beschleunigte Zulassung – keine Abstriche bei Sicherheit

## Standardzulassung



## beschleunigtes Verfahren



<https://www.ages.at/themen/krankheitserreger/coronavirus/entwicklung-und-zulassung-von-impfstoffen/tab/2/>; accessed 22.09.2021

# Sachliche Information – RKI, DGfI

<https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/COVID-19.html>

<https://dgfi.org/corona/>

inkl FAQs



# Zugelassene COVID-19-Impfstoffe: Angaben gemäß Zulassung

Impfstoff (Hersteller)	Alter der Personen (lt. Zulassung)	Anwendung	Impfstofftyp	Nötige Impfungen	Empfohlener Impfabstand*	Wirksamkeit**
<b>Comirnaty</b> (BioNTech/Pfizer)	ab 12 J.	 intramuskulär	mRNA		--- Zwischen 3 und 6 Wochen	 bis zu 95 %
<b>Spikevax</b> (Moderna)	ab 12 J.	 intramuskulär	mRNA		--- Zwischen 4 und 6 Wochen	 bis zu 95 %
<b>Vaxzevria</b> (AstraZeneca)	ab 18 J.	 intramuskulär	vektorbasiert		----- Zwischen 9 und 12 Wochen	 bis zu 80 %
<b>COVID-19 Vaccine Janssen</b> (Johnson & Johnson)	ab 18 J.	 intramuskulär	vektorbasiert		Einzeldosis	 bis zu 70 %

\*Nach Angaben der Produktinformation sowie der aktuellen Empfehlung durch die Ständige Impfkommission.

\*\* Der Prozentsatz gibt an, wie viele Erkrankungen verhindert werden, die ohne Impfung aufgetreten wären. Jeder zugelassene COVID-19-Impfstoff schützt vor schwerem Krankheitsverlauf.

# COVID19 Impfung: Fakten

## ■ Die Impfstoffe schützen effektiv!

- alle drei Impfstoffe verhindern **schwere COVID-19 Erkrankungen** nahezu komplett
  - symptomatische COVID-19 Erkrankungen werden reduziert –Comirnaty (BioNTech/ Pfizer) mit ca. 95%, mRNA-1273 (Moderna) 94% und ChAdOx1-S (AstraZeneca) 80% (bei 9-12 Wo Abstand)
- 
- schwere Fälle: Comirnaty (BioNTech/ Pfizer): 1 Fall in Impf- und 9 Fälle in Placebo-Gruppe [5], mRNA-1273 (Moderna): 0 Fälle in Impf- und 30 Fälle in Placebo-Gruppe [4], ChAdOx1-S (AstraZeneca): 0 Fälle in Impf- und 10 Fälle in Placebo-Gruppe [6].
  - Kohorten-Studie EAVE-II (5,4 Mio. Personen aus Schottland): 28-34 Tage nach der ersten Impfung war die Anzahl von krankenhauspflchtigen SARS-CoV-2 Infektionen bei Comirnaty Geimpften um 85% und bei AstraZeneca Geimpften um 94% reduziert [10]

Quellen in:

<https://das-immunsystem.de/wp-content/uploads/2021/03/DGfi-Stellungnahme-COVID-19-Impfung-01-03-21.pdf>;

abgefragt 14.09.2021

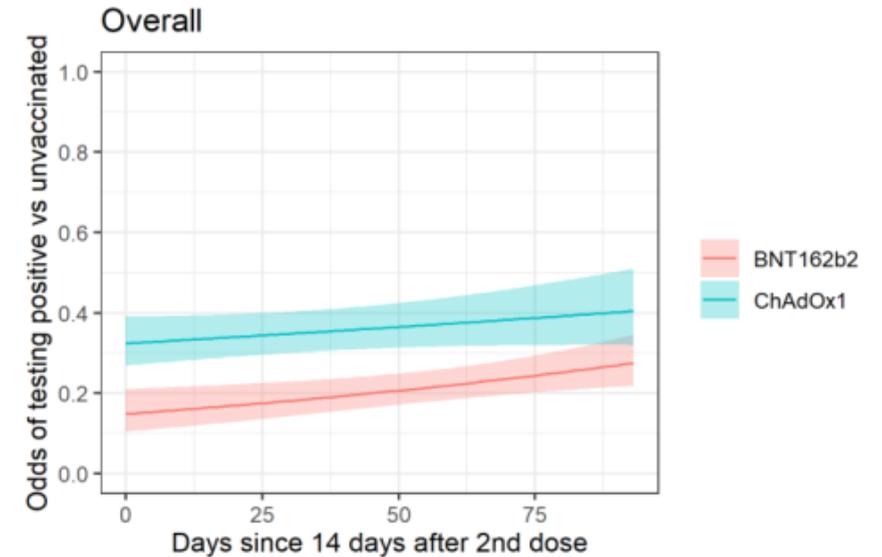
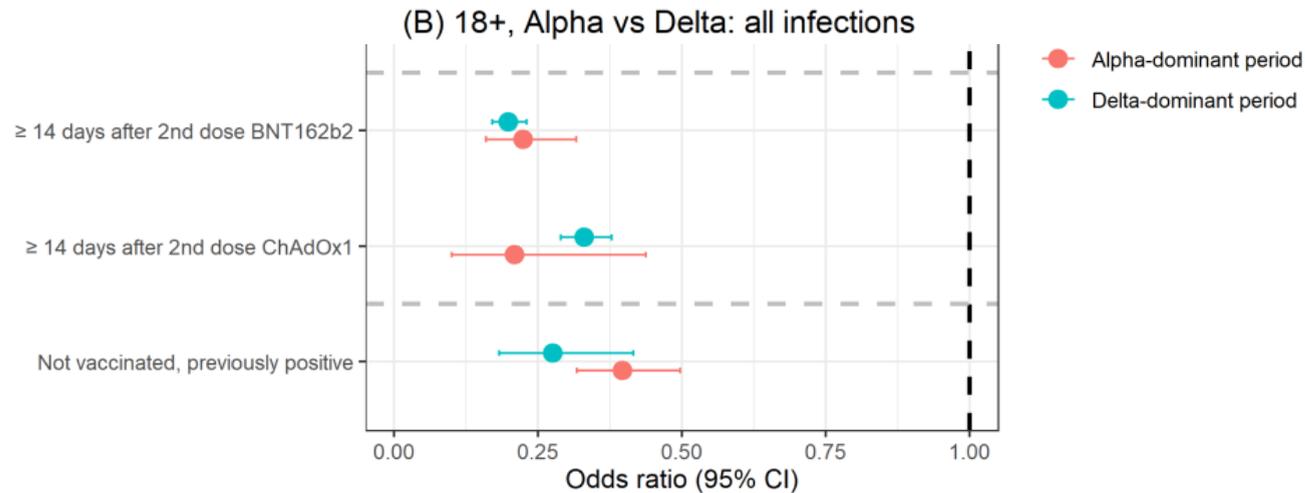
# Vakzine Effizienz alpha/delta: The Oxford study

2,580,021 PCR tests to check for SARS-CoV-2 from 384,543 UK adults between 1 December 2020 and 16 May 2021

> Alpha variant dominant

and 811,624 test results from 358,983 people between 17 May and 1 August 2021

> Delta variant dominant



ABER: wenn Geimpfte sich infizieren (selten) >>  
dann haben sie bei der delta Variante auch hohe Viruslasten! (=potentiell infektiös) <> „2G“

Pouwels, K. B. et al. Preprint at Univ. Oxford <https://www.ndm.ox.ac.uk/files/coronavirus/covid-19-infection-survey/finalfinalcombinedve20210816.pdf> (2021).

# COVID19 Impfung: facts

gilt für Comirnaty (BioNTech/ Pfizer), mRNA-1273 (Moderna) und ChAdOx1-S (AstraZeneca)

## Die Impfstoffe sind sicher!

- Impfreaktionen sind möglich und nach der 2. Impfung häufig: z.B. Kopfschmerzen, Muskel- und Gliederschmerzen oder allgemeines Krankheitsgefühl
  - keine Unterschiede zwischen den Impfstoffen
  - diese Nebenwirkungen sind Ausdruck einer Immunreaktion!
  - 1:100.000 schwere allergische Reaktionen
- >>100Mio Impfungen

## Missverständnis „Langzeituntersuchungen“

Impfstoff	BioNTech/ Pfizer	Moderna	AstraZeneca
Symptom	1. / 2. Impfung	1. / 2. Impfung	1. / 2. Impfung
Schmerzen an Einstichstelle	83% / 78%	84% - 88%	51% / 27%
Abgeschlagenheit	47% / 59%	37% / 65%	59% / 38%
Kopfschmerzen	42% / 52%	33% / 59%	54% / 33%
Muskelschmerzen	21% / 37%	23% / 58%	45% / 22%
Schüttelfrost	14% / 35%	8% / 44%	31% / 5%
Fieber	4% / 16%	0,8% / 15%	9% / 0,5%
	VERMEHRT nach 2. Dosis	VERMEHRT nach 2. Dosis	GERINGER nach 2. Dosis

Quellen: ‚public assessment reports‘ der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) [1-3] basierend auf den klinischen Studien [4-6].

DGfI Pressemitteilung, 2.3.21  
inkl Begründungen und Literatur  
[www.dgfi.org](http://www.dgfi.org)

# Seltene Nebenwirkungen

- Vektorimpfstoffe: Sinusvenenthrombose
  - > Warnhinweis
  - zumeist Frauen <60J, keine spez. Risikofaktoren identifizierbar
  - EMA: Nutzen weiterhin größer als Risiko
- mRNA Impfstoffe
  - (Peri-)myokarditis (bislang keine schweren Verläufe) (eher jüngere Erwachsene)

→ Überwachung: PEI



Grafik ins Deutsche übertragen aus:  
<https://wintoncentre.maths.cam.ac.uk/news/communicating-potential-benefits-and-harms-astrazeneca-covid-19-vaccine/?fbclid=IwAR0xGCUgW1NNhBOAMxplsUm8fVr8BrZpD-Dq2Naa6qYLyhjVaPRRbLz0039I>  
(letzter Zugriff 22.4.2021)

Quelle: Handreichung DEGAM (Dt Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin)

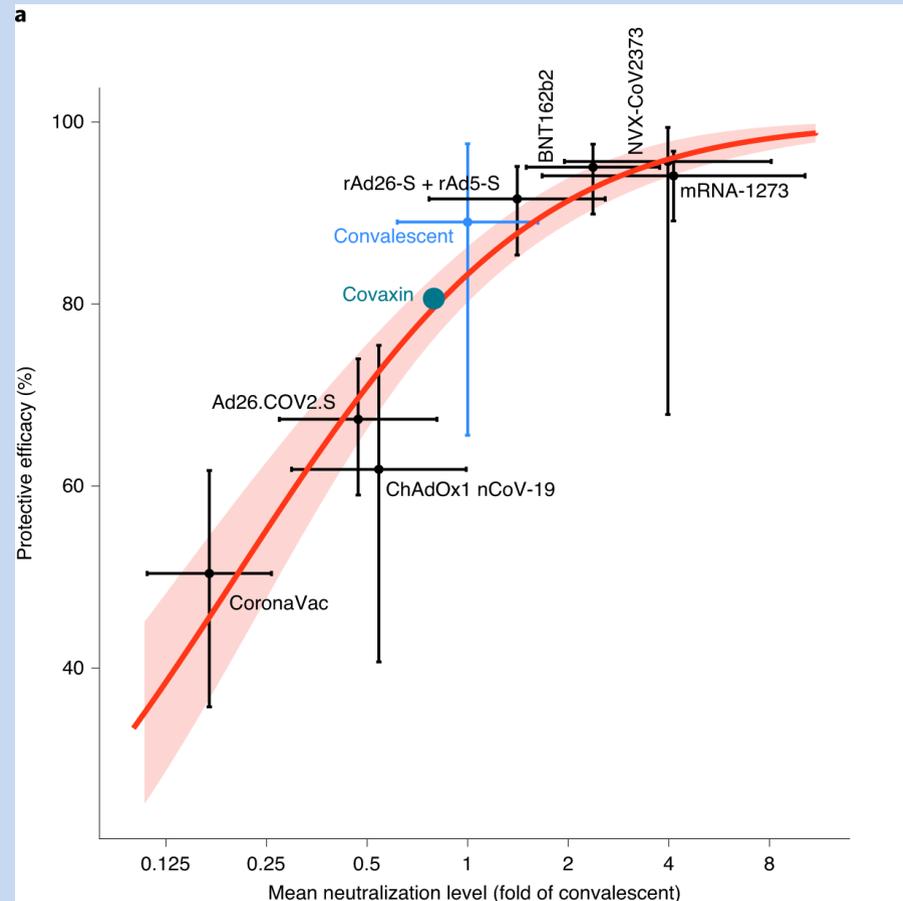
# STIKO Empfehlungen: COVID19 Impfung

STIKO Stand	09/2021
12-17	Generelle Impfempfehlung
18-59	Generelle Impfempfehlung
Ab 60	Generelle Impfempfehlung
Nach Infektion	Eine weitere Impfung, nach 6 Monaten /ab 4Wo mgl (speziell nach asympt. Infektion)) <u>CAVE: bei Immundefizienz ggfs 2 Impfungen</u>
Schwangere	Generelle Empfehlung ab 2. Trimenon, mRNA Impfstoff
Stillende	Generelle Empfehlung, mRNA Impfstoff

Impfstoff	Impfabstand
Comirnaty (BioNTech/Pfizer)	3-6 Wochen
Spikevax (Moderna)	4-6 Wochen
Vaxzevria (AstraZeneca)	9-12 Wochen
Heterologes Impfschema (Vaxzevria/mRNA-Impfstoff)	ab 4 Wochen

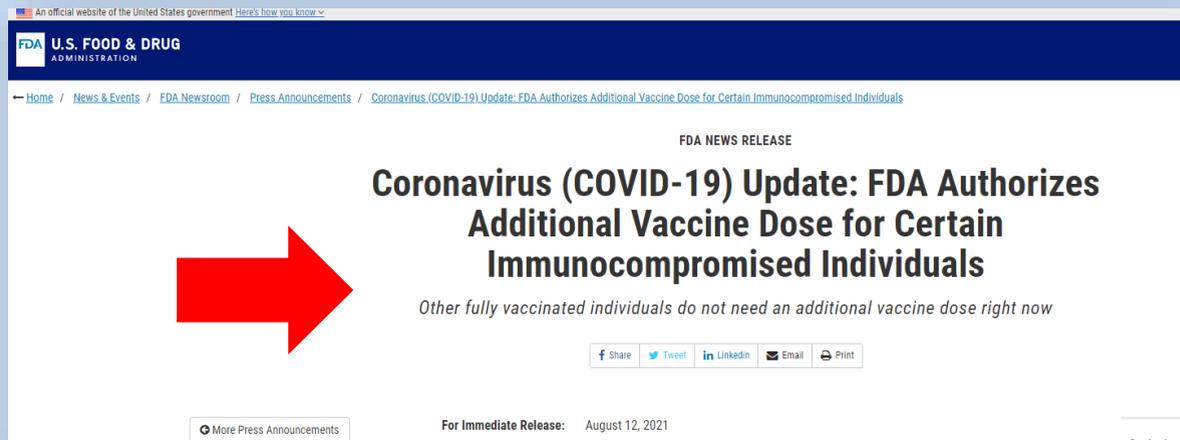
Die STIKO begründet ihre Empfehlungen ausführlich – diese basieren ausschließlich auf wissenschaftlicher Evidenz

# Den Impferfolg messen? Neutralisierende Ak



Khoury, D.S., Cromer, D., Reynaldi, A. *et al.* Neutralizing antibody levels are highly predictive of immune protection from symptomatic SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* **27**, 1205–1211 (2021).  
<https://doi.org/10.1038/s41591-021-01377-8>

# 3. Dosis?



An official website of the United States government [Here's how you know](#)

**FDA** U.S. FOOD & DRUG ADMINISTRATION

Home / News & Events / FDA Newsroom / Press Announcements / Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Vaccine Dose for Certain Immunocompromised Individuals

FDA NEWS RELEASE

## Coronavirus (COVID-19) Update: FDA Authorizes Additional Vaccine Dose for Certain Immunocompromised Individuals

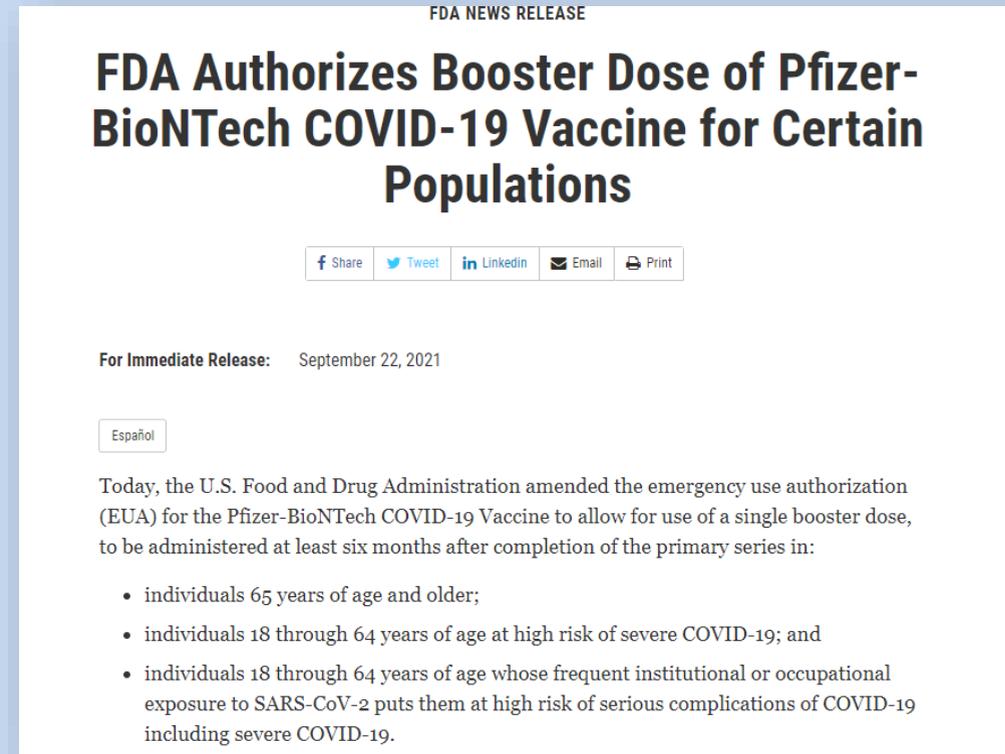
*Other fully vaccinated individuals do not need an additional vaccine dose right now*

Share Tweet LinkedIn Email Print

More Press Announcements For Immediate Release: August 12, 2021

A large red arrow points from the left towards the main headline of the news release.

Solide Organtransplantation, Pat. mit ähnlichem Level der Immunsuppression



FDA NEWS RELEASE

## FDA Authorizes Booster Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine for Certain Populations

Share Tweet LinkedIn Email Print

For Immediate Release: September 22, 2021

Español

Today, the U.S. Food and Drug Administration amended the emergency use authorization (EUA) for the Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine to allow for use of a single booster dose, to be administered at least six months after completion of the primary series in:

- individuals 65 years of age and older;
- individuals 18 through 64 years of age at high risk of severe COVID-19; and
- individuals 18 through 64 years of age whose frequent institutional or occupational exposure to SARS-CoV-2 puts them at high risk of serious complications of COVID-19 including severe COVID-19.

# Sächsische Impfkommision 1.9.2021

Sächsische Impfkommision  
(SIKO)

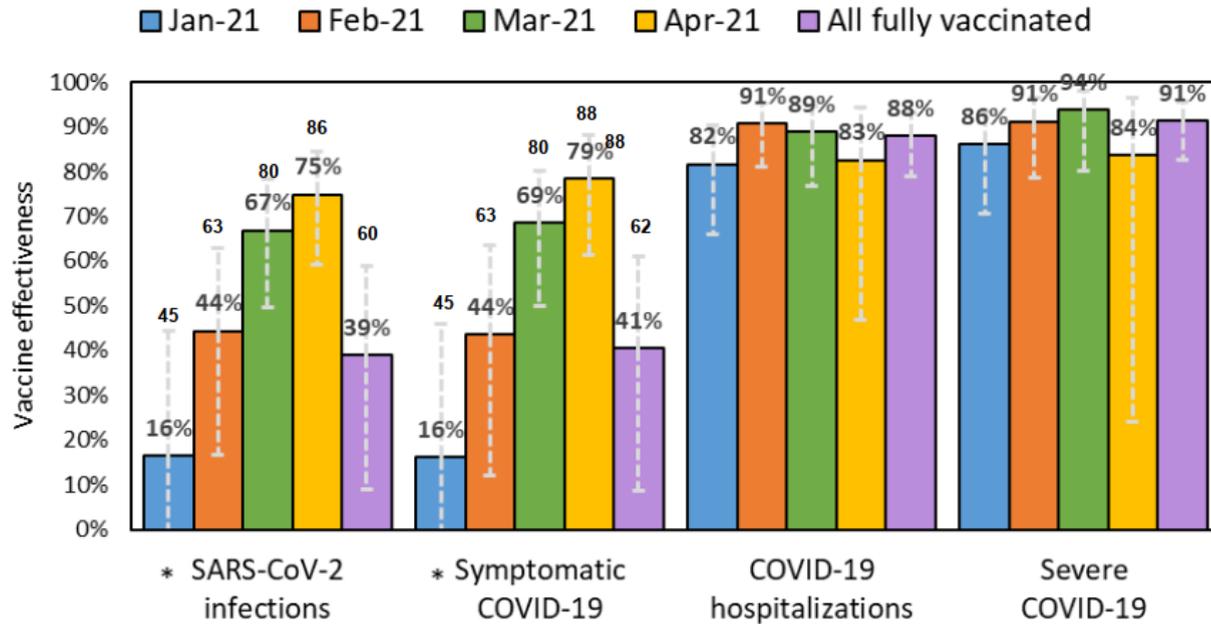


(8) die SIKO empfiehlt eine **Booster-Impfung ohne vorherige Antikörper-Bestimmung mit einer Dosis eines mRNA-Impfstoffs** für alle **vollständig Grundimmunisierten**, die ein **erhöhtes Risiko für Durchbruchinfektionen** haben und bislang **keine erweiterte Grundimmunisierung** erhalten haben. Diese **Booster-Impfung** sollte vorzugsweise in einem **Abstand von  $\geq 6$  Monaten, frühestens aber sechs Wochen nach Abschluss der Grundimmunisierung** verabreicht werden.

- a. im Sinne der Empfehlung ein **erhöhtes Risiko für Durchbruchinfektionen** haben
  - i. Grundimmunisierte in einem **Alter von  $\geq 70$  Jahren**
  - ii. grundimmunisierte **Immunsupprimierte (Annex 1, Nummern 3-11)**
- b. zudem kann eine **Booster-Impfung** im Einzelfall **aus reisemedizinischer Indikation** erforderlich sein, wenn das entsprechende **Reiseland eine zeitliche Begrenzung der Gültigkeit der SARS-CoV-2-Impfung festgelegt** hat.
- c. für die **Booster-Impfung mit den zugelassenen mRNA-Impfstoffen** gibt es zum jetzigen Zeitpunkt nur eine **eingeschränkte Datenlage**.
- d. eine **Booster-Impfung mit den Vektor-Impfstoffen** wird **nicht empfohlen**.
- e. die **Ko-Administration** der Booster-Dosis **mit einem saisonalen Influenza-Impfstoff kann** nach ärztlichem Ermessen **erfolgen**.
- f. die SIKO empfiehlt, als **zeitlichen Beginn der Booster-Impfungen das vierte Quartal 2021** zu wählen und die **vorher** zur Verfügung stehenden Impfstoffe **vordringlich zur Grundimmunisierung Ungeimpfter** zu verwenden.

# Waning immunity? Real world data from Israel

Vaccine effectiveness<sup>^</sup> by outcome and month vaccinated with second dose, 20/6 - 17/7/2021



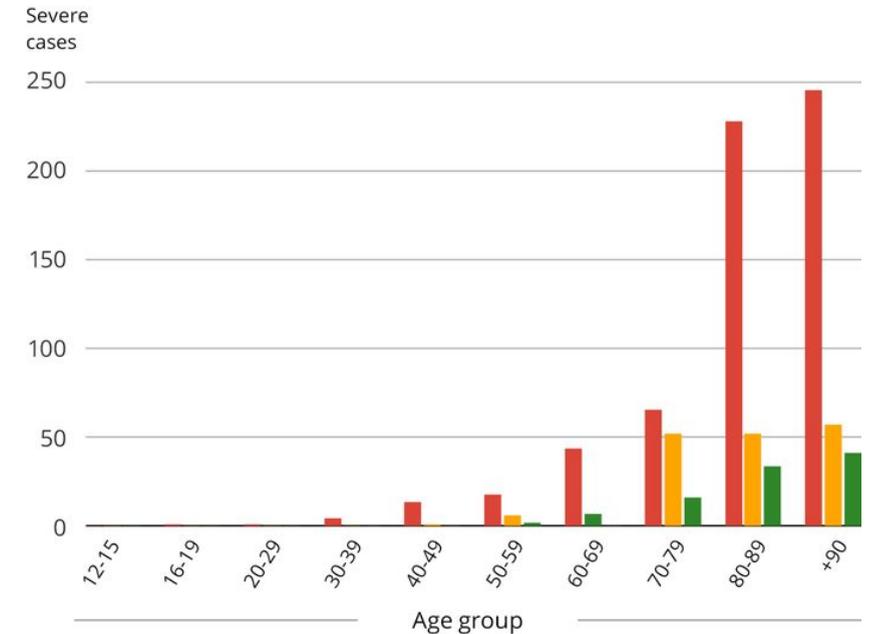
<sup>^</sup>Adjusted for age group, sex and epi-week

\* 95% confidence interval crosses 0

Severe cases by age group

Per 100k people

Unvaccinated Partially vaccinated Fully vaccinated



IMH 20210812. Concentration of data on vaccinated in two doses until 31/1/2021 (discussion from 20.7.2021) [ (20.7.2021 מ 31/1/2021 דיון) ]. Israel Ministry of Health ( משרד הבריאות )

# Übertragungsrate & Impfrate

## Oder – wieviele müssen geimpft sein?

- Die tatsächliche Übertragungsrate  $R_{ist}$  entspricht der Basisreproduktionsrate abzüglich der Geimpften (“diese werden dem Virus als Wirt entzogen”)

$$R_{ist} = R_0 - (p_{geimpft} \times R_0)$$

- Wie muss die Impfrate ( $p_{geimpft}$ ) sein, damit ein  $R_{ist} < 1$  erreicht wird (dann breitet sich die Infektion nicht weiter aus, bzw. kommt zum Erliegen)?

$$p_{geimpft} > (R_0 - 1) / R_0$$

Erreger	$R_0$	Impfrate für $R_{ist} < 1$	tatsächliche Impfrate (Schulkinder) (2013, Dt)	Fälle
Masern	17	94,1%	92,4%	ja, Klein-epidemien
Röteln	8	87,5%	92,4%	ja, Einzelfälle
Diphtherie	6	83,3%	95,8%	nein
Polio	5	80%	95,1%	nein
Influenza	1,5	33%		
COVID19	Delta: 6	83%	22.09.21: 63,3% (67,4% 1x)	

# Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

