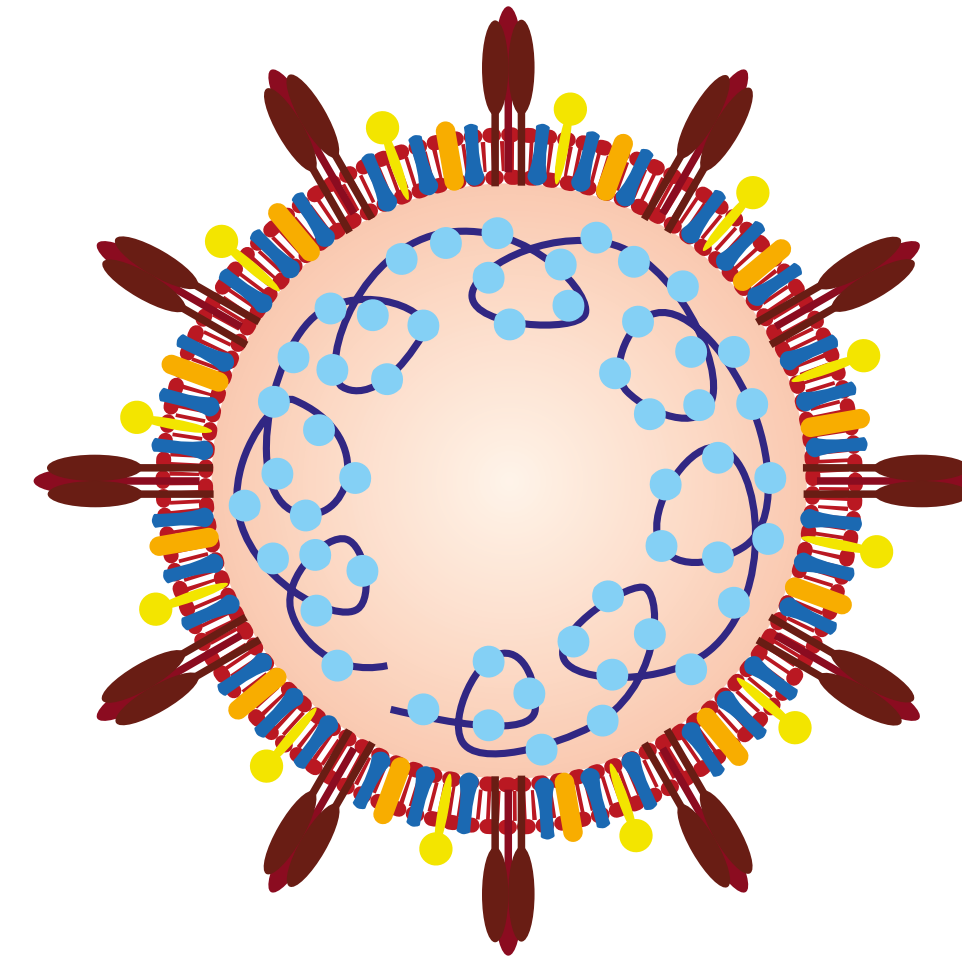
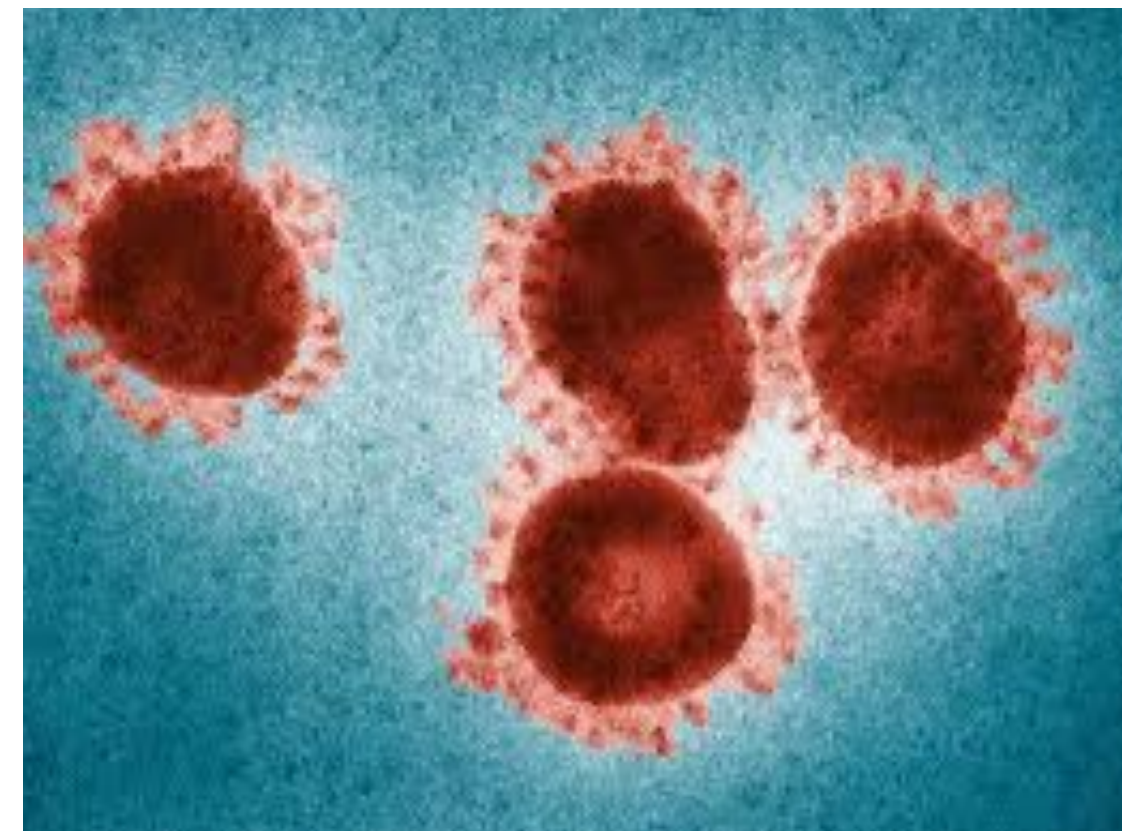


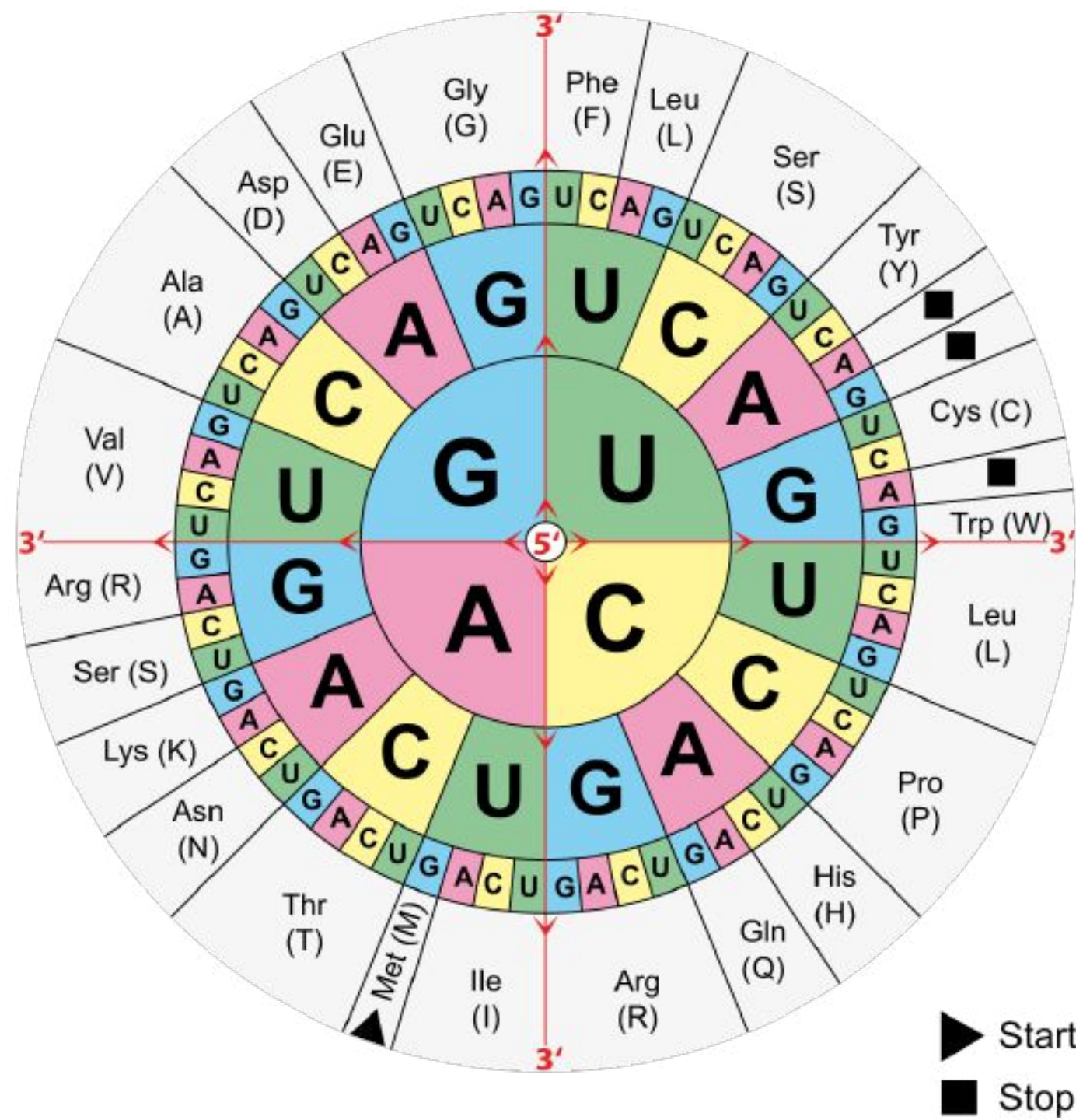
Impfungen gegen COVID-19

Grundlagen und aktuelle Aspekte



Prof. Dr. Theo Dingermann
Senior Editor der Pharmazeutischen Zeitung
T.Dingermann@avoxa.de

Mutationen: Falschsinn-Austausch

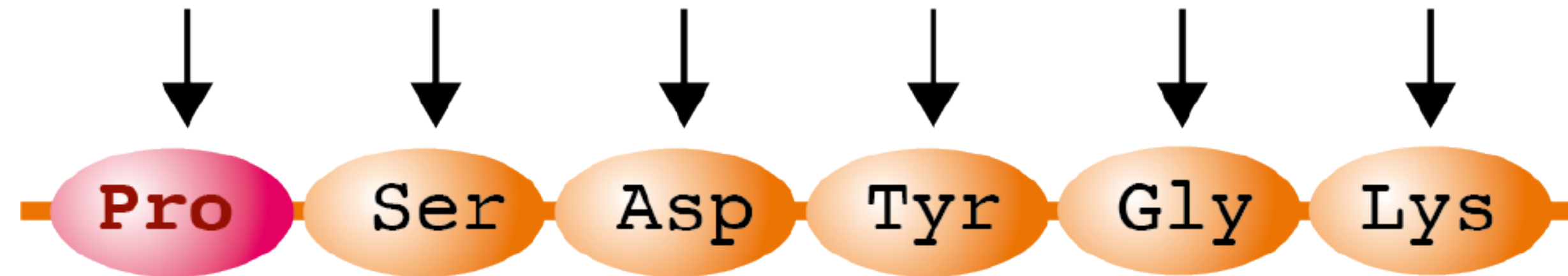


CUU AGU GAC UAC GGU AAA

Wildtyp-mRNA

CCU AGU GAC UAC GGU AAA

mRNA



Protein

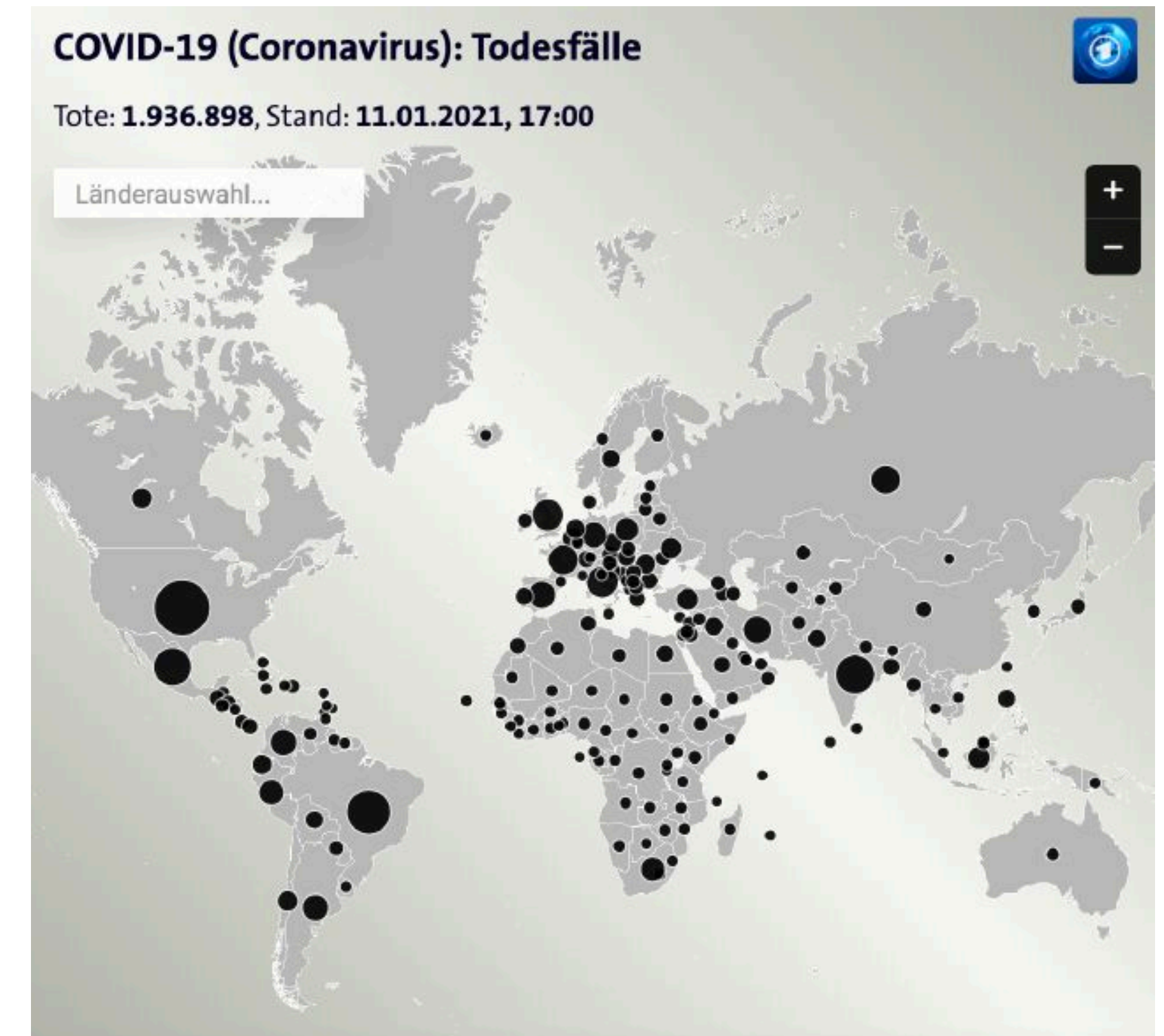
~~Nonsense-Mutation~~ → Missense-Mutation

Risiken kaum abzuschätzen

Covid-19 ist eine heimtückische Krankheit mit unkalkulierbaren Risiken für jeden Einzelnen.

- Bei vielen (aber längst nicht allen) **jungen Menschen** verläuft die Krankheit symptomlos.
- Für **ältere Menschen** ist die Krankheit lebensgefährlich.
- Weltweit sind bereits deutlich mehr als 2,5 Millionen Menschen an der Krankheit verstorben.

Nicht handeln, wäre unverantwortlich!



Risiken kaum abzuschätzen

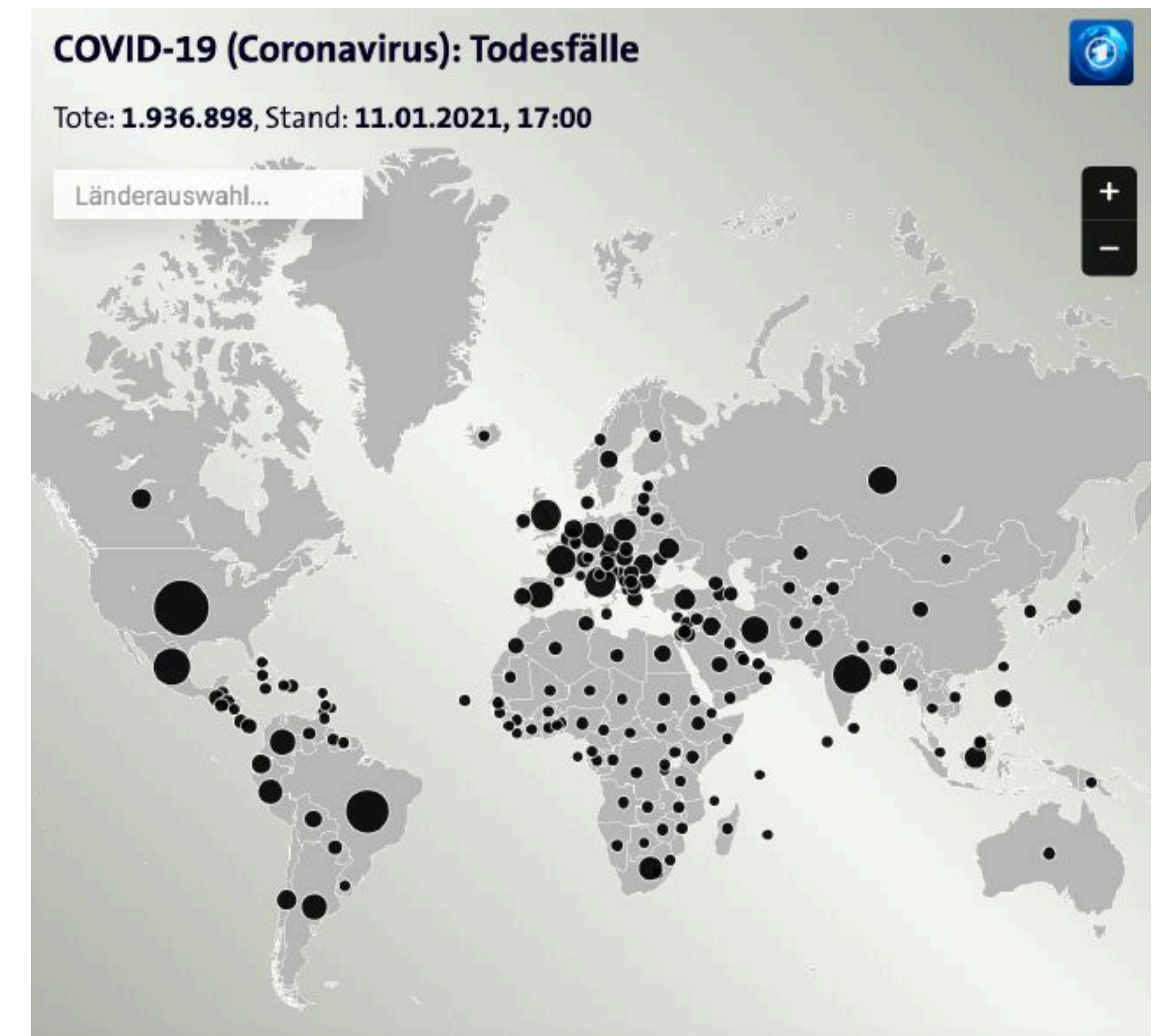
Covid-19 ist eine heimtückische Krankheit mit unkalkulierbaren Risiken für jeden Einzelnen.

- Bei vielen (aber längst nicht allen) **jungen Menschen** verläuft die Krankheit symptomlos.
- Für **ältere Menschen** ist die Krankheit lebensgefährlich.
- Weltweit sind bereits deutlich mehr als 2,5 Millionen Menschen an der Krankheit verstorben.

Nicht handeln, wäre unverantwortlich!

Die beste Option: Es erst gar nicht zu der Krankheit kommen zu lassen.

Der Ansatz: Die Entwicklung eines schützenden Impfstoffs



Impfen

Impfstofftypen

Lebendimpfstoffe

Totimpfstoffe

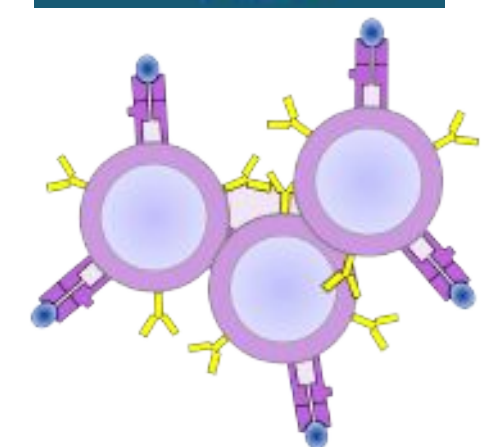
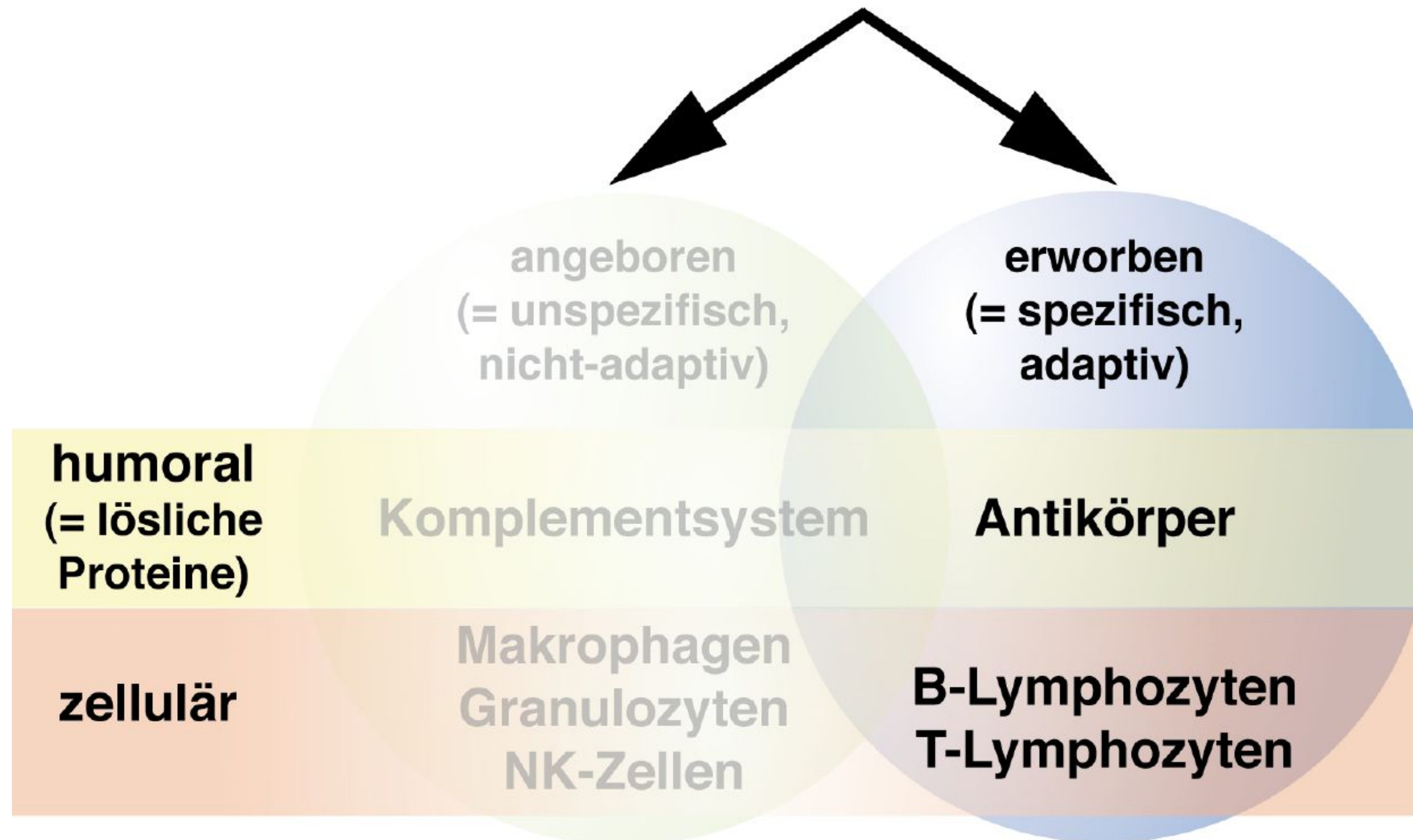
	Virusimpfstoffe	Bakterielle Impfstoffe
Lebendimpfstoffe Vermehrungsfähig (attenuiert)	Poliomyelitis (Sabin) Masern Röteln Mumps Gelbfieber Varizellen	Cholera (oral) Thyphus (oral)
Totimpfstoffe	Abgetötet (inaktiviert)	Pertussis (Ganzkeim) Cholera
	Einzelantigene (Spaltvakzine, Polysaccharid-Vakzine u.ä.)	Meningokokken Pneumokokken Haemophilus influenzae b Thyphus-Vi-Antigen Pertussis (azellulär)
	Toxoide	Diphtherie Tetanus Pertussis (azellulär)

Wirksamkeit

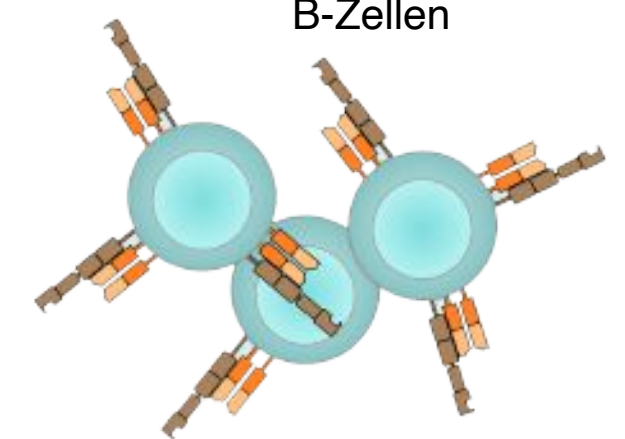
Verträglichkeit

Ein wichtiger immunologischer Aspekt

Der impfrelevante Ast des Immunsystems

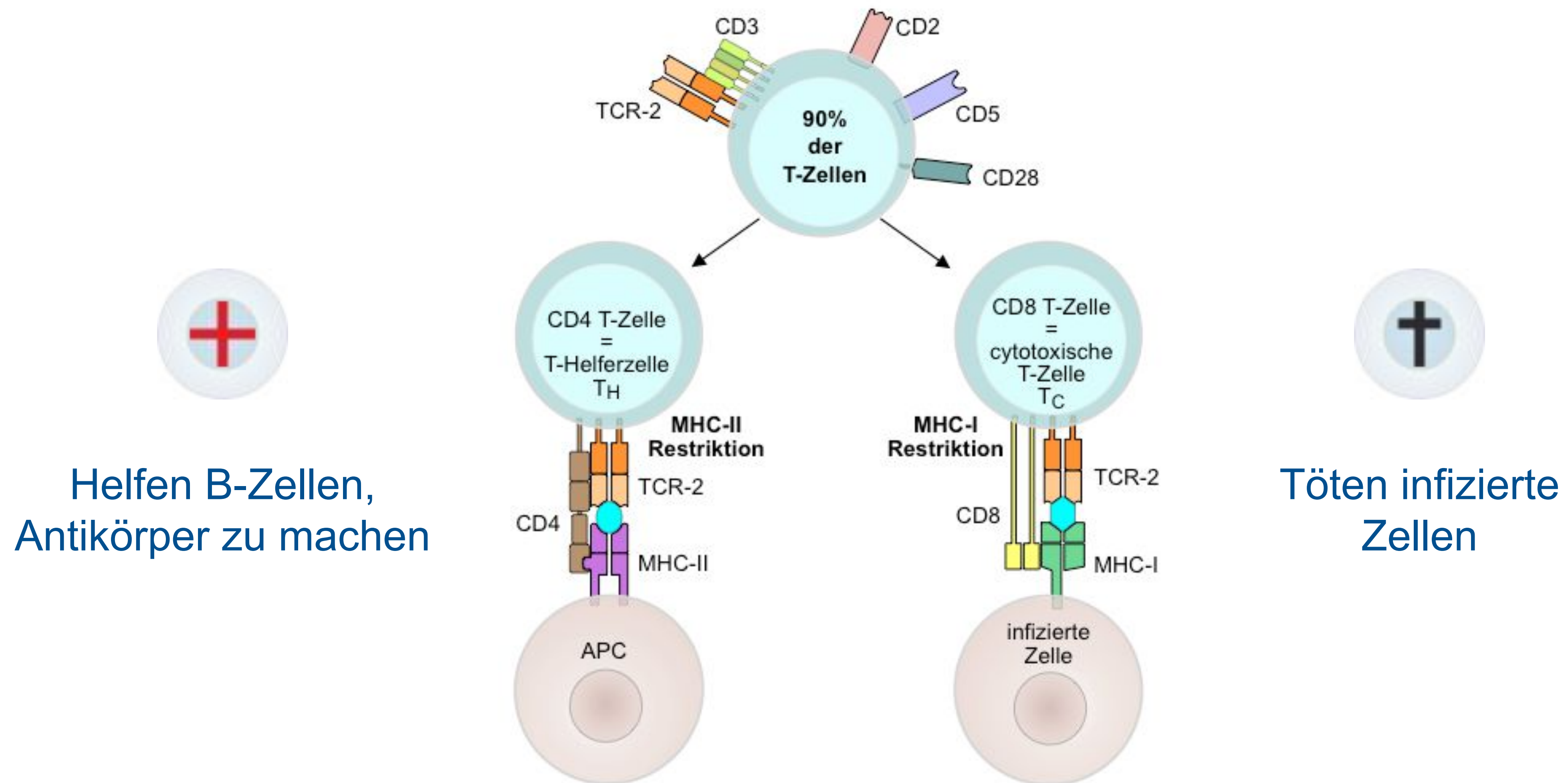


B-Zellen



T-Zellen

Der impfrelevante Ast des Immunsystems

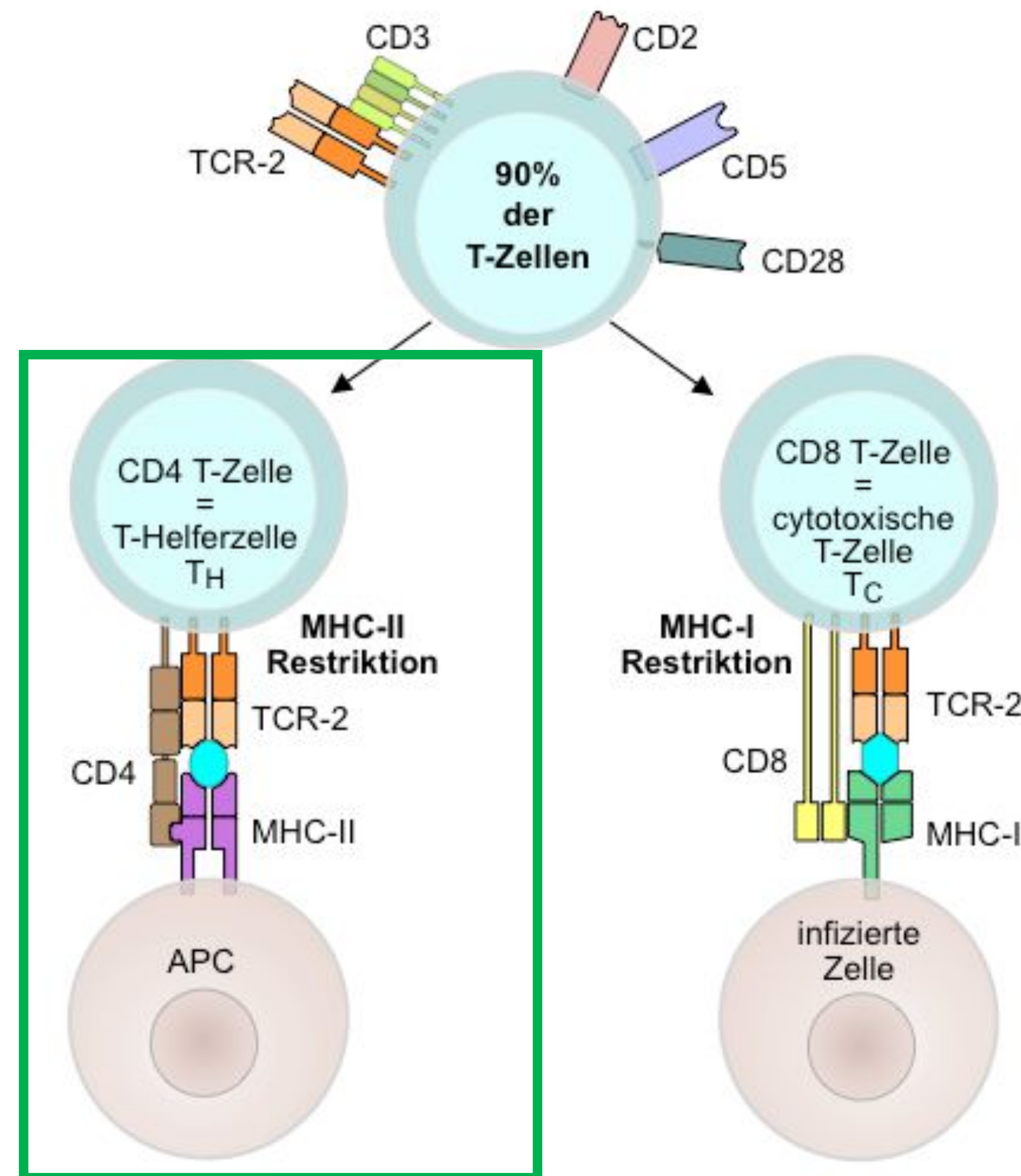


Der impfrelevante Ast des Immunsystems

Das machen alle Impfstoffe



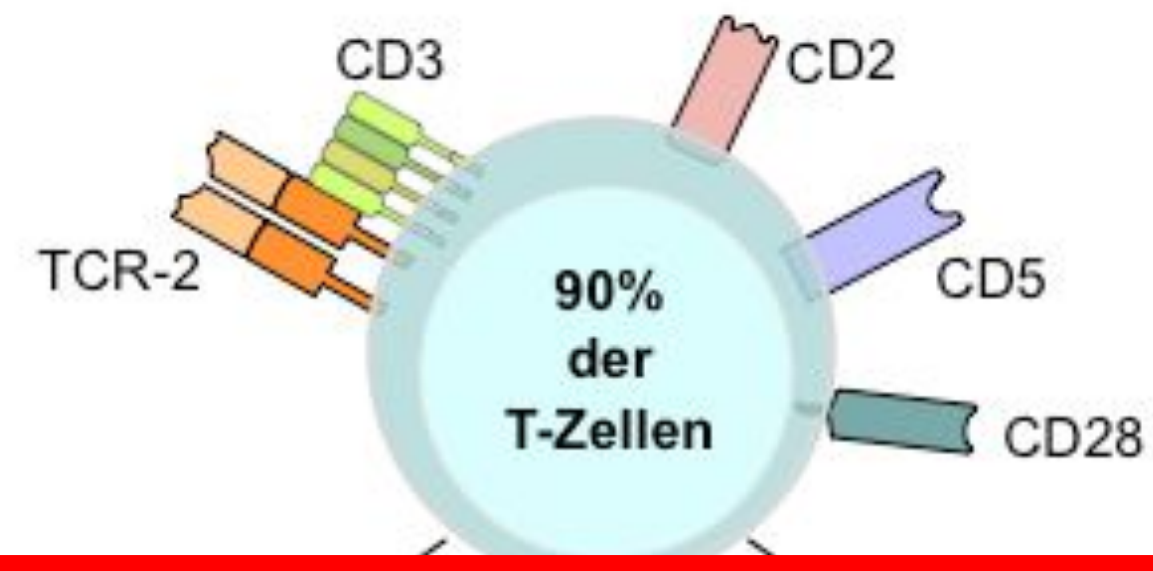
Helfen B-Zellen,
Antikörper zu machen



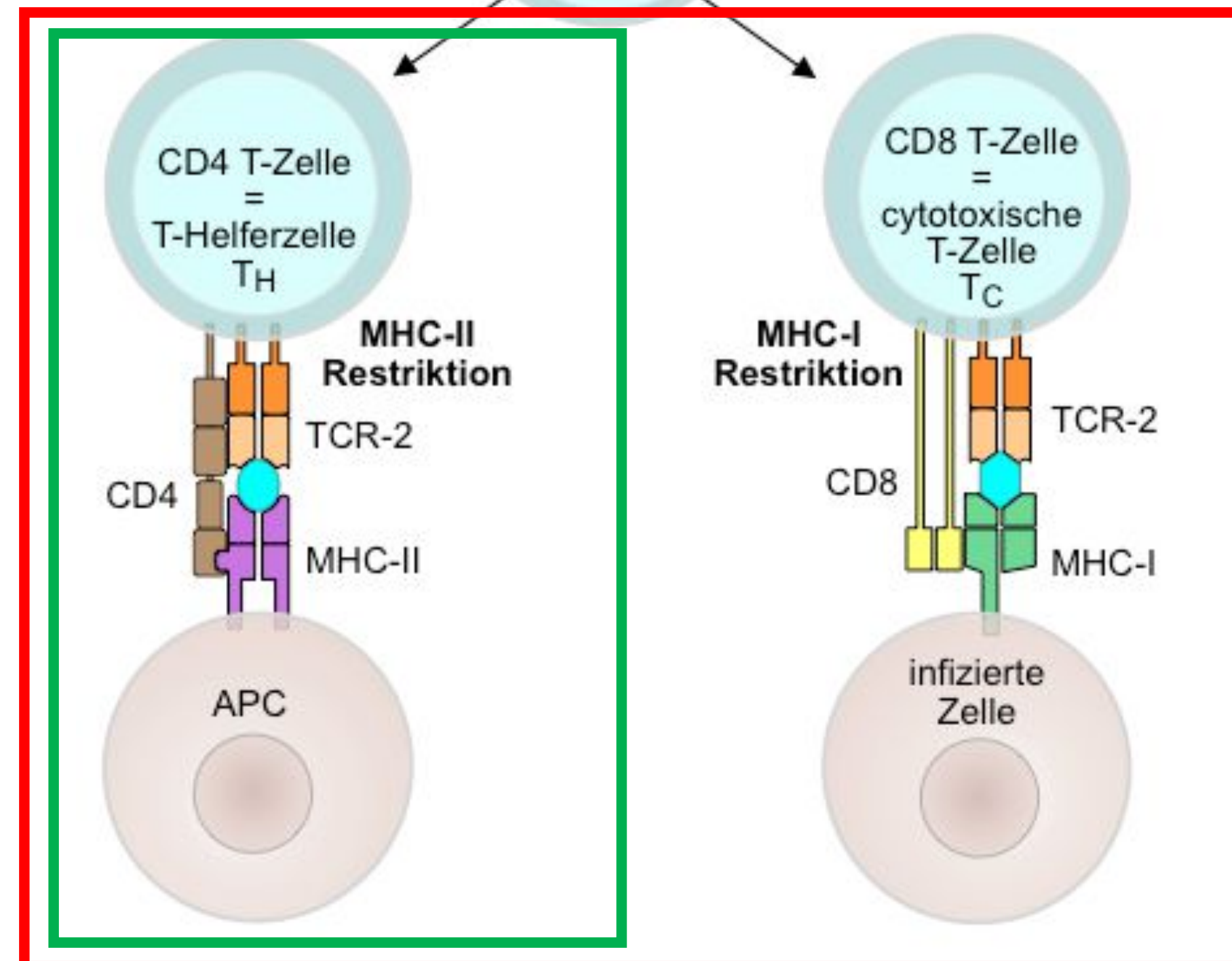
Töten infizierte
Zellen

Der impfrelevante Ast des Immunsystems

Das können nur Lebendimpfstoffe



Helfen B-Zellen,
Antikörper zu machen



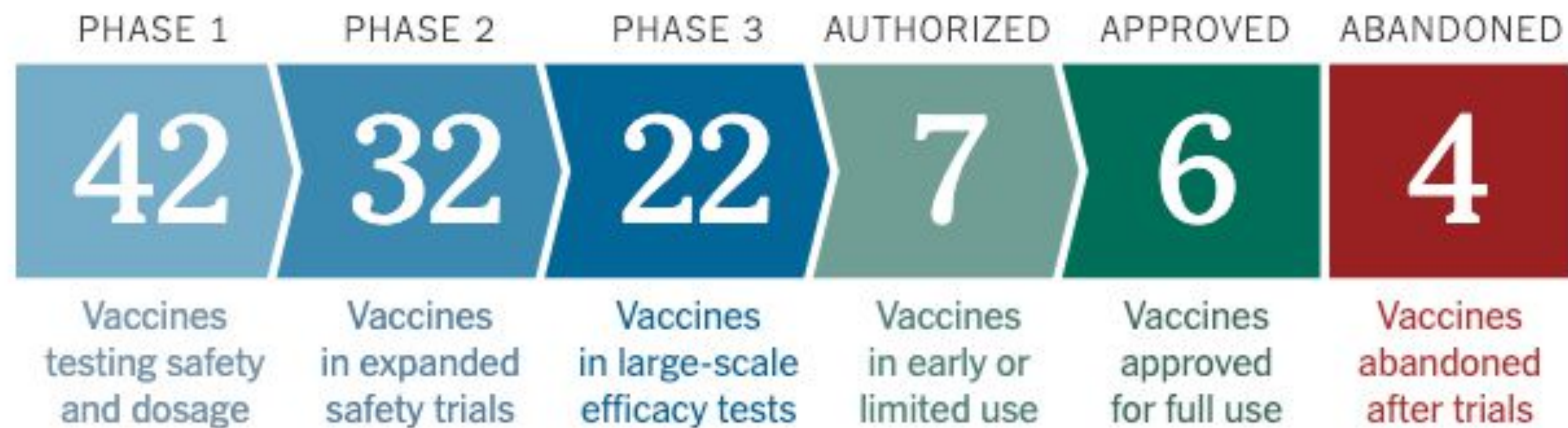
Töten infizierte
Zellen

Faszinierende Impfstofftechnologie

New York Times Coronavirus Vaccine Tracker

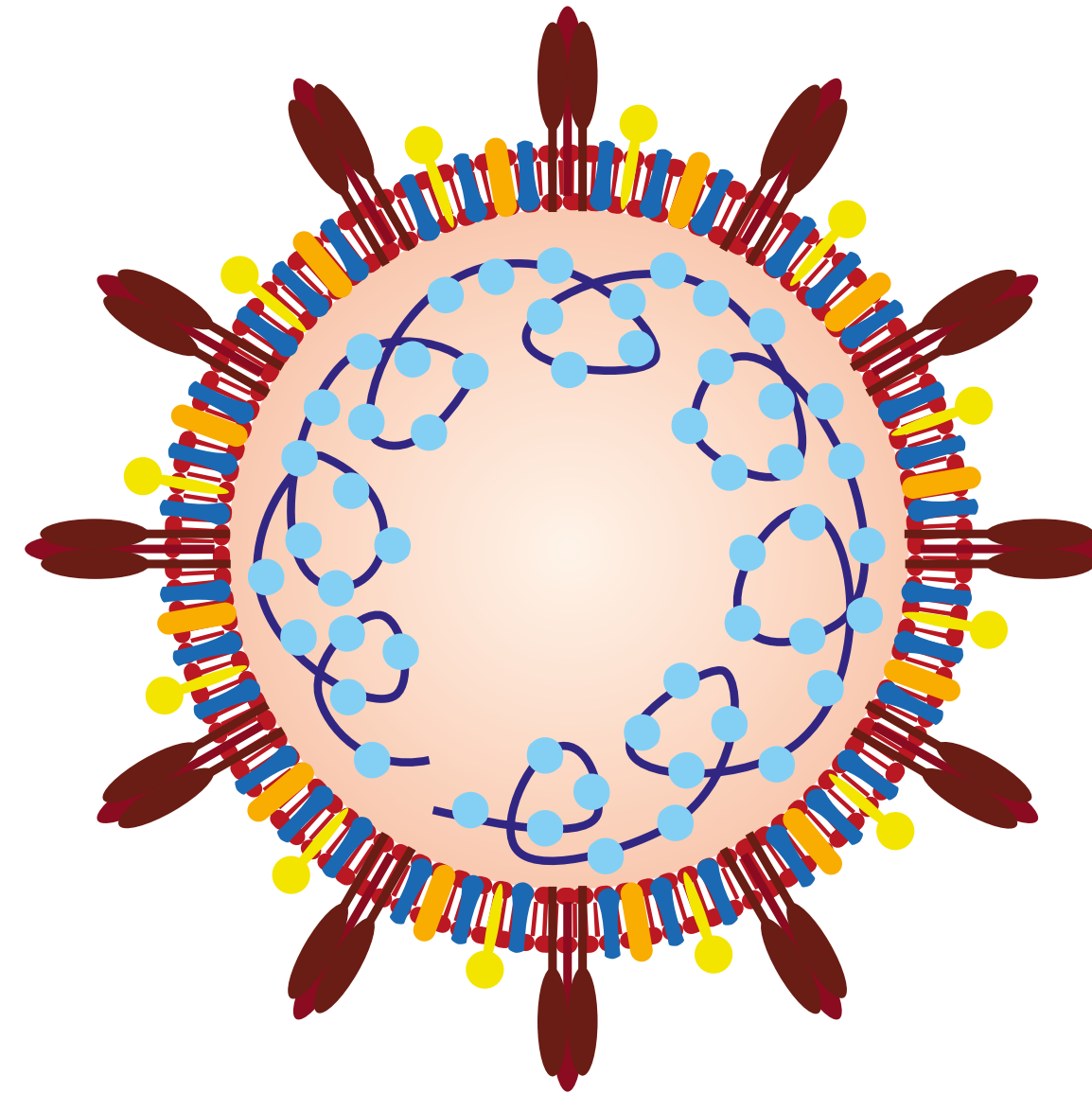
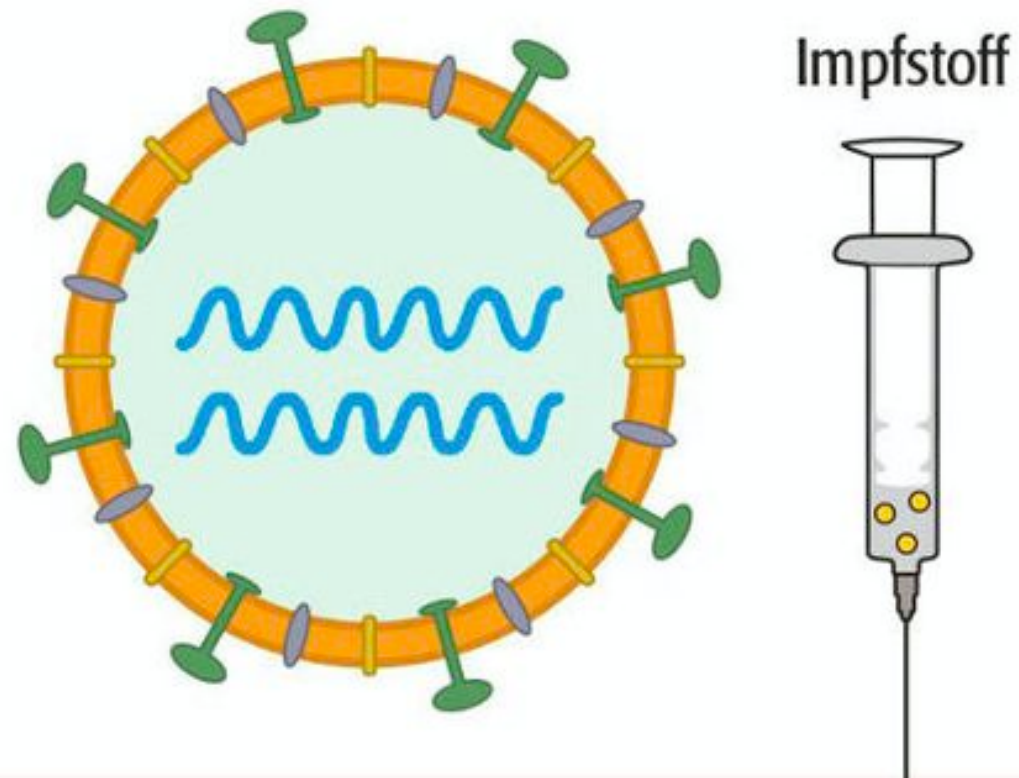
Coronavirus Vaccine Tracker

By [Carl Zimmer](#), [Jonathan Corum](#) and [Sui-Lee Wee](#) Updated March 16, 2021



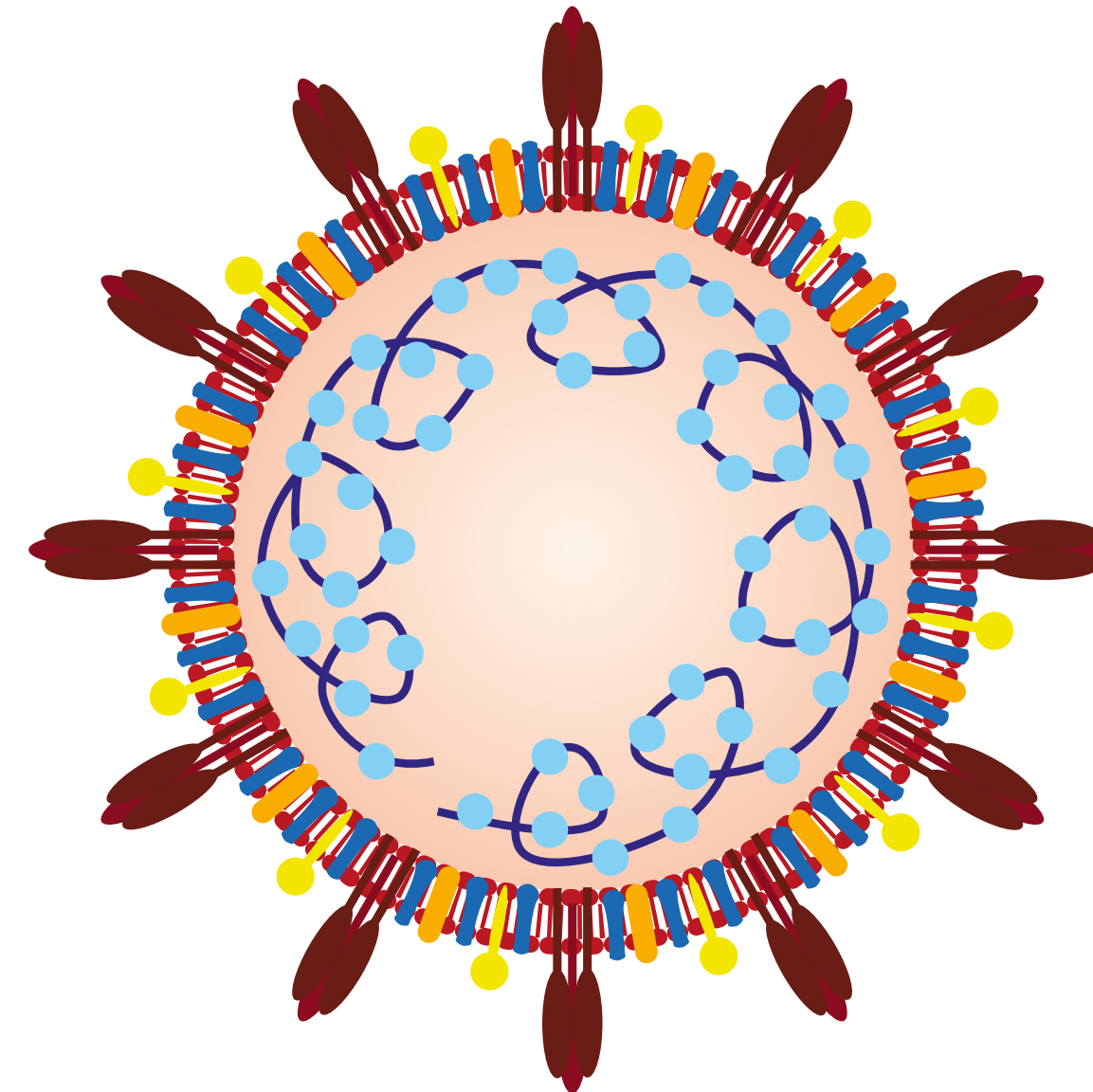
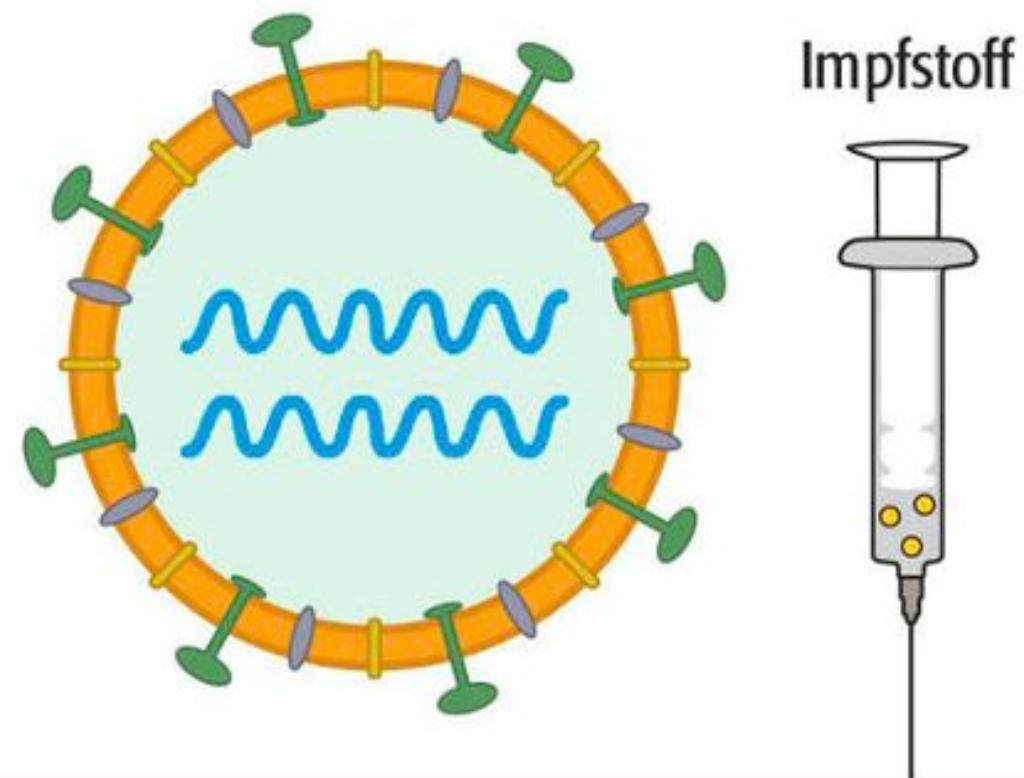
Faszinierende Impfstofftechnologie

Inaktiviertes Virus

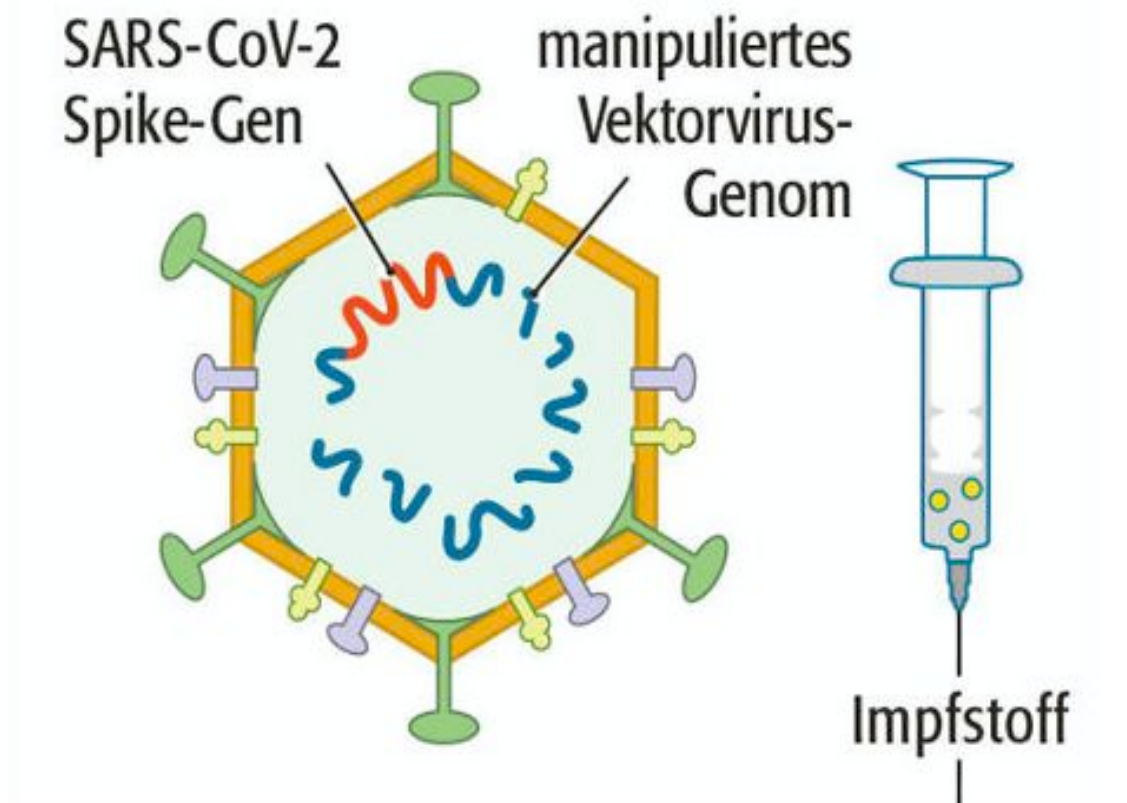


Faszinierende Impfstofftechnologie

Inaktiviertes Virus

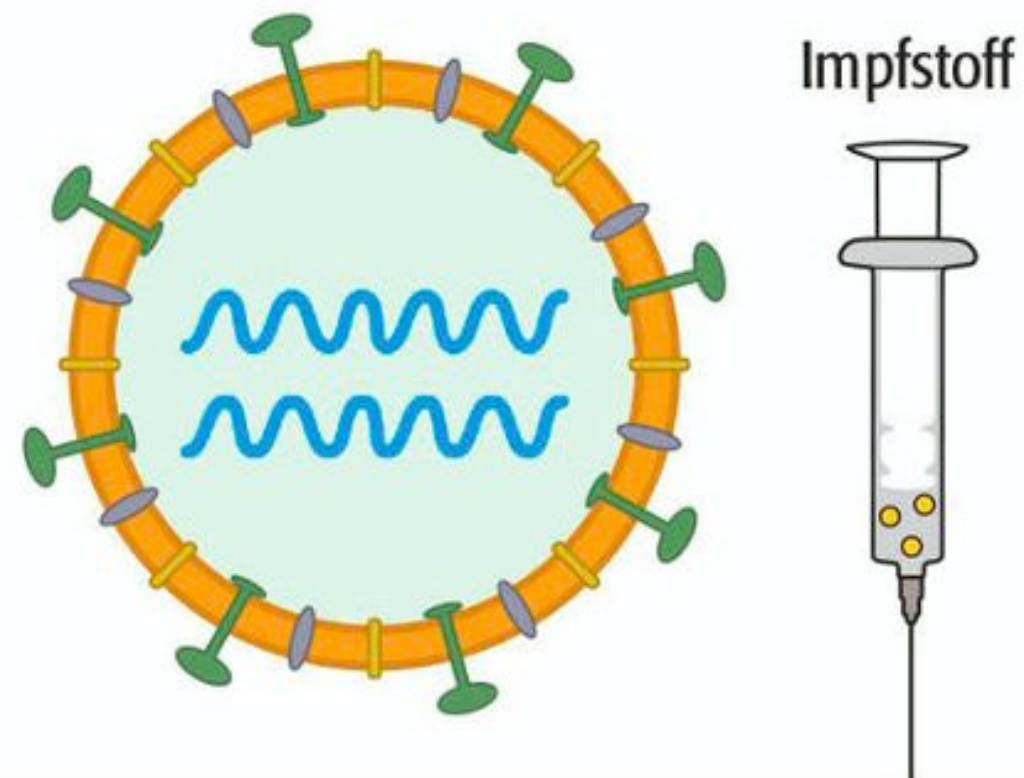


Nicht replizierender viraler Vektor

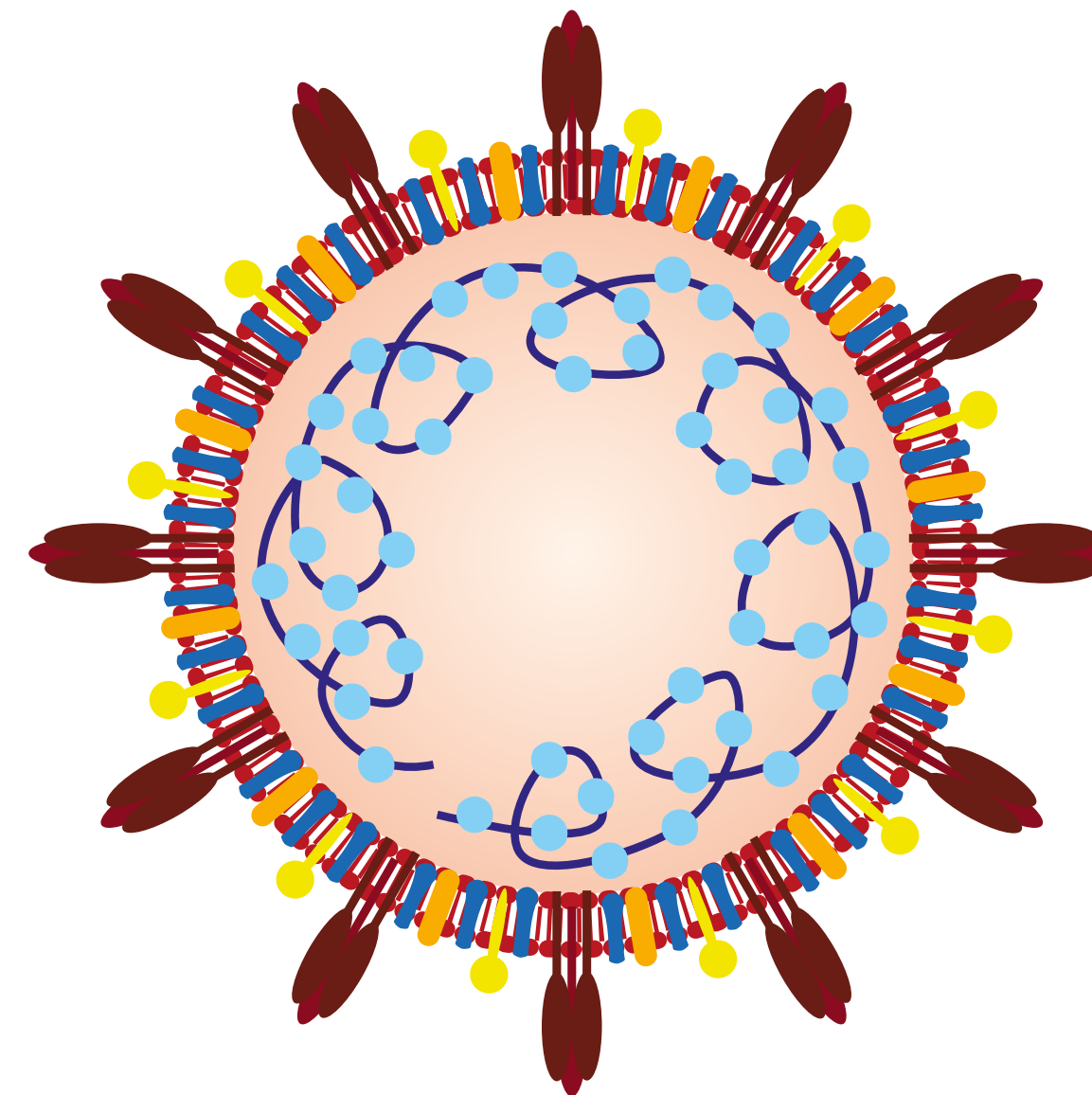
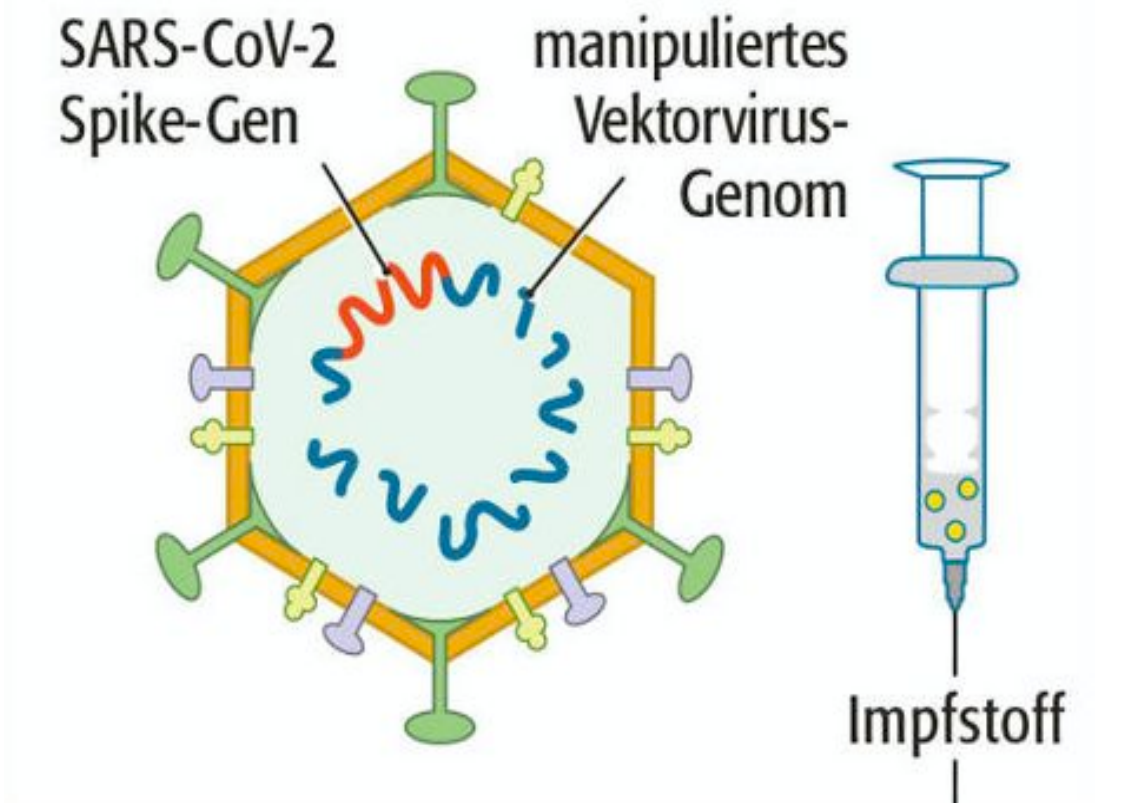


Faszinierende Impfstofftechnologie

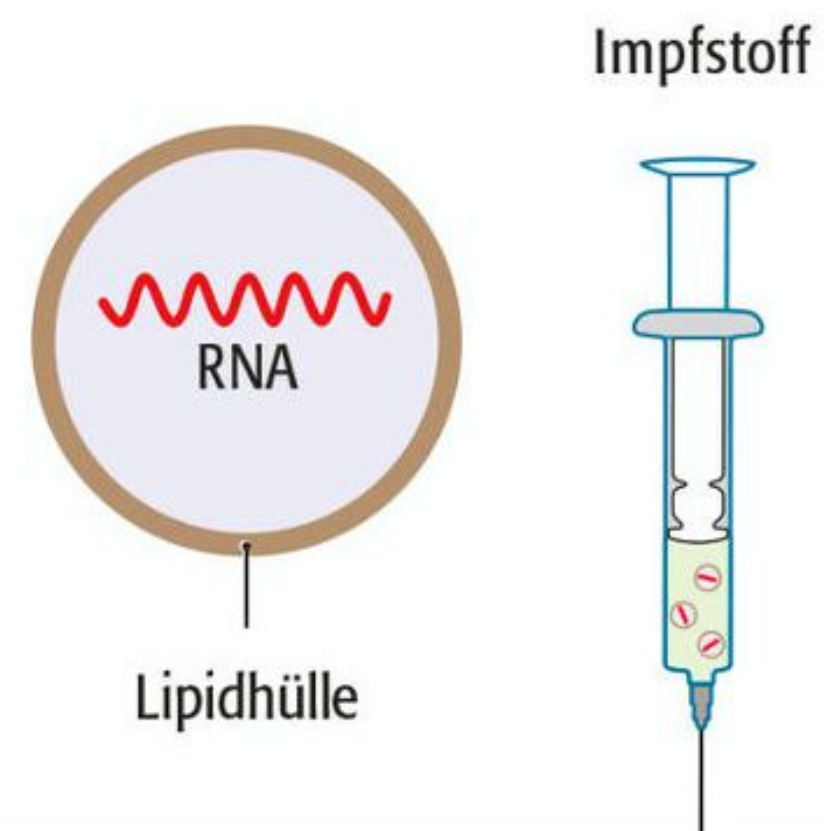
Inaktiviertes Virus



Nicht replizierender viraler Vektor

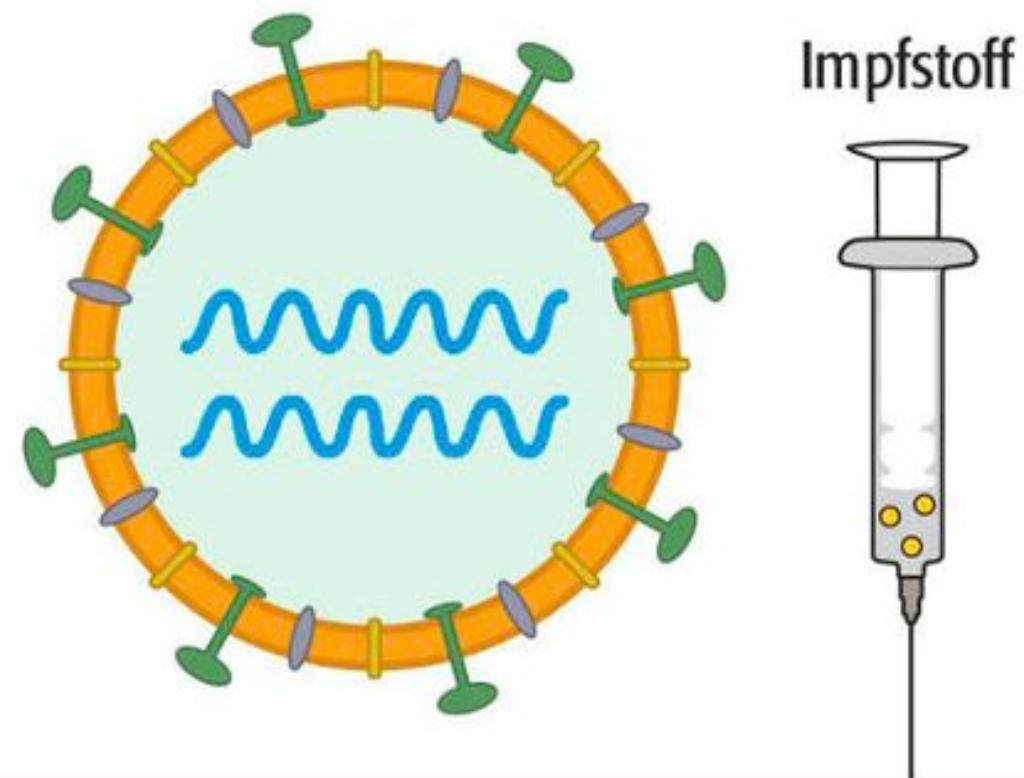


RNA-Impfstoff

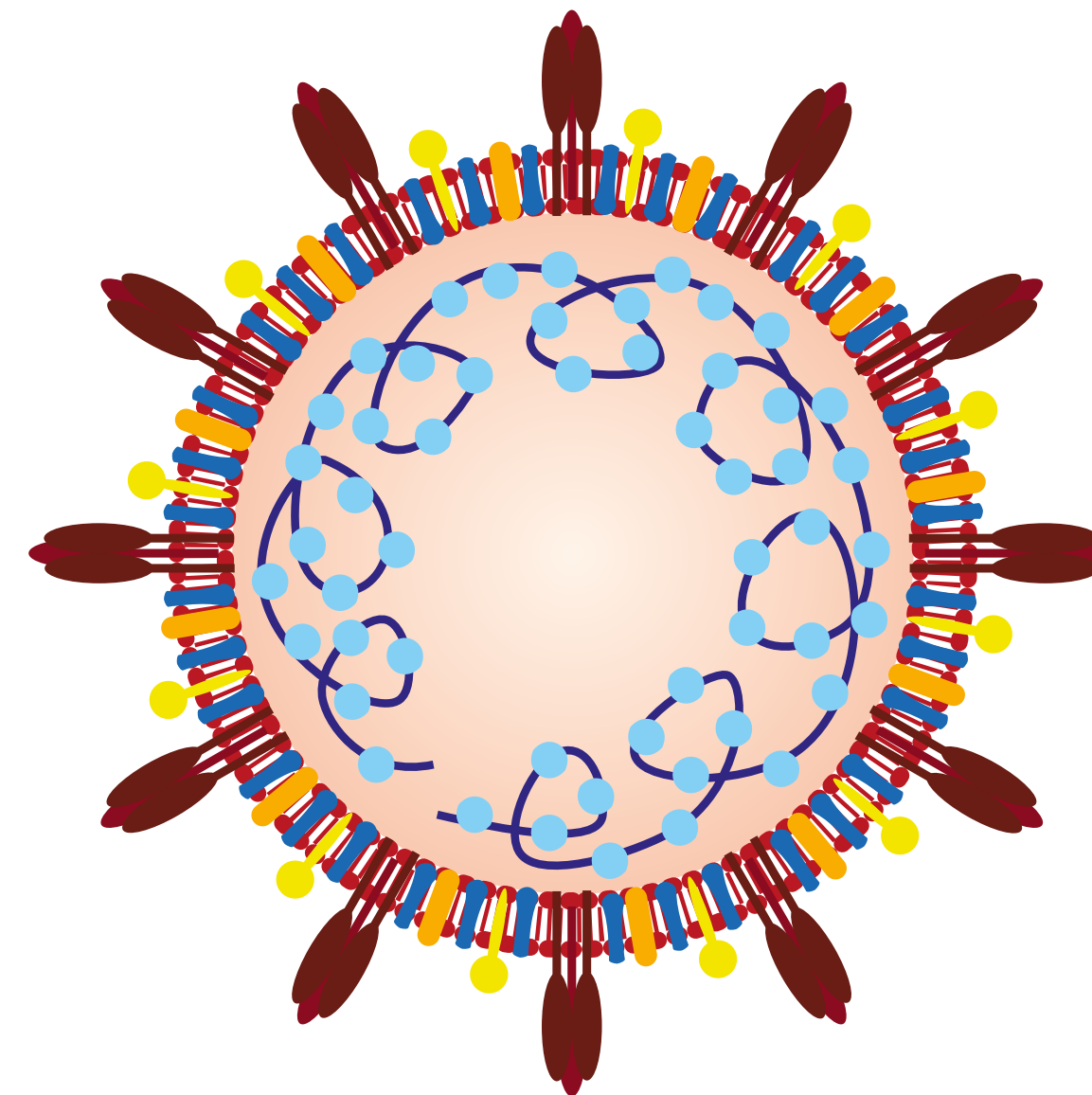
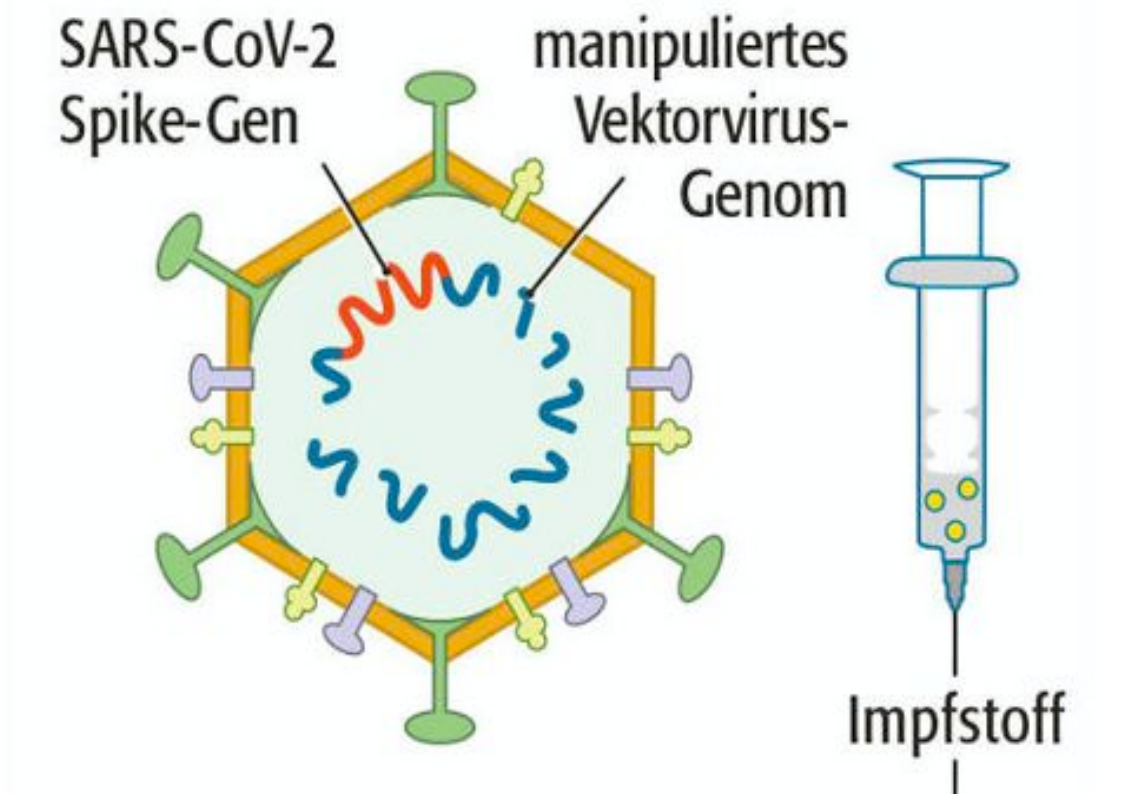


Faszinierende Impfstofftechnologie

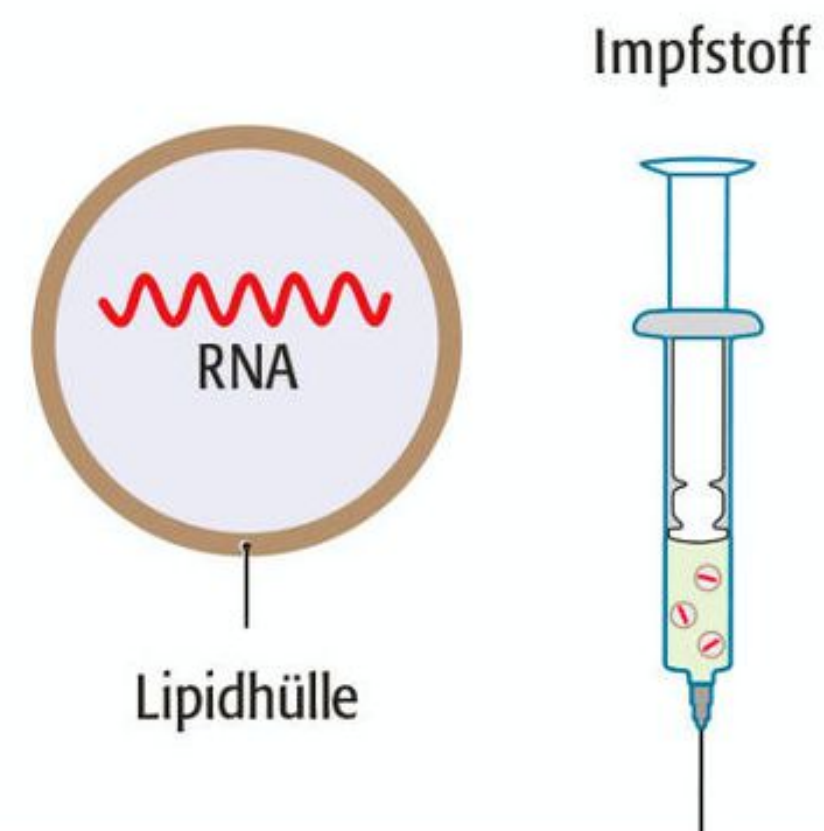
Inaktiviertes Virus



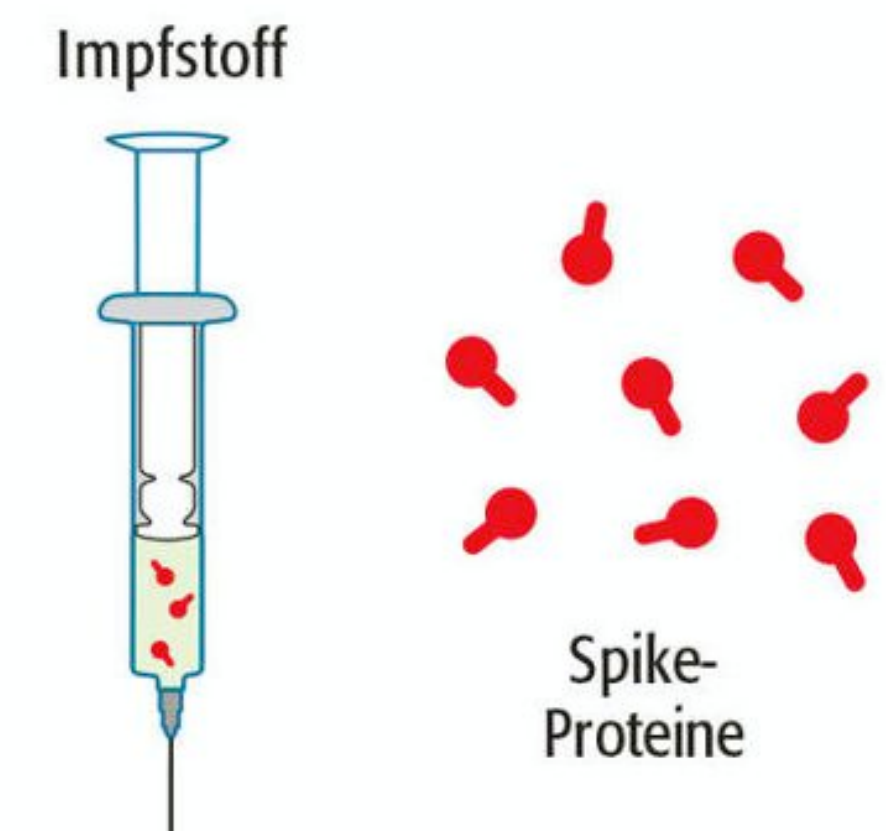
Nicht replizierender viraler Vektor



RNA-Impfstoff

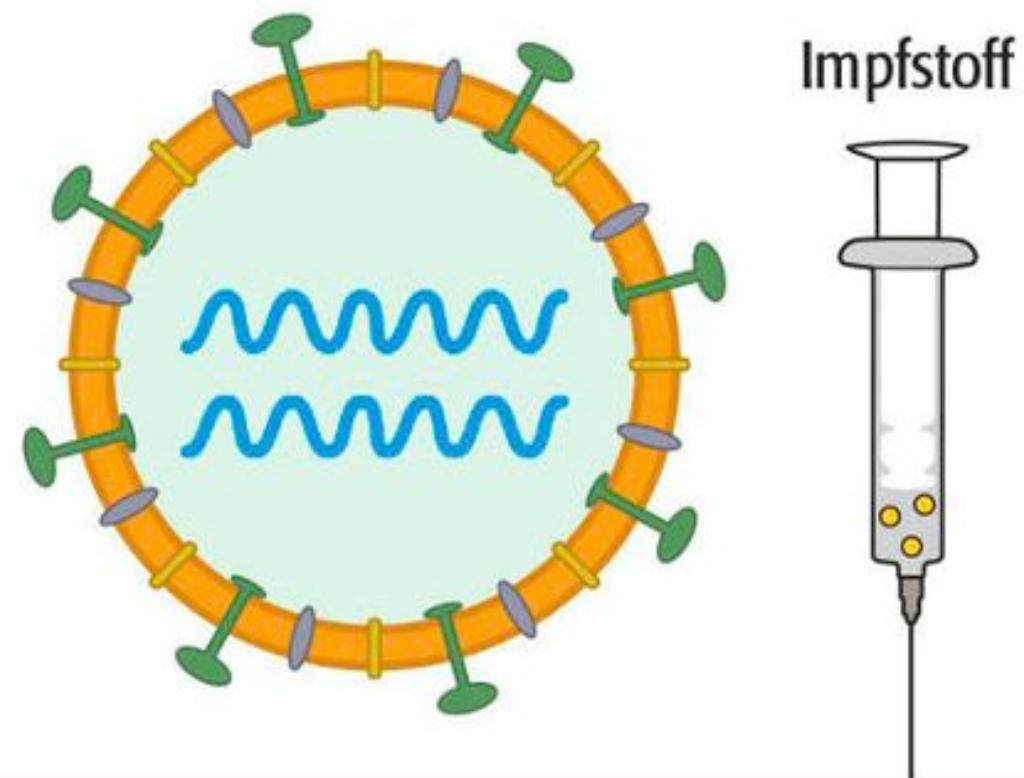


Protein-basierter Impfstoff

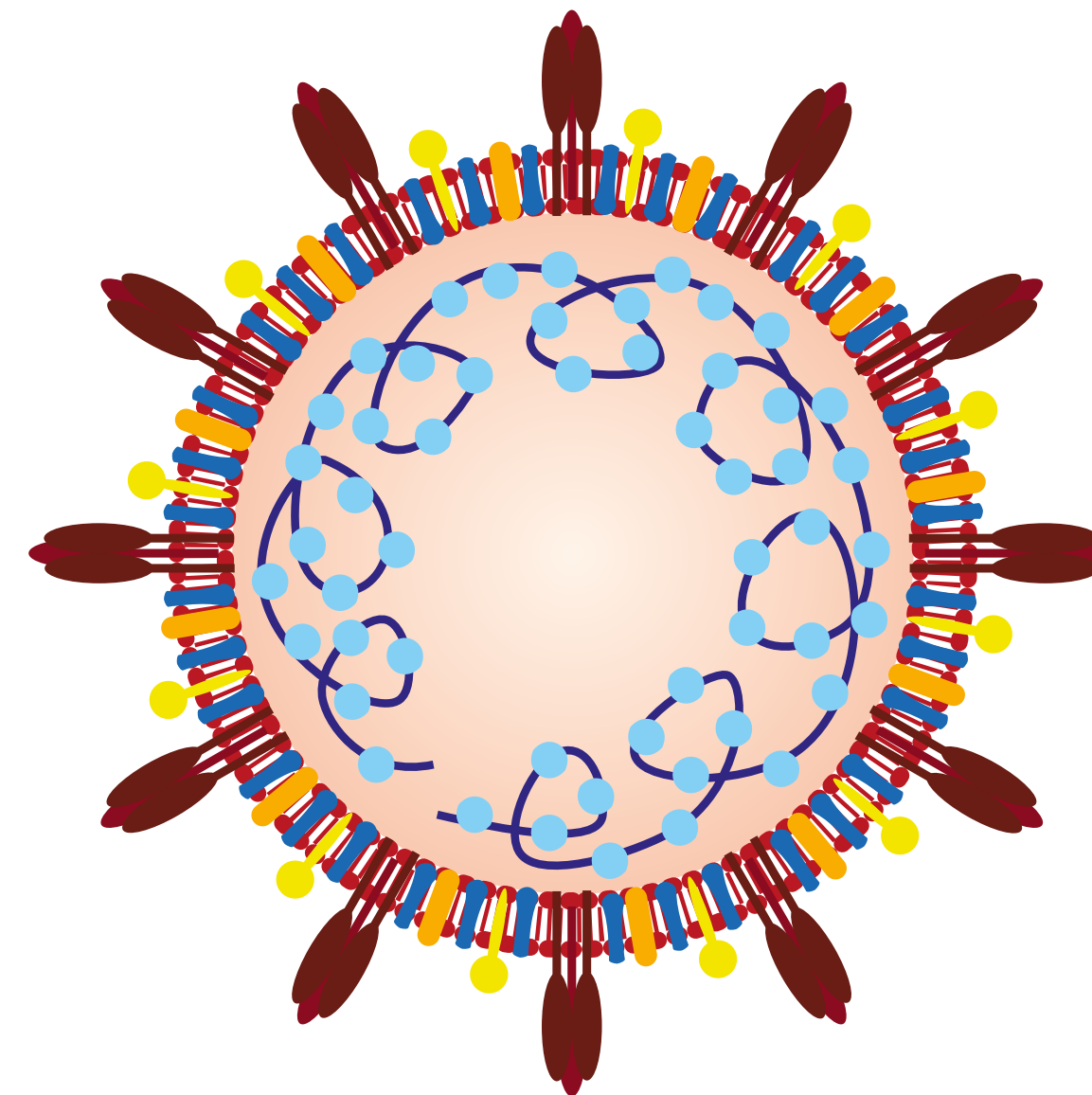
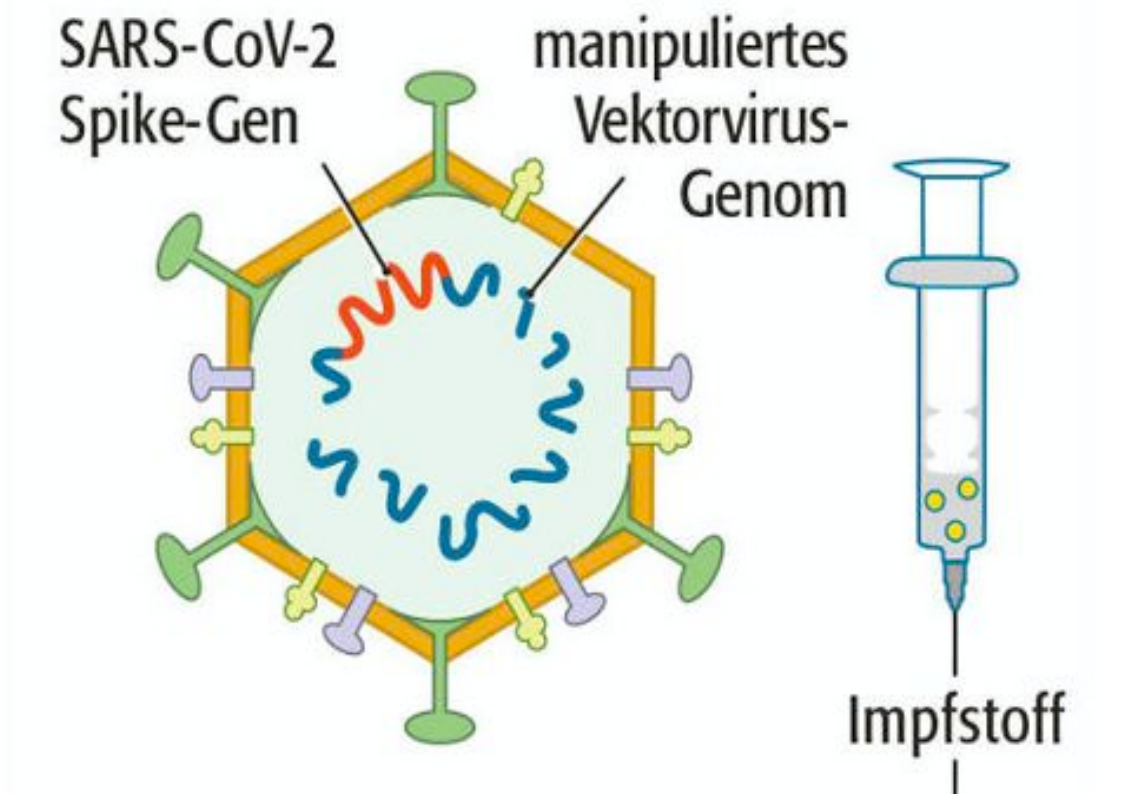


Faszinierende Impfstofftechnologie

Inaktiviertes Virus

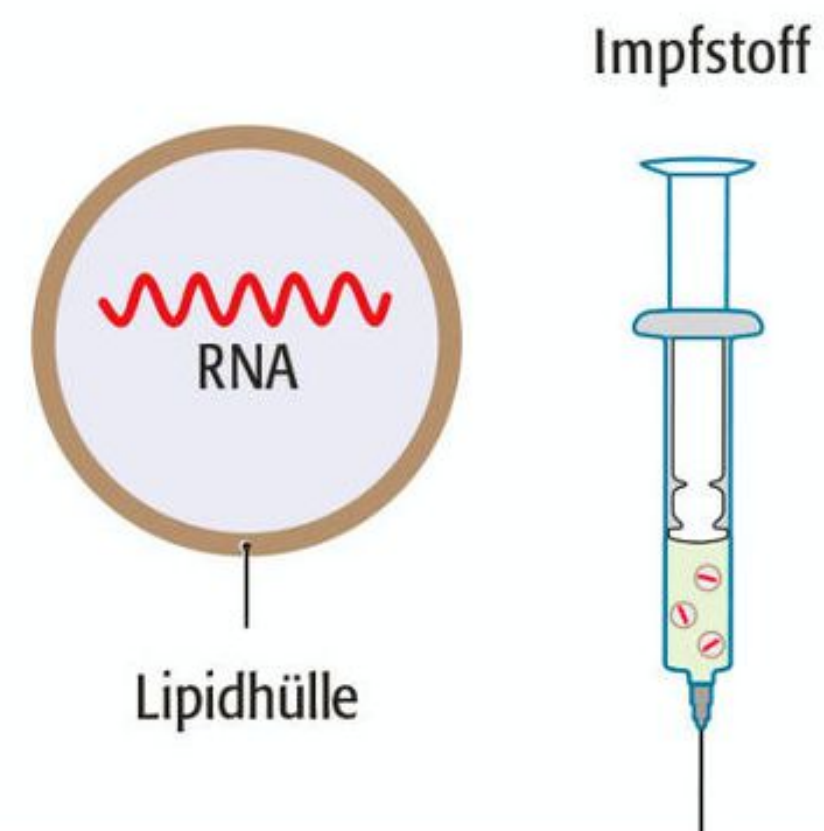


Nicht replizierender viraler Vektor

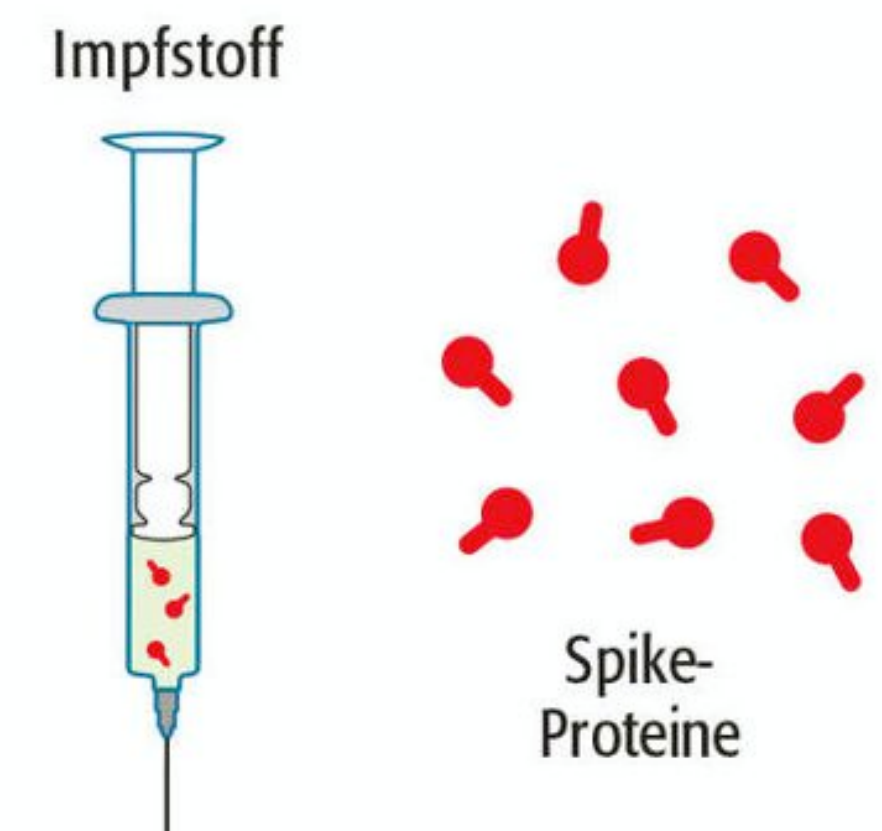


Alles Tot-Impfstoffe

RNA-Impfstoff

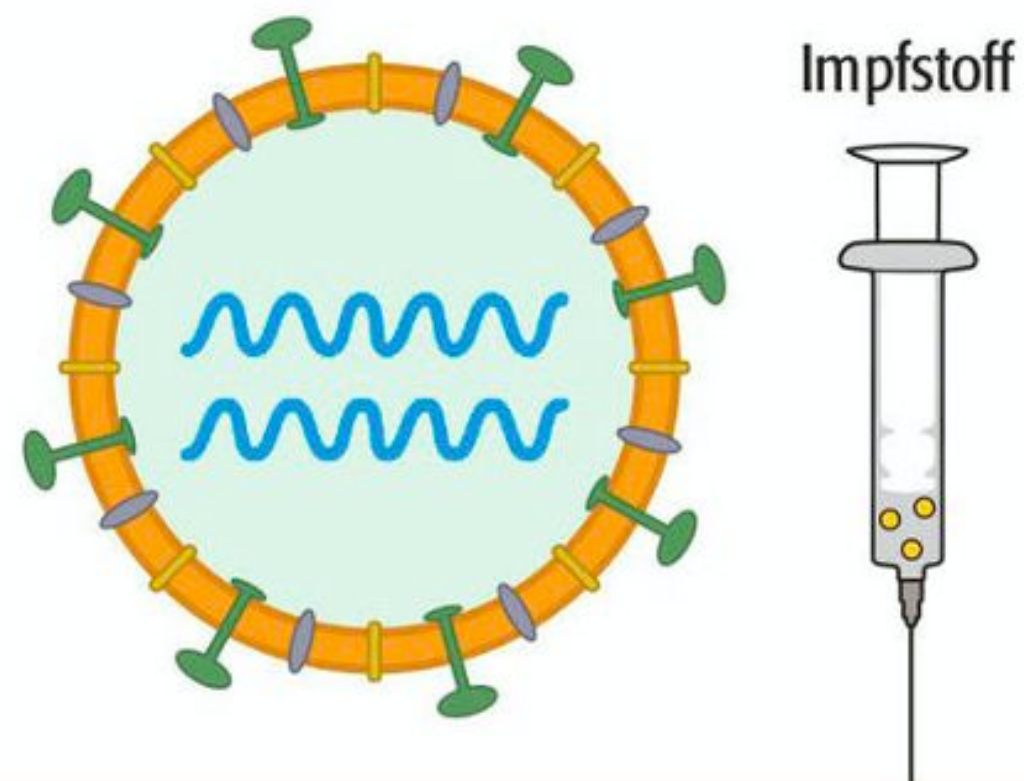


Protein-basierter Impfstoff

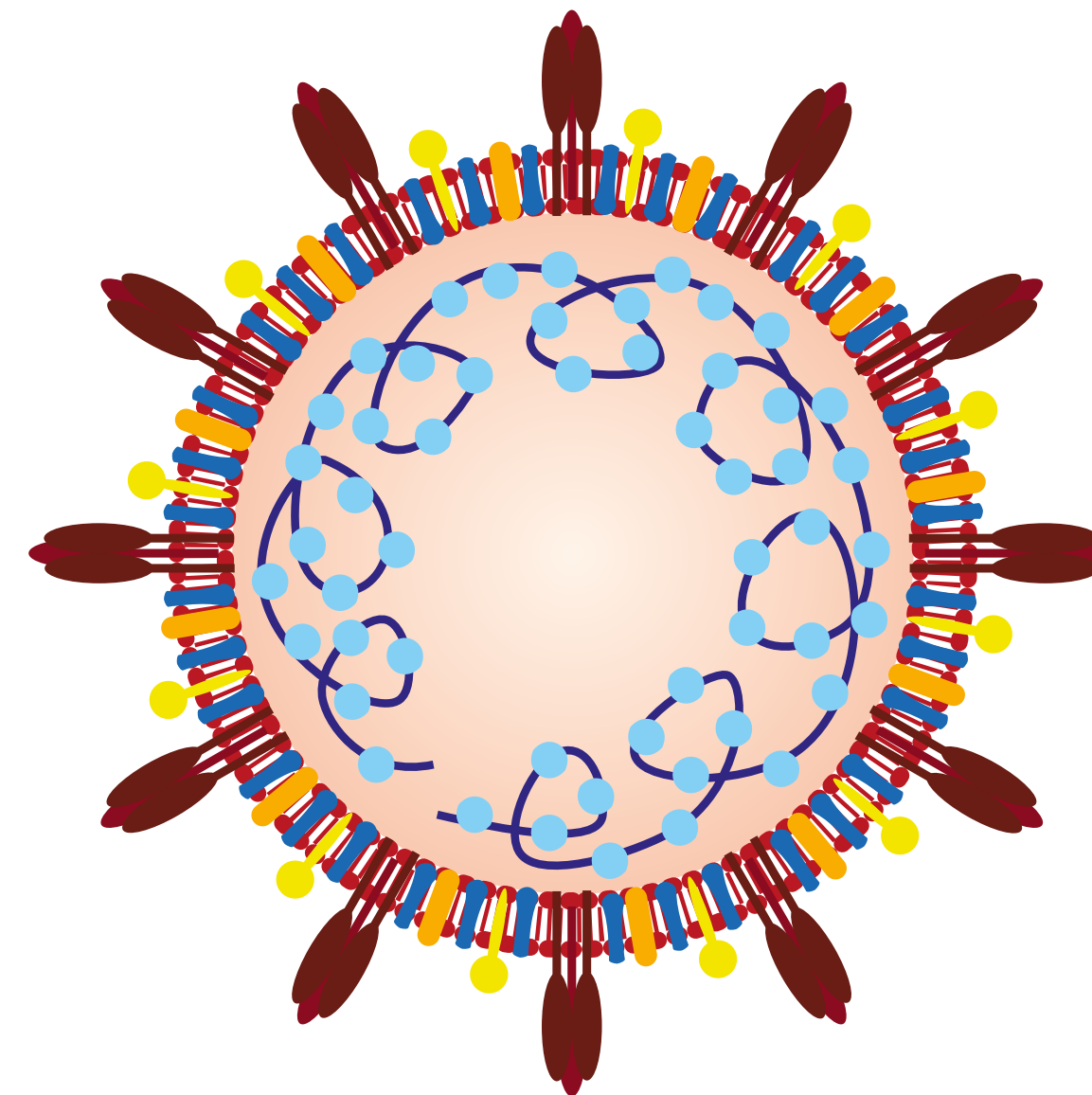
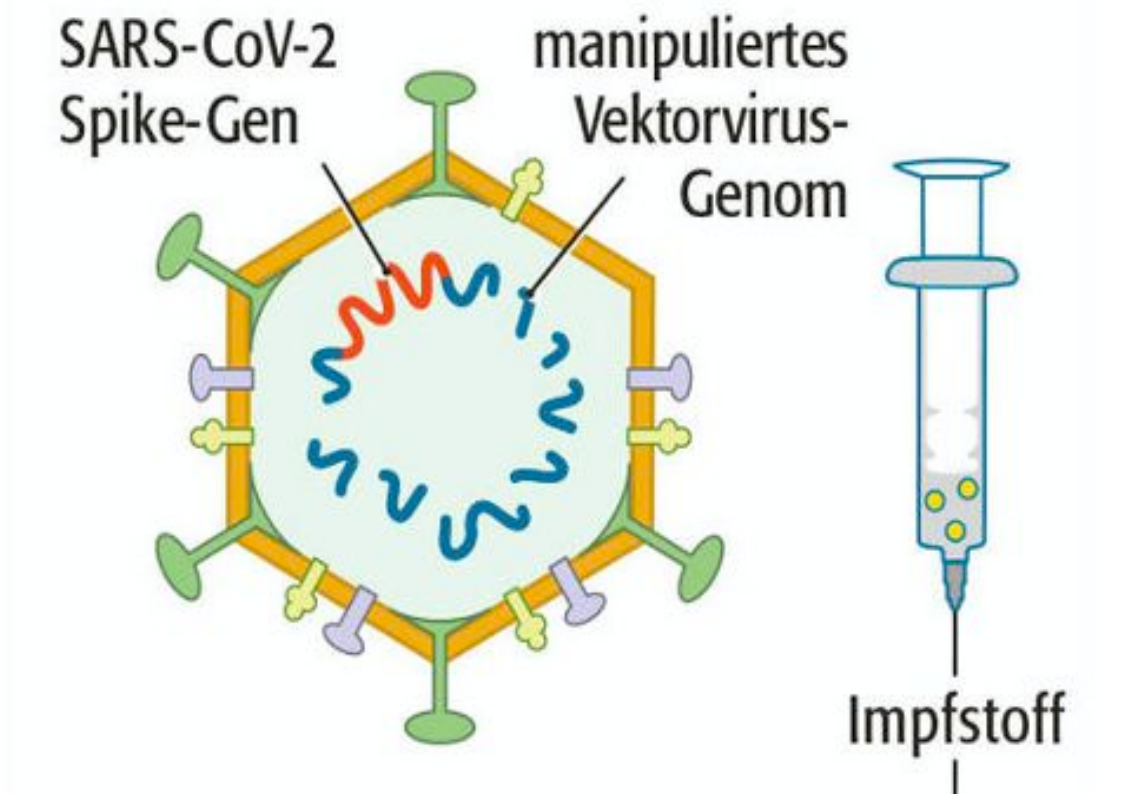


Faszinierende Impfstofftechnologie

Inaktiviertes Virus



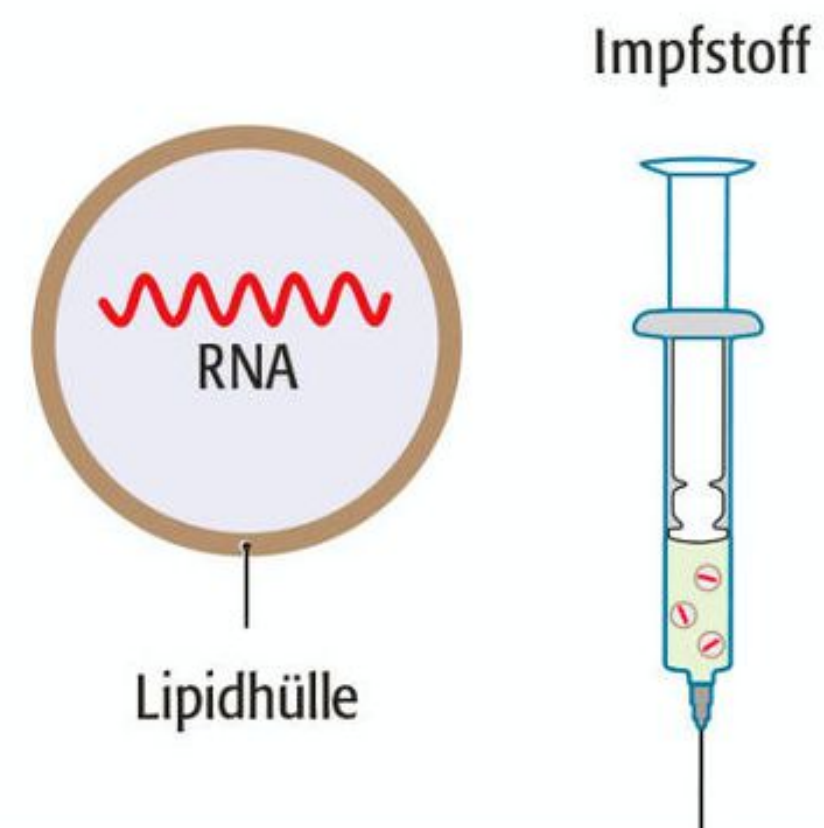
Nicht replizierender viraler Vektor



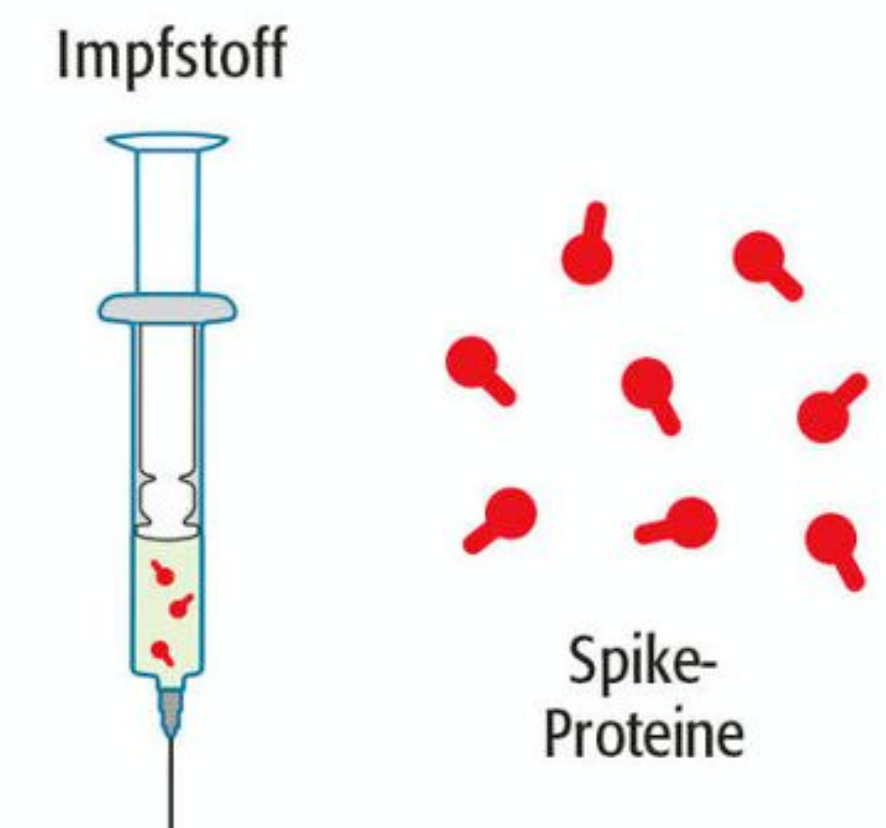
Alles Tot-Impfstoffe

Aber zwei mit den Eigenschaften
der Lebendimpfstoffe

RNA-Impfstoff

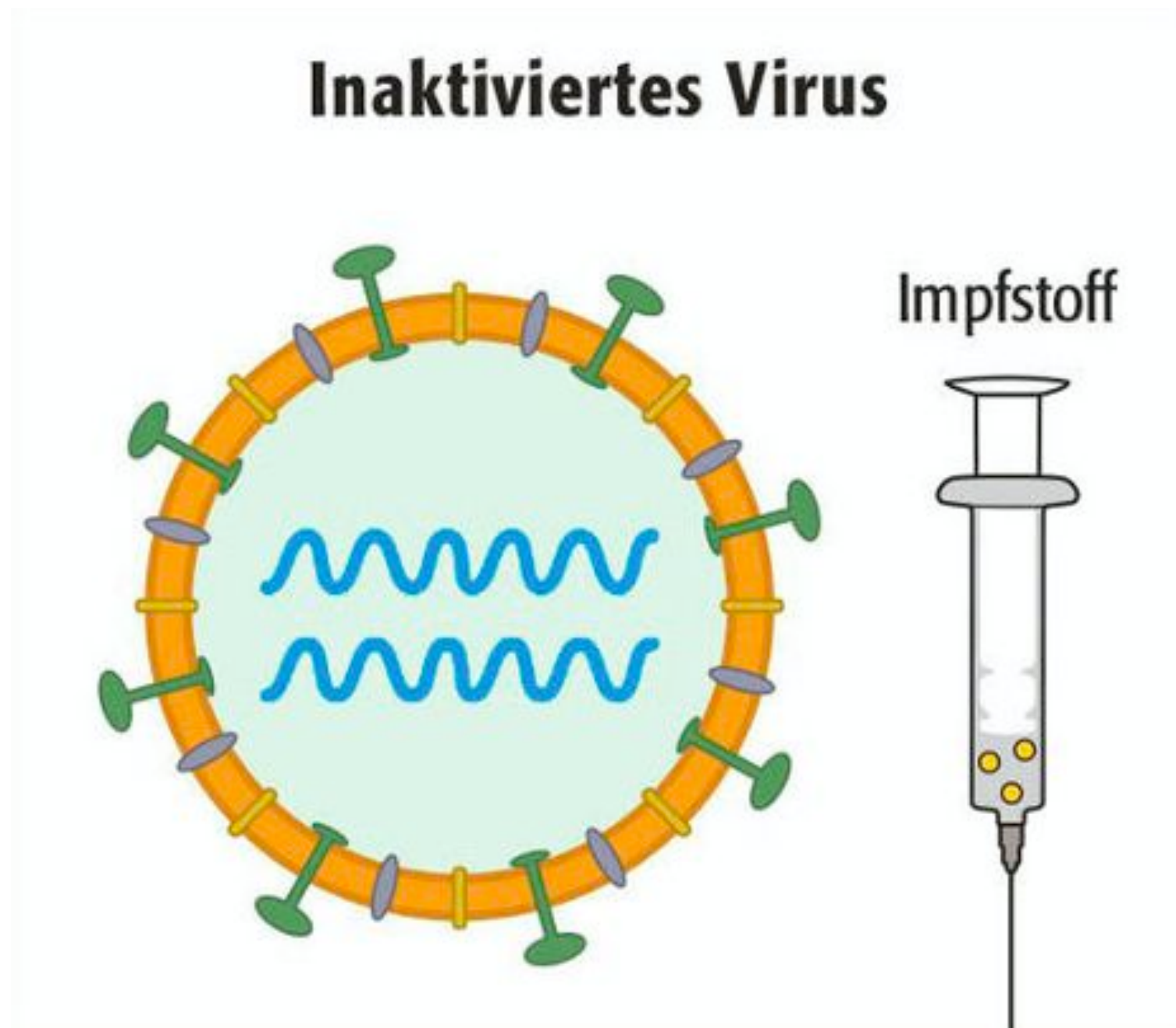


Protein-basierter Impfstoff



Die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Impfstoff-Technologien

Impfstoff-Technologien – Abgeschwächte oder inaktivierte Virusimpfstoffe



Vorteile	Nachteile
Prinzipiell bekannte Technologie (z.B. Cholera-, Hepatitis-A-, Tollwut- und Polioimpfstoff)	Meist Prime-/Boost-Regime erforderlich
Viele Antigene	Herstellung großer Virusmengen
Starke Induktion neutralisierender Antikörper	Keine CD8 ⁺ -Antwort
Potente CD4 ⁺ -Antwort	

Sinovac (China)

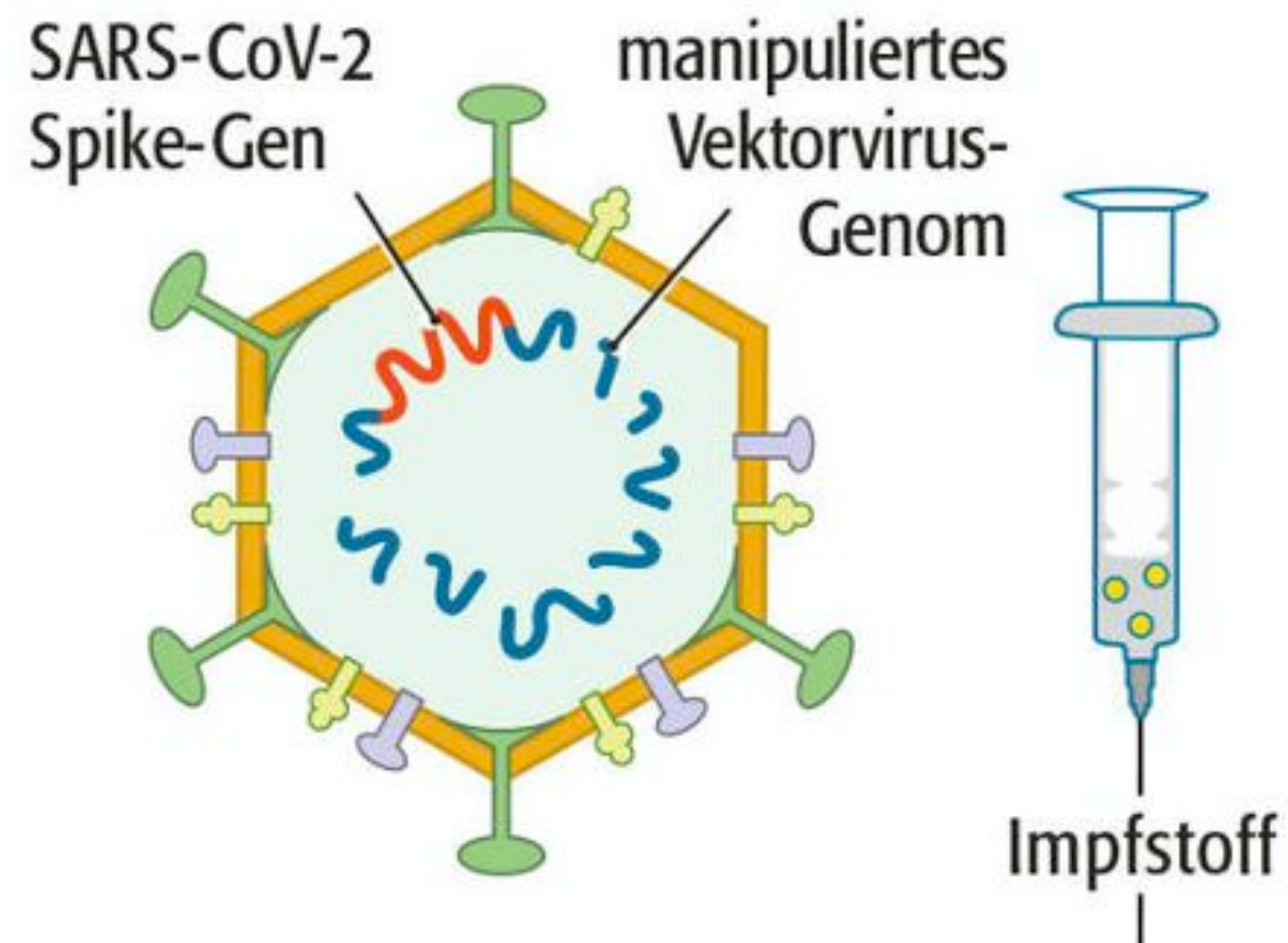
Sinopharm/Wuhan Institute of Biological Products (China)

Sinopharm/Beijing Institute of Biological Products (China)

Indian Council of Medical Research/National Institute of Virology/Bharat Biotech (Indien)

Impfstoff-Technologien – Virale Vektorimpfstoffe

Nicht replizierender viraler Vektor



Vorteile	Nachteile
Totimpfstoff mit den Vorteilen einer Lebendvakzine	Meist Prime-/Boost-Regime erforderlich
Plattformtechnologie, die leicht an Virusvarianten anpassbar ist	Einsatz nur bei Menschen ohne vorgehender Exposition mit dem Vektorvirus
Starke Induktion neutralisierender Antikörper	Idealerweise zwei verschiedene Varianten für Prime-/Boost-Regime
Potente CD4 ⁺ -Antwort	
Potente CD8 ⁺ -Antwort	

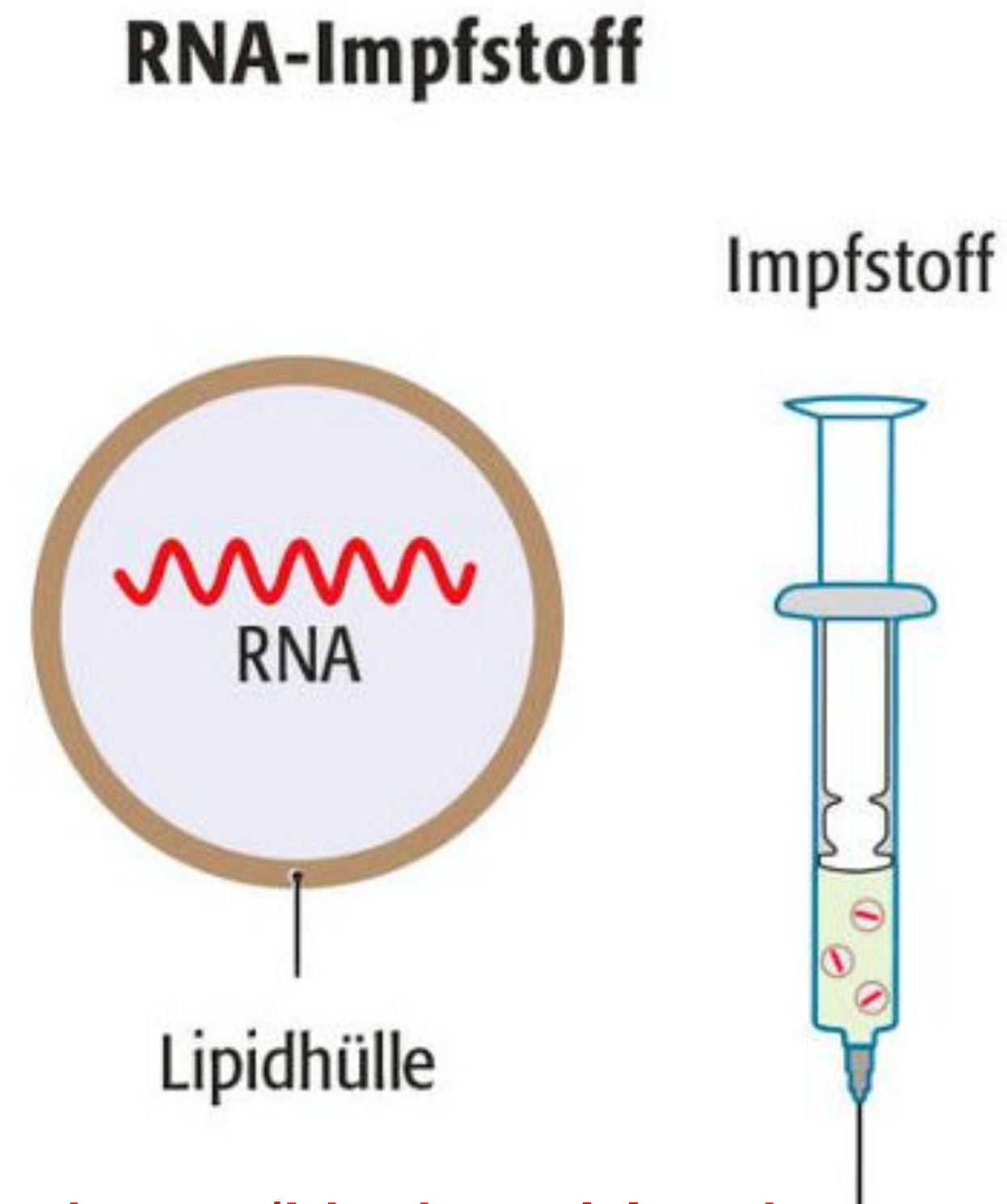
Johnson & Johnson (USA)

Gamaleya Research Institut (Russland)

CanSino Biologics/Academy of Military Medical Sciences (China)

University of Oxford/AstraZeneca (GB)

Impfstoff-Technologien – mRNA-Impfstoffe



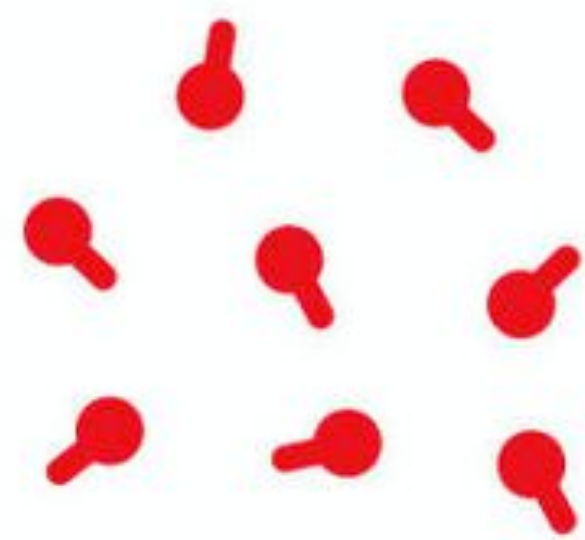
Vorteile	Nachteile
Totimpfstoff mit den Vorteilen einer Lebendvakzine	Prime-/Boost-Regime erforderlich
Plattformtechnologie, die leicht an Virusvarianten anpassbar ist	
Starke Induktion neutralisierender Antikörper	
Potente CD4 ⁺ -Antwort	
Potente CD8 ⁺ -Antwort	

Moderna/National Institutes of Health (USA)
 BioNTech/Pfizer/Fosun Pharma (Deutschland/USA)
 CureVac (Deutschland)

Impfstoff-Technologien – Subunit-Impfstoffe (Peptid)

Protein-basierter Impfstoff

Impfstoff



Spike-Proteine

Vorteile	Nachteile
Prinzipiell bekannte Technologie (z.B. Influenza-, HPV-Impfstoff)	Prime-/Boost-Regime erforderlich
Starke Induktion neutralisierender Antikörper	Schwache Immunantwort/immer Adjuvanz erforderlich
Potente CD4 ⁺ -Antwort	Keine CD8 ⁺ -Antwort
	Aufwändige Anpassung beim Auftreten von Virusvarianten

Sanofi/GSK (Frankreich/GB)

Clover Biopharmaceuticals/GSK/Dynavax (USA/GB)

Bektop/Vector Institute (Russland)

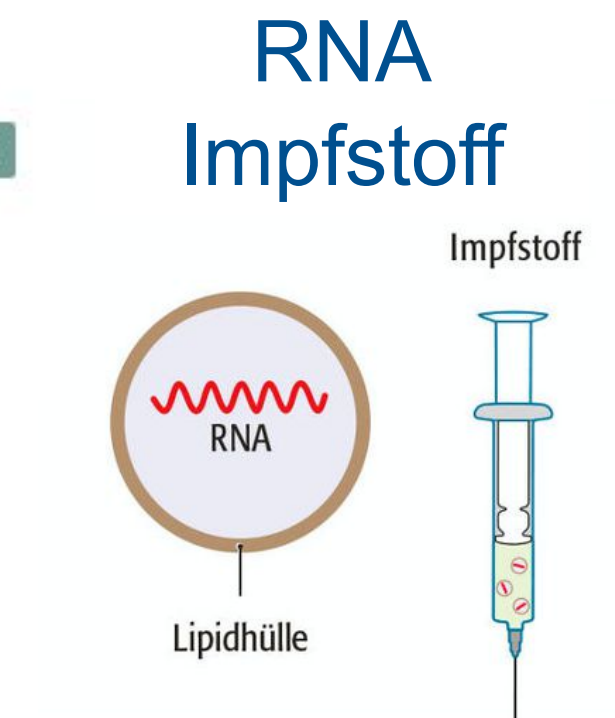
Anhui Zhifei Longcom/Chinese Academy of Medical Sciences (China)

Zugelassene Impfstoffe

Zugelassene Impfstoffe

PHASE 2 PHASE 3 COMBINED PHASES

APPROVED IN SEVERAL COUNTRIES EMERGENCY USE IN U.S., ELSEWHERE



Comirnaty® (Tozinameran/BNT162b2)

Dosierung: Zwei Dosen à 30 µg im Abstand von 21 Tagen

Wirksamkeit gegen schweren Krankheitsverlauf: 88,9% nach der ersten Dosis

Generelle Wirksamkeit: 52% nach der ersten Dosis; 94.6% 7 Tage nach der zweiten Dosis

Lagerung: bis zu 2 Wochen bei -25°C bis -15°C

- Am 9. November schrieb das Konsortium BioNTech/Pfizer Geschichte.
- Ihr Impfstoff gegen Coronaviren war zu **über 90 Prozent wirksam.**
- Am 11. Dezember, erteilte die FDA die erste Notfallzulassung für einen Impfstoff.
- Am 21. Dezember erteilte auch die EU-Kommission dem Impfstoff eine bedingte Zulassung.

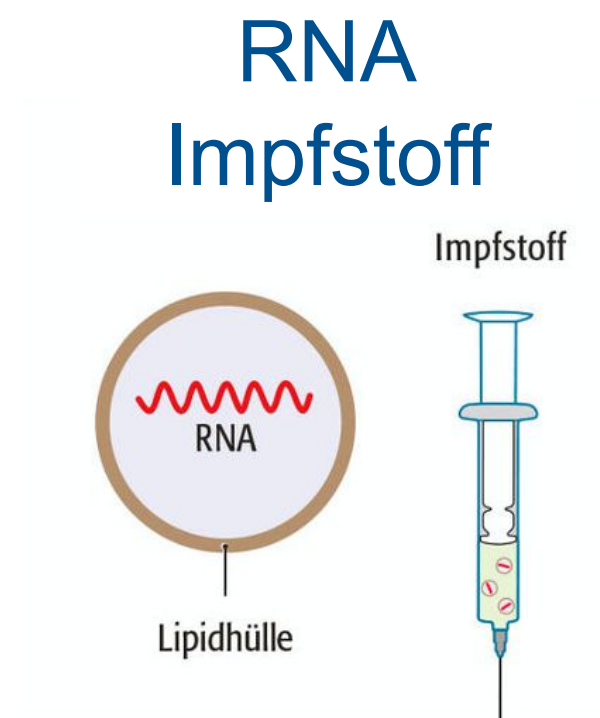
Zugelassene Impfstoffe

PHASE 3

APPROVED IN CANADA EMERGENCY USE IN U.S.

moderna

NIH National Institutes of Health
Turning Discovery Into Health



Covid-19 Vaccine (mRNA-1273)

Dosierung: Zwei Dosen à 100 µg im Abstand von 28 Tagen

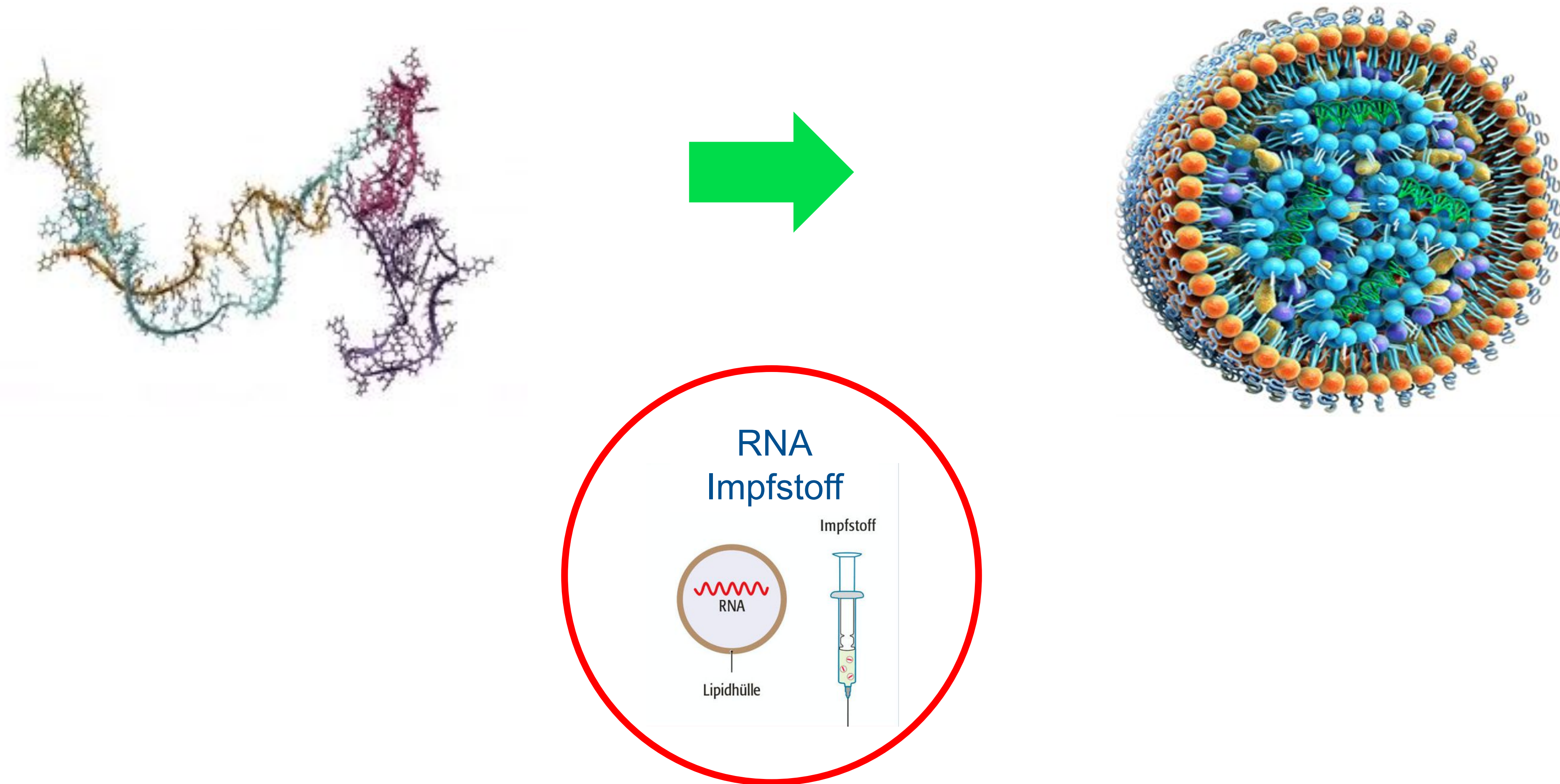
Wirksamkeit gegen schweren Krankheitsverlauf: 100% 14 Tage nach der zweiten Dosis

Generelle Wirksamkeit: 92.1% 14 Tage nach der ersten Dosis; 94.1% 14 Tage nach der zweiten Dosis

Lagerung: bei -25°C bis -15°C

- Am 18. Dezember erteilte die FDA eine Notfallzulassung für den Moderna-Impfstoff.
- Die Entscheidung machte den Weg frei für 5,9 Millionen Dosen, die ab 19.12. in den Vereinigten Staaten verteilt werden konnten.
- Kanada erteilte dem Impfstoff am 23. Dezember die Marktzulassung.
- Am 7.1. erhielt der Impfstoff auch die Zulassung von der EU-Kommission.
- Ab dem 12.1. soll der Impfstoff in Deutschland verimpft werden

Die Bedeutung der Lipidnanopartikel



Die Bedeutung der Lipidnanopartikel

Liposomale Zubereitungen: Was kann schiefgehen

- Aggregation bei Lagerung, Transport
- Aggregation durch falsche Rekonstitution
- Fusion einzelner Liposomen
- Freisetzung von mRNA aus Liposomen
- Ungenauigkeit der Dosierung (nur 30 µg/Dosis bei Pfizer/Biontech)

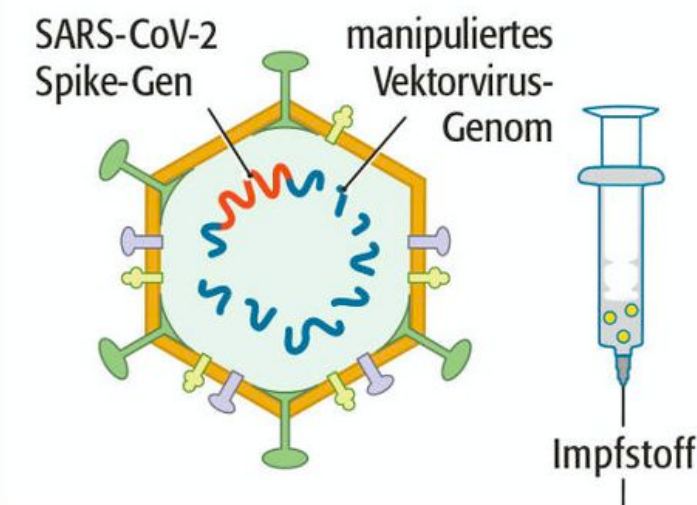
Eine sorgfältiges Handling des kolloidalen Arzneimittelprodukts ist unerlässlich!

Zugelassene Impfstoffe

PHASE 2 PHASE 3 COMBINED PHASES EMERGENCY USE IN BRIT



Nicht replizierender
viraler Vektor



AZD1222 (ChAdOx1 nCoV-19)

Dosierung: 2 Dosen à 5×10^{10} Impfviren im Abstand von 4 - 12 Wochen

Wirksamkeit gegen schweren Krankheitsverlauf: 100% 21 Tage nach der ersten Dosis

Generelle Wirksamkeit: 64,1% nach der ersten Dosis; 70,4 % 14 Tage nach der zweiten Dosis

Lagerung: bis zu 6 Monate bei 2°C bis 8°C

- Der Vektor-Impfstoff basiert auf dem abgeschwächten Schimpansen-Adenovirus ChAdOx1
- Am 8. Dezember veröffentlichte AstraZeneca die erste wissenschaftliche Arbeit zu einer klinischen Phase-3-Studie mit AZD1222. Die Studie zeigte, dass der Impfstoff vor Covid-19 schützen kann, aber sie hinterließ auch viele offene Fragen.
- Das Konsortium musste eingestehen, dass ihnen ein Dosierungsfehler in einem Teil einer Phase-3-Studie unterlaufen war.
- Erhielten die Probanden zwei korrekte Dosen, erwies sich der Impfstoff nur zu 62 % wirksam. Bei Probanden, die bei der Prime-Impfung versehentlich nur die halbe Dosis erhalten hatten, zeigte sich eine 90-prozentige Wirksamkeit.

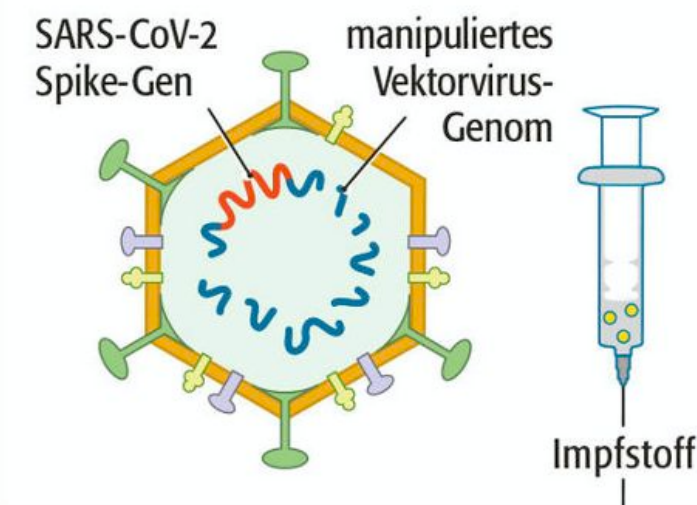
Zugelassene Impfstoffe

PHASE 3

Johnson & Johnson

Beth Israel Lahey Health
Beth Israel Deaconess Medical Center

Nicht replizierender
viraler Vektor



Ad26.COV2.S

Dosierung: 1 Dosis 5×10^{10} Viren

Wirksamkeit gegen schweren Krankheitsverlauf:

85% nach 28 Tagen, 100% nach 49 Tagen

Generelle Wirksamkeit: 72% in den USA; 66% in Latein Amerika; 57% in South Afrika (nach 28 Tagen)

Lagerung: bis zu 3 Monate bei 2°C bis 8°C

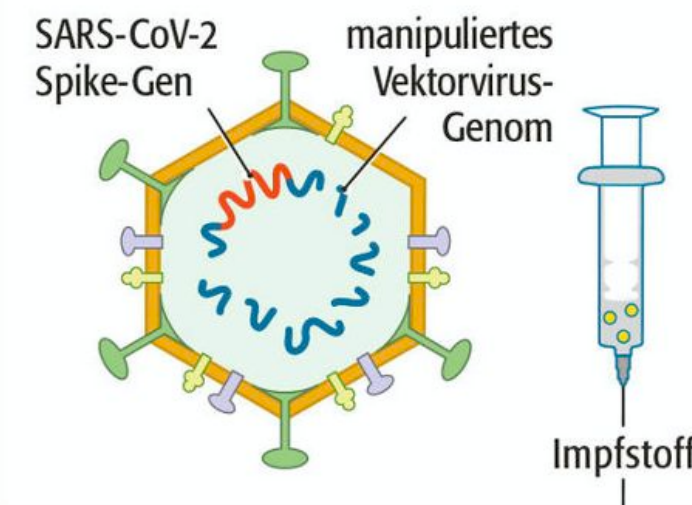
- Johnson & Johnson hatte bereits Impfstoffe gegen Ebola und andere Krankheiten mit Ad26 entwickelt.
- Im September startete Johnson & Johnson eine Phase-3-Studie, bei der nur eine Dosis des Impfstoffs eingesetzt wird.
- Am 16. November gab das Unternehmen bekannt, dass man auch eine zweite Phase-3-Studie starte, um die Auswirkungen von zwei Dosen ihres Impfstoffs zu beobachten, anstatt nur einer.
- Am 11. März erhielt der Impfstoff auch die Zulassung von der EU-Kommission.

Zugelassene Impfstoffe

PHASE 3 EARLY USE IN RUSSIA, ELSEWHERE



Nicht replizierender
viraler Vektor



Sputnik V (früher Gam-Covid-Vac)

Lyophilisiertes Pulver

Dosierung: Zwei Dosen à 10^{11} Viren im Abstand von 21 Tagen

Wirksamkeit gegen schweren Krankheitsverlauf: 100% 21 Tage nach der ersten Dosis

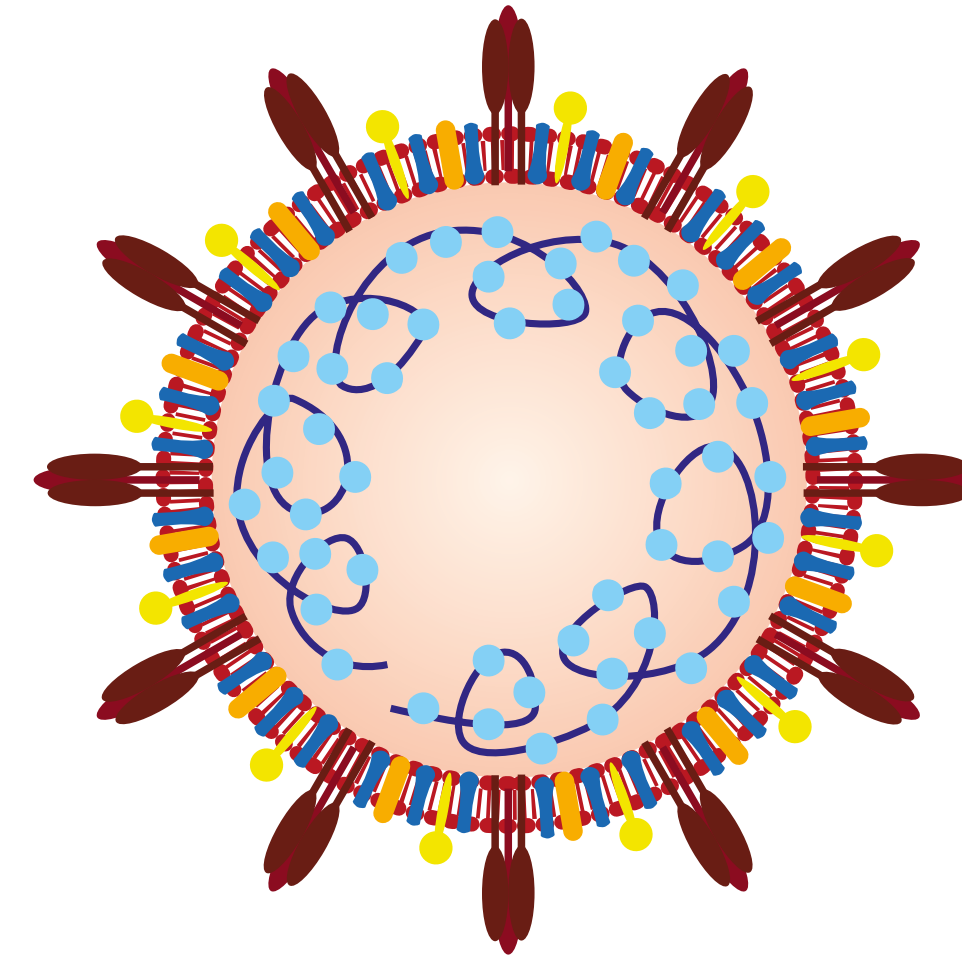
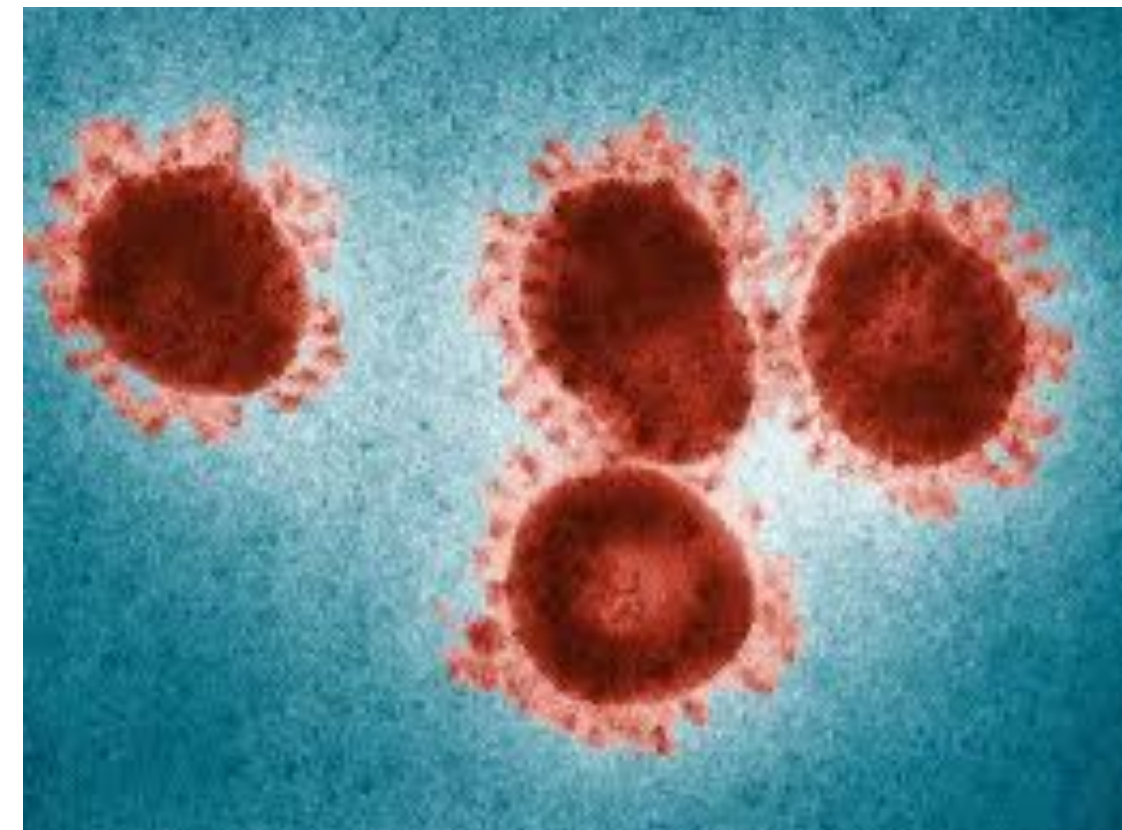
Generelle Wirksamkeit: 87,6 % 14 nach der ersten Dosis; 91,1% 7 Tage nach der zweiten Dosis

Lagerung: bis zu 3 Monate bei 2°C bis 8°C

- Gamaleya entwickelte den Impfstoff aus einer Kombination von zwei Adenoviren: **Ad5** und **Ad26**. Beide Arten wurden bereits über mehrere Jahre als Impfstoffe getestet.
- Durch die Kombination hofften die russischen Forscher eine Abschwächung der Booster-Impfung durch das durch die Prime-Impfung bereits aktivierte Immunsystem zu vermeiden.
- Am 11. August gab Präsident Putin bekannt, dass eine russische Gesundheitsbehörde den Sputnik V-Impfstoff zugelassen hatte.
- Deutlich aufgewertet wurde der Impfstoff, nachdem im Dezember AstraZeneca um eine Kooperation mit dem Gamaleya-Institut nachgefragt hatte.

Impfungen gegen COVID-19

Grundlagen und aktuelle Aspekte



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit

Prof. Dr. Theo Dingermann
Senior Editor der Pharmazeutischen Zeitung
T.Dingermann@avoxa.de