

12/20

Die Information für medizinische Fachkreise
Neutral, unabhängig und anzeigefrei

arznei-telegramm®

51. Jahrgang, 18. Dezember 2020

Fakten und Vergleiche für die rationale Therapie

IM BLICKPUNKT

89

Impfstoffe gegen COVID-19: Anlass zur Hoffnung oder unkalkulierbares Risiko?

COVID-19-Impfstoff von BioNTech/Pfizer:

▼ BNT162b2

JAHRESREGISTER 2020

93

THERAPIEKRITIK

102

▼ Remdesivir (VEKLURY) gegen COVID-19: Weitere Studien erforderlich

Antigen-Schnelltests auf SARS-CoV-2

ea-t IM INTERNET

Kardiovaskulärer Nutzen von Omega-3-Fettsäuren weiter umstritten

Leberschäden unter Metamizol (NOVALGIN, Generika)



STICHWORTVERZEICHNIS

Antigen-Schnelltests	102	Herz-Kreislauf-Erkrankung	90	Omega-3-Fettsäuren	ea-t
AZD1222	90	JNJ-78436735	90	Remdesivir	102
BNT162b2	89,92	Leberschaden	ea-t	SARS-CoV-2-Impfstoff	89,92
COVID-19	89,92,102	Metamizol	ea-t	SARS-CoV-2	89,92,102
Europäische Kommission	102,103	mRNA-1273	89	Vorhofflimmern	ea-t
Gilead	102	mRNA-Impfstoff	90,92		

In eigener Sache: Ab Januar 2021 will sich die Deutsche Post für den Routineversand von Monatszeitschriften (noch) mehr Zeit lassen: statt bisher zwei Werktagen dann bis zu vier. Das bedeutet, dass ein a-t, das wir freitags in den Versand geben, möglicherweise erst am darauffolgenden Donnerstag beim Empfänger ist. Die drastische Verschlechterung der Auslieferung erfolgt trotz erheblicher Preissteigerungen, die uns in den vergangenen Jahren abverlangt wurden: 2018 +3,2%, 2019 +9%, 2020 +4%, 2021 +1% (oder +5,6% mit dem Versprechen der Auslieferung im bisherigen Zeitrahmen). Die Alternative: Digital- und Kombiabonnten erhalten per E-Mail einen Link für den Download der PDF-Version des aktuellen a-t jeweils am Tag des Erscheinens. Bezieher eines Printabos können jederzeit auf ein preiswerteres Digitalabo umsteigen oder sich auf unserer Startseite im Internet unter „Newsletter“ für die Zusendung der „Themen der aktuellen Ausgabe“ einschreiben. Der E-Mail-Versand der Themenliste erfolgt ebenfalls am Freitag und ermöglicht den sofortigen Zugang zu den digitalen Artikeln der Neuausgabe, wenn Sie als Abonnent eingeloggt sind. Nutzer unserer App (zu finden im Apple App Store und Google Play Store) werden ebenfalls über das Erscheinen einer neuen Ausgabe informiert, wenn sie Benachrichtigungen zulassen, –Red.

▼ = Vorsicht: < 5 Jahre im Handel oder unter zusätzlicher Überwachung

Im Blickpunkt

IMPFSTOFFE GEGEN COVID-19 ... Anlass zur Hoffnung oder unkalkulierbares Risiko?

Am 30. Januar 2020 stufte die Weltgesundheitsorganisation (WHO) den Ausbruch von Erkrankungen an COVID-19 als gesundheitliche Notlage internationaler Tragweite ein und am 11. März 2020 als Pandemie. Kontaktbeschränkungen und mehr oder weniger weitreichende Schließungen ganzer Geschäftszweige (Lockdown) prägen seither das Leben in vielen Ländern. Bei Redaktionsschluss sind weltweit mehr als 70 Mio. Infektionen mit SARS-CoV-2 und über 1,6 Mio. Todesfälle in Verbindung mit dem neuen Coronavirus dokumentiert.¹

Im November 2020 wurden für zwei Impfstoffe die Ergebnisse der primären Analyse ihrer Phase-III-Studien per Pressemitteilung veröffentlicht: Die von BioNTech und Pfizer entwickelte Vakzine ▼ BNT162b2 bietet demnach nach zweimaliger Immunisierung einen 95%igen Schutz vor symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen jeglichen Schweregrads (primärer Endpunkt; 8 versus 162 unter Placebo).² Bei über 65-Jährigen wird die Wirksamkeit mit mehr als 94% angegeben. Zudem treten in der Studie von insgesamt 10 schweren COVID-19-Erkrankungen 9 in der Placebogruppe auf (ausführliche Bewertung von BNT162b2 siehe Seite 92).² Der Impfstoff mRNA-1273 von Moderna soll – ebenfalls nach zwei Dosierungen – 94% aller symptomatischen Infektionen verhindern (primärer Endpunkt; 11 vs. 185 unter Placebo) sowie zu 100% vor schweren Erkrankungen schützen (0 vs. 30).³

Für beide Vakzinen wurde in der EU inzwischen ein Antrag auf bedingte Zulassung gestellt, eine Entscheidung des europäischen Arzneimittelausschusses CHMP könnte am 21. Dezember (BNT162b2)⁴ bzw. soll spätestens am 12. Januar (mRNA-1273)⁵ fallen. Als erstes Land hat am 2. Dezember Großbritannien dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff eine nationale Notfallzulassung erteilt.⁶ Auch in Kanada und den USA wurde BNT162b2 inzwischen notfallmäßig zugelassen.^{7,8} Über den Impfstoff von Moderna soll in den USA am 17. Dezember (also nach Drucklegung dieses a-t) beraten werden.⁹

Das beispiellose Tempo der Impfstoffentwicklung – üblicherweise dauert diese oft 15 Jahre und mehr¹⁰ – weckt einerseits die Hoffnung auf eine Eindämmung der Pandemie und eine Rückkehr in den normalen Alltag,¹¹ auch wenn der Weg dahin noch lang sein dürfte. Es hat aber auch Verunsicherung hervorgerufen: Wie konnten gleich mehrere Impfstoffe in so kurzer Zeit entwickelt werden, und welche Risiken sind damit verbunden?

Faktoren, die zur raschen Entwicklung beigetragen haben

Dass bereits nach wenigen Monaten mehrere Impfstoffe in Phase-III-Studien getestet werden bzw. kurz vor der Zulassung stehen, hat mehrere Gründe. Zum einen war aus früheren prä-

klinischen Untersuchungen zu den Coronaviren SARS (schweres akutes Atemwegssyndrom) und MERS (Middle East Respiratory Syndrome) das so genannte **Spike-Protein**, das für die Bindung der Viren an den Rezeptor der Wirtszelle verantwortlich ist, schon als geeignetes Antigen bekannt.^{10,12} Es ist auch kein Zufall, dass die beiden am weitesten fortgeschrittenen Vakzinen eine **Nukleinsäure-basierte Impfstoffplattform** haben – sowohl BNT162b2 als auch mRNA-1273 sind mRNA-Impfstoffe, verwenden also Teile der Erbinformation von SARS-CoV-2 in Form von Boten (messenger [m])-RNA – da diese relativ einfach entworfen und rasch in großen Mengen produziert werden können.^{13,14} Ähnliches gilt für Vektor-basierte Impfstoffe, die aus Trägerviren bestehen, die in ihrem Genom den Bauplan für das Impfantigen in Form von DNA enthalten und von denen mehrere – z.B. von AstraZeneca (AZD1222) oder Janssen (JNJ-78436735) – ebenfalls bereits in Phase-III-Studien geprüft werden. Zudem können bei genbasierten Vakzinekandidaten, bei denen tiereperimentelle Sicherheitsdaten für ähnliche Plattformimpfstoffe vorliegen (z.B. auf Basis derselben Technologieplattform, aber gegen andere Erreger gerichtet und daher mit genetischer Information für andere Antigene), wesentliche Teile der **präklinischen Testung** parallel zur klinischen Phase-I/IIa-Prüfung stattfinden.^{10,15,16}

Klinische Prüfungen, die sonst meist nacheinander erfolgen, werden bei der Entwicklung der SARS-CoV-2-Impfstoffe kombiniert (z.B. als Phase-I/II-Studie), um unter anderem die Rekrutierung der Teilnehmer zu bündeln.¹⁷ Darüber hinaus werden Phase-III-Studien bereits gestartet, sobald Zwischenanalysen der Daten aus Phase-I- und -II-Untersuchungen vorliegen, sodass sich die Prüfungsphasen überlappen.¹⁰

Ermöglicht wird die beschleunigte Prüfung der Kandidaten von Seiten der **Behörden** durch eine schnellere wissenschaftlich-regulatorische Beratung und raschere Genehmigungsverfahren,^{17,18} indem beispielsweise mehr Personal eingesetzt wird.¹⁹ Zudem können die Hersteller bereits während der laufenden klinischen Studien Daten zur Vorab-Bewertung durch die europäische Arzneimittelbehörde EMA einreichen (und eventuelle Fragen klären), was die spätere – ebenfalls beschleunigte – Bearbeitung des eigentlichen Zulassungsantrags verkürzt (so genanntes Rolling Review).^{17,18}

Die Phase-III-Studien der beiden Impfstoffkandidaten, für die jetzt in Europa eine bedingte Zulassung beantragt wurde, sind mit mehr als 43.000 (BNT162b2)² bzw. 30.000 (mRNA-1273)³ Teilnehmern vergleichsweise groß. Als primärer Endpunkt werden, wie von EMA und US-amerikanischer Arzneimittelbehörde (FDA) vorgesehen, symptomatische SARS-CoV-2-Infektionen jeglichen Schweregrads geprüft.^{20,21*} Da die **Erkrankungszahlen** weltweit seit Monaten stark steigen, wurden die für die primäre Analyse gemäß statistischer Kalkulation als notwendig errechneten Fallzahlen von 164 bei der BioNTech/Pfizer-Vakzine²² und 151 beim Moderna-Impfstoff²³ rasch erreicht.

Schließlich hat auch die **massive finanzielle Förderung** die Impfstoffentwicklung vorangetrieben, beispielsweise durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung, die auch eine frühzeitige Ausweitung der Herstellungs- und Abfüllkapazitäten umfasst, um eine schnellere Lieferfähigkeit nach der Zulassung zu ermöglichen.²⁴⁻²⁶ Aus diesem Grund produzieren mehrere Firmen ihre Impfstoffe bereits seit Monaten großtechnisch, während die Erprobung noch läuft (vgl. a-t 2020; 51: 71-2).^{10,26}

Bedenken im Hinblick auf die Sicherheit

Voraussetzung für eine Zulassung von COVID-19-Impfstoffen sind in den USA ein medianes Follow-up von mindestens zwei Monaten nach der letzten Impfdosis²⁷ und in der EU Sicherheitsdaten für mindestens sechs Wochen nach Immunisierung.²⁰ Die zu erwartenden Zulassungen der beiden SARS-

CoV-2-Vakzinen (und ebenso die weiterer Kandidaten) basieren daher auf einer **sehr kurzen Nachbeobachtungszeit**. Impfassoziierte Störwirkungen manifestieren sich in der Regel jedoch innerhalb der ersten (vier) bis sechs Wochen.^{20,28,29} Ein Follow-up von zwei Monaten sollte es daher ermöglichen, potenzielle unerwünschte Ereignisse einschließlich immunvermittelter Erkrankungen zu identifizieren.^{28,29} Dennoch verlangt beispielsweise die FDA für eine reguläre Impfstoffzulassung üblicherweise und auch bei COVID-19-Impfstoffen, dass die Studienteilnehmer mindestens sechs Monate lang im Hinblick auf schwerwiegende und andere medizinisch behandelte unerwünschte Ereignisse beobachtet werden.²¹ Dass einige der derzeit geprüften Impfstoffkandidaten – einschließlich der beiden mRNA-Vakzinen, für die jetzt die Zulassung beantragt wird bzw. gerade erfolgte – auf neuen Plattformtechnologien basieren, die bislang in keinem zugelassenen Impfstoff verwendet werden, könnte nach Einschätzung von Mitarbeitern der Behörde sogar ein noch längeres Follow-up begründen. Aufgrund der breiten historischen Erfahrungen mit unerwünschten Ereignissen nach Immunisierungen, des Bedarfs eines Impfstoffs, um der Pandemie zu begegnen, und der für eine positive Nutzen-Schaden-Bewertung erforderlichen Effektivität halten sie die für eine notfallmäßige Autorisierung von COVID-19-Vakzinen auf zwei Monate verkürzte Nachbeobachtungszeit jedoch für gerechtfertigt.²⁸

Die **rasche millionenfache Anwendung** eines neuen Impfstoffs erhöht das Risiko, dass von seltenen zuvor nicht bekannten Schädwirkungen gleich zahlreiche Anwender betroffen sind (vgl. a-t 2019; 50: 103-5). Andererseits fallen sehr seltene unerwünschte Effekte überhaupt nur bei breiter Anwendung auf.^{30,31} Aber auch mit Krankheiten, die rein zufällig in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung auftreten, ist in dieser Situation zu rechnen.^{31,45} Eine engmaschige aktive Sicherheitsüberwachung soll potenzielle neue Risikosignale aufdecken – in Europa müssen die Hersteller beispielsweise ein Jahr lang monatlich über Wirksamkeit und Sicherheit Bericht erstatten, und in Deutschland und den USA sind unter anderem eine Smartphone-gestützte aktive Überwachung Geimpfter sowie mehrere Beobachtungsstudien geplant.^{25,29,32-34}

Bei den beiden mRNA-Impfstoffen, für die jetzt in der EU die Zulassung beantragt wurde, sollen laut Pressemitteilungen der Hersteller bislang keine schwerwiegenden Sicherheitsbedenken festgestellt worden sein.^{2,3} Die FDA hat bei ihrer Bewertung der BioNTech/Pfizer-Vakzine ebenfalls keine Sicherheitsrisiken identifiziert²⁹ und auch die für diesen Impfstoff inzwischen vorliegende vollständige Publikation der Phase-II/III-Studie²² lässt keine solchen erkennen.

Als speziell zu prüfende theoretische Risiken werden bei SARS-CoV-2-Impfstoffen eine durch die Impfung hervorgerufene **verstärkte respiratorische Erkrankung** (enhanced respiratory disease [ERD]) sowie die Bildung **infektionsverstärkender Antikörper** (antibody dependent enhancement [ADE]) erachtet.¹⁵ Solche Effekte sind im Tierversuch nach natürlicher Infektion mit oder Impfung gegen andere Coronaviren einschließlich einiger Impfstoffkandidaten gegen das SARS-Coronavirus beschrieben^{10,15,21} und auch von anderen Impfstoffen bekannt, beispielsweise einer inaktivierten Vakzine gegen das Respiratory-Syncytial-Virus (RSV).^{15,35} Bei der Entwicklung von SARS-CoV-2-Impfstoffen wurde eine Antikörper-bedingte Infektionsverstärkung bislang nicht beobachtet.¹⁵ Die FDA sieht zudem beim mRNA-Impfstoff BNT162b2 derzeit keinen Hinweis auf eine ERD, sondern die Daten weisen – zumindest innerhalb des bisherigen Beobachtungszeitraums – eher auf einen Schutz vor schweren COVID-19-Erkrankungen.²⁹

Bedenken, dass die in mRNA-Impfstoffen verwendete **Erbinformation des Virus in das menschliche Genom integriert** werden könnte, werden von verschiedenen Experten einschließlich Mitarbeitern der FDA,¹³ dem Robert Koch-Institut (RKI)³⁶ und dem Präsidenten des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI), Klaus CICHUTEK,³⁷ als unbegründet erachtet: Die nach in-

* Die FDA nennt alternativ primär auch symptomatische plus asymptomatische SARS-CoV-2-Infektionen.²¹

tramuskulärer Injektion in das Zytoplasma von Muskel- und Immunzellen aufgenommene einsträngige mRNA müsste dafür zum einen in den Zellkern gelangen und darüber hinaus durch spezielle Enzyme, die in menschlichen Körperzellen nicht vorkommen, in DNA umgeschrieben werden.^{13,36,37} Selbst bei Personen, die mit einem Retrovirus wie HIV infiziert sind und daher zumindest theoretisch die erforderlichen Enzyme besitzen könnten, gilt das Risiko einer Integration als „extrem unwahrscheinlich“.³⁸

Bedenken im Hinblick auf den Nutzen

Der in den Phase-III-Studien der beiden mRNA-Impfstoffe sowie beispielsweise auch bei der Vakzine AZD1222 von AstraZeneca gewählte primäre Endpunkt, symptomatische SARS-CoV-2-Infektionen jeglichen Schweregrades,^{22,23,39} wird zum Teil heftig kritisiert.^{z.B.40} Gefordert wird, dass primär der **Einfluss auf schwere Verläufe** – Krankenhauseinweisung, Intensivbehandlung oder Tod – geprüft wird, auch wenn eingeräumt wird, dass diese Ereignisse nur bei einem kleinen Teil der COVID-19-Erkrankungen vorkommen und daher selbst in großen Studien mit 30.000 Probanden und mehr nur bei sehr wenigen Patienten auftreten würden.⁴⁰ Schwere Erkrankungen werden in den Studien aber als sekundärer Endpunkt berücksichtigt und die bisherigen Ergebnisse deuten – bei wie erwartet kleinen Fallzahlen – auf einen schützenden Effekt von BNT162b2 und mRNA-1273 hin (siehe auch Seite 92).^{3,22,29} Einige Wochen zusätzliche Nachbeobachtungszeit hätten hier aber zumindest bei der BioNTech/Pfizer-Vakzine vermutlich für mehr Klarheit gesorgt.

Bemängelt wird zudem, dass nicht die **Verhinderung von asymptomatischen Infektionen** und **Übertragbarkeit** untersucht werden.^{40,41} Dies hätte mindestens wöchentliche Nasen-Rachen-Abstriche erfordert, was angesichts der Größe der Studien sehr aufwändig gewesen wäre. Beim Impfstoff AZD1222 testet sich immerhin ein Teil der Probanden regelmäßig selbst,³⁹ aussagekräftige Ergebnisse liegen aber noch nicht vor. BioNTech/Pfizer prüfen einen Einfluss ihrer Vakzine auf asymptomatische Infektionen mittels Analyse der Serokonversionsrate bei einem nicht durch die Impfung induzierten Antikörper.⁴² Ergebnisse sollen zu einem späteren Zeitpunkt veröffentlicht werden.²²

Ob zumindest einige der SARS-CoV-2-Impfstoffe auch asymptomatische Infektionen mit dem Virus verringern oder stoppen, ist derzeit offen. PEI-Chef CICHUTEK geht nicht von einer bisweilen geforderten⁴¹ „sterilen Immunität“ aus, also der vollständigen Verhinderung von Infektionen – die es laut RKI-Präsident Lothar WIELER „quasi nicht geben“ soll – aber von einer verringerten Ansteckungsgefahr.⁴² Ein Impfschutz vor Erkrankungen kann nicht nur durch die Verhinderung einer Infektion erreicht werden, sondern auch durch eine Reduktion der Virusausbreitung im Impfling.⁴³ Dies könnte Menge und Dauer der Virusausscheidung mindern¹⁰ und würde Transmissionen weniger wahrscheinlich machen.⁴³

Zu den offenen Fragen gehört auch die **Dauer des Impfschutzes**.¹⁰ Nach Einschätzung der FDA reicht ein medianes Follow-up von zwei Monaten gerade eben aus, um einigermaßen sicher sein zu können, dass der Schutz wahrscheinlich mehr als nur kurzzeitig ist. Ob der präventive Effekt der BioNTech/Pfizer-Vakzine in den nächsten Monaten nachlässt und ob dies das Risiko einer verstärkten Erkrankung (ERD) erhöht, soll nach Markteinführung weiter untersucht werden.²⁹

Aufgrund der zumindest anfänglichen Knappheit der SARS-CoV-2-Impfstoffe sollen zunächst unter anderem Personen mit einem besonders hohen Risiko für einen schweren Verlauf – Menschen über 80 Jahre und Bewohner von Senioren- und Pflegeheimen – immunisiert werden.³⁶ Die BioNTech/Pfizer-Vakzine wurde zwar auch bei **Älteren** geprüft – 21% der Studienteilnehmer waren mindestens 65 Jahre alt –, aber lediglich 4% 75 Jahre und älter.²² Für letztere ist bislang nur ein numerischer Vorteil gezeigt (siehe Seite 92). Daten zur

Anwendung bei **Kindern, Schwangeren** und **Immunsuppression** sollen erst noch erhoben werden.²²

Angesichts der kurzen Nachbeobachtungszeit ist es extrem wichtig, dass die Studienteilnehmer auch nach der Zulassung – die ja keine reguläre, sondern eine bedingte bzw. notfallmäßige ist – so lange wie möglich und ethisch vertretbar in ihren Gruppen verbleiben, um weitere Daten zu Sicherheit und Nutzen generieren zu können.^{44,45} Die EMA empfiehlt, dass auch bei Vorliegen einer bedingten Zulassung die Teilnehmer in ihren jeweiligen Gruppen nach Abschluss der Immunisierung mindestens ein Jahr lang beobachtet werden.²⁰ Die FDA sieht die Verfügbarkeit eines COVID-19-Impfstoffs basierend auf einer Notfall-Genehmigung ebenfalls nicht als Anlass, das verblindete Follow-up in laufenden Studien sofort zu stoppen oder der **Plazebogruppe** die Vakzine anzubieten.²⁹ Auch nach Einschätzung mehrerer Experten besteht angesichts der zumindest anfänglichen Knappheit der Vakzinen, die zunächst nur für einen begrenzten, streng priorisierten Teil der Bevölkerung verfügbar sein werden, für die Hersteller keine ethische Verpflichtung, Plazeboanwender zu entblinden und ihnen den Impfstoff anzubieten, bevor dieser außerhalb der Studie für sie empfohlen wird.^{44,45} Das gilt auch für laufende Studien mit anderen Impfstoffkandidaten.⁴⁵ Die Probanden dürfen andererseits aber darauf vertrauen, dass ihnen Informationen, die für ihre weitere Teilnahme wichtig sein können, mitgeteilt werden und dass sie das Recht haben, ihr Mitwirken jederzeit beenden zu können.⁴⁴

BioNTech/Pfizer planen, Teilnehmern ab 16 Jahren, für die lokale oder nationale Empfehlungen eine Impfung vorsehen, auf Nachfrage eine Entblindung und Immunisierung im Rahmen der Studie anzubieten, ebenso allen Plazeboanwendern, die nach der zweiten Dosis sechs Monate lang nachbeobachtet wurden. Sie alle sollen anschließend weitere 18 Monate nachverfolgt werden.³⁴ Selbst wenn die Verfügbarkeit der ersten Impfstoffe die geplante Fortsetzung der Phase-III-Studien dieser Präparate weniger stark beeinträchtigen sollte als befürchtet, müssen auch entsprechende Studien anderer Impfstoffkandidaten fortgeführt werden, da zur Bekämpfung der Pandemie mehrere – möglicherweise insgesamt oder für bestimmte Personengruppen oder Regionen bessere bzw. geeignetere – Impfstoffe dringend benötigt werden.^{10,45}

■ **Wichtig wird nach Einführung der ersten COVID-19-Impfstoffe zum einen eine umfassende Aufklärung der zu Impfenden im Hinblick auf die vorliegenden Daten zu Nutzen und Sicherheit sein – einschließlich der beobachteten auffälligen Reaktogenität der mRNA-Impfstoffe von BioNTech/Pfizer (siehe Seite 92) wie offenbar auch von Moderna³ – sowie zu den Punkten, über die derzeit noch Unsicherheit besteht, beispielsweise den Effekt auf schwere Erkrankungen, und den offenen Fragen wie der Dauer des Schutzes vor symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen. Genauso wichtig ist es aber auch, deutlich zu machen, dass nichtpharmakologische Maßnahmen zum Schutz vor einer Infektion – Abstand, Händehygiene, Maske tragen, Lüften und ggf. Kontaktbeschränkungen – noch mindestens mehrere Monate fortgeführt werden müssen, je nachdem, wie schnell die Immunisierungen durchgeführt werden können und ob und in welchem Ausmaß dadurch die Übertragbarkeit gemindert wird.**

(R = randomisierte Studie)

- 1 WHO: Coronavirus Disease (COVID-19) Dashboard, Stand 16. Dez. 2020; <https://covid19.who.int>
- 2 BioNTech/Pfizer: Pressemitteilung vom 18. Nov. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=ohlml>
- 3 Moderna: Pressemitteilung vom 30. Nov. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=elit>
- 4 EMA: Pressemitteilung vom 15. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=aave>
- 5 EMA: Pressemitteilung vom 1. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=emse>
- 6 MHRA: Pressemitteilung vom 2. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=ulko>
- 7 Health Canada: Pressemitteilung vom 9. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=aupe>
- 8 FDA: Pressemitteilung vom 11. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=dorf>
- 9 FDA: Pressemitteilung vom 30. Nov. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=lber>

- 10 KRAMMER, F.: Nature 2020; **586**: 516-27
 11 ZYLKA-MENHORN, V.: Dt. Ärztebl. 2020; **117**: A2042-3
 12 HEATON, P.M.: N. Engl. J. Med. 2020; **383**: 1986-8
 13 NAIK, R., PEDEN, K.: Curr. Top. Microbiol. Immunol.; online publ. am 8. Juli 2020 (19 Seiten); https://doi.org/10.1007/82_2020_220
 14 FULLER, D.H., BERGLUND, P.: N. Engl. J. Med. 2020; **382**: 2469-71
 15 WAGNER, R. et al. (PEI): Dt. Ärztebl. 2020; **117**: 1810-3
 16 International Coalition of Medicines Regulatory Authorities u.a.: Summary Report, Workshop vom 18. März 2020; <http://www.a-turl.de/?k=oser>
 17 Paul-Ehrlich-Institut (PEI): Fragen und Antworten zu SARS-CoV-2/COVID-19, Stand 3. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=ript>
 18 EMA: Pressemitteilung vom 4. Mai 2020; <http://www.a-turl.de/?k=rfur>
 19 CICHUTEK, K. (PEI) in BMG: Zusammen gegen Corona live, 5. Dez. 2020; zu finden unter <http://www.a-turl.de/?k=ingl>
 20 EMA: Considerations on COVID-19 vaccine approval, 16. Nov. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=olof>
 21 FDA: Development and Licensure of Vaccines to Prevent COVID-19, Juni 2020; <http://www.a-turl.de/?k=tger>
 R 22 POLACK, F.P. et al.: N. Engl. J. Med., online publ. am 10. Dez. 2020; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
 23 Moderna: Studienprotokoll, Stand Aug. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=ettu>
 24 Bundesministerium für Bildung und Forschung: Richtlinie für ein Sonderprogramm zur Beschleunigung von Forschung und Entwicklung dringend benötigter Impfstoffe gegen SARS-CoV-2, 11. Juni 2020; <http://www.a-turl.de/?k=othk>
 25 Bundesministerium für Gesundheit u.a.: Nationale Impfstrategie COVID-19, Stand 6. Nov. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=otri>
 26 vfa: Impfstoffe zum Schutz vor der Coronavirus-Infektion COVID-19, Stand 16. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=ogee>
 27 FDA: Emergency Use Authorization for Vaccines to Prevent COVID-19, Okt. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=pgan>
 28 KRAUSE, P.R., GRUBER, M.F.: N. Engl. J. Med. 2020; **383**: e107 (3 Seiten)
 29 FDA: Briefing Document, 10. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=enje>
 30 GOODMAN, J.L. et al.: JAMA 2020; **324**: 2027-8
 31 FARRAR, J., in SIMMANK, J., KUPFERSCHMIDT, K.: Zeit Online vom 7. Dez. 2020
 32 COOKE, E. (EMA), in ETTTEL, A.: Welt vom 9. Dez. 2020, Seite 10
 33 POHL, D.: Tagesspiegel.de vom 13. Nov. 2020
 34 FDA: Review Memorandum, 13. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=aarw>
 35 ARVIN, A.M. et al.: Nature 2020; **584**: 353-63
 36 RKI: Fragen und Antworten zu COVID-19 und Impfen, Stand 15. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=atts>
 37 CICHUTEK, K., in DÖRHÖFER, P.: Frankfurter Rundschau vom 2. Dez. 2020, Seite 2
 38 LIU, M.A.: Vaccines (Basel) 2019; **7**: 37 (20 Seiten)
 R 39 VOYSEY, M.: Lancet, online publ. am 8. Dez. 2020; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1)
 40 DOSHI, P.: BMJ 2020; **371**: m4037 (4 Seiten)
 41 Arzneimittelbrief 2020; **54**: 85 (12 Seiten)
 42 Dt. Ärztebl. online vom 5. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=rebs>
 42 Pfizer: Studienprotokoll, undatiert; <http://www.a-turl.de/?k=ecki>
 43 Gesellschaft für Virologie: Stellungnahme vom 8. Okt. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=osia>
 44 GOODMAN, S.: Considerations for placebo-controlled trial design if an unlicensed vaccine becomes available; Präsentation, VRBPAC-Treffen zu BNT162b2 vom 10. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=rulb>
 45 WHO Ad Hoc Expert Group on the Next Steps for Covid-19 Vaccine Evaluation: N. Engl. J. Med., online publ. am 2. Dez. 2020; <https://doi.org/10.1056/NEJMp2035358>

COVID-19-IMPfstoff VON BIONTECH/PFIZER: ▼ BNT162b2

Als erster Impfstoff gegen COVID-19 wird hierzulande voraussichtlich die von BioNTech und Pfizer entwickelte Vakzine ▼BNT162b2 verfügbar sein. Der europäische Arzneimittelausschuss CHMP könnte am 21. Dezember 2020 über die Empfehlung einer bedingten Zulassung entscheiden,¹ die offizielle Erlaubnis der EU-Kommission soll dann innerhalb weniger Stunden folgen.² In Großbritannien, Kanada und den USA wurde der Vakzine bereits eine Notfallzulassung erteilt (siehe Seite 89). Ein Beraterkomitee der US-amerikanischen Arzneimittelbehörde FDA hatte sich zuvor mehrheitlich (17 zu 4) dafür ausgesprochen.³

Mit BNT162b2 hat erstmals ein Impfstoff Marktreife erlangt, der auf Boten (messenger [m])-RNA basiert,⁴ also Teile der Erbinformation von SARS-CoV-2 verwendet, aus der im Körper dann das Antigen, ein Virusprotein, hergestellt wird, gegen das eine Immunantwort gebildet werden soll. Insgesamt ist die mRNA-Technologie allerdings nicht gänzlich neu: Das Prinzip wurde erstmals 1990 beschrieben⁵ und wird seit mehreren Jahren in präklinischen und klinischen Studien bei verschiedenen Infektionskrankheiten (z.B. Influenza, Tollwut) und Krebs geprüft.⁶⁻⁸

EIGENSCHAFTEN: BNT162b2 enthält Genabschnitte von SARS-CoV-2 in Form von mRNA, die das Spike-Protein kodieren, ein Oberflächenprotein, mit dem das Virus an die Wirtszelle bindet. Zur Verbesserung der Verträglichkeit wurden die Nukleoside modifiziert (Nukleosid-modifizierte mRNA). Die Verkapselung in Lipid-Nanopartikeln soll die Stabilität erhöhen und Aufnahme in die Zellen ermöglichen.⁹⁻¹¹ Dort wird die Erbinformation an den Ribosomen ausgelesen und das Virusprotein synthetisiert. Die Zellen präsentieren das Antigen anschließend dem Immunsystem, wodurch eine zelluläre Immunreaktion und die Bildung neutralisierender Antikörper induziert werden.⁹ Laut Robert Koch-Institut wird Impfstoff-mRNA nach kurzer Zeit von den Zellen abgebaut.¹⁰

Dosierung	2 Impfdosen zu 30 µg intramuskulär im Abstand von 3 Wochen
Lagerung	bei -80° C bis -60° C, aufgetaut bis zu 5 Tage bei 2° C bis 8° C oder bis zu 2 Stunden bei maximal 25° C vor der Anwendung haltbar, nach Verdünnung muss der Impfstoff bei 2° C bis 25° C aufbewahrt und innerhalb von 6 Stunden verbraucht werden ⁹ – derzeit gibt es nur Zubereitungen mit 5 Impfdosen

WIRKSAMKEIT: Zum klinischen Nutzen von BNT162b2 liegt eine große noch laufende randomisierte Phase-II/III-Studie¹² vor. In Phase II/III werden knapp 44.000 Teilnehmer überwiegend (75%) aus den USA mit und ohne serologischen oder virologischen Nachweis einer früheren SARS-CoV-2-Infektion – aber ohne anamnestiche klinisch manifeste COVID-19-Erkrankung – eingeschlossen. Sie erhalten zwei Dosierungen des mRNA-Impfstoffs oder Placebo (Kochsalz) im Abstand von 21 Tagen intramuskulär.* Die Probanden sind nach Alter stratifiziert, zunächst werden ab Juli 2020 18- bis 55-Jährige und über 55-Jährige aufgenommen, zu späteren Zeitpunkten auch Jugendliche ab 16 bzw. 12 Jahren.¹²⁻¹⁴ 42% sind älter als 55 Jahre, 21% mindestens 65 Jahre und 4% (n = 1.712) mindestens 75 Jahre alt. 35% der Patienten sind übergewichtig (BMI ≥ 30 kg/m²), etwa 20% haben mindestens eine (stabile) Vorerkrankung, die das Risiko eines schweren COVID-19-Verlaufs erhöht, darunter Diabetes und chronische Lungenerkrankungen (jeweils 8%) sowie Krebs (4%). Auch Personen mit stabiler HIV-, Hepatitis-B- oder -C-Infektion dürfen im Verlauf der Studie teilnehmen.^{12,13}

Koprimäre Endpunkte sind die Zahl der Neuerkrankungen an COVID-19** ab Tag 7 nach der zweiten Dosis bei Patienten ohne SARS-CoV-2-Infektion bis zum Abschluss der Immunisierung sowie *unabhängig vom Infektionsstatus*. Analytisch werden nur Teilnehmer ab 16 Jahren, die zwei Impfungen erhalten haben und keine Protokollverletzungen aufweisen (n = 36.523 bzw. 40.137, entsprechend 84% bzw. 92% der randomisierten Patienten).^{12,13}

Bei Patienten ohne Hinweis auf eine vorherige Infektion mindert BNT162b2 die **Zahl der COVID-19-Erkrankungen** gegenüber Placebo um 95,0% (8 versus 162 Erkrankungen; 95% Konfidenzintervall [CI] 90,3-97,6). Bei über 55-Jährigen beträgt die Wirksamkeit 93,7% (3 vs. 48; 95% CI 80,6-98,8). Ähnliche Schutzraten ergeben sich bei Analysen unabhängig vom Infektionsstatus vor Immunisierung (94,6% bzw. 93,8% bei über 55-Jährigen).^{12,13} Ein protektiver Effekt zeichnet sich dabei bereits 14 Tage nach der ersten Impfung ab.¹³

In weiteren **Subgruppenanalysen** wird bei Patienten mit und ohne vorherige Infektion auch für die Altersgruppe der 65- bis 74-Jährigen eine hohe Wirksamkeit errechnet (1 vs. 14; Effektivität 92,9%; 95% CI 53,2-99,8), während sich für Patienten ab 75 Jahre – bei sehr kleinen Zahlen von 0 vs. 5 symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen – ein statistisch signifikanter Vorteil nicht nachweisen lässt (100%; 95% CI -12,1-100). Auch bei Vorliegen von Begleiterkrankungen beträgt der Schutzeffekt der Vakzine über 90%.¹³

* Die Studie wird ganz offenbar doppelblind durchgeführt,^{2,13,14} auch wenn sie in der Publikation als „observer-blinded“¹² bezeichnet wird.

** **COVID-19-Erkrankung** definiert als positiver PCR-Test plus mindestens eines der folgenden Symptome: Fieber, (zunehmender) Husten, (zunehmende) Kurzatmigkeit, Schüttelfrost, (zunehmende) Myalgie, Geschmacks- oder Geruchsverlust, Halsschmerzen, Durchfall oder Erbrechen.^{12,13}

Schwere COVID-19-Erkrankungen* treten bei einem geimpften Patienten und drei Patienten unter Scheinmedikament auf (ein nichtsignifikanter Unterschied). Werden alle Patienten analysiert, die mindestens eine Dosis erhalten haben, lässt sich jedoch auch hier ein Vorteil der Vakzine erkennen (1 vs. 9; Effektivität 88,9%; 95% CI 20,1-99,7).¹³ Die Definition einer schweren Erkrankung schließt allerdings auch Patienten ein, die neben einer bestätigten SARS-CoV-2-Infektion lediglich eine Sauerstoffsättigung unter 94% haben, obwohl sich in einer spanischen Querschnittsstudie in der Altersgruppe ab 65 Jahre bei jedem 20. Werte von 92% und weniger finden (ohne weitere Symptome).¹⁵ Anders als unter Verum müssen in der Placebogruppe jedoch drei Patienten mit als schwer eingestufte Erkrankung intensivmedizinisch behandelt werden.¹³

Die Datenlage zum Einfluss auf schwere COVID-19-Verläufe ist also derzeit ziemlich dünn. Offen bleibt zudem, ob BNT162b2 auch asymptomatische Infektionen verhindert. Ergebnisse hierzu (in Form von Serokonversionsraten bei einem nicht durch die Impfung induzierten Antikörper) sollen zu einem späteren Zeitpunkt berichtet werden.^{12,14} Auch die Dauer des Impfschutzes ist unbekannt. Von einigen FDA-Beratern wurde zudem die – auch hierzulande zu erwartende – Zulassung auch bei 16- und 17-Jährigen kritisiert,³ da in die Analysen zur Wirksamkeit lediglich 153 Teilnehmer dieser Altersgruppe eingehen und in die Daten zur Sicherheit 103.¹³ Daten zur Anwendung bei Kindern, Schwangeren und Immunsupprimierten liegen nicht vor.¹²

SICHERHEIT: Das Störwirkungsprofil von BNT162b2 wird vorrangig nicht in der gesamten Studienpopulation analysiert, sondern nur bei Teilnehmern ab 16 Jahren, die mindestens eine Dosis erhalten haben und bis zum 9. Oktober 2020 eingeschlossen wurden (n = 37.586, 86% der randomisierten Patienten), um die in den USA für eine Notfallzulassung erforderliche Mindest-Nachbeobachtungszeit von im Median zwei Monaten zu erreichen. Bei einem Teil von ihnen (n = 8.183) werden nach jeder Dosis mithilfe eines elektronischen Tagebuchs sieben Tage lang typische lokale und systemische Impfreaktionen ermittelt. Die mRNA-Vakzine erweist sich dabei als auffällig reaktogen: **Lokalreaktionen** treten nach der ersten Dosis bei 78,6% auf und nach der zweiten Dosis bei 73,1% (Placebo: 12,8% bzw. 10,6%) und halten im Median ein bis zwei Tage an. Am häufigsten wird über Schmerz an der Injektionsstelle geklagt (bis 83,1%), während Rötung (bis 7,2%) und Schwellung (bis 7,5%) weniger häufig vorkommen. Patienten bis 55 Jahre berichten lokale Schmerzen häufiger als ältere (z.B. Dosis 1: 83% vs. 71%) und stufen deren Intensität häufiger als mäßig oder schwer** ein (Dosis 1: 31% vs. 15% [mäßig] bzw. 1,0% vs. 0,2% [schwer]).¹³

Systemische Effekte werden nach der ersten Dosis bei 59,1% und nach der zweiten bei 69,9% beobachtet (Placebo: 47,0% bzw. 33,8%). Besonders häufig fallen vor allem nach der zweiten Dosis Müdigkeit (≤ 55 Jahre: 59,4%, > 55 Jahre: 50,5%), Kopfschmerzen (51,7% bzw. 39,0%), Schüttelfrost (35,1% bzw. 22,7%), neue oder zunehmende Muskel- (37,3% bzw. 28,7%) und Gelenkschmerzen (21,9% vs. 18,9%) sowie Fieber (15,8% bzw. 10,9%) auf, die von bis zu 4,6% (> 55 Jahre: 2,8%) als schwer eingestuft werden. 45% der Teilnehmer bis 55 Jahre wenden nach der zweiten Dosis ein Analgetikum oder Antipyretikum an (> 55 Jahre: 37,7%).¹³

In der gesamten hinsichtlich Sicherheit ausgewerteten Population fällt ein Ungleichgewicht im Hinblick auf **Lymph-**

* **Schwere COVID-19-Erkrankung** definiert als bestätigte SARS-CoV-2-Infektion plus mindestens eines der folgenden Kriterien: klinische Zeichen bei Ruhe, die auf eine schwere systemische Erkrankung hinweisen (Atemfrequenz ≥ 30/min, Herzfrequenz ≥ 125/min, Sauerstoffsättigung ≤ 93% u.a.); respiratorisches Versagen (definiert als Bedarf an High-flow-Sauerstoff, nichtinvasiver oder mechanischer Beatmung oder ECMO); Hinweise auf einen Schock; signifikante akute renale, hepatische oder neurologische Dysfunktion; Verlegung auf die Intensivstation oder Tod.^{13,14}

** **Mäßige bzw. schwere Intensität** = Alltagsaktivitäten beeinträchtigt bzw. nicht möglich.¹³

adenopathien auf (64 vs. 6 unter Placebo), die als wahrscheinlich impfbedingt eingestuft werden und bei jüngeren Patienten deutlich häufiger vorkommen als bei älteren (0,5% vs. 0,1%). Auch **Fazialispareesen** werden numerisch häufiger unter Verum beobachtet (4 vs. 0). Die FDA sieht zwar derzeit keinen Zusammenhang, ihr Auftreten soll aber nach Einführung der Vakzine überwacht werden.¹³

Die Behörde ermittelt in eigenen Analysen zudem ein numerisch häufigeres Vorkommen von Ereignissen, die mit Überempfindlichkeit im Zusammenhang stehen und auf mögliche **allergische Reaktionen** hinweisen könnten (0,6% vs. 0,5%).¹³ Dazu passt, dass in Großbritannien am ersten Tag der Impfkampagne bei zwei Mitarbeitern des Gesundheitsdienstes nach der Immunisierung anaphylaktische Reaktionen auftraten. Beide sollen einen Adrenalin-Autoinjektor bei sich getragen und schwere Allergien in der Vorgeschichte gehabt haben. Sie haben sich inzwischen wieder erholt.^{3,16} Die britische Arzneimittelbehörde MHRA weist aber nachdrücklich darauf hin, dass Personen mit anaphylaktischen Reaktionen auf Impfstoffe, Arznei- oder Nahrungsmittel in der Vorgeschichte BNT162b2 nicht erhalten sollen. Zudem sind alle Patienten nach Immunisierung mindestens 15 Minuten lang zu überwachen.¹⁷ Ein Berater der FDA drängt die Behörde und Pfizer, einen Zusammenhang zwischen Reaktionen auf den Impfstoff und bekannten Allergien zu untersuchen – indem die Verabreichung an Personen mit bekannter Ei- oder Erdnussallergie unter engmaschiger klinischer Überwachung geprüft wird –, da Personen mit Allergien sonst unnötigerweise auf die Impfung verzichten könnten.³

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse betreffen 126 (0,6%) Patienten unter BNT162b2 gegenüber 111 (0,5%) unter Placebo. Einen Zusammenhang mit dem mRNA-Impfstoff hält die FDA bei Lymphadenopathie und Schulterverletzung (je 1) für möglich. **Blinddarmentzündungen** kommen unter der Vakzine zudem numerisch häufiger vor als unter Scheinmedikament (8 vs. 4), hier sieht die Behörde aber keine klare Basis für ein daraus abzuleitendes Risikosignal.¹³

PREIS: Zu welchen Konditionen die EU die COVID-19-Impfstoffe erwirbt, für die bereits Lieferverträge abgeschlossen wurden, ist nicht öffentlich bekannt. Inoffiziell heißt es aber, dass der Preis für eine Dosis der BioNTech/Pfizer-Vakzine BNT162b2 etwa 15 € betragen soll.¹⁸

■ **Mit ▼BNT162b2 wird hierzulande in Kürze der erste SARS-CoV-2-Impfstoff zugelassen werden. Er wird gleichzeitig auch der erste auf Boten (messenger [m])-RNA basierende Impfstoff sein, der jemals Marktreife erlangt hat.**

■ **In einer großen randomisierten Studie mit knapp 44.000 Teilnehmern bietet BNT162b2 nach zweimaliger intramuskulärer Injektion im Abstand von drei Wochen einen 95%igen Schutz vor symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen jeglichen Schweregrads. Ein protektiver Effekt zeichnet sich dabei bereits 14 Tage nach der ersten Impfung ab.**

■ **Bei 65- bis 74-Jährigen ist die Wirksamkeit mit 93% ähnlich hoch, während sich bei Patienten ab 75 Jahre, die insgesamt lediglich 4% der Studienpopulation ausmachen, ein statistisch signifikanter Unterschied nicht nachweisen lässt (0 versus 5 Erkrankungen).**

■ **Werden alle Patienten analysiert, die mindestens eine Impfdosis erhalten haben, lässt sich auch eine Minderung schwerer COVID-19-Erkrankungen um 89% erkennen (1 vs. 9 Erkrankungen).**

■ **BNT162b2 ist auffällig reaktogen: Insbesondere nach der zweiten Dosis treten typische lokale Impfreaktionen, vor allem Schmerz, bei bis zu 83% auf, systemische Effekte wie Müdigkeit, Kopfschmerz und Schüttelfrost bei bis zu 59%. Geimpfte bis 55 Jahre sind häufiger betroffen als ältere.**

■ **Numerisch häufiger als unter Scheinmedikament kommen unter anderem Lymphadenopathien und allergische Reaktionen vor. Unmittelbar nach Beginn der Impfkampagne in Großbritannien werden anaphylaktische Reaktionen**

bei zwei Mitarbeitern des britischen Gesundheitsdienstes mit vorbestehenden schweren Allergien berichtet.

■ Die Nachbeobachtungszeit in der Phase-II/III-Studie des Impfstoffs ist mit im Median zwei Monaten im Hinblick auf die Sicherheit (und offenbar noch etwas weniger hinsichtlich der Effektivität) bislang sehr kurz. Viele Fragen bleiben daher derzeit offen, beispielsweise wie groß und sicher der präventive Effekt bei schweren Erkrankungen ist, wie lange der Schutz anhält, ob auch asymptomatische Infektionen gemindert werden und ob es bislang unerkannte schwerwiegende Risiken gibt. Angesichts der außergewöhnlichen Situation halten wir die Anwendung von BNT162b2 nach entsprechender Aufklärung aber für gerechtfertigt.

(R = randomisierte Studie)

- 1 EMA: Pressemitteilung vom 15. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=aave>
- 2 LIESE, P.: Pressemitteilung vom 15. Dez. 2020
- 3 YOUNG, K.D.: Medscape vom 10. Dez. 2020
- 4 Paul-Ehrlich-Institut (PEI): Fragen und Antworten zu SARS-CoV-2/ COVID-19, Stand 3. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=ript>
- 5 WOLFF, J.A. et al.: Science 1990; 247: 1465-8
- 6 LIU, M.A.: Vaccines (Basel) 2019; 7: 37 (20 Seiten)
- 7 MARUGGI, G. et al.: Mol. Ther. 2019; 27: 757-72
- 8 FIEDLER, K. et al.: Recent Results Cancer Res. 2016; 209: 61-85
- 9 MHRA: Information for UK Healthcare Professionals, Stand 10. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=aupt>
- 10 RKI: Fragen und Antworten zu COVID-19 und Impfen, Stand 2. Nov. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=atts>
- 11 NAIK, R., PEDEN, K.: Curr. Top. Microbiol. Immunol.; online publ. am 8. Juli 2020 (19 Seiten); https://doi.org/10.1007/82_2020_220
- R 12 POLACK, F.P. et al.: N. Engl. J. Med., online publ. am 10. Dez. 2020; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
- 13 FDA: Briefing Document, 10. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=enje>
- 14 Pfizer: Studienprotokoll, undatiert; <http://www.a-turl.de/?k=ecki>
- 15 RODRIGUEZ-MOLINERO, A. et al.: J. Am. Geriatr. Soc. 2013; 61: 2238-40
- 16 MAMASE, E.: BMJ 2020; 371: m4780 (1 Seite)
- 17 MHRA: Pressemitteilung vom 9. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=artm>
- 18 LIESE, P.: Schreiben vom 27. Nov. 2020

Therapiekritik

▼ REMDESIVIR (VEKLURY) BEI COVID-19: WEITERE STUDIEN ERFORDERLICH

Die Weltgesundheitsorganisation WHO rät in ihrer aktuellen Leitlinie zur Therapie von COVID-19 von der Anwendung von ▼ Remdesivir (VEKLURY) bei hospitalisierten Patienten mit COVID-19 ab, beurteilt die Datenlage aber insgesamt als unsicher.^{1,2} Das Virustatikum ist seit Juli 2020 unter „besonderen Bedingungen“ zur Behandlung von Erwachsenen und Jugendlichen mit COVID-19 und sauerstoffpflichtiger Pneumonie zugelassen (a-t 2020; 51: 57-9), allerdings weiterhin nicht offiziell im Handel.

Grundlage der Empfehlung der WHO ist ein **systematisches Review** mit einer Netzwerk-Metaanalyse³ von vier randomisierten Studien mit insgesamt 7.333 hospitalisierten Patienten mit COVID-19, einschließlich der von der WHO initiierten SOLIDARITY-Studie (a-t 2020; 51: 78), deren Zwischenergebnisse mittlerweile auch in einem Peer-Review-Journal erschienen sind.⁴ Nach Einschätzung der Leitliniengruppe der WHO fehlt beim derzeitigen Kenntnisstand der Beleg, dass Remdesivir patientenrelevante Endpunkte wie Mortalität (Odds Ratio [OR] 0,9; 95% Konfidenzintervall [CI] 0,7-1,12), Notwendigkeit einer mechanischen Beatmung (OR 0,89; 95% CI 0,76-1,03) und Zeit bis zur klinischen Verbesserung (im Mittel 9 versus 11 Tage, Differenz -2 Tage; 95% CI -4,2 bis 0,9) günstig beeinflusst, wenngleich ein möglicher Nutzen derzeit auch nicht definitiv ausgeschlossen ist. Subgruppenanalysen zur Mortalität abhängig von der Schwere der Erkrankung beurteilt sie als nicht hinreichend zuverlässig, um Empfehlungen daraus abzuleiten. Die Leitliniengruppe befürwortet aber die weitere Aufnahme von Patienten in randomisierte Studien, um insbesondere den möglichen Nutzen in bestimmten Subgruppen weiter zu klären.^{1,2}

* Vorversion am 20. Nov. 2020 als blitz-a-t veröffentlicht.

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse scheinen unter Remdesivir zwar nicht zuzunehmen, weitere Überwachung ist jedoch erforderlich, um dies zu bestätigen. Bedenken bestehen im Hinblick auf die Kosten der Therapie und auch dahingehend, dass die Fokussierung auf das Virustatikum von anderen Maßnahmen ablenken könnte wie etwa von einer optimalen supportiven Behandlung oder vom Einsatz von Glukokortikoiden.^{1,2} Dexamethason (FORTECORTIN, Generika) senkt bei COVID-19-Patienten unter Sauerstofftherapie oder invasiver Beatmung die Mortalität (a-t 2020; 51: 49-50, 71) und ist hierfür inzwischen auch zugelassen. Der im November 2020 aktualisierten deutschen S2k-Leitlinie zufolge kann Remdesivir zwar bei hospitalisierten, nicht beatmeten Patienten mit COVID-19-Pneumonie und Sauerstoffbedarf angewendet werden. Sie weist allerdings auch auf die abratende Empfehlung der WHO hin.⁵

Remdesivir-Anbieter **Gilead** sollen die negativen Ergebnisse der SOLIDARITY-Studie bereits seit Ende September bekannt gewesen sein. Vor der Veröffentlichung der Daten Mitte Oktober schloss die Firma mit der Europäischen Kommission noch einen Vertrag zur Sicherstellung der Lieferung von 500.000 Therapiezyklen mit sechs Dosierungen zu einem Preis von hierzulande rund 400 €/Dosis (inkl. MwSt.) ab, ohne dass die Kommission über die Daten informiert wurde.⁶ Deutschland hat einen Bedarf von 155.000 Dosierungen (Kosten über 62 Mio. €) angemeldet und hiervon bis Anfang Dezember etwa 70.000 erhalten.⁷

■ Wir sehen beim derzeitigen Kenntnisstand außerhalb klinischer Studien weiterhin keine Indikation für ▼ Remdesivir (VEKLURY).

(R = randomisierte Studie, M= Metaanalyse)

- 1 WHO: Therapeutics and COVID-19, Stand 20. Nov. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=eisc>
- 2 ROCHWERG, B. et al.: BMJ 2020; 370: m3379, Zugriff 20. Nov. 2020; <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.m3379> (14 Seiten)
- M 3 SIEMIENIUK, R.A.C. et al.: Preprint (42 Seiten) zu finden im Anhang der WHO-Leitlinie; <http://www.a-turl.de/?k=eisc>
- R 4 WHO Solidarity Trial Consortium: N. Engl. J. Med. online publ. am 2. Dez. 2020; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2023184> (15 Seiten)
- 5 KLUGE, S. et al.: S2k-Leitlinie – Empfehlungen zur stationären Therapie von Patienten mit COVID-19, Stand Nov. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=agme>
- 6 HORDIJK, L., PATNAIK, P.: BMJ 2020; 371: m4749 (2 Seiten)
- 7 Bundesministerium für Gesundheit: E-Mail vom 3. Dez. 2020

ANTIGEN-SCHNELLTESTS AUF SARS-COV-2

Seit Mitte Oktober sieht die Verordnung für die Testung auf SARS-CoV-2-Infektion in bestimmten Situationen auch die Verwendung von Antigentests vor.¹ Anders als die PCR, der Goldstandard, mit dem das Genom des Virus nachgewiesen wird, beruhen die Antigentests auf Nachweis von Virusproteinen. Die Mehrzahl der angebotenen Schnell- bzw. Point-of-Care-Tests (patientennahe Diagnostik) verwendet dabei die von Schwangerschaftstests bekannte Methode der (lateral flow) Immunchromatografie, bei der ein Farbumschlag nach wenigen Minuten ein positives Ergebnis anzeigt. Ähnlich wie für die PCR wird auch für die Diagnostik mittels Antigentest ein Abstrich aus dem Nasen-Rachen-Raum benötigt.

Empfohlen werden die Antigentests gemäß nationaler Teststrategie in Gebieten mit hoher SARS-CoV-2-Inzidenz (7-Tage-Inzidenz > 50/100.000) für die Reihentestung des asymptomatischen Personals von Krankenhäusern, Pflegeeinrichtungen, Operations- und Dialysezentren, Tageskliniken sowie Arztpraxen und von asymptomatischen Patienten/Bewohnern in Krankenhäusern und Pflegeeinrichtungen, sofern in diesen Einrichtungen kein COVID-19-Fall aufgetreten ist, sowie für die Testung asymptomatischer Besucher dieser Einrichtungen. Anwender der Tests müssen in die Handhabung eingewiesen werden.² Seit Anfang Dezember 2020 dürfen nach Teilnahme an einer entsprechenden Schulung auch Lehrer und Erzieher Antigentests durchführen. Apotheken dürfen die

Warenzeichen in Österreich und der Schweiz (Beispiele)

Dexamethason: FORTECORTIN (A, CH)

Tests seither nicht nur an Praxen, Krankenhäuser oder Pflegeeinrichtungen, sondern auch an Schulen und Kitas abgeben.³ Am 13. Dezember 2020 wurde zudem eine verpflichtende Testung des Personals – mehrmals pro Woche – sowie der Besucher in Alten- und Pflegeeinrichtungen beschlossen.⁴ Inzwischen gibt es auch kommerzielle Schnelltestzentren, in denen sich jedermann für einen allerdings hohen Aufpreis testen lassen kann.

Antigen-Schnelltests auf SARS-CoV-2 haben den Vorteil, dass sie rasch und unaufwändig Ergebnisse liefern. Die **Sensitivität** der Tests ist jedoch geringer als die der PCR, sie benötigen für den Nachweis von SARS-CoV-2 eine höhere Viruskonzentration.² Die PCR kann auch sehr kleine Mengen des Viruserbguts nachweisen, da das genetische Ausgangsmaterial bei dem Verfahren so lange vervielfältigt wird, bis ein diagnostisches Signal erkennbar ist. Wie viele Vermehrungszyklen für ein positives Signal benötigt werden, gibt der so genannte Ct („Cycle threshold“)-Wert an, er ist daher ein Maß für die Viruskonzentration in der Probe. Werte über 30 gelten dabei als Zeichen geringer Virusmengen.^{5*} Antigentests sollen jedoch trotz ihrer geringeren Sensitivität dazu beitragen, Infektionsketten zu unterbrechen, indem sie Patienten mit hoher Viruslast – wie sie für die Frühphase der Infektion typisch ist – als infiziert erkennen, bei denen die größte Wahrscheinlichkeit besteht, dass sie die Infektion weitergeben.^{7,8} Demgemäß fordert die **Weltgesundheitsorganisation** (WHO) von akzeptablen Antigen-Schnelltests im Hinblick auf die analytische Sensitivität** eine Nachweisgrenze von 10^6 (= 1 Mio.) Genomkopien/ml, entsprechend einem Ct-Wert in der PCR von etwa 25 bis 30. Die diagnostische Sensitivität der Tests, also wie viele Infizierte sie als infiziert erkennen, sollte laut WHO zudem mindestens 80% betragen.⁸ Eine ähnliche Empfehlung gibt das Paul-Ehrlich-Institut (PEI): In seinen Mindestkriterien für SARS-CoV-2-Antigen-Schnelltests fordert das PEI eine Sensitivität von über 80% im Vergleich zur PCR.⁷

Für den Marktzugang in der EU genügt es nach derzeitiger Rechtslage allerdings, dass die Hersteller die **Zertifizierung** selbst vornehmen.⁹ Das Angebot ist entsprechend unübersichtlich. Das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) listet gegenwärtig mehr als 300 kommerzielle Antigentests zum Nachweis von SARS-CoV-2, die die Kriterien des PEI erfüllen sollen. Die dortigen Angaben zu den Testeigenschaften stammen jedoch ausschließlich von den Herstellern selbst.¹⁰ Der jahrelange laxer Umgang mit den Vermarktungsvoraussetzungen für Medizinprodukte in der EU (vgl. a-t 2018; 49: 97-8) fällt den Behörden jetzt auf die Füße: Die europäische Kommission mahnt die Mitgliedsstaaten, sicherzustellen, dass Antigentests auf SARS-CoV-2 validiert wurden, bevor sie in die klinische Praxis eingeführt werden. Sie sollen zudem in dem Setting validiert werden, für das sie vorgesehen sind.⁹

Es liegt zwar inzwischen eine große Anzahl **Hersteller-unabhängiger Validierungsstudien***** vor.¹¹⁻¹³ Sie prüfen je-

* Ct-Werte sind zwischen unterschiedlichen PCR-Verfahren allerdings nur eingeschränkt vergleichbar, bei gleicher Viruslast können die Ct-Werte von Labor zu Labor unterschiedlich ausfallen.^{6,7}

** Die analytische Sensitivität beschreibt die Nachweisstärke einer diagnostischen Methode unter reinen Laborbedingungen.

doch nur eine sehr kleine Zahl der verfügbaren kommerziellen Tests. Von den vom BfArM gelisteten Tests, die nach dem Prinzip der Immunchromatografie funktionieren (wie ein Schwangerschaftstest, ohne erforderliches Lesegerät), werden, soweit wir die Literatur überblicken, mit einer Ausnahme ausschließlich der von Abbott (PANBIO COVID-19 AG RAPID TEST DEVICE, hier im weiteren Text: Abbott) sowie der von SD Biosensor evaluiert, der hierzulande von Roche als SARS-COV-2 RAPID ANTIGEN TEST bzw. von Bestbion DX GmbH als STANDARD Q COVID-19 AG REAGENZKIENKIT angeboten wird (hier im Folgenden: SD Biosensor). Eine Studie evaluiert zudem den NOWCHECK COVID-19 AG TEST der Firma Bionote (hier: Bionote). Die Sensitivität ist in diesen Studien gemessen am Goldstandard PCR zum Teil deutlich geringer (Abbott: 48% bis 92%, SD Biosensor: 39% bis 93%, Bionote: 89%)^{11,12} als in den Studien der Hersteller. Bei niedrigen Ct-Werten in der PCR als Maß für eine hohe Viruslast und Surrogat für Infektiosität fällt die Sensitivität der Antigentests allerdings durchweg höher aus. Bei Ct-Werten bei 25, bei denen von Infektiosität auszugehen ist, liegt sie meistens über 90%. Sie beträgt jedoch auch hier in der Mehrzahl der Studien nicht 100%.^{12***}

Zur Validierung für das regelmäßige Screening asymptomatischer Personen, ein Setting, in dem Antigentests hierzulande in erster Linie empfohlen werden, liegt unseres Wissens bislang nur eine Studie vor: Evaluiert wird hier der Abbott-Test in der Reihenuntersuchung asymptomatischer Fußballspieler und Angestellter der Clubs der niederländischen Nationalliga. Je nachdem, wie mehrere uneindeutige Ergebnisse gewertet werden, ergibt sich eine Sensitivität zwischen 61,8% und 69,1%. Die Sensitivität gemäß Ct-Werten wird nicht geprüft. Der Test scheint jedoch frühe und präsymptomatische Infektionen mit einer Sensitivität zwischen 81,2% und 90,9% besser zu erkennen als späte (25% bis 29,2%).¹⁴

Eine Arbeitsgruppe am Institut für Virologie der Berliner Charité prüft die analytische Sensitivität von sieben Antigen-Schnelltests, neben denen von Abbott und SD Biosensor den von der Firma Healgen hergestellten CORONAVIRUS AG RAPID TEST CASSETTE (SWAB), den von der Firma R-Biopharm AG hergestellten RIDAQUICK SARS-COV-2 ANTIGEN (der allerdings laut BfArM-Liste für die Anwendung im Labor vorgesehen ist), den NADAL COVID-19 AG TEST der Firma Nal von Minden sowie zwei weitere, die sich als weniger sensitiv herausstellen und nicht auf der BfArM-Liste verzeichnet sind. Die fünf sensitiveren Tests haben eine Nachweisgrenze zwischen 10^6 und 10^7 RNA-Kopien/ml, was die Autoren vorsichtig dahingehend interpretieren, dass die Tests negativ werden, wenn die Infektiosität einer SARS-CoV-2-Infektion nachlässt.¹³

Inzwischen beteiligen sich auch Labore des PEI und des Robert Koch-Instituts (RKI) an der Evaluierung. Anfang De-

*** Die Hersteller sind an der Durchführung nicht beteiligt, zum Teil wurden die Tests jedoch von den Anbietern überlassen, bei vielen Arbeiten finden sich dazu aber keine Angaben.

**** In vier Studien wird zudem der Test STANDARD F COVID-19 AG FIA REAGENZKIENKIT (Sensitivität 47% bis 91%, bei Ct \leq 25 88% bis 100%) der Firma SD Biosensor, in einer sehr kleinen Studie auch der Test SOFIA SARS ANTIGEN FIA (Sensitivität 94%; bei Ct \leq 25 100%) der Firma Quidel geprüft.¹² Beide Tests benötigen ein Lesegerät.

arznei-telegramm® Bergstraße 38 A, Wasserturm, D-12169 Berlin, Telefax: (0 30) 79 49 02 20, E-Mail: kontakt@arznei-telegramm.de, vertrieb@arznei-telegramm.de

Herausgeber: A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH, HRB 64895 B Amtsgericht Berlin-Charlottenburg

Redaktion: M. BARTZ, Arzt, W. BECKER-BRÜSER, Arzt und Apotheker (verantwortl.), U. BUCHHEISTER, Ärztin, Dr. med. A.-L. DOHRMANN, J. HALBEKATH, Ärztin, Dr. med. A. HALM, Dr. med. A. JUCHE, Prof. Dr. med. M. M. KOCHEN, Dr. med. A. von MAXEN, Prof. Dr. med. I. MÜHLHAUSER, Dr. med. M. POHLMANN, S. SCHENK, Ärztin, Dr. med. J. SEFFRIN, R. SIEWCZYNSKI, Arzt, Dr. med. H. WILLE, Dr. rer. physiol. B. WIRTH

Erklärungen zu Interessenkonflikten siehe Impressum im Internet. Das **arznei-telegramm® (a-t)** wird ausschließlich über die Abonnements finanziert.

Das a-t erscheint monatlich, Bezug im Jahresabonnement, Kündigung drei Monate zum Jahresende.

Jahresbezugspreis: Einzelpersonen digital inkl. online: 56,00 €, print inkl. online: 62,00 €, Kombiabo (print plus digital inkl. online): 70 €.

Studierende (Nachweis erforderl.) digital inkl. online: 38,00 €, print inkl. online: 44,50 €, Kombiabo (print plus digital inkl. online) 49,50 €.

Mehrfachleser, Firmen und Institutionen print: 118,00 €, print inkl. online (bis 5 Nutzer): 130,00 €, Preise digital und Kombiabo auf Anfrage.

Ausland: zzgl. 9 € Versand (print, Kombiabo).

Die im Heft angegebenen Internetadressen werden am Drucklegungstag geprüft. Die Produktbezeichnungen sagen nichts über die Schutzrechte der Warenzeichen aus.

© 2020, A.T.I. Arzneimittelinformation Berlin GmbH



www.arznei-telegramm.de

zember hat das PEI eine Liste mit 23 Antigentests auf SARS-CoV-2 veröffentlicht, die in behördeneigenen Laboren* evaluiert und im Hinblick auf ihre Sensitivität als „dem derzeitigen Stand der Technik entsprechend“ bewertet wurden.¹⁵ Welche Kriterien für dieses Zertifikat angelegt wurden, lässt sich der Kurzbeschreibung der Studie nicht entnehmen. Auf Anfrage teilt uns das PEI mit, dass dafür „die Mehrheit von Proben mit Ct-Wert unter 25“ erkannt werden mussten.¹⁶ Ein solches Maß an Intransparenz erscheint uns nicht nachvollziehbar, auch wenn es sich um vorläufige Daten handelt.** Antigentests, die hier evaluiert wurden, aber nicht dem Stand der Technik entsprechen, wurden laut PEI aus der BfArM-Liste entfernt.¹⁵

Ein **negatives Ergebnis** im Antigentest schließt somit eine Infektion mit SARS-CoV-2 nicht aus. Ansteckende Patienten werden allerdings zuverlässiger erkannt. Ein negatives Ergebnis ist jedoch lediglich als „Momentaufnahme“ zu werten, da sich hinter dem Befund nicht erkannte Infektionen verbergen können, die im weiteren Verlauf infektiös werden. Die Leopoldina empfiehlt in ihrer aktuellen Stellungnahme eine Gültigkeitsdauer für negative Ergebnisse von Antigen-Schnelltests von etwa einem Tag.¹⁷ Falsch negative Ergebnisse sind zudem auch bei ansteckenden Personen nicht gänzlich ausgeschlossen. Die Tests sind daher nicht als Ersatz, sondern nur als Ergänzung nichtpharmakologischer Maßnahmen zum Schutz vor Infektionen zu verwenden, die weiter eingehalten werden müssen.²

Akzeptable Antigentests sollen laut WHO eine **Spezifität** von mindestens 97% aufweisen.⁸ Das PEI fordert über 97%⁷ Daten zur Spezifität aus Hersteller-unabhängigen Validierungsstudien weichen nicht so stark von denen der Hersteller-eigenen Studien ab wie die zur Sensitivität. Die Spezifität liegt in den meisten unabhängigen Studien bei 99% und höher.^{11,12} Dagegen bleiben in der Studie des Berliner Instituts für Virologie zwei Tests mit 88,2% (Healgen) und 94,9% (R-Biopharm) unter den Anforderungen von WHO und PEI. Bei letzterem soll es sich jedoch um ein damals noch nicht markt-reifes Produkt gehandelt haben.¹³ In der Evaluationsstudie, an der unter anderem PEI und RKI beteiligt sind, wird die Spezifität nicht geprüft.¹⁵

Mit **falsch positiven Befunden** ist besonders bei geringer Vortestwahrscheinlichkeit wie beim Screening asymptomatischer Personen zu rechnen (vgl. a-t 2020; 51: 41-3). Achtung: Eine Fehlerquelle kann das zu späte Ablesen der Tests sein. Für den Test von SD Biosensor ist uns das Umschlagen negativer in positive Ergebnisse nach längerem Liegen – über die vom Hersteller angegebene Zeit hinaus – berichtet worden. Positive Ergebnisse im Antigentest müssen laut RKI immer durch einen positiven PCR-Test bestätigt werden.²

■ **Richtig angewendet können hinreichend validierte Antigentests auf SARS-CoV-2 unseres Erachtens dazu beitragen, die Pandemie einzudämmen.**

■ **Ihr großer Vorteil ist, dass sie rasch und unaufwändig Ergebnisse liefern.**

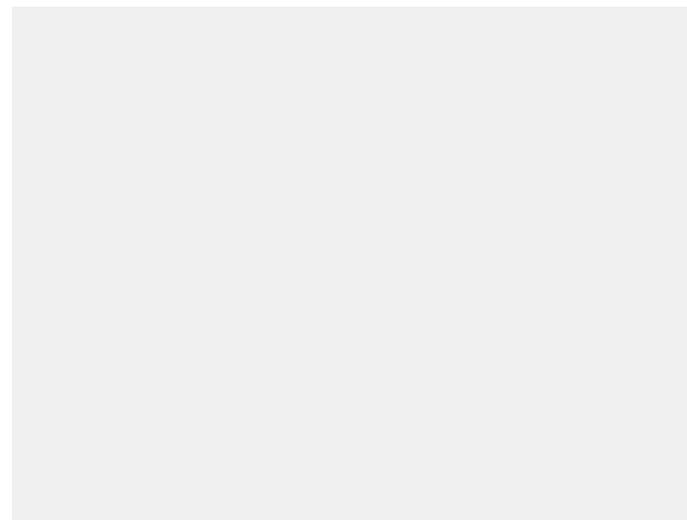
■ **Erkannt werden durch die Tests vor allem Patienten mit hoher Viruslast, bei denen die Wahrscheinlichkeit, dass sie die Infektion weitergeben, am größten ist. Infektionsketten können so rasch unterbrochen werden.**

■ **Ein negatives Ergebnis im Antigentest schließt eine Infektion jedoch nicht aus. Es ist zudem eine Momentaufnahme, da sich hinter dem Befund eine nicht erkannte Infektion verbergen kann, die im weiteren Verlauf ansteckend wird. Falsch negative Ergebnisse sind zudem auch bei ansteckenden Patienten nicht gänzlich ausgeschlossen.**

■ **Alle, die die Tests nutzen, müssen sich über die Grenzen ihrer Aussagekraft im Klaren sein. Die Tests sind lediglich eine Ergänzung, kein Ersatz für nichtpharmakologische**

* Beteiligt sind unter anderem auch das Konsiliarlabor für Coronaviren an der Berliner Charité und das Institut für Mikrobiologie der Bundeswehr.

** Eine vollständige Veröffentlichung der Ergebnisse ist nach Abschluss der Studie geplant.¹⁶



Schutzmaßnahmen wie Abstand und Masken, die weiter eingehalten werden müssen.

■ **Auch mit falsch positiven Befunden ist zu rechnen. Alle positiven Ergebnisse in Antigentests müssen derzeit durch eine PCR bestätigt werden.**

■ **Von den vielen Tests im Angebot sind bisher nur die wenigsten Hersteller-unabhängig validiert worden.**

■ **Ein Problem ist daher nach wie vor die Auswahl eines Tests. Regelmäßig aktualisierte Übersichten über Hersteller-unabhängige Validierungsdaten bieten die Internetseiten einer deutschen Arbeitsgruppe¹¹ wie auch die der Non-Profit-Organisation FIND.¹⁸ Einen gewissen Anhalt bietet auch die Liste des PEI. Die Behörden sind aufgefordert, rasch detaillierte Ergebnisse ihrer eigenen Evaluationsstudien zu veröffentlichen.**

- 1 Bundesministerium für Gesundheit: Verordnung zum Anspruch auf Testung in Bezug auf einen direkten Erregernachweis des Coronavirus SARS-CoV-2 (Coronavirus-Testverordnung – Test V), 14. Okt. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=chbe>
- 2 Robert Koch-Institut: Nationale Teststrategie – wer wird in Deutschland auf das Vorliegen einer SARS-CoV-2 Infektion getestet? Stand 8. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=ggol>
- 3 Bundesministerium für Gesundheit: Verordnung zur Änderung der Medizinprodukte-Abgabeverordnung im Rahmen der epidemischen Lage von nationaler Tragweite, 3. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=inkl>
- 4 Bundesregierung: Telefonkonferenz der Bundeskanzlerin mit den Regierungschefinnen und Regierungschefs der Länder am 13. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=adbe>
- 5 BERGNER, A.: daz.online, 22. Okt. 2020
- 6 Robert Koch-Institut: Hinweise zur Testung von Patienten auf Infektion mit dem neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2, Stand 30. Nov. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=alza>
- 7 Paul-Ehrlich-Institut: Mindestkriterien für SARS-CoV-2-Antigentests im Sinne von § 1 Abs. 1 Satz 1 TestVO: Antigenschnelltests, 1. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=illg>
- 8 WHO: Target product profiles for priority diagnostics to support response to the COVID-19 Pandemic v.1.0, 28. Sept. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=orba>
- 9 European Commission: Commission Recommendation of 18.11.2020 on the use of rapid antigen tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection, 18. Nov. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=isum>
- 10 BfArM: Antigen-Tests zum direkten Erregernachweis des Coronavirus SARS-CoV-2, Stand 15. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=eunh>
- 11 Diagnostics Global Health: Rapid antigen tests for the diagnosis of SARS-CoV-2 infection, Zugriff 7. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=ogtl>
- 12 Hersteller-unabhängige Validierungsstudien, **Literaturverzeichnis über** <http://www.a-turl.de/?k=albs>
- 13 CORMAN, V.M. et al.: medRxiv, online publiziert am 13. Nov. 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.11.12.20230292>
- 14 WINKEL, B.M.F. et al.: medRxiv, online publ. am 4. Dez. 2020; <https://doi.org/10.1101/2020.12.03.20243311>
- 15 Paul-Ehrlich-Institut: Vergleichende Evaluierung der Sensitivität von SARS-CoV-2 Antigenschnelltests, 4. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=oche>
- 16 Paul-Ehrlich-Institut: Schreiben vom 11. Dez. 2020
- 17 BETSCH, C. et al. (Leopoldina): Ad-hoc-Stellungnahme vom 8. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=fiff>
- 18 FIND: FIND Evaluation of SARS-CoV-2 Antigen (Ag) Detecting Tests; Stand 11. Dez. 2020; <http://www.a-turl.de/?k=ahnw>