

thebmj covid-19 Research Education News & Views Campaigns Jobs Archive For authors Hosted Search

Feature
Will covid-19 vaccines save lives? Current trials aren't designed to tell us
 BMJ 2020; 371 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4037> (Published 21 October 2020)
 Cite this as: *BMJ* 2020;371:m4037

Linked Editorial
 Covid-19 vaccine trial protocols released

Read our latest coverage of the coronavirus outbreak

Article Related content Metrics Responses

Peter Doshi, associate editor
 Author affiliations
 pdoshi@bmj.com

The world has bet the farm on vaccines as the solution to the pandemic, but the trials are not focused on answering the questions many might assume they are. **Peter Doshi** reports

Article tools
 PDF 13 responses
 Respond to this article
 Print
 Alerts & updates
 Citation tools
 Request permissions
 Author citation
 Add article to BMJ Portfolio

<https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4037>

Werden Covid-19-Impfstoffe Leben retten? Aktuelle Studien sind nicht darauf ausgerichtet das auszusagen

K.Fischer-Häke, mit Hilfe von deepl.com

Die Welt hat auf Impfstoffe als Lösung für die Pandemie gesetzt, aber die Versuche sind nicht darauf ausgerichtet, die Fragen zu beantworten, von denen viele annehmen könnten, dass sie es sind.

Peter Doshi, associate editor, berichtet

Während Phase III-Studien mit Covid-19-Impfstoffen die angestrebte Rekrutierung erreichen, haben Beamte versucht, das Projekt zu beruhigen. Der US-Coronavirus-Zar Anthony Fauci und die Führung der Food and Drug Administration haben öffentlich versichert, dass die etablierten Verfahren eingehalten werden.¹⁻⁴ Nur ein „sicherer und wirksamer“ Impfstoff wird zugelassen, sagen sie, und neun Impfstoffhersteller gaben eine seltene gemeinsame Erklärung ab, in der sie sich verpflichten, nicht vorzeitig eine behördliche Überprüfung zu beantragen.⁵

Aber was bedeutet es genau, wenn ein Impfstoff als „wirksam“ deklariert wird? Für die Öffentlichkeit scheint dies ziemlich offensichtlich zu sein. „Das primäre Ziel eines Covid-19-Impfstoffs ist es, Menschen davor zu bewahren, sehr krank zu werden und zu sterben“, sagte ein nationaler öffentlicher Radiosender unumwunden.⁶

Peter Hotez, Dekan der National School of Tropical Medicine am Baylor College of Medicine in Houston, sagte: „Idealerweise sollte ein antiviraler Impfstoff zwei Dinge erfüllen ... erstens die Wahrscheinlichkeit verringern, dass Sie schwer krank werden und ins Krankenhaus gehen, und zweitens eine Infektion verhindern und somit die Krankheitsübertragung unterbrechen.“⁷

Die laufenden Phase-III-Studien sind jedoch nicht darauf ausgerichtet, beides zu beweisen (Tabelle 1). Keine der derzeit laufenden Studien ist so angelegt, dass sie eine Verringerung schwerwiegender Folgen wie Krankenhauseinweisungen, Inanspruchnahme von Intensivpflege oder Todesfälle nachweisen kann. Ebenso wenig werden die Impfstoffe untersucht, um festzustellen, ob sie die Übertragung des Virus unterbrechen können.

Table 1 | Characteristics of ongoing phase III covid-19 vaccine trials

	Moderna	Pfizer	AstraZeneca (US)	AstraZeneca (UK)	Janssen	Sinopharm*	Sinovac
Vaccine name	mRNA-1273	BNT162	AZD1222	AZD1222	Ad26.COVS.2.S	Sinopharm vaccine	Sinovac CoronaVac
Registration No	NCT04470427	NCT04368728	NCT04516746	NCT04400838 (UK), NCT04536051 (Brazil), NCT04444674 (South Africa)	NCT04505722	NCT04510207	NCT04456595
Target enrolment	30 000	43 998	30 000	19 330	60 000	45 000	8870
Ages eligible	18+	12+	18+	5-12, 18+	18+	18+	18+
Protocol publicly available	Y	Y	Y	N†	Y	N	N
Notable excluded populations:							
Children and adolescents	Excluded	Many excluded	Excluded	13-17 excluded	Excluded	Excluded	Excluded
Immunocompromised patients	Excluded	Excluded	Excluded	Excluded	Excluded	Excluded	Excluded
Pregnant or breastfeeding women	Excluded	Excluded	Excluded	Excluded	Excluded	Excluded	Excluded
Endpoints undergoing formal study‡:							
Prevention of symptomatic disease in vaccine recipient	Y	Y	Y	Y	Y	Presumably§	Y
Reduction in severe covid-19 (hospital admission, ICU, or death)	N	N	N	N¶	N	N	N
Interruption of transmission (person to person spread)	N	N	N	N	N	N	N

* This trial is separately randomising an inactivated SARS-CoV-2 vaccine (Vero cell) manufactured by Wuhan Institute of Biological Products Co and Beijing Institute of Biological Products Co.

† AstraZeneca has released the protocol for its stalled US trial but not its trial in UK, Brazil, and South Africa.

‡ Endpoints "undergoing formal study" include those listed as primary outcomes in ClinicalTrials.gov, publicly available study protocols, or those not listed as primary outcomes, but the company has confirmed that the study is powered sufficiently to find an effect (if one exists).

§ Sinopharm lists "incidence of COVID-19 cases" as a primary efficacy endpoint in its ClinicalTrials.gov entry.

¶ Trial registration (NCT04444674) lists the following primary endpoint: "Determine if there is a reduction of severe and non-severe COVID-19 disease in HIV-negative adults." This suggests a composite outcome that includes non-severe disease.

Bewertung der leichten, nicht schweren Erkrankung

In einem September-Interview äußerte sich Medscape-Chefredakteur Eric Topolponder zu dem, was in den Impfstoffversuchen als ein aufgezeichnetes „Ereignis“ zählt: „Wir sprechen hier nicht nur von einer PCR [Polymerase-Kettenreaktionstest]-positiven milden Infektion. Es muss sich um eine mittelschwere bis schwere Erkrankung handeln, um als Ereignis zu gelten“, fragte er.⁸

Sein Gast Paul Offit, ein Impfstoffspezialist, der im FDA-Beratungsausschuss sitzt, der die Impfstoffe letztendlich für die Zulassung oder Notfallgenehmigung empfehlen kann, stimmte ihm zu.⁸

Aber das ist nicht richtig. In allen laufenden Phase-III-Studien, für die Details veröffentlicht wurden, gelten laborbestätigte Infektionen selbst bei nur leichten Symptomen als Erfüllung der primären Endpunktdefinition.⁹⁻¹² In den Studien von Pfizer und Moderna beispielsweise würden Menschen mit nur Husten und einem positiven Labortest diese Studien dem Abschluss um ein Ereignis näher bringen. (Wenn die laufende britische Studie von AstraZeneca ähnlich konzipiert ist wie die „angehaltene“ US-Studie, für die das Unternehmen Einzelheiten veröffentlicht hat, würden Husten und Fieber mit positivem PCR-Test ausreichen).

Ein Teil des Grundes können Zahlen sein. Eine schwere Erkrankung, die eine Krankenhauseinweisung erfordert, was nur in einem kleinen Bruchteil der symptomatischen Fälle von Covid-19 vorkommt, würde in einer signifikanten Anzahl von Studien wahrscheinlich nicht auftreten. Die Ende April von den US Centers for Disease Control and Prevention veröffentlichten Daten berichteten über eine Hospitalisierungsrate von insgesamt 3,4% bei symptomatischen Fällen, die von 1,7% bei den 0-49-Jährigen und 4,5% bei den 50-64-Jährigen bis zu 7,4% bei den über 65-Jährigen reichte.¹³ Da die meisten Menschen mit symptomatischem Covid-19 nur leichte Symptome aufweisen,¹⁴ würden selbst Studien mit 30 000 oder mehr Patienten nur relativ wenige Fälle einer schweren Erkrankung ergeben.

In den Studien sind abschließende Wirksamkeitsanalysen nach nur 150 bis 160 „Ereignissen“ geplant, d.h. ein positiver Hinweis auf symptomatische Covid-19, unabhängig vom Schweregrad der Erkrankung.

Doch bis die Impfstoffhersteller Mitte September begannen, ihre Studienprotokolle herauszugeben, trugen Studienregister und andere öffentlich zugängliche Informationen wenig dazu bei, die Vorstellung zu zerstreuen, dass es sich bei den Studien um die Bewertung von SevereCovid-19 handelte. So bezeichnete Moderna in Stellungnahmen gegenüber den Medien Krankenhauseinweisungen als „wichtigen sekundären Endpunkt“.¹⁵ Und eine Pressemitteilung der US National Institutes of Health verstärkte diesen Eindruck, indem sie feststellte, dass Modernas Studie „darauf abzielt, zu untersuchen, ob der Impfstoff schwere Covid-19-Erkrankungen verhindern kann“ und „zu beantworten versucht, ob der Impfstoff durch Covid-19 verursachte Todesfälle verhindern kann“.¹⁶

Aber Tal Zaks, leitender medizinischer Offizier bei Moderna, sagte dem BMJ, dass es dem Prozess des Unternehmens an ausreichender statistischer Aussagekraft fehle, um diese Ergebnisse zu bewerten. „Die Studie ist von der Beurteilung von [Krankenhauseinweisungen] ausgeschlossen, basierend auf einer angemessenen Größe und Dauer, die dem öffentlichen Wohl hier dient“, sagte er.

Krankenhauseinweisungen und Todesfälle durch Covid-19 sind in der für einen wirksamen Impfstoff untersuchten Bevölkerung einfach zu selten, um statistisch signifikante Unterschiede in einer Studie mit 30000 Personen zu zeigen. Dasselbe gilt für seine Fähigkeit, Leben zu retten oder eine Übertragung zu verhindern: Die Studien sind nicht darauf ausgerichtet, dies herauszufinden.

Zaks sagte: „Würde ich gerne wissen, dass dies die Sterblichkeit verhindert? Sicher, weil ich glaube, dass es das tut. Ich glaube nur nicht, dass es innerhalb des Zeitrahmens [der Studie] machbar ist - zu viele würden sterben, wenn wir auf die Ergebnisse warten, bevor wir das überhaupt wissen.“

Anhalten der Übertragung

Was ist mit dem zweiten Kriterium von Hotez, der Unterbrechung der Virustransmission, das nach Ansicht einiger Experten¹⁷ der wichtigste Test in Phase III-Studien sein sollte?

„Unser Versuch wird keine Verhinderung der Übertragung demonstrieren“, so Zakssaid, „denn dazu muss man zweimal wöchentlich über sehr lange Zeiträume Abstriche machen, und das wird operativ nicht mehr möglich sein“.

Er betonte wiederholt diese „operativen Realitäten“ der Durchführung eines Impfstoffversuchs. „Jedes Studiendesign, insbesondere die Phase III, ist immer ein Balanceakt zwischen verschiedenen Bedürfnissen“, sagte er. „Wenn Sie eine Antwort zu einem Endpunkt haben wollten, der mit einer Häufigkeit von einem Zehntel oder einem Fünftel der Häufigkeit des primären Endpunkts auftritt, bräuchten Sie eine fünf- oder zehnmals grössere Studie, oder Sie bräuchten eine fünf- oder zehnmals längere Trialhäufigkeit, um diese Ereignisse zu erfassen. Ich denke, nichts von beidem ist akzeptabel, wenn die Öffentlichkeit heute schnell wissen muss, dass ein Impfstoff wirkt“.

Zaks fügte hinzu: „Ein Prozess mit 30 000 [Teilnehmern] ist bereits ein ziemlich großer Prozess. Wenn man einen Prozess mit 300.000 Teilnehmern wünscht, dann muss man mit den Leuten sprechen, die dafür bezahlen, denn jetzt geht es um einen Prozess im Wert von 500 Millionen bis 1 Milliarde Dollar, also um etwas, das zehnmal so groß ist. Und ich denke, dass die öffentlichen Mittel und die operativen Fähigkeiten und Kapazitäten, die wir haben, zu Recht nicht dafür ausgegeben werden, um die Farm auf einen Impfstoff zu setzen, sondern, wie es die Operation Warp Speed [der Plan der US-Regierung für den Covid-19-Impfstoff] versucht, dafür zu sorgen, dass wir mehrere Impfstoffe parallel finanzieren“.

Endpunkte debattieren

Dennoch kann man mit Fug und Recht behaupten, dass die Mehrheit der Öffentlichkeit davon ausgeht, dass der gesamte Punkt der laufenden Studien neben der Prüfung der Sicherheit (Kasten 1) darin besteht, zu prüfen, ob der Impfstoff schlechte Ergebnisse verhindern kann. „Wie können Sie das in Einklang bringen?“ fragte das BMJ Zaks.

Kasten 1: Sicherheit und Nebenwirkungen

Die Geschichte zeigt viele Beispiele für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse durch Impfstoffe, die in Zeiten enormen Drucks und enormer Erwartungen auf den Markt gebracht wurden. 1955 gab es kontaminierte Polio-Impfstoffe, 1976 Fälle von Guillain-Barré-Syndrom bei Empfängern von Grippeimpfstoffen und 2009 Narkolepsie in Verbindung mit einem Grippeimpfstoff einer Marke. 18 19 „Um schwerwiegende seltene unerwünschte Ereignisse zu finden, müssen Zehntausende von Patienten untersucht werden, aber diese Anforderung wird nicht durch die frühzeitige Annahme eines Produkts erfüllt, das seine vollständige Studienauswertung noch nicht abgeschlossen hat“, schrieben die Harvard-Drogenpolitikforscher Jerry Avorn und Aaron Kesselheim kürzlich in JAMA.²⁰ Covid-19-Impfstoffstudien sind derzeit so angelegt, dass die endgültigen Wirksamkeitsergebnisse tabellarisch dargestellt werden, sobald 150 bis 160 Studienteilnehmer symptomatisches Covid-19 entwickeln - und die meisten Studien haben mindestens eine Zwischenanalyse festgelegt, die es ermöglicht, die Studien mit noch weniger Daten zu beenden.

Eric Topol von Medscape war ein ausgesprochener Kritiker der zahlreichen Zwischenanalysen der Studien. „Diese Zahlen scheinen völlig unvereinbar mit dem zu sein, was als Abbruchregeln angesehen werden würde“, sagt er. „Ich meine, Sie sprechen davon, mit einem dieser Programme Dutzende Millionen von Menschen zu impfen, und das auf der Grundlage von 100 Ereignissen...“⁸ Es besteht nach wie vor große Unsicherheit darüber, wie lange eine randomisierte Impfstoffstudie fortgesetzt werden darf. Wenn die Wirksamkeit erklärt wird, besteht eine Möglichkeit darin, dass die Tausenden von Freiwilligen, die ein Kochsalzlösungs-Placebo erhielten, den aktiven Impfstoff anbieten würden, womit der Zeitraum der randomisierten Nachbeobachtung beendet wäre. Ein solcher Schritt hätte weit reichende Auswirkungen auf unser Verständnis von Nutzen und Schaden von Impfstoffen und würde unser Wissen darüber, ob die Impfstoffe das Risiko einer schweren Covid-19-Krankheit verringern können, verunsichern und jede weitere Vergleichsmöglichkeit zwischen unerwünschten Ereignissen in der Versuchs- und der Placebo-Gruppe ausschließen: „Diese Entscheidung müssen wir zu diesem Zeitpunkt treffen. Wir haben uns weder auf die eine noch auf die andere Weise festgelegt“, sagte Tal Zaks von Moderna gegenüber dem BMJ. „Es wird eine Entscheidung sein, bei der auch die FDA und die NIH mitentscheiden werden. Und es wird wahrscheinlich eine sehr schwierige Entscheidung sein, denn Sie werden den Nutzen für die Öffentlichkeit abwägen, wenn Sie weiterhin die längerfristige Sicherheit durch die Beibehaltung der Placebos und die Erwartung der Menschen, die Placebos erhalten haben, verstehen, dass diese nun, da sie sich als wirksam erwiesen haben, übergeben werden.“

Zaks: „Ganz einfach“, antwortete er. „Nummer eins, wir haben ein schlechtes Ergebnis als Endpunkt. Es ist die Covid-19-Krankheit.“ Moderna, wie Pfizer und Janssen, hat seine Studie so konzipiert, dass bei Teilnehmern, die laborbestätigtes Covid-19 entwickeln, eine relative Risikoreduzierung von mindestens 30% festgestellt werden kann, in Übereinstimmung mit der FDA und internationalen Richtlinien.^{21 22}

Nummer zwei, Zaks, wies auf Grippeimpfstoffe hin und sagte, dass sie besser vor schwerer Krankheit schützen als vor leichter Krankheit. Für Moderna gilt das Gleiche für Covid-19: Wenn sein Impfstoff nachweislich die Symptome von Covid-19 reduziert, wird er zuversichtlich sein, dass er auch vor schwerwiegenden Folgen schützt.

Aber die Wahrheit ist, dass die Wissenschaft noch weit von einem klaren Schnitt entfernt ist, selbst bei den Grippeimpfstoffen, die seit Jahrzehnten eingesetzt werden. Zwar haben randomisierte Studien gezeigt, dass sie das Risiko einer symptomatischen Influenza verringern, aber solche Studien wurden noch nie bei älteren Menschen in der Gemeinde durchgeführt, um festzustellen, ob sie das Leben retten können.

Nur zwei plazebokontrollierte Studien in dieser Population wurden jemals durchgeführt, und keine von beiden war darauf ausgerichtet, Unterschiede bei der stationären Aufnahme oder bei Todesfällen festzustellen.²³ Darüber hinaus wurde der dramatische Anstieg des Einsatzes von Grippeimpfstoffen nicht mit einem Rückgang der Sterblichkeit in Verbindung gebracht (Kasten 2).²⁶

Kasten 2: Zu wenige ältere Menschen oder Minderheiten

Ein Impfstoff, der nachweislich das Risiko einer symptomatischen Erkrankung senkt, wobei ein gewisser Anteil, so könnte man meinen, schwerwiegende Folgen wie Krankenhauseinweisungen und Todesfälle zu gleichen Teilen reduzieren sollte. Peter Marks, ein FDA-Beamter, der für die Zulassung von Impfstoffen zuständig ist, äußerte sich kürzlich ebenso zur Grippeimpfung, die „nur bei etwa der Hälfte der Menschen, die sie bekommen, die Grippe verhindert“. Und doch ist das sehr wichtig, denn das bedeutet, dass sie jedes Jahr zur Hälfte aller Todesfälle im Zusammenhang mit Grippe führt.²⁴ Wenn Impfstoffe jedoch nicht in allen Bevölkerungsgruppen gleich wirksam sind, bricht die Theorie zusammen.²⁴ Wenn gebrechliche ältere Menschen, von denen man annimmt, dass sie in unverhältnismäßig hoher Zahl sowohl an Grippe²⁵ als auch an Covid-19 sterben, nicht in ausreichender Zahl in Impfstoffstudien aufgenommen werden, um festzustellen, ob die Fallzahlen in dieser Gruppe zurückgegangen sind, gibt es kaum eine Grundlage für die Annahme eines Nutzens in Bezug auf Krankenhauseinweisungen oder Sterblichkeit. Unabhängig davon, welcher Rückgang der Fallzahlen in der gesamten Studienpopulation (von denen die meisten möglicherweise zu den gesunden Erwachsenen gehören) festgestellt wird, gilt dieser Nutzen möglicherweise nicht für die gebrechliche Subpopulation älterer Menschen, und es können nur wenige Leben gerettet werden.

Dies lässt sich in den aktuellen Studien nur schwer beurteilen, da es große Lücken bei der Art der Personen gibt, die in die Phase-III-Studien aufgenommen werden (Tabelle 1). Trotz der Rekrutierung von Zehntausenden von Personen werden in nur zwei Studien Kinder unter 18 Jahren aufgenommen. Alle schließen immungeschwächte Menschen und schwangere oder stillende Frauen aus, und obwohl es sich bei den Studien um ältere Menschen handelt, scheinen nur wenige oder vielleicht keine der Studien so angelegt zu sein, dass sie trotz ihrer offensichtlichen Anfälligkeit für Covid-19 einen Nutzen in dieser Bevölkerungsgruppe eindeutig beantworten können: „Erwachsene über 65 werden eine wichtige Untergruppe sein, die wir untersuchen werden“, sagte Zaks von Moderna dem BMJ.

„Al Sommer, der emeritierte Dekan der Johns Hopkins School of Public Health, sagte dem BMJ: „Wenn sie nicht den Nachweis eines Nutzens in den älteren Ländern erbracht haben, würde ich das als ein erhebliches, bedauerliches Manko empfinden. Er betonte die Notwendigkeit „innovativer Folgestudien, die es uns ermöglichen, den direkten Grad des Impfschutzes bei jungen und, getrennt davon, bei älteren Menschen sowie bei Personen mit dem höchsten Risiko für schwere Krankheiten und Krankenhausaufenthalte besser zu bestimmen“, und betonte, dass „Studiendaten für alle Zielpopulationen vorliegen sollten.

„Wenn wir in der Gruppe der über 65-Jährigen keine ausreichenden Daten haben, sollten die über 65-Jährigen diesen Impfstoff nicht erhalten, was eine Schande wäre, da sie diejenigen sind, die am wahrscheinlichsten an dieser Infektion sterben“, sagte der Impfstoffwissenschaftler Paul Offit.⁸ „Wir müssen diese Daten generieren“, sagte er. „Ich kann mir nicht vorstellen, wie jemand - das Data and Safety Monitoring Board oder der FDA Vaccine Advisory Committee oder FDA-Entscheidungsträger - jemals zulassen würde, dass ein Impfstoff für diese Gruppe empfohlen wird, ohne über ausreichende Daten zu verfügen“, fügte Offit hinzu. „Man kann die Minderheiten nicht davon überzeugen, diesen Impfstoff zu erhalten, wenn sie nicht in diesen Studien vertreten sind. Andernfalls werden sie sich als Versuchskaninchen fühlen, und das ist verständlich.

Dieser Artikel wird gemäß den Website-Bedingungen des BMJ für die Dauer der Covid-19-Pandemie oder bis zur anderweitigen Festlegung durch das BMJ frei zur Verfügung gestellt. Sie dürfen den Artikel für jeden rechtmäßigen, nicht-kommerziellen Zweck (einschließlich Text und Data Mining) verwenden, herunterladen und ausdrucken, vorausgesetzt, dass alle Urheberrechtshinweise und Warenzeichen beibehalten werden.

Konkurrierende Interessen:

Ich habe gemeinsam mit Eric Topol, der in diesem Artikel zitiert wird, eine Stellungnahme zu diesem Thema verfasst, ich habe mich für die Veröffentlichung von Impfstoffstudienprotokollen eingesetzt und ich habe einen offenen Brief an die FDA mitunterzeichnet, in dem Unabhängigkeit und Transparenz bei der Entscheidungsfindung im Zusammenhang mit Impfstoffen gegen Covid-19 gefordert wird: Sarah Tanveer half bei der Recherche zum Studiendesign und der Ermittlung von Zitaten, und Ulrich Keil kommentierte einen frühen Entwurf dieses Artikels.

- 1 Shah A, Marks PW, Hahn SM. Unwavering Regulatory Safeguards for COVID-19 Vaccines. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.15725. pmid: 32766736
- 2 Cavazzoni P, Marks P, Mayne S, et al. Senior FDA career executives: We're following the science to protect public health in pandemic. *USA Today*. 2020 Sep 10. <https://www.usatoday.com/story/opinion/2020/09/10/sound-science-to-meet-covid-challenges-fda-career-officials-column/5756948002>.
- 3 Office of the Commissioner. The FDA's Oversight of Vaccines is Vital to Public Health. 2020. <https://www.fda.gov/news-events/fda-voices/fdas-scientific-and-regulatory-oversight-vaccines-vital-public-health>
- 4 Hahn S. Remarks on the vaccine review process. 2020. <https://www.fda.gov/news-events/speeches-fda-officials/dr-hahns-remarks-national-consumer-league-vaccine-review-process-09292020>.
- 5 Sanofi. Biopharma leaders unite to stand with science. Sep 2020. <http://www.news.sanofi.us/2020-09-08-Biopharma-leaders-unite-to-stand-with-science>.
- 6 Palca J. What a nasal spray vaccine against covid-19 might do even better than a shot. *NPR*. 2020 Aug 28. <https://www.npr.org/sections/health-shots/2020/08/28/906797539/what-a-nasal-spray-vaccine-against-covid-19-might-do-even-better-than-a-shot>.
- 7 Curwen T. Those coronavirus vaccines leading the race? Don't ditch the masks quite yet. *Yahoo Finance*. 2020. <https://finance.yahoo.com/news/those-coronavirus-vaccines-leading-race-120006184.html>.
- 8 Topol EJ. Paul Offit's biggest concern about covid vaccines. 2020. <https://www.medscape.com/viewarticle/936937>.
- 9 Moderna TX. Protocol mRNA-1273-P301, Amendment 3. 2020. <https://www.moder-natx.com/sites/default/files/mRNA-1273-P301-Protocol.pdf>.
- 10 Pfizer. PF-07302048 (BNT162 RNA-Based COVID-19 Vaccines) Protocol C4591001. 2020. https://pfe-pfizercom-d8-prod.s3.amazonaws.com/2020-09/C4591001_Clinical_Protocol.pdf.
- 11 AstraZeneca. Clinical Study Protocol - Amendment 2 AZD1222- D8110C00001. 2020. https://s3.amazonaws.com/ctr-med-7111/D8110C00001/52bec400-80f6-4c1b-8791-0483923d0867/c8070a4e-6a9d-46f9-8c32-cece903592b9/D8110C00001_CSP-v2.pdf.
- 12 Janssen Vaccines & Prevention BV. VAC31518 (JNJ-78436735) clinical protocol VAC31518COV3001 amendment 1. 2020. <https://www.jnj.com/coronavirus/covid-19-phase-3-study-clinical-protocol>.
- 13 CDC. Coronavirus disease 2019 (COVID-19). 2020. <http://web.archive.org/web/20200709001525/https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/hcp/planning-scenarios.html>.
- 14 CDC. What to do if you are sick. 2020. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/steps-when-sick.html>.
- 15 Moderna advances late-stage development of its vaccine (MRNA-1273) against covid-19. <https://investors.moder-natx.com/news-releases/news-release-details/moderna-advances-late-stage-development-its-vaccine-mrna-1273>.
- 16 National Institutes of Health. Phase 3 clinical trial of investigational vaccine for COVID-19 begins. 2020. <https://www.nih.gov/news-events/news-releases/phase-3-clinical-trial-investigational-vaccine-covid-19-begins>.
- 17 Finn A, Malley R. A vaccine that stops covid-19 won't be enough. *New York Times*. 2020 Aug 24. <https://www.nytimes.com/2020/08/24/opinion/coronavirus-vaccine-prevention.html>.

- 18 Trogen B, Oshinsky D, Caplan A. Adverse consequences of rushing a SARS-CoV-2 vaccine: implications for public trust. *JAMA* 2020;323:2460-1. doi: 10.1001/jama.2020.8917. pmid: 32453392
- 19 Doshi P. Pandemrix vaccine: why was the public not told of early warning signs? *BMJ* 2018;362:k3948doi: 10.1136/bmj.k3948.
- 20 Avorn J, Kesselheim A. Regulatory decision-making on covid-19 vaccines during a public health emergency. *JAMA* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.17101. pmid: 32870268
- 21 International Coalition of Medicines Regulatory Authorities. ICMRA SARS-CoV-2 Vaccines Workshop #2 - Summary. 2020. www.icmra.info/drupal/en/news/22june2020/summary.
- 22 Food and Drug Administration. Development and licensure of vaccines to prevent covid-19: guidance for industry. 2020. <https://www.fda.gov/media/139638/download>.
- 23 Govaert TM, Thijs CT, Masurel N, Sprenger MJ, Dinant GJ, Knottnerus JA. The efficacy of influenza vaccination in elderly individuals. A randomized double-blind placebo-controlled trial. *JAMA* 1994;272:1661-5. doi: 10.1001/jama.1994.03520210045030 pmid: 7966893
- 24 Office of the Commissioner. FDA Insight. *Vaccines (Basel)* 2020;COVID-19. <https://www.fda.gov/news-events/fda-insight/fda-insight-vaccines-covid-19-part-1>.
- 25 Osterholm MT, Kelley NS, Sommer A, Belongia EA. Efficacy and effectiveness of influenza vaccines: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2012;12:36-44. doi: 10.1016/S1473-3099(11)70295-X pmid: 22032844
- 26 Simonsen L, Reichert TA, Viboud C, Blackwelder WC, Taylor RJ, Miller MA. Impact of influenza vaccination on seasonal mortality in the US elderly population. *Arch Intern Med* 2005;165:265-72. doi: 10.1001/archinte.165.3.265 pmid: 15710788

Dieser Artikel wird gemäß den Website-Bedingungen des BMJ für die Dauer der Covid-19-Pandemie oder bis zur anderweitigen Festlegung durch das BMJ frei zur Verfügung gestellt. Sie dürfen den Artikel für jeden rechtmäßigen, nicht-kommerziellen Zweck (einschließlich Text und Data Mining) verwenden, herunterladen und ausdrucken, vorausgesetzt, dass alle Urheberrechtshinweise und Warenzeichen beibehalten werden.