

Aktuelle Studien

referiert und kommentiert von Experten



**Prof. Dr. med.
H. Holzgreve**
Internist,
München



**Prof. em. Dr. med.
Dr.h.c. Reinhardt**
Kinderklinik und
Kinderpoliklinik
im Haunerschen
Kinderspital,
München



**Dr. rer. nat.
C. Holzapfel**
Institut für Ernäh-
rungsmedizin,
Klinikum rechts
der Isar, München



**Prof. Dr. med.
W. Zidek**
Endokrinologie und
Nephrologie,
Meoclinic, Berlin

COVID-19: Nobelpreiswürdiger Erfolg in der Impfstoff-Forschung

Zulassung erster Vakzinen -- Autor: H. Holzgreve

Die großen Zulassungsstudien für die beiden ersten mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 liefern einen überzeugenden Wirkungsnachweis. Sie beeindrucken aber auch durch innovative methodische Aspekte.

In kurzem Abstand haben BioNTech/Pfizer und Moderna im Dezember multizentrische, randomisierte, placebokontrollierte, verblindet ausgewertete



Die neuen, auf Boten-RNA basierenden Impfstoffe wurden in Rekordzeit entwickelt und zugelassen. (Symbolbild)

Studien vorgelegt. Für die BioNTech/Pfizer-Studie erhielten 43.448 Probanden jeweils zweimal im Abstand von 21 Tagen eine Injektion. An der Moderna-Studie nahmen 30.420 Menschen teil; hier betrug der zeitliche Abstand 28 Tage. Die COVID-19-Diagnose wurde in beiden Studien ähnlich gestellt, nämlich wenn mindestens ein typisches Symptom auftrat und während der Beschwerden virologische und serologische Untersuchungen positiv waren.

In der BioNTech/Pfizer-Studie erkrankten in der Placebogruppe 162 und in der Verumgruppe 8 Probanden an COVID-19. In der Moderna-Studie lag das Verhältnis bei 185 vs. 11. Daraus errechnete sich eine Wirksamkeit von 95% bzw. 94%. Auch in zahlreichen nach Alter, Geschlecht, Ethnie, Herkunft,

Gewicht, Hypertonie und anderen Begleiterkrankungen gebildeten Subgruppen lagen die Raten zwischen 90 und 100%, wenn auch mit teils unzureichender statistischer Power bei niedrigen Fallzahlen. Der Schutz war bereits 12 Tage nach der ersten Impfung erkennbar.

In der BioNTech/Pfizer-Studie erkrankten nach der ersten Injektion noch zehn Patienten schwer an COVID-19, davon nur einer aus einer Verumgruppe. Schwere Nebenwirkungen waren selten und jeweils in beiden Gruppen gleich.

MMW-Kommentar

Die wissenschaftlichen Arbeiten sind schon heute nobelpreiswürdig. Sie erfüllen höchste Ansprüche für die Zulassung und für den klinischen Einsatz, auch wenn zahlreiche wichtige Einzelfragen weiterhin unbeantwortet sind.

Die hohe Zahl von 75.000 Probanden war erforderlich, weil für den Placebovergleich zwei gleich große Gruppen gebildet werden mussten und weil die Studiendauer möglichst kurz sein sollte. Ein weiterer Grund ist die relativ niedrige Inzidenz der Erkrankung. Zwar wurde weltweit gerade die Marke von 100 Millionen Infektionen überschritten, doch ist die tatsächliche Erkrankung mit Symptomen bevölke-

rungsbezogen eher selten. Tatsächlich erkrankten in der BioNTech/Pfizer-Studie nur 0,74% und in der Moderna-Studie – die mit Hochrisikopersonen durchgeführt wurde – nur 1,21% innerhalb von ca. sechs Wochen an COVID-19.

Große Bedeutung kommt den Ergebnissen auch zu, weil die Impfstoffe auf einem neuartigen Prinzip basieren. Entwicklung und Zulassung benötigten nur ein knappes Jahr. Die Studien haben gezeigt, dass die bislang äußerst trägen Zulassungsverfahren mit drei konsekutiven Phasen durch weitgehende Parallelschaltung beschleunigt werden können.

Eine Weiterführung der Studien nach dem derzeitigen Protokoll kann höchst wichtige klinischen Daten liefern. Die Autoren haben dies auch schon angekündigt. Allerdings gibt es ein Problem: Eine der wichtigsten Fragen, nämlich ob die Impfstoffe langfristig schützen und ohne Nebenwirkungen bleiben, können sie nicht mehr untersuchen. Denn gerade weil eine so hohe Wirksamkeit nachgewiesen wurde, ist eine Placebogabe ethisch nicht mehr vertretbar.

Auch künftige Impfstoffe können nicht mehr gegen Placebo getestet werden, sondern müssen vor der Zulassung im direkten Vergleich gegen die jetzt erfolgreich getesteten Vakzinen auf Überlegenheit, Gleichwertigkeit oder Unterlegenheit geprüft werden.

Quellen: Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. *N Engl J Med.* 2020;383:2603–15

Baden LR, El Sahly HM, Essink R et al. Efficacy and safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. *N Engl J Med* 2020, online 30. Dezember; <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2035389>

Ein schwarz gefärbtes Gesicht wollte sie eigentlich nicht

Bei einer 84-jährigen Frau waren symmetrisch an Wangen, Kinn und Nacken graue Hautverfärbungen aufgetreten (**Abb. A**). Wegen einer Infektion nach dem Einsatz einer Kniegelenksprothese hatte sie seit vier Jahren 2×100 mg/d Minocyclin eingenommen. Die Hyperpigmentationen waren im Verlauf der letzten sieben Monate aufgetreten. Das Minocyclin wurde abgesetzt und durch Doxycyclin ersetzt. In den folgenden drei Monaten ging die Hautverfärbung deutlich zurück (**Abb. B**).

Graue, blaue, schwarze oder auch schlammbraune Hyperpigmentationen von Haut, Gingiva, Zähnen, Knochen, Augen, Schilddrüse und Viszeraltrakt sind bei der Langzeittherapie mit Minocyclin in einer Häufigkeit von 3–15% beschrieben. Die Patienten sollten über dieses Risiko informiert werden. Es existiert sogar eine Einteilung der Hyperpigmen-



A: Hautverfärbungen im Gesicht. B: Zustand nach drei Monaten.

tationen in vier Varianten. Für alle gilt aber dieselbe Empfehlung: Sehr strenge Indikation für die Langzeittherapie.

H. Holzgreve

Quelle: Shute L, Walkty A, Embil JM: Minocycline-induced cutaneous hyperpigmentation. *CMAJ.* 2020;192:E981