

Ein (kurzer) Impfkrimi

Liebe Kolleginnen, liebe Kollegen,

es begann am 25. Januar 2021, vier Tage vor der Zulassung des Vektor-**Impfstoffs von AstraZeneca (AZD1222)** durch die Europäische Zulassungsbehörde EMA. Da berichtete das *Handelsblatt*, die Vakzine habe bei älteren Personen lediglich eine Wirksamkeit von 8% - und bezog sich auf anonyme Quellen in der Bundesregierung. Bundesgesundheitsminister Spahn wollte die Meldung nicht kommentieren.

Dienstag, 26. Januar 2021
Deutschlands Wirtschafts- und Finanzzeitung
G 02501 NR. 17

Handelsblatt

Chancengerechtigkeit
Der Schul-Lockdown gefährdet Fortschritte in der Bildungspolitik.
▶ 10

Gesundheitsbranche
Vielen Krankenhäusern droht mitten in der Pandemie die Insolvenz.
▶ 24

Geldanlage
Welche Investmentfonds 2020 am besten abgeschnitten haben.
▶ 30

Streitgespräch
Peter Altmaier debattiert mit Christian Lindner über Freiheit.
▶ 6

Streitgespräch
Peter Altmaier debattiert mit Christian Lindner über Freiheit.
▶ 6

Impfstoffampullen von Astra-Zeneca. Erwartungen nicht erfüllt.

Rückschlag bei Impfstoff

Das Vakzin von Astra-Zeneca hat bei Senioren offenbar nur eine Wirksamkeit von acht Prozent. Die Impfstrategie der Bundesregierung wackelt.

Nach dem umstrittenen Impfstoff in Deutschland setzte die Bundesregierung große Hoffnungen in die Zulassung des Vakzins von Astra-Zeneca. Das Präparat des britisch-schwedischen Konzerns soll die RNA-Vakzine von BioNTech und Moderna ergänzen und den Weg in die zweite Impfkampagne ebnen, in der sich die Menschen auch bei den Hausärzten impfen lassen können. Doch der Impfstoff von Astra-Zeneca, der anders als die RNA-Mittel keine extremen Missgrade bei der Lagerung benötigt, könnte ungeeignet sein. Nach Informationen des Handelsblatts aus Koalitionskreisen rechnet die Bundesregierung nur mit einer Wirksamkeit von acht Prozent bei den über 65-Jährigen. Dass dieser Impfstoff, für den die EU noch in dieser Woche die

8

Prozent

soll die Wirksamkeit des Astra-Zeneca-Impfstoffs bei über 65-Jährigen nur betragen.

Zulassung erteilen könnte, nicht an die über 90 Prozent liegende Wirksamkeit der RNA-Vakzine heranreicht, war befürchtet worden. Die extrem geringe Wirksamkeit bei Senioren stellt indes einen Rückschlag für die Berliner Impfstrategie dar.

Nach Handelsblatt-Informationen prüft das Gesundheitsministerium bereits, ob die nach Alter gestaffelte Impfereihenfolge angepasst werden muss. Im ungünstigsten Fall ließe sich womöglich das Versprechen, jedem im Sommer ein Impfgeschehen machen zu können, nicht halten. Am Montag gab zudem der US-Konzern Merck bekannt, dass er die Entwicklung eines eigenen Impfstoffs gestoppt hat. Und Moderna meldete, dass der eigene Impfstoff bei Mutationen seine hohe Wirksamkeit unter Senioren ebenfalls nicht bestätigen kann. Peter Brack, Gieger, Waschbüchel ▶ Fortsetzung auf Seite 4

Märkte

- Das 13.670 Pkt. -1,45 %
- Miex 35.494 Pkt. -4,45 %
- TecDax 3.371 Pkt. +0,81 %
- E-Share 50 3.000 Pkt. -1,39 %
- Dax Jones 30.051 Pkt. -1,38 %
- Nasdaq 13.402 Pkt. -1,81 %
- S&P 500 3.841 Pkt. -4,02 %
- Nikkei 28.402 Pkt. +0,87 %
- Euro Stoxx 1.212,68 -4,29 %
- Gold 1.848,98 USD -4,31 %
- Oil 64,92 USD +0,11 %

Dax Gewinner

- Wanvia +1,09 % 58,98 €
- Merck +1,08 %

Ifo-Geschäftsklima
Der Pessimismus kehrt zurück

Angesichts der Lockdown-Verlängerung bis Mitte Februar hat sich die Stimmung in den deutschen Unternehmen zum Jahresauftakt deutlich verschlechtert. Das zeigt der am Montag veröffentlichte Ifo-Geschäftsklima-Index. Nach im Dezember hatten die meisten deutschen Unternehmen mit Blick auf die Impfstoffe Aufschwungshoffnungen gehabt. „Die zweite Corona-Welle hat die Erholung der deutschen Wirtschaft vorläufig beendet“, sagte jetzt Ifo-Präsident Clemens Fuest. Sowohl die aktuelle Lage als auch die Aussichten für das nächste halbe Jahr bewerteten die 9000 vom Ifo befragten Unternehmen schlechter als am Jahresende 2020. ▶ 8

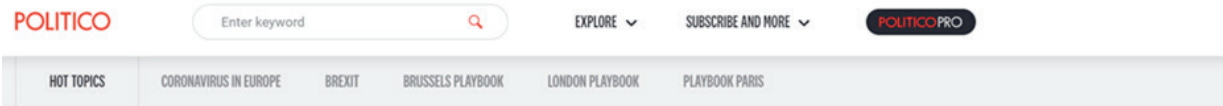
Porsche
50 Prozent E-Anteil bis zum Jahr 2025

Porsche will die Elektrifizierung seiner Fahrzeugflotte in den nächsten Jahren beschleunigen. „Im Jahr 2025 werden rund 50 Prozent unserer ausgelieferten Autos elektrisch angetrieben sein“, sagt Vorstandschef Oliver Blume im Gespräch mit dem Handelsblatt. Davon soll die Mehrheit aus voll-elektrischen Sportwagen bestehen. 2021 könnten vom Taycan, dem ersten voll-elektrischen Porsche-Modell, voraussichtlich mehr als 30.000 Exemplare produziert werden. Darüber setzt Porsche auch auf synthetische Kraftstoffe, um die vorliebendes Verbrennersmodelle umweltfreundlicher zu machen. ▶ 18

Deutsche Bank

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP
 Emeritus, Universitätsmedizin Göttingen | Institut f. Allgemeinmedizin, Universitätsklinikum Freiburg | Ordentliches Mitglied der
 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
 Ludwigrstr. 37, D-79104 Freiburg/Germany

Am 26. Januar berichtete die US-amerikanische Zeitschrift *Politico*, die 8% seien wohl eine groteske Falschmeldung, die Zahl bezöge sich auf den Anteil der über 65-jährigen in der Zulassungsstudie (was das BMG dann bestätigte).



POLITICO London Playbook: AZ vs. EU – What’s 8 percent in German? – Jabba the cut

BY ALEX WICKHAM

January 26, 2021 | 7:45 am

PRESS PLAY TO LISTEN TO THIS ARTICLE

Am Tag der Zulassung von (AZD1222) wechselte das Handelsblatt seine Titelstory – nicht aber in Richtung einer Korrektur. Die ungewisse Mär wurde aufrechterhalten.

Handelsblatt



PANDEMIE-BEKÄMPFUNG

Corona-Impfstoff: Diskussion um Wirksamkeit von Astra-Zeneca-Vakzin bei Senioren

In der Bundesregierung gibt es Diskussionen über die Wirksamkeit des Mittels des britisch-schwedischen Konzerns. Gesundheitsminister Spahn äußert sich zurückhaltend.

Gregor Waschinski, Peter Brors, Siegfried Hofmann, Hans-Peter Siebenhaar

Kompliziert wurde die ganze Angelegenheit dadurch, dass

- die EMA eine *EU-Zulassung ohne Altersbegrenzung* erteilte,
- die STIKO aber in ihrer *Empfehlung* (nur für Personen von 18-64 Jahre) sagte, für über 65-jährige fehlten ausreichende Daten.
- *Zulassung* aber bedeutet, dass die Verimpfung der Vakzine für Personen jeden Alters legal und nicht etwa off-label ist.
- Und *Empfehlung* bedeutet, dass sich im Falle eines Falles niemand daran halten muss. In der Realität aber halten sich alle Impfbereitwilligen daran: Diejenigen der 750.000 Lehrer/innen oder Erzieher/innen (inzwischen in der Priorität hochgestuft), die über 65 Jahre alt sind, kommen auf den Impf-Anmeldeportalen nicht an einen Termin. Die m-RNA-Impfstoffe sind vorläufig für über 80-jährige (und oft auch für Ärztinnen und Ärzte) reserviert.

Ab dem 15.2. kamen dann **Meldungen, die Nebenwirkungsrate von AZD1222 führe zu so starken unerwünschten Wirkungen, dass ganze Krankenhausabteilungen und Praxen wegen arbeitsunfähig gemeldeten Mitarbeiterinnen zeitweise schließen mussten** (im letzten Benefit berichtet). ► [Zur Einschätzung s. Quintessenz ...](#)

Vor dem Hintergrund dieses Geschehens sollte man sich daran erinnern, dass die **Studienanlage chaotisch organisiert** war:

- Zunächst war man von *einer* Impfdosis ausgegangen und erweiterte später auf *zwei* Dosen.
- Nachträglich wurde festgestellt, dass einige Tausend Studienteilnehmer nur die Hälfte der vorgesehenen Dosis erhalten hatte und die Wirksamkeit dieser Gruppe (halbe 1. Dosis + ganze 2. Dosis) deutlich besser war als die Vergleichsgruppe (2x ganze Dosis).
- Vier Studienteile (2x UK, 1x Südafrika, 1x Brasilien) wurden in einem Text kompiliert usw. usf.

Vorläufige Zwischenbilanz: Bis zum heutigen Tag wurden 1.4 Millionen Dosen von AZD1222 geliefert und ganze 238.556 verimpft – **über eine Million Dosen lagern unverbraucht in den Depots.**

Um die Geschichte vorläufig abzuschließen, wurden gestern **neue Daten aus (praktisch ganz) Schottland auf einem Preprint-Server publiziert** (beim *Lancet* eingereicht, aber noch nicht begutachtet): „*Effectiveness of first dose of COVID-19 vaccines against hospital admissions in Scotland: national prospective cohort study of 5.4 million people*“ <https://t1p.de/276c>. Sie zeigen klar, dass AZD1222 *mindestens so gut bei älteren Personen wirkt wie der Biontech-Impfstoff.*

NB: Wie die Mainzer Firma inzwischen klarstellte, kann ihre Vakzine bei deutlich höheren Temperaturen (als ursprünglich mitgeteilt) gelagert, problemlos transportiert und in fertigen Spritzen aufgezogen, sechs Stunden lang zwischen 2 und 30° verwendet werden.

Quintessenz:

- Die in der EU zugelassenen Impfstoffe unterscheiden sich nicht in ihrer Wirksamkeit, AZD1222 ist auch bei älteren Personen gut wirksam.
 - Die stärkste unerwünschte Reaktogenität der AstraZeneca-Vakzine tritt meist bei der *ersten Dosis* auf, bei den m-RNA-Impfstoffen vorwiegend bei der *zweiten Dosis*.
 - Diese Nebenwirkungen fallen *bei älteren Menschen aufgrund des alternden Immunsystems (Immunoseneszenz) deutlich geringer aus als bei jüngeren Personen*.
 - Bei der Verabreichung von AZD sollte man alle zu impfenden Personen über die Möglichkeit einer hohen Reaktogenität aufklären und die mögliche Einnahme z.B. von bis zu 4x1g Paracetamol (ggf. auch Metamizol), beginnend unmittelbar nach Impfung erwähnen. Das in der Zulassungsstudie *prophylaktisch verabreichte* Paracetamol sehe ich persönlich eher skeptisch (in Influenza-Impfstudien führte das z.T. zu abgeschwächter Antikörperbildung). Einen guten Überblick über „Paracetamol im Alter“ hat Natalie Marty kürzlich in der *pharmakritik* veröffentlicht (angehängt – mit freundlicher Genehmigung des Herausgebers Etzel Gysling).
 - Janssen-Cilag International N.V. (Johnson & Johnson) hat am 15. Februar bei der EMA einen Antrag auf bedingte Zulassung für seinen Impfstoffkandidaten (eine Einzeldosis) eingereicht. In überschaubarer Kürze dürften wir in Deutschland vier zugelassene Vakzine haben.
 - Die **STIKO** wird (erst) nächste Woche tagen, um eine ► Neubewertung der Daten vorzunehmen – die vorläufigen Zahlen der J&J-Vakzine wohl inklusive. **Es wäre mehr als erstaunlich, wenn dabei die Alters-Empfehlung für AZD1222 18-64 unverändert bliebe.**
- Die Hausärzteschaft sollte sich darauf einstellen, in Kürze dem lahmenden Impfgeschehen auf die Beine zu helfen – mit allen zugelassenen Impfstoffen. Es wäre gut, wenn die Kolleginnen und Kollegen ihre Patienten darüber aufklären würden, dass sich Wirksamkeit und Reaktogenität der Vakzine nicht substantiell unterscheiden.

Die ausgezeichnet recherchierten Texte zu AZD1222 des *arznei-telegramms* <https://t1p.de/xqlm> und des *Arzneimittelbriefs* <https://t1p.de/58tq> sind frei verfügbar.

Herzliche Grüße

Michael M. Kochen

Paracetamol im Alter

Natalie Marty

Paracetamol (z.B. Dafalgan®, viele andere Namen) wird sehr häufig zur Behandlung akuter oder chronischer Schmerzen eingesetzt. Das Medikament ist «nach Fachberatung» ohne ärztliches Rezept in Apotheken und auch in Drogerien erhältlich und wird weltweit in sehr grossen Mengen konsumiert. Vor einigen Monaten ist im britischen «Drug and Therapeutics Bulletin» ein Text zur Frage der Paracetamol-Dosierung bei älteren Leuten erschienen (1). Dieser und weitere Arbeiten zu der Anwendung von Paracetamol im Alter dienten als Basis für die folgende Zusammenfassung.

Wie gut wirkt Paracetamol?

Paracetamol hat bei Kopfschmerzen, Zahnschmerzen sowie bei Schmerzen, die von Erkältungskrankheiten oder kleinen Verletzungen verursacht sind, eine dokumentierte schmerzlindernde Wirkung. Es kann auch bei Schmerzen im Zusammenhang mit der Menstruation oder nach einer Zahnextraktion helfen. Das Mittel wirkt fiebersenkend. Die analgetische Wirksamkeit von Paracetamol darf allerdings nicht überschätzt werden. So hat es z.B. bei Spannungskopfschmerzen gemäss einer Cochrane-Analyse nur bei einer von fünf behandelten Personen eine gute Wirkung (2). Gerade auch bei Schmerzen im Bereich des Bewegungsapparates (Arthrosen, Rückenschmerzen), die bei älteren Patientinnen und Patienten meistens im Vordergrund stehen, ist es gemäss grossen Meta-Analysen nicht sicher wirksamer als ein Placebo (3,4). Eine gute Placebowirkung ist jedoch nicht belanglos. Deshalb und wegen der vergleichsweise guten Verträglichkeit wird Paracetamol häufig auch älteren Menschen mit Gelenk- oder Rückenschmerzen verschrieben.

Wie verträglich ist Paracetamol?

Allgemein wird angenommen, Paracetamol in üblichen therapeutischen Dosen sei weitgehend frei von unerwünschten Wirkungen. Bekannt ist die Hepatotoxizität hoher und sehr hoher Dosen. Allerdings kann bei Risikopersonen (siehe Tabelle 1) bereits eine Dosis von 5 g zu Leberschäden führen. Zudem liegen Berichte zu Einzelfällen vor, bei denen «übliche» Paracetamol-Dosen zu einem Leberversagen geführt haben. Bei Personen mit Arthrosen oder Rückenschmerzen sind die Resultate der Leberfunktionstests unter Paracetamol fast viermal häufiger deutlich erhöht als unter Placebo (3).

Bei einer akuten Überdosierung kann es selten auch zu Nierenschäden, insbesondere zu einer tubulären Nekrose kommen.

Auch andere Probleme unter üblichen therapeutischen Dosen sind dokumentiert, insbesondere bei langfristiger Anwendung. Gemäss einer Übersicht, in der acht Kohortenstudien bei überwiegend jüngeren Personen zusammengefasst sind, ist eine Häufung von kardiovaskulären Problemen (Blutdruckanstieg, Infarkte), eine Verschlechterung der Nierenfunktion sowie

gastrointestinale Nebenwirkungen möglich (5). Nach einer weiteren Arbeit verursacht Paracetamol bei der Behandlung von Arthrosen zwar unerwünschte Wirkungen, wird jedoch als besser verträglich als nicht-steroidale Antirheumatika bezeichnet. Dabei wird jedoch unterstrichen, dass zu Personen über 65 nur spärlich Informationen verfügbar seien (6).

Als unerwünschte Wirkungen einer langfristigen Paracetamol-Verabreichung sind namentlich gastrointestinale Blutungen und ein mässiger Anstieg des Blutdrucks dokumentiert (7). Die Verabreichung zusammen mit Salizylaten erhöht wahrscheinlich langfristig das nephrotoxische Risiko. Für andere Langzeit-Nebenwirkungen sind die vorhandenen Daten nicht konklusiv.

Generell sind Informationen zu unerwünschten Wirkungen für ältere Leute nicht gut dokumentiert. Gemäss einer entsprechenden Übersicht wurde die Verträglichkeit nur gerade in 7 von 27 Studien, die Informationen zu älteren Individuen enthalten, genauer untersucht (8).

In einer Arbeit wurde das Risiko eines akuten Koronarsyndroms unter Paracetamol untersucht. Gesamthaft fand sich dieses Risiko bei Personen, die auch niedrigdosierte Acetylsalicylsäure (Aspirin Cardio® u.a.) einnahmen, nicht erhöht. Mit dem Alter schien das Risiko jedoch anzusteigen (9).

Gemäss einer Übersichtsarbeit können Paracetamol-Tagesdosen von 2 oder mehr g mit Vitamin-K-Antagonisten zusammen zu einem unerwünschten Anstieg der INR-Werte führen (10).

Welche Dosis für ältere Menschen?

Mehrere Studien lassen darauf schliessen, dass die Paracetamol-Clearance mit zunehmendem Alter abnimmt, ältere Patientinnen und Patienten also höheren Plasmaspiegeln ausgesetzt sind (1,8). Dies trifft offenbar besonders bei eher untergewichtigen und gebrechlichen Personen zu. Das Prinzip, im höheren Alter mindestens primär mit niedrigen Dosen zu behandeln, gilt deshalb auch für Paracetamol. In Anbetracht der wahrscheinlich bedeutsamen Placebo-Wirkung der Tabletteneinnahme empfiehlt sich daher, eher 500-mg-Tabletten als 1-g-Tabletten zu verschreiben. So ist eine wiederholte Einnahme während des Tages weniger riskant. Obwohl in der offiziellen Information auch im Alter keine Beschränkung der Tagesdosis empfohlen wird, ist es auch vorzuziehen, die Tagesdosis auf 3 g zu limitieren.

Ergänzt von Etzel Gysling

Literatur

Anon. Drug Ther Bull 2018; 56: 69-72
Stephens G et al. Cochrane Database Syst Rev 2016; CD011889
Machado GC et al. BMJ 2015; 350: h1225
Bannuru RR et al. Ann Intern Med 2015; 162: 46-54
Roberts E et al. Ann Rheum Dis 2016; 75: 552-9
Conaghan PG et al. Drugs Aging 2019; 36 (Suppl 1): S7-S14
McCrae et al. Br J Clin Pharmacol 2018;

84: 2218-30 Mian P et al. *Drugs Aging* 2018; 35: 603-24
Duong TTM. <https://tel.archives-ouvertes.fr/tel-01432813>
Hughes GJ et al. *Pharmacotherapy* 2011; 31: 591-7

Tabelle 1: Risikofaktoren für eine Leberschädigung bei der Einnahme hoher Paracetamol-Dosen (nach [1])
Langfristige Einnahme von Zytochrom-Induktoren (besonders CYP3A4- und CYP1A2-Induktoren): Carbamazepin, Johanniskraut, Phenobarbital, Phenytoin, <u>Primidon</u> , Rifampicin
Übermässiger Alkoholkonsum
Glutathion-Mangel (bei Essstörungen, zystischer Fibrose, HIV-Infekten, Mangelernährung, Kachexie)