» Wir hoffen, dass durch eine Coronaimpfung akute und chronische neurologische Folgen verhindert werden

Peter Berlit

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN)
Reinhardtstr. 27C, 10117 Berlin, Deutschland
berlit@dgn.org

Christian Gerloff

Klinik und Poliklinik für Neurologie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Martinistraße 52, 20246 Hamburg, Deutschland
gerloff@uke.de

Christine Klein

Institut für Neurogenetik, Universitätsklinikum Schleswig-Holstein und Universität zu Lübeck
Ratzeburger Allee 160, 23562 Lübeck, Deutschland
christine.klein@neuro.uni-luebeck.de

COVID-19 („coronavirus disease 2019“)-Impfung

NNTV („number needed to vaccinate“) – Was ist das und was heißt hier „unimpressive“?

Die ärztliche Hauptlast der durch SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“) verursachten Pandemie tragen unsere Intensivmedizinerinnen und Intensivmediziner, Pneumologinnen und Pneumologen, Infektiologinnen und Infektiologen sowie Hausärztinnen und Hausärzte. Im Laufe der Pandemie haben wir allerdings gelernt, dass neurologische Akutsymptome und v. a. anhaltende Beschwerden nach Abklingen der Infektion eine beachtliche Rolle spielen, denen sich u. a. die „Global COVID-19 Neuro Research Coalition“ unter Mitwirkung der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) widmet [1].

In einer prospektiven Multizentrumsbeobachtungsstudie in New York [2] wurden die Verläufe von fast 4500 Patientinnen und Patienten, die zwischen März und Mai 2020 wegen COVID-19 („coronavirus disease 2019“) in einem Krankenhaus behandelt worden waren, analysiert. Im Ergebnis zeigte sich, dass 13,5 % davon schwere neurologische Begleiterkrankungen entwickelten. Am häufigsten waren toxische oder metabolische Enzephalopathien (6,8 % der Fälle), Schlaganfälle (1,9 %), epileptische Krampfanfälle (1,6 %) und hypoxische Hirnschädigungen (1,4 %). Wenn auch leichtere neurologische Symptome wie Geruchs- und Geschmacksstörungen, Myalgien und Fatigue berücksichtigt werden, kommt es bei 4 von 5 Erkrankten, die im Krankenhaus wegen COVID-19 behandelt werden, zu neurologischen Begleitsymptomen [3].

Sowohl in der neurologischen Rehabilitation als auch in den neurologischen Ambulanzen und Praxen nimmt die Zahl Betroffener mit persistierenden Beschwerden derzeit kontinuierlich zu. Und Symptome wie extreme Abgeschlagenheit und kognitive Probleme betreffen nicht nur stationär behandelte COVID-19-Patientinnen und -Patienten. So waren in der Schweiz persistierende Symptome bei 1/3 von 669 nicht stationär behandelten SARS-CoV-2-Infizierten nachweisbar [4]. Die wichtigsten Beschwerden 6 Wochen nach Diagnosestellung waren Fatigue (14 %), Dyspnoe (9 %) und der anhaltende Verlust von Geruchs- und Geschmackssinn (12 %), seltener auch Kopfschmerzen (3 %). Von den 669 positiv getesteten SARS-CoV-2-Kranken mit mildem Verlauf waren 60 % weiblich, 24,6 % waren im Gesundheitswesen angestellt („healthcare professionals“), und 68,8 % hatten keinerlei Risikofaktoren; das Durchschnittsalter betrug 42,8 Jahre.

Nicht zuletzt deswegen begrüßt die DGN die extrem schnell erzielten wissenschaftlichen Erfolge auf der Suche nach einem Impfstoff. So rasch wurde noch nie ein Impfstoff entwickelt und zugelassen. Die Originalarbeit zum Impfstoff von Biontec und Pfizer erschien am 10.12.2020 [5]. Es ist beeindruckend, wie in so kurzer Zeit 43.548 Probandinnen und Probanden randomisiert werden konnten. Die ersten Sicherheitsdaten für die Vakzine an 195 Teilnehmerinnen und Teilnehmern waren kurz zuvor, am 14.10.2020, veröffentlicht worden [6]. In der Hauptstudie, die auch der Zulassung durch die europäische Arzneimittelbehörde am 21.12.2020 [7] zugrunde lag, infizierten sich 162 Probandinnen und Probanden der Placebogruppe mit SARS-CoV-2, während dies bei nur 8 Personen in der Verumgruppe der Fall war. Aus diesem Verhältnis (8/162, entspricht 5 % Infizierte trotz Impfung) errechneten die Publizierenden, dass die Impfung einen 95 %igen Schutz bietet.

Auch wenn wir als Neurologinnen und Neurologen vielleicht nicht berufen sind, über die Qualität von Impfstudien zu urteilen, fanden wir das beeindruckend („impressive“) und schöpften daraus Hoffnung, dass akute und auch chronische neurologische Folgen mit einer solchen Impfung verhindert werden können. Umso verwunderter waren wir, als wir einen „letter to the editor“ im *British Medical Journal (BMJ)* lasen. Dieser Leserbrief wurde am 13.11.2020 veröffentlicht [8], nachdem vorläufige Daten der Impfstudie bekannt gemacht und als „news“ im *BMJ* berichtet worden waren [9]. Hauptinhalt der „news“ war, dass die Effektivität der Vakzine über 90 % liegen würde. Die Überschrift des darauf reagierenden Leserbriefes lautete (Zitat):

„COVID-19 vaccine candidate is unimpressive: NNTV is around 256“ [8]

„Unimpressive“? – Als Neurologinnen und Neurologen waren wir von dieser Bewertung der Daten einigermaßen überrascht. Das mag allerdings daran liegen, dass die Tiefen der Bewertung von Impfstoffen nicht unser Fokus sind. Aber wundern darf man sich ja trotzdem – und nachlesen. Dem Verfasser des Leserbriefes im *BMJ* waren die später im Detail publizierten Daten zumindest soweit bekannt, dass die über 90 %ige Effektivität nachvollzogen werden konnte. Was störte ihn dann?

Bei der Abkürzung NNTV („number needed to vaccinate“) kommt einem sofort die Assoziation zur NNT in den Sinn. Das ist allerdings nicht ganz korrekt. Die NNT („number needed to treat“) ist ein Maß für die Effektivität von Therapien. Mathematisch ist sie der Kehrwert der absoluten Risikoreduktion. Senkt also eine Behandlung z. B. das jährliche Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, von absoluten 10 % auf 5 %, dann betragen die absolute Risikoreduktion (ARR) 5 % und die NNT 20. Es müssen also 20 Menschen behandelt werden, um 1 Schlaganfall zu verhindern.

Die NNTV (oder auch NNV) ist die „number needed to vaccinate“ [10]. Sie ist mathematisch ein wenig anders anzusehen als die NNT, denn sie ist der Kehrwert der Inzidenz der Erkrankung. Die Effektivität der Impfung geht ebenfalls in die Formel ein und erhöht die NNTV entsprechend umso mehr, je geringer die Effektivität ist. Der Verfasser des Leserbriefes im *BMJ* legte allerdings die Rechnungsweise für die NNT zugrunde und kam aufgrund der vorläufigen Daten auf eine NNTV von 256. Das war für ihn „unimpressive“. Wendet man jedoch die korrekte Berechnung der NNTV auf die finalen Daten aus dem *New England Journal of Medicine* an, hätten wir in der untersuchten Kohorte (in der Placebogruppe) eine Inzidenz von 162/18.325 oder 884/100.000 für die Studiendauer; der Kehrwert und damit die NNTV wäre 113 bei 100 % Effektivität und 119 bei der belegten Effektivität von 95 %. Vermutlich hätte auch das den Kritiker nicht beschwichtigt. Immerhin würden ja immer noch 118 Menschen geimpft werden, ohne dass sie einen Nutzen hätten. Der Vollständigkeit halber sei angemerkt, dass die NNTV üblicherweise pro Jahr berechnet wird, analog zur jährlichen Inzidenz einer Erkrankung.

Nun sind das alles Zahlenspiele und die gefühlte Ähnlichkeit zur NNT einer Therapie bei vorliegender Erkrankung möglicherweise irreführend. Ist denn eine NNTV von 119 für eine Impfung so ungewöhnlich? Hier ist der oben angeführte Artikel von Kelly et al. [10] lesenswert, wenn auch schon etwas älter. Definiert

man als Risikopopulation Menschen mit einem Lebensalter von 65 Jahren oder älter, dann hat eine Influenzaimpfung eine NNTV von 43 für jedwede Ansteckung und von 777 für die Vermeidung einer stationären Aufnahme infolge Influenza. In derselben Kohorte hat die Impfung gegen Pneumokokken mit dem Ziel, eine schwere Erkrankung mit Bakteriämie zu verhindern, eine NNTV von 3333. Wohlgedacht, diese Werte gelten bereits für eine Risikogruppe! Uns erscheinen also die Fakten für den ersten zugelassenen Impfstoff gegen SARS-CoV-2 nicht so „unimpressive“.

In einem Antwortschreiben auf den Leserbrief im *BMJ* fügte ein Kollege übrigens noch richtig hinzu, dass die Studie in den Sommermonaten unter Lockdown-Bedingungen erfolgte [11]. Die Inzidenz der ihr zugrunde liegenden Zahlen ist daher weitaus geringer als zum jetzigen Zeitpunkt. Berücksichtigt man dann noch, dass die Wirkung der Impfung anhält und die Studie nur vom 27.07. bis 14.11.2020 lief (111 Tage), wäre die jährliche Inzidenz selbst unter Lockdown-Bedingungen 2907/100.000 (entsprechend einem Wert in der derzeit üblichen 7-Tages-Inzidenz von 56/100.000), und die NNTV wäre 34. Bei einer derzeit realistischeren 7-Tages-Inzidenz von 150/100.000 verkleinert sich die NNTV entsprechend weiter (auf 13).

Dass es dennoch viele Fragezeichen und sicherlich eine rasant Entwicklung bei den Impfstoffen geben wird, bleibt unbenommen. Nach WHO-Angaben (WHO: Weltgesundheitsorganisation) werden weltweit derzeit mehr als 50 Impfstoffkandidaten untersucht. Und wie die eher enttäuschenden Ergebnisse der Phase-1-Studie zum Vektorimpfstoff MVA-SARS-2-S der IDT Biologika GmbH und des Deutschen Zentrums für Infektionsforschung (DZIF) zeigen [12], ist eine Effektivität von über 90 % keine Selbstverständlichkeit.

Für uns als Neurologinnen und Neurologen bleibt das Geleistete auf dem Weg zur Eindämmung der Pandemie durch Impfung „impressive“, und wir sprechen unseren Kolleginnen und Kollegen, die diese Leistungen erbringen, im Namen der DGN großen Dank und Respekt aus. Und wir wünschen uns sehr, dass durch die Effektivität der Impfungen die Inzidenz der Post-COVID-Patientinnen und -Patienten mit Langzeitbeschwerden in unseren Kliniken und Praxen im Verlauf wieder abnimmt.

Christian Gerloff

Peter Berlit

Christine Klein

Interessenkonflikt. C. Gerloff, P. Berlit und C. Klein geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. *Lancet Neurol* 2020. PMID: 32470416 (6):482-484 [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(20\)30150-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(20)30150-2)
2. Frontera et al (2020) *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000010979>
3. Liotta et al (2020) *Ann Clin Transl Neurol*. <https://doi.org/10.1002/actn.3.51210>
4. Nehme et al (2020) *Ann Intern Med*. <https://doi.org/10.7326/M20-5926>
5. Polack et al (2020) *N Engl J Med*. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>
6. Walsh et al (2020) *N Engl J Med* 383:2439–2450
7. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-first-covid-19-vaccine-authorisation-eu> (abgerufen am 10.01.20)
8. <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4347/rr-4> (abgerufen am 10.01.20)
9. Mahase (2020) *BMJ* 371:m4347
10. Kelly et al (2004) *Vaccine* 22:2192–2198
11. <https://www.bmj.com/content/371/bmj.m4347/rr-8> (abgerufen am 10.01.20)
12. https://www.uke.de/allgemein/presse/pressemitteilungen/detailseite_102920.html (abgerufen am 10.01.20)

Buchbesprechung

Thomas Meyer

Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)

Ein Wegweiser – Antworten und Hilfen

Stuttgart: Kohlhammer 2020, 1. Auflage, 219 S., (ISBN: 978-3-17-036841-5), 29 EUR

Zu den schwierigsten Aufgaben angehender MedizinerInnen zählt das Aufklärungsgespräch. Schwierig wird es insbesondere dann, wenn es darum geht, dem Patienten die Diagnose einer Erkrankung mit ungünstiger Prognose zu vermitteln. Es geht darum, auf der einen Seite nichts zu verschweigen oder zu beschönigen, auf der anderen Seite kann es nicht richtig sein, wenn der Arzt alles, was er zum Krankheitsbild weiß, direkt dem Betroffenen mitteilt und ihn damit überfordert und belastet – auch, wenn dies womöglich für einen selbst eine Entlastung darstellt. In der Neurologie betrifft dies gar nicht einmal so sehr die Diagnosen eines Tumorleidens oder entzündlicher Erkrankungen wie der Multiplen Sklerose, sondern vor allem das Aufklärungsgespräch über das Krankheitsbild der amyotrophen Lateralsklerose, der ALS.

Es ist nicht nur schwierig die Unheilbarkeit dieser Erkrankung zu vermitteln, sondern hier geht es auch um essentielle Fragen wie Beatmung, künstliche Ernährung, Versorgung mit apparativen Hilfsmitteln wie zum Beispiel Kommunikations-Computern und um das Thema Sterbehilfe. Der soeben erschienene Wegweiser von Thomas Meyer zur Amyotrophen Lateralsklerose füllt hier eine wichtige Lücke. Zu den zahlreichen Fragen, die sich Betroffene und Angehörige stellen, gibt es hier kompetente und ausgewogene Antworten. Wirklich umfassend werden hier die Fragen zu den Ursachen des Krankheitsbildes, zum Verlauf, zu den Varianten und zur Prognose auf 219 Seiten beantwortet. Besonders wichtig sind die Abschnitte zu den Möglichkeiten der Behandlung und Hilfsmittelversorgung. Heikle Themen wie Tracheotomie, Palliativmedizin und Sterbehilfe werden nicht ausgespart. Thomas Meyer weiß, wovon er spricht: Seit 20 Jahren leitet er die ALS-Ambulanz an der Charité in Berlin und ist Sprecher der Klinischen Kommission Motoneuronerkrankungen der Deutschen Gesellschaft für Neurologie.

Ich bin mir sicher, dass dieses Buch nicht nur für Betroffene ausgesprochen hilfreich ist, sondern auch für die betreuenden Ärztinnen und Ärzte. Aber jedem Neurologen, der ALS-Patienten behandelt, muss klar sein, dass dieses Buch eine wertvolle Hilfe ist, aber das Arzt-Patienten-Gespräch und vor allem die persönliche Zuwendung durch den Arzt nicht ersetzen kann und darf.

Peter Berlit