



Peter Doshi, BMJ

Neue Bedenken über die berichteten Wirksamkeitsergebnisse der COVID-19-Impfstoffstudien

[Originaltext im British Medical Journal hier:](#)

<https://blogs.bmj.com/bmj/2021/01/04/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-we-need-more-details-and-the-raw-data/>

Als ich vor fünf Wochen Fragen zu den Ergebnissen der COVID-19-Impfstoffstudien von Pfizer und Moderna aufgeworfen habe, waren nur die Studienprotokolle und ein paar Pressemitteilungen öffentlich zugänglich. Heute sind zwei Zeitschriftenveröffentlichungen und etwa 400 Seiten zusammengefasster Daten in Form von mehreren Berichten verfügbar, die der FDA vor der Notfallzulassung des mRNA-Impfstoffs der beiden Unternehmen vorgelegt wurden. Während einige der zusätzlichen Details beruhigend sind, sind einige es nicht. Hier skizziere ich neue Bedenken hinsichtlich der Vertrauenswürdigkeit und Aussagekraft der berichteten Wirksamkeitsergebnisse.

"Verdacht auf COVID-19"

Alle Aufmerksamkeit hat sich auf die dramatischen Wirksamkeitsergebnisse konzentriert: Pfizer meldete 170 durch PCR bestätigte COVID-19-Fälle, die sich mit 8 zu 162 auf die Impfstoff- und Placebogruppen aufteilten. Aber diese Zahlen wurden durch eine Kategorie von Erkrankungen in den Schatten gestellt, die "vermutetes COVID-19" genannt wird - jene mit symptomatischem COVID-19, die nicht durch PCR bestätigt wurden. Laut dem FDA-Bericht über den Impfstoff von Pfizer gab es "insgesamt 3410 Fälle von vermutetem, aber unbestätigtem COVID-19 in der gesamten Studienpopulation, 1594 traten in der Impfstoffgruppe gegenüber 1816 in der Placebogruppe auf."

Mit 20 Mal mehr Verdachtsfällen als bestätigten Fällen kann diese Kategorie von Erkrankungen nicht einfach ignoriert werden, nur weil es kein positives PCR-Testergebnis gab. Umso dringlicher ist es, sie zu verstehen. Eine grobe Schätzung der Wirksamkeit des Impfstoffs gegen die Entwicklung von COVID-19-Symptomen, mit oder ohne positives PCR-Testergebnis, würde eine relative Risikoreduktion von 19 % ergeben (siehe Fußnote) - weit unter der von den Behörden festgelegten 50 %igen Wirksamkeitsschwelle für die Zulassung. Selbst nach Abzug der Fälle, die innerhalb von 7 Tagen nach der Impfung auftraten (409 bei Pfizer-Impfstoff vs. 287 bei Placebo), was die Mehrzahl der Symptome aufgrund kurzfristiger Reaktogenität des Impfstoffs einschließen sollte, bleibt die Wirksamkeit des Impfstoffs gering: 29 % (siehe Fußnote).

Wenn viele oder die meisten dieser Verdachtsfälle bei Personen auftraten, die ein falsch negatives PCR-Testergebnis hatten, würde dies die Wirksamkeit des Impfstoffs drastisch verringern. Aber wenn man bedenkt, dass grippeähnliche Erkrankungen schon immer eine Vielzahl von Ursachen hatten - Rhinoviren, Influenzaviren, andere Coronaviren, Adenoviren, Respiratorische Synzytialviren usw. - könnten einige oder viele der vermuteten COVID-19-Fälle auf einen anderen Erreger zurückzuführen sein.

Aber warum sollte die Ätiologie eine Rolle spielen? Wenn die Patienten mit "vermutetem COVID-19" im Wesentlichen den gleichen klinischen Verlauf haben wie die mit bestätigtem COVID-19, dann könnte "vermutetes plus bestätigtes COVID-19" ein klinisch sinnvollerer Endpunkt sein als nur bestätigtes COVID-19.

Wenn jedoch die bestätigte COVID-19 im Durchschnitt schwerer ist als die vermutete COVID-19, müssen wir immer noch bedenken, dass am Ende des Tages nicht der durchschnittliche klinische Schweregrad von Bedeutung ist, sondern die Inzidenz der schweren Erkrankung, die die Krankenhauseinweisungen beeinflusst. Da es 20-mal mehr Verdachtsfälle als bestätigte Fälle von Covid-19 gibt und die Studien nicht darauf ausgelegt sind, zu beurteilen, ob die Impfstoffe die Virusübertragung unterbrechen können, scheint eine Analyse der schweren Erkrankungen unabhängig vom ätiologischen Erreger - d. h. die Raten der Krankenhauseinweisungen, der Fälle auf der Intensivstation und der Todesfälle unter den Studienteilnehmern - gerechtfertigt und ist der einzige Weg, um die tatsächliche Fähigkeit der Impfstoffe zu beurteilen, die Pandemie einzudämmen.

Es gibt einen klaren Bedarf an Daten, um diese Fragen zu beantworten, aber der 92-

seitige Bericht von Pfizer erwähnte nicht die 3410 "vermuteten COVID-19"-Fälle. Auch nicht in der Veröffentlichung im New England Journal of Medicine. Auch nicht in einem der Berichte über den Impfstoff von Moderna. Die einzige Quelle, die darüber berichtet zu haben scheint, ist der Bericht der FDA über den Impfstoff von Pfizer.

Die 371 Personen, die von der Analyse der Wirksamkeit des Impfstoffs von Pfizer ausgeschlossen wurden

Ein weiterer Grund, warum wir mehr Daten benötigen, ist die Analyse eines unerklärlichen Details, das in einer Tabelle der FDA-Überprüfung des Impfstoffs von Pfizer gefunden wurde: 371 Personen, die wegen "wichtiger Protokollabweichungen am oder vor dem 7. Tag nach Dosis 2" von der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen wurden. Beunruhigend ist das Ungleichgewicht zwischen den randomisierten Gruppen bei der Anzahl dieser ausgeschlossenen Personen: 311 aus der Impfstoffgruppe gegenüber 60 unter Placebo. (Im Gegensatz dazu wurden in der Moderna-Studie nur 36 Teilnehmer wegen "schwerwiegender Protokollabweichung" von der Wirksamkeitsanalyse ausgeschlossen - 12 in der Impfstoffgruppe gegenüber 24 in der Placebogruppe).

Was waren diese Protokollabweichungen in der Studie von Pfizer, und warum wurden in der Impfstoffgruppe fünfmal mehr Teilnehmer ausgeschlossen? Der FDA-Bericht sagt es nicht, und diese Ausschlüsse sind selbst in Pfizers Bericht und in der Zeitschriftenveröffentlichung schwer zu erkennen.

Fieber- und Schmerzmedikamente, Entblindung und Komitees zur Beurteilung von Primärereignissen

Letzten Monat habe ich meine Besorgnis über die potenziell verwirrende Rolle von Schmerz- und Fiebermedikamenten zur Behandlung von Symptomen zum Ausdruck gebracht. Ich postulierte, dass solche Medikamente Symptome maskieren könnten, was zu einer Untererfassung von COVID-19-Fällen führen könnte, möglicherweise in größerer Zahl bei Personen, die den Impfstoff in dem Bemühen erhalten haben, unerwünschte Ereignisse zu verhindern oder zu behandeln. Es scheint jedoch, dass ihr Potenzial, die Ergebnisse zu verfälschen, ziemlich begrenzt war: Obwohl die Ergebnisse darauf hindeuten, dass diese Medikamente bei Impfstoffempfängern im Vergleich zu Placeboempfängern etwa 3-4 Mal häufiger eingenommen wurden (zumindest für den Impfstoff von Pfizer - Moderna machte keine so eindeutigen Angaben), konzentrierte sich ihre Einnahme vermutlich auf die erste Woche nach der Impfung, um lokale und systemische unerwünschte Ereignisse nach der Injektion zu

lindern. Die kumulativen Inzidenzkurven deuten jedoch auf eine ziemlich konstante Rate an bestätigten COVID-19-Fällen im Laufe der Zeit hin, wobei sich das Datum des Symptombeginns weit über eine Woche nach der Verabreichung hinaus erstreckt.

Abgesehen davon gibt die höhere Rate der Medikamenteneinnahme im Impfstoffarm einen weiteren Grund zur Sorge über eine inoffizielle Entblindung. Angesichts der Reaktogenität der Impfstoffe ist es schwer vorstellbar, dass Teilnehmer und Prüfärzte keine Vermutungen anstellen könnten, in welcher Gruppe sie sich befinden. Der primäre Endpunkt in den Studien ist relativ subjektiv, was die Entblindung zu einem wichtigen Anliegen macht. Dennoch scheinen weder die FDA noch die Unternehmen die Zuverlässigkeit des Verblindungsverfahrens und seine Auswirkungen auf die berichteten Ergebnisse formell untersucht zu haben.

Wir wissen auch nicht genug über die Abläufe in den Komitees zur Beurteilung von Primärereignissen, die die COVID-19-Fälle zählten. Waren sie verblindet gegenüber Antikörperdaten und Informationen über die Symptome der Patienten in der ersten Woche nach der Impfung? Welche Kriterien haben sie angewandt, und warum war ein solches Komitee bei einem primären Ereignis, das aus einem vom Patienten berichteten Ergebnis (COVID-19-Symptome) und einem PCR-Testergebnis besteht, überhaupt notwendig? Es ist auch wichtig zu verstehen, wer in diesen Komitees saß. Während Moderna sein vierköpfiges Entscheidungskomitee benannt hat - alles Ärzte, die der Universität angehören - sagt das Protokoll von Pfizer, dass drei Pfizer-Mitarbeiter die Arbeit gemacht haben. Ja, Mitarbeiter von Pfizer.

Wirksamkeit des Impfstoffs bei Menschen, die bereits COVID hatten?

Personen mit einer bekannten SARS-CoV-2-Infektion in der Vorgeschichte oder einer früheren Diagnose von COVID-19 wurden von den Studien von Moderna und Pfizer ausgeschlossen. Dennoch wurden 1125 (3,0 %) bzw. 675 (2,2 %) der Teilnehmer an den Studien von Pfizer und Moderna als positiv für SARS-CoV-2 bei Studienbeginn eingestuft.

Die Sicherheit und Wirksamkeit des Impfstoffs bei diesen Empfängern wurde bisher nicht besonders beachtet, aber da immer größere Teile der Bevölkerung vieler Länder "post-COVID" sein könnten, scheinen diese Daten wichtig zu sein - und das umso mehr, als die US-amerikanische CDC empfiehlt, den Impfstoff "unabhängig von der Vorgeschichte einer symptomatischen oder asymptomatischen SARS-CoV-2-Infektion" anzubieten. Dies folgt auf die Schlussfolgerungen der Behörde bezüglich

des Impfstoffs von Pfizer, dass dieser eine $\geq 92\%$ ige Wirksamkeit und "keine spezifischen Sicherheitsbedenken" bei Menschen mit vorheriger SARS-CoV-2-Infektion aufweist.

Nach meiner Zählung meldete Pfizer offenbar 8 Fälle von bestätigten, symptomatischen COVID-19 bei Personen, die bei Studienbeginn positiv für SARS-CoV-2 waren (1 in der Impfstoffgruppe, 7 in der Placebogruppe, unter Verwendung der Unterschiede zwischen den Tabellen 9 und 10) und Moderna, 1 Fall (Placebogruppe; Tabelle 12).

Aber wie konnte es bei weltweit nur etwa vier bis 31 dokumentierten Reinfektionen in Studien mit Zehntausenden mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von zwei Monaten zu neun bestätigten COVID-19-Fällen unter denjenigen mit SARS-CoV-2-Infektion zu Studienbeginn kommen? Ist dies repräsentativ für eine aussagekräftige Wirksamkeit des Impfstoffs, wie es die CDC anscheinend befürwortet? Oder könnte es etwas anderes sein, wie die Verhinderung von COVID-19-Symptomen, möglicherweise durch den Impfstoff oder durch die Verwendung von Medikamenten, die die Symptome unterdrücken, und nichts mit einer Reinfektion zu tun haben?

Wir brauchen die Rohdaten

Um die vielen offenen Fragen zu diesen Studien zu klären, brauchen wir Zugang zu den Rohdaten der Studien. Aber kein Unternehmen scheint bisher Daten mit Dritten geteilt zu haben.

Pfizer sagt, dass es die Daten "auf Anfrage und vorbehaltlich der Überprüfung" zur Verfügung stellt. Das ist weit davon entfernt, die Daten öffentlich zugänglich zu machen, lässt aber zumindest die Tür offen. Wie offen, ist unklar, da das Studienprotokoll besagt, dass Pfizer die Daten erst 24 Monate nach Abschluss der Studie zur Verfügung stellen wird.

Die Erklärung von Moderna zur gemeinsamen Nutzung von Daten besagt, dass die Daten "auf Anfrage verfügbar sein können, sobald die Studie abgeschlossen ist". Dies bedeutet, dass die Daten irgendwann Mitte bis Ende 2022 zur Verfügung stehen werden, da die Nachbeobachtung für 2 Jahre geplant ist.

Die Dinge könnten für den Impfstoff von Oxford/AstraZeneca nicht anders sein, der Daten auf Patientenebene versprochen hat, "wenn die Studie abgeschlossen ist". Und der ClinicalTrials.gov-Eintrag für den russischen Impfstoff Sputnik V besagt,

dass es keine Pläne gibt, individuelle Teilnehmerdaten zu teilen.

Die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) und die kanadische Gesundheitsbehörde (Health Canada) werden die Daten für alle zugelassenen Impfstoffe jedoch möglicherweise schon viel früher veröffentlichen. Die EMA hat bereits zugesagt, die von Pfizer eingereichten Daten "zu gegebener Zeit" auf ihrer Website zu veröffentlichen, ebenso wie Health Canada.

Fußnote

Die Berechnungen in diesem Artikel sind wie folgt: $19\% = 1 - (8+1594)/(162+1816)$; $29\% = 1 - (8 + 1594 - 409)/(162 + 1816 - 287)$. Die Nenner habe ich ignoriert, da sie zwischen den Gruppen ähnlich sind.

Ursprünglich veröffentlicht von The BMJ Jan. 4, 2021, geschrieben von Peter Doshi, hier reproduziert unter den Bedingungen der CC BY NC Lizenz.