

31. Journal Club Regen

EvidenceAlerts 01/2021

Wu J, Hall AS, Gale CP Long-term survival benefit of ramipril in patients with acute myocardial infarction complicated by heart failure. Heart. 2021 Jan 15. pii: heartjnl-2020-316823. doi: 10.1136/heartjnl-2020-316823. (Original study)

Abstract von Evidence Alerts

AIMS: ACE inhibition reduces mortality and morbidity in patients with heart failure after acute myocardial infarction (AMI). However, there are limited randomised data about the long-term survival benefits of ACE inhibition in this population.

METHODS: In 1993, the Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) study randomly allocated patients with AMI and clinical heart failure to ramipril or placebo. The duration of masked trial therapy in the UK cohort (603 patients, mean age=64.7 years, 455 male patients) was 12.4 and 13.4 months for ramipril (n=302) and placebo (n=301), respectively. We estimated life expectancy and extensions of life (difference in median survival times) according to duration of follow-up (range 0-29.6 years).

RESULTS: By 9 April 2019, death from all causes occurred in 266 (88.4%) patients in placebo arm and 275 (91.1%) patients in ramipril arm. The extension of life between ramipril and placebo groups was 14.5 months (95% CI 13.2 to 15.8). Ramipril increased life expectancy more for patients with than without diabetes (life expectancy difference 32.1 vs 5.0 months), previous AMI (20.1 vs 4.9 months), previous heart failure (19.5 vs 4.9 months), hypertension (16.6 vs 8.3 months), angina (16.2 vs 5.0 months) and age >65 years (11.3 vs 5.7 months). Given potential treatment switching, the true absolute treatment effect could be underestimated by 28%.

CONCLUSION: For patients with clinically defined heart failure following AMI, ramipril results in a sustained survival benefit, and is associated with an extension of life of up to 14.5 months for, on average, 13 months treatment duration.

Fazit:

Nach einem Jahr die Indikation für ACE-Hemmer und β -Blocker überprüfen. Dann Absetzen nach Möglichkeit.

Fazit Regen:

In der Regel werden ACE-Hemmer für den gleichzeitig bestehenden Hypertonus gegeben. Hier würden wir es ja nicht als Sekundärprophylaxe einsetzen sondern als Hypertonie-Therapeutikum. Trotzdem sollte man die Indikation gut überprüfen.

Risiko eines Leberschadens durch Metamizol (Arzneimittelbrief 2021)

Risiko eines Leberschadens durch Metamizol Metamizol ist ein Pyrazolonderivat mit analgetischen, antipyretischen und spasmolytischen Eigenschaften (1). Während es in Ländern wie den USA, Großbritannien und Schweden wegen seiner Nebenwirkungen (einschließlich Agranulozytose) nicht auf dem Markt ist, wird es in anderen Ländern häufig angewendet, beispielsweise in Russland und Südamerika (vgl. 2). Auch in Deutschland gehört Metamizol zu den am häufigsten verordneten Arzneimitteln überhaupt (3). Zugelassen ist es zur Behandlung akuter starker Schmerzen nach Verletzungen oder Operationen sowie bei Koliken, Tumorschmerzen, sonstigen starken Schmerzen, soweit andere Maßnahmen nicht indiziert sind, und bei hohem Fieber, das auf andere Maßnahmen nicht anspricht (1). In einem Rote-Hand-Brief informieren nun die Zulassungsinhaber metamizolhaltiger Arzneimittel in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM), dass Fälle eines arzneimittelbedingten Leberschadens („drug-induced liver injury“ = DILI) unter der Behandlung mit Metamizol berichtet wurden (4). Grundlage der erneuten Sicherheitsbewertung von Metamizol durch die EMA war u.a. eine Untersuchung aus dem Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf (5). Dort wurden Daten von konsekutiven Patienten mit DILI, die sich in der Klinik vorstellten, retrospektiv ausgewertet. Andere Ursachen für eine akute Hepatitis als DILI wurden ausgeschlossen. In dem Zentrum wurden von 2008 bis 2017 insgesamt 154 Patienten mit DILI aufgenommen. Nach Phenprocoumon war Metamizol der zweithäufigste mutmaßliche Auslöser eines DILI (23 von allen 154 DILI-Fällen; 14,9%). Bei 17 der 23 Patienten wurde eine Leberbiopsie durchgeführt. Bei den meisten wurde histologisch eine mäßige bis schwere Leberentzündung festgestellt, bei ungefähr einem Drittel eine schwere zentrilobuläre Nekrose. Bei zwei Patienten kam es zu einem akuten Leberversagen, das eine Lebertransplantation erforderlich machte. Nach erneuter Anwendung trat bei vier Patienten wieder ein Leberschaden auf. Außerdem wurden bei einer Suche in der Datenbank der EMA etwa 300 Berichte über vermutete Metamizol-induzierte DILI in Europa identifiziert. Diese Publikation ist urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung sowie Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen ist nur mit Genehmigung der Herausgeber des ARZNEIMITTELBRIEFS gestattet. Im Rote-Hand-Brief wird beschrieben, dass die Leberschäden durch Metamizol wenige Tage bis Monate nach Behandlungsbeginn auftraten. Zu den Anzeichen und Symptomen gehörten erhöhte Leberenzymwerte im Serum mit oder ohne Ikterus, häufig im Zusammenhang mit anderen Überempfindlichkeitsreaktionen auf Arzneimittel (z.B. Hautausschlag, Blutbildveränderungen, Fieber und Eosinophilie) oder begleitet von Merkmalen einer Autoimmunhepatitis. Der Pathomechanismus des Leberschadens durch Metamizol ist nicht eindeutig geklärt; es gibt jedoch Hinweise auf einen allergischen Mechanismus. Die Häufigkeit wird als sehr selten eingeschätzt. Die Fachinformationen metamizolhaltiger Arzneimittel sollen in den Abschnitten zu Warnhinweisen und Nebenwirkungen entsprechend aktualisiert werden. Bitte melden Sie den Verdacht auf eine Nebenwirkung, beispielsweise an die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ; 6). Jede Meldung trägt dazu bei, mehr über Risiken eines Arzneimittels zu erfahren und so die Therapie für Patienten sicherer zu machen. Sie können online melden oder den Berichtsbogen verwenden, der regelmäßig im Deutschen Ärzteblatt abgedruckt wird und von der Website der AkdÄ abrufbar ist. Fazit: In einem Rote-Hand-Brief wird vor einem Leberschaden durch Metamizol gewarnt. Wir empfehlen erneut, Metamizol restriktiv und nur in den zugelassenen Anwendungsgebieten einzusetzen.

Fazit:

Es handelt sich um eine sehr, sehr seltene Nebenwirkung. Bei Verordnung Patienten auf mögliche Beschwerden hinweisen ohne zu ängstigen. Wir sollten uns gut überlegen, wem wir es geben. Bei Jüngeren haben wir Alternativen, bei Älteren ist es das am wenigsten Schädliche. Es ist nicht ganz so harmlos für die Leber, wie wir bisher gedacht haben.

Fazit Regen:

Für uns ist Metamizol das Mittel der ersten Wahl bei Älteren. Alle Schmerzmittel haben mögliche, auch schwerwiegende Nebenwirkungen. Es ist wohl ein Abwägen des kleinsten Übels.

Polycythemia vera and essential thrombocythemia: 2021 update on diagnosis, risk-stratification and management

Ayalew Tefferi, Tiziano Barb; Am J Hematol. 2020;95:1599–1613. DOI: 10.1002/ajh.26008

Zusammenfassung des Krankheitsbildes: Polycythämia vera (PV) und essentielle Thrombozythämie (ET) sind myeloproliferative Neoplasmen (MPN) charakterisiert durch klonale Erythrozytose und Thrombozytose. Weitere Symptome sind Leukozytose, Splenomegalie, Thrombose, Blutung, mikrozirkulatorische Symptome, Juckreiz, erhöhtes Risiko für leukämische oder fibrotische Transformation.

Diagnose: Die Untersuchung vom Knochenmark bleibt der Hauptbestandteil der Diagnose. Zusätzlich besteht eine JAK-2 Mutation bei PV-Patienten. 90% der ET-Patienten haben eine JAK-2, CALR oder MPL-Mutation (so genannte driver mutations). Bei ET sollte eine präfibrotische Myelofibrose ausgeschlossen werden.

Überlebensrate: Das mediane Überleben für PV sind 15 Jahre, für ET 18 Jahre, bei Jüngeren (unter 40 J) 37 und 35 Jahre. Bestimmte Mutationen und Karyotypen können die Überlebensdauer verkürzen. Die Lebenserwartung bei ET-Patienten ist weniger im Vergleich zu Normalpopulation. Die driver mutations beeinflussen das Überleben bei ET nicht, es besteht jedoch eine erhöhte Thrombosegefahr bei JAK 2 Mutationsfällen. Die Chancen für eine leukämische Transformation innerhalb 10 Jahren sind 3 % für PV und <1% für ET.

Thromboserisiko: Bei PV werden zwei Risikokategorien aufgestellt: hoch (Alter > 60 J oder Thrombose in der Eigenanamnese) oder niedrig (Fehlen der vorher genannten Faktoren). Bei ET sind 4 Risikokategorien zu berücksichtigen: sehr niedrig (Alter ≤ 60 J, keine Thrombose in der Vorgeschichte, JAK 2 wild type), niedrig (wie bei sehr niedrig aber mit JAK 2 Mutation), intermediär (Alter > 60J, keine Thrombose in der Anamnese, JAK 2 wild type) und hoch (Thrombose in der Vorgeschichte oder Alter > 60 J und JAK 2 Mutation)

Risikoadaptierte Therapie: Das wichtigste Ziel bei beiden Erkrankungen ist die Vorbeugung von thrombohämorrhagischen Komplikationen. Alle Patienten sollten regelmäßig einen Aderlass (Ziel Hk < 45%) und zweimal täglich Aspirin á 81 mg erhalten, falls keine Kontraindikationen bestehen. Eine ET mit sehr niedrigem Risiko benötigt keine Therapie, bei niedrigem Risiko wird Aspirin empfohlen. Eine zytoreduktive Therapie wird bei Hochrisiko-ET und -PV eingesetzt, aber nicht zwingend notwendig bei intermediären Fällen. Bei der Zytoreduktion wäre bei beiden Krankheiten Hydroxyurea die Erstlinientherapie, als Zweitlinientherapie stehen Interferon-alfa und Busulfan zur Verfügung.

Ausschau für neue Therapien: Weitere kontrollierte Studien sind notwendig zu bestimmen, ob Aspirin einmal oder zweimal täglich zu verabreichen ist. Die Rolle von pegyliertem Interferon sowie DO-AKs benötigt ebenso eine Abklärung.

Fazit:

Es kommt wohl immer wieder in der Praxis vor. Wenn die Polyglobulie nicht durch andere Erkrankungen erklärbar wird, dann weitere Diagnostik durch den Hämato-Onkologen.

Fazit Regen:

Wir haben auch immer wieder Schwierigkeiten mit erhöhten Hkt-Werten. Und Schwierigkeiten in der weiteren Diagnostik.

EvidenceAlerts

Asrar MM, Kumari S, Sekhar BC, et al. Relative Efficacy and Safety of Pharmacotherapeutic Interventions for Diabetic Peripheral Neuropathy: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Pain Physician*. 2021 Jan;24(1):E1-E14. (Systematic review)

Abstract

BACKGROUND: Diabetic peripheral neuropathy (DPN) is a most common devitalizing complication of diabetes mellitus, which is primarily characterized by sensory loss, paresthesia, prickling, pain, or allodynia. **OBJECTIVES:** To evaluate the relative efficacy and safety of the interventions used in the DPN pain management and rank their order.

STUDY DESIGN: A systematic review and Bayesian network meta-analysis (NMA).

METHODS: Randomized, controlled trials were identified through a comprehensive, systematic literature exploration, primarily utilizing the PubMed, EMBASE, Ovid, and Cochrane Library databases. The efficacy and safety outcomes consist of the proportion of patients reporting either 30% or 50% pain reduction and overall withdrawal or withdrawal due to adverse drug events, respectively. Effect estimates from Bayesian NMA were presented as odds ratio (OR) with 95% credible intervals (CrI). Heterogeneity and convergence were assessed by using I² and deviation information criteria. The risk of bias was evaluated by using Pedro Scale.

RESULTS: A total of 3,246 potentially relevant trials were identified and screened, finally 43 trials consisting of 7,877 randomized patients met the inclusion criteria. Statistically significant treatment difference for 50% pain reduction was reported for duloxetine vs. placebo (OR: 2.50; CrI: 1.62-3.91), mirogabalin vs. placebo (OR: 3.25; CrI: 1.16-9.35), pregabalin vs. placebo (OR: 2.33; CrI: 1.69-3.27), duloxetine vs. carbamazepine (OR: 3.37; CrI: 1.07-10.90), mirogabalin vs. carbamazepine (OR: 4.39; CrI: 1.01-19.63), mirogabalin vs. lamotrigine (OR: 4.05; CrI: 1.07-15.77), pregabalin vs. lamotrigine (OR: 2.90; CrI: 1.19-7.22) and pregabalin vs. nortriptyline (OR: 4.10; CrI: 1.13-5.28). **Nortriptyline reported the highest possibility of achieving 30% and 50% pain reduction.** Sodium valproate and benztropine reported the highest probability of total withdrawals and withdrawals due to adverse drug events, respectively.

LIMITATION: The different follow-up time of the included studies can result in the variation of intended results.

CONCLUSION: Nortriptyline reported the advantage relative to other drugs in achieving 30% and 50% pain reduction from the baseline. **Gabapentin** reported a significance of 50% pain reduction relative to placebo.

Fazit:

Nortriptyline kennen wir nicht, gibt es auch kaum auf dem deutschen Markt. Beruhigend, dass Gabapentin gut hilft.

Nortriptyline ist wohl eher antriebssteigernd, deshalb kann es in der früh gegeben werden.

Fazit Regen:

Wir nehmen Amitriptyllin, Gabapentin, Morphin.

COVID-19-IMPFSTOFF VON ASTRAZENECA

Bewertung Arzneimitteltelegramm

Preprintstudien aus Schottland und England

STIKO-Empfehlung

Impfkomplikation VTE?

19.02.2021: Arzneimitteltelegramm; a-t 2021; 52: 9-13

- Seit Ende Januar ist der COVID-19-Impfstoff von der Universität Oxford und AstraZeneca entwickelte (AZD1222) Impfstoff in der EU für Erwachsene ab 18 Jahre ohne obere Altersbegrenzung bedingt zugelassen.
- **Eigenschaft:** AZD1222 basiert auf einem modifizierten, nicht vermehrungsfähigen Adenovirus(ChAdOx1), das bei Schimpansen Atemwegsinfekte auslösen kann und in dessen Genom der Bauplan für das Spike-Protein von SARS-CoV-2 eingefügt wurde. Adenoviren sind DNA-Viren und gelten generell als nicht integrierende Vektoren, das heißt, sie integrieren ihr Erbgut nicht in das menschliche Genom. Laut RKI verbleibt das Genom des Vektorimpfstoffs ebenso wie das anderer Adenoviren im Kern infizierter Zellen extrachromosomal. Dort wird anhand der DNA mRNA gebildet, nach der dann im Zytoplasma das Virusprotein synthetisiert und anschließend dem Immunsystem präsentiert wird. Dies induziert eine zelluläre Immunreaktion und die Bildung neutralisierender Antikörper. In der EU sind bereits Vektorimpfstoffe gegen Ebola zugelassen (z.B. ZAB-DENO von Janssen-Cilag, das auf Adenovirus-Serotyp 26 basiert¹²).
- **Dosierung:** 2 Impfdosen mit 5×10^8 viralen Partikeln im Abstand von 4 bis 12 Wochen, die STIKO empfiehlt ein Intervall von 9 bis 12 Wochen
- Lagerung bei 2 °C bis 8 °C 6 Monate haltbar, Mehrdosisbehälter nach Anbruch möglichst rasch verbrauchen und maximal 2 Tage bei 2 °C bis 8 °C oder maximal 6 Stunden bei bis zu 30 °C aufbewahren.
- **Wirksamkeit:** AZD1222 mindert in einer gepoolten Auswertung von zwei laufenden randomisierten Studien bei den etwa 10.500 analysierten Teilnehmern nach zweimaliger Immunisierung im Abstand von vier bis zwölf Wochen die Zahl symptomatischer SARS-CoV-2-Infektionen um 60%. Ein längeres Dosisintervall scheint dabei nach explorativen Post-hoc-Analysen effektiver zu sein.
- Hospitalisierungen und schwere Verläufe werden – bei allerdings sehr begrenzten Daten – offenbar vollständig verhindert (0 versus 14).
- Es deutet sich an, dass AZD1222 die Übertragbarkeit von SARS-CoV-2 zu einem gewissen Grad mindern könnte.

- Für eine Beurteilung der Effektivität bei über 55-Jährigen reichen die Daten auch nach Einschätzung der EMA derzeit nicht aus. Hierzulande wird AZD1222 von der STIKO allerdings bis zu einem Alter von 64 Jahren empfohlen.
- **Impfreaktionen:** Wie bei den mRNA-Impfstoffen ist mit Lokalreaktionen, insbesondere Druckempfindlichkeit und Schmerz an der Injektionsstelle, bei bis zu 70% zurechnen. Systemische Reaktionen wie Müdigkeit, Kopfschmerz, Krankheitsgefühl und Myalgie treten ebenfalls bei bis zu 70% auf und werden von bis zu 8% als schwer eingestuft – obwohl die Mehrzahl der Teilnehmer laut Protokoll prophylaktisch hochdosiert Paracetamol (BEN-U-RON, Generika) einnehmen sollte.
- In den Studien erkrankten unter AZD1222 zwei Patienten an transverser Myelitis, bei einem wird später eine vorbestehende, zuvor nicht erkannte Multiple Sklerose diagnostiziert. Unter dem als Kontrolle verabreichten Meningokokken-Konjugatimpfstoff (MENVEO u.a.) tritt ebenfalls eine transverse Myelitis auf.
- **Fazit:** Angesichts der beim derzeitigen Kenntnisstand guten Wirksamkeit von AZD1222 gegen schwerere Verläufe von COVID-19 erachten wir den Vektorimpfstoff als geeignet für den individuellen Impfschutz vor allem von 18- bis 55-Jährigen und bewerten ihn als relevanten Beitrag zur Eindämmung der Pandemie. Die mRNA-Impfstoffe sollten aktuell der Hochrisikogruppe der alten Menschen vorbehalten bleiben. Personen im Alter von 56 bis 64 Jahren, für die die Vakzine hierzulande ebenfalls empfohlen wird und für die derzeit kein alternativer Impfstoff angeboten wird, müssen nach Aufklärung über die fehlenden Daten zum klinischen Nutzen abwägen, ob sie sich dennoch mit AZD1222 immunisieren lassen oder – für einen ungewissen Zeitraum – ungeimpft bleiben möchten, bis mehr Daten vorliegen oder das Angebot an Impfstoffen eine freie Auswahl ermöglicht.
- Neben den offenen Fragen bei allen drei derzeit zugelassenen COVID-19-Impfstoffen beispielsweise zur Dauer des Schutzes und zu potenziellen bislang unbekannten schwerwiegenden Risiken müssen auch Sicherheit und Effektivität von sequenziellen Kombinationen verschiedener Impfstofftypen geklärt werden.

26.02.21: Lancet_preprint_COVID-19_vaccines_Scotland

Effectiveness of first dose of COVID-19 vaccines against hospital admissions in Scotland: national prospective cohort study of 5.4 million people

Dr Eleftheria Vasileiou PhD, Usher Institute, The University of Edinburgh, Edinburgh, EH8 9AG, UK, eleftheria.vasileiou@ed.ac.uk, Tel: 077 3296 1139 (Corresponding author)*

Summary

Background: The BNT162b2 mRNA (Pfizer-BioNTech) and ChAdOx1 (Oxford- AstraZeneca) COVID-19 vaccines have demonstrated high efficacy against infection in phase 3 clinical trials and are now being used in national vaccination programmes in the UK and several other countries. There is an urgent need to study the 'real-world' effects of these vaccines.

The aim of our study was to estimate the effectiveness of the first dose of these COVID-19 vaccines in preventing hospital admissions.

Methods: We conducted a prospective cohort study using the Early Pandemic Evaluation and Enhanced Surveillance of COVID-19 (EAVE II) database comprising of linked vaccination, primary care, Real-Time Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) testing, hospitalisation and mortality records for 5.4 million people in Scotland (covering ~99% of population). A time-dependent Cox model and Poisson regression models were fitted to estimate effectiveness against COVID-19 related hospitalisation (defined as 1- Adjusted Hazard Ratio) following the first dose of vaccine.

Findings: The first dose of the BNT162b2 vaccine was associated With vaccine effect of 85% (95% confidence interval [CI] 76 to 91) for COVID-19 related hospitalisation 28-34 days post-vaccination. Vaccine effect the same time interval for the ChAdOx1 vaccine was 94% (95% CI 73 to 99). Results of combined vaccine effect for prevention of COVID-19 related hospitalisation were comparable when restricting the analysis to those aged ≥ 80 years (81%; 95% CI 65 to 90 28-34 days post-vaccination).

Interpretation: A single dose of the BNT162b2 mRNA and ChAdOx1 vaccines resulted in substantial reductions in the risk of COVID-19 related hospitalisation in Scotland.

Funding: UK Research and Innovation (Medical Research Council); Research and Innovation Industrial Strategy Challenge Fund; Health Data Research UK.

Evidence before this study

We searched PubMed and medRxiv for observational studies using the terms “COVID-19 vaccine effect”. We found one preprint that reported a 51% relative risk reduction against SARS-CoV-2 infection 13-24 days after the first dose of the BNT162b2 mRNA (Pfizer- BioNTech) vaccine. This study used data from a state-mandated health provider in Israel covering 503,875 individuals. We also found a correspondence article that reported adjusted rate reductions for SARS-CoV-2 infections of 30% and 75%, respectively for the periods 1–14 and 15–28 days after the first dose of the BNT162b2 vaccine in a cohort of 9,109 healthcare workers in Israel’s largest hospital.

Added value of this study

UK policy for use of vaccines against COVID-19 involves an offer of a first dose followed by a second dose 12 weeks later. To our knowledge, this is the first study of COVID-19 vaccine effect against hospitalisation for an entire nation after a single dose of vaccine. We found that a single dose of BNT162b2 COVID-19 vaccine was associated with a vaccine effect (VE) of 85% (95% CI 76 to 91) for COVID-19 hospitalisation 28-34 days post-vaccination. A single dose of ChAdOx1 vaccine was associated with a vaccine effect 94% (95% CI 73 to 99) at 28- 34 days post-vaccination. VEs increased over time with a peak at 28-34 days

post-vaccination for both vaccines. Comparable VEs were seen in those aged ≥ 80 years for prevention of COVID-19 hospitalisation with a high combined VE of 81% (95% CI 65 to 90) at 28-34 days post-vaccination.

Implications of all the available evidence

We provide compelling evidence that the two COVID-19 vaccines currently being used in the UK vaccination programme substantially reduce the risk of COVID-19 related hospital admissions in the population who are at highest risk for severe COVID-19 outcomes.

02.03.21: Early effectiveness of COVID-19 vaccination with BNT162b2 mRNA vaccine and ChAdOx1 adenovirus vector vaccine on symptomatic disease, hospitalisations and mortality in older adults in England

<https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.03.01.21252652v1.full.pdf>

“Für eine vollständige Impfserie sind bei dem AstraZeneca-Impfstoff zwei Impfstoffdosen notwendig. Bei der 2. Impfung soll der Abstand zwischen den beiden Impfungen möglichst 12 Wochen betragen. Dieser Zeitraum ist auch durch die Zulassung gedeckt.

Menschen, die eine SARS-CoV-2-Infektion bereits durchgemacht haben, sollen frühestens 6 Monate nach der Diagnose eine einzige Impfung erhalten.

Die Entscheidung der STIKO beruht auf einer intensiven Analyse und Bewertung von neuen Studiendaten, die erst innerhalb der vergangenen Tage als Vorab-Publikationen verfügbar wurden. Die Daten, die im Rahmen der breiten Anwendung des Impfstoffs in England und Schottland erhoben wurden, liefern erstmals robuste Ergebnisse zur guten Wirksamkeit des Impfstoffs in höheren Altersgruppen bereits nach einer Impfstoffdosis. Die Wirksamkeit wurde in Bezug auf die Verhinderung von COVID-19-Erkrankungen und insbesondere auch in Bezug auf die Verhinderung schwerer Krankheitsverläufe eindrücklich belegt.”

Fazit:

Superseltene, aber relevante Nebenwirkung. 7 Personen in Deutschland. Bei Beschwerden sind wir vorsichtig, Auch könnten wir die Thrombozyten bestimmen. D-Dimere nicht.