

Indikation, Kontraindikationen und Nutzen-Schaden-Verhältnis der COVID-Impfung

Eine Zusammenfassung der wichtigsten Studienevidenz

26. Juli 2022

Herausgeber:

Wissenschaftliche Initiative Gesundheit für Österreich

Autoren und Unterstützer:

Prof. a.D. Dr. Andreas Sönnichsen, Salzburg (A), München (D)	Dr. Dietmar Kabelka, Linz (A)
Dr. Lukas Trimmel, Wien (A)	Dr. Alina Kislich, Moosburg (A)
Priv. Doz. Dr. Kyra Borchhardt, Velden (A)	Dr. Karen Heimberger, Kreuzlingen (CH)
Priv. Doz. Dr. Dr. Gabriella Dvorak, Klosterneuburg (A)	Dr. Maria Hubmer-Mogg, Graz (A)
Prof. Dr. Dr. Christian Schubert, Innsbruck (A)	Dr. Gerhard Kögler, Wien (A)
Prim. Dr. Helmut Luck, Amstetten (A)	Rolf Kron, Arzt, Kaufering (D)
Dr. Christian Ciochrica, Wien (A)	Dr. Gabriele Müllner, Tullnerbach-Lawies (A)
Dr. Johanna Deinert, Hamburg (D)	Magdalena Resch, Ärztin, Weiden (D)
Melanie Enders, Ärztin, Fuldataal (D)	Dr. Sonja Reitz, Hamburg (D)
Dr. Christian Fiala, Wien (A)	Dr. Mariangel Rubio Duran, Salzburg (A)
Dr. Gunter Frank, Heidelberg (D)	Dr. Andreas Sammer, Grambach (A)
Dr. Dietmar Golth, Salzburg (A)	Dr. Ingrid Schweeger, Wien (A)
Dr. Margaretha Griesz-Brisson, London (UK)	Dr. Sharon Tagwerker, Bludenz (A)
Dr. Zofia Grömer, Linz (A)	Dr. Markus Wegscheider, Zell am Ziller (A)
	Dr. Walter Wührer, Salzburg (A)

Inhalt

1	Zusammenfassung.....	4
2	Executive Summary.....	6
3	Ziel dieser Evidenzzusammenfassung.....	8
4	Die Gefährlichkeit von COVID.....	9
5	Schutz der Impfung vor symptomatischer Infektion, schwerem Verlauf und Tod.....	10
5.1	Schutz durch die Grundimmunisierung vor einer symptomatischen Infektion.....	10
5.2	Impfeffektivität der Grundimmunisierung in retrospektiven Beobachtungsstudien hinsichtlich schwerer Erkrankung und Tod.....	12
5.3	Effektivität der Booster-Impfungen.....	13
5.4	Dauer des Schutzes durch die COVID-Impfungen.....	14
5.5	Effektivität der verfügbaren Impfstoffe gegen Varianten von SARS-CoV-2.....	14
5.6	Impfeffektivität bei Kindern und Jugendlichen.....	15
5.7	Impfung von Genesenen.....	16
5.8	Effekte der Impfungen auf Long COVID.....	17
5.9	Schutz vor Infektiosität und sterile Immunität.....	17
6	Nebenwirkungen der COVID-Impfungen.....	19
6.1	Nebenwirkungen in den Zulassungsstudien.....	19
6.2	Weitgehend fehlende Erfassung von Nebenwirkungen in den Beobachtungsstudien zur Impfeffektivität.....	21
6.3	Pharmakovigilanz-Daten der Hersteller.....	21
6.3.1	BNT162b2 (Comirnaty®).....	21
6.3.2	Ad26.COVS.2.S (Jcovden®).....	22
6.3.3	NVX-CoV2373 (Nuvaxovid®).....	23
6.3.4	mRNA-1273 (Spikevax®).....	23
6.3.5	ChAdOx1-S (Vaxzevria®).....	24
6.4	Erfassung von Nebenwirkungen durch das Paul-Ehrlich-Institut und die Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen.....	25
6.4.1	Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts zu den COVID-Impfstoffen.....	25
6.4.2	Zusammenfassender Sicherheitsreport der EMA.....	25
6.5	Spezifische Impfnutzenwirkungen der COVID-Impfstoffe und Rote-Hand-Briefe.....	26
6.5.1	Myokarditis und Perikarditis.....	26
6.5.2	Fazialisparese (Gesichtslähmung).....	27
6.5.3	Thrombotisch-thrombozytopenisches Syndrom.....	27
6.5.4	Sinusvenenthrombose.....	27
6.5.5	Andere venöse Thrombosen und Thromboembolien.....	27
6.5.6	Anaphylaxie und allergische Reaktionen.....	28

6.5.7	Herpes Zoster	28
6.5.8	Herzinfarkt und Schlaganfall	28
6.6	Vermutetes Underreporting von Nebenwirkungen.....	28
6.7	Mit den COVID-Impfungen assoziierte Übersterblichkeit.....	29
6.8	Fehlgeburten und reduzierte Fruchtbarkeit.....	30
7	Nutzen-Risiko-Verhältnis der COVID-Impfungen.....	31
8	Indikationen der COVID-Impfungen mit möglicherweise günstigem Nutzen-Schaden-Verhältnis	32
9	Kontraindikationen gegen die COVID-Impfungen aufgrund eines wahrscheinlich negativen Nutzen-Schaden-Verhältnisses	33
10	Beurteilung der vorliegenden Studienevidenz nach GRADE.....	34
11	Evidenzbasierte informative und partizipative Impfentscheidung.....	35
12	Ausblick.....	36
13	Literatur.....	37
14	Abkürzungen und Glossar	45

1 Zusammenfassung

Auf die Gesamtbevölkerung bezogen ist COVID-19 mit einer mittleren Infektionssterblichkeit (Infection Fatality Rate [IFR]) von etwa 0,1 bis 0,2% unwesentlich gefährlicher als die durchschnittliche saisonale Influenza. Im Gegensatz zu dieser sind aber fast ausschließlich Menschen mit Vorerkrankungen im höheren Lebensalter betroffen. Kinder sind im Gegensatz zur Influenza durch COVID so gut wie nicht betroffen. Die Nutzen-Risiken-Abwägung bei der Impfung gegen COVID muss daher berücksichtigen, dass für junge und gesunde Menschen nur ein minimales Risiko für schwere COVID-Verläufe besteht.

Belastbare Studienevidenz für die Effektivität der COVID-Impfstoffe aus randomisiert kontrollierten (Zulassungs-)Studien existiert nur für die ersten sechs bis acht Wochen nach abgeschlossener Impfung und beschränkt sich auf leichte, PCR-Test-positive, symptomatische Erkrankungen. Ein Effekt gegen schwere Verläufe oder Tod durch COVID ist aus den randomisiert kontrollierten Studien nicht ableitbar. Die Auswertung nach sechs Monaten für den Pfizer-Impfstoff Comirnaty® zeigt keinen Unterschied in der Gesamtmortalität zwischen Geimpften und Placebogruppe. Für die anderen Impfstoffe liegen keine längeren Verlaufsbeobachtungen aus den randomisiert kontrollierten Studien vor.

Evidenz für die Verhinderung von schweren COVID-Verläufen und COVID-Todesfällen stützt sich ausschließlich auf retrospektive Beobachtungs- und Fallkontrollstudien, die schwere methodische Fehler und daher einen niedrigen bis sehr niedrigen Evidenzgrad aufweisen. Dies gilt sowohl für Studien, welche die Grundimmunisierung untersuchen als auch für diejenigen, welche die Effektivität der Booster-Impfung messen. So werden in diesen Studien nur Ereignisse gewertet, die ab ein bis zwei Wochen nach vollständiger Impfung (bzw. nach Booster) auftraten. Durch die Ausklammerung der Zeit zwischen der ersten Impfung bzw. dem Booster und dem Beginn der Ereigniszählung wird das Ergebnis möglicherweise zugunsten der Impfung verzerrt, weil impfbedingte Hospitalisierungen und Todesfälle nicht mitgerechnet werden. Zudem werden nur COVID-assoziierte Hospitalisierungen und Todesfälle berichtet, nicht aber die Gesamthospitalisierungsrate und die Gesamtmortalität. Auch dies führt zu einer Verzerrung zum Vorteil für die Impfung, weil Ereignisse durch Impfnebenwirkungen nicht berücksichtigt werden und der Bezug zu den Absolutzahlen fehlt. Da in den Studien Versicherungsdaten verwendet werden, ist mit Sicherheit davon auszugehen, dass den Autoren Gesamthospitalisierungsrate und Gesamtmortalität bekannt waren oder problemlos hätten ermittelt werden können. Dass diese nicht berichtet werden, lässt den Verdacht aufkommen, dass sie bewusst verschwiegen wurden, möglicherweise aufgrund der zahlreichen Interessenkonflikte der meisten Autoren. Alle Beobachtungsstudien weisen zudem sehr kurze Beobachtungszeiten (wenige Wochen) auf, sodass sich hinsichtlich der langfristigen Effektivität der Impfung keine Schlussfolgerungen ableiten lassen.

Einige wenige längerfristige Beobachtungsstudien zeigen, dass die anfangs eventuell vorhandene Impfeffektivität rapide nachlässt und nach sechs bis neun Monaten Signifikanz verliert. Möglicherweise kann die Impfmunität durch eine Boosterimpfung kurzfristig wieder hergestellt werden, geht aber ebenso schnell wieder verloren. Zudem ist eine deutlich nachlassende Impfeffektivität gegenüber neuen Varianten von SARS-CoV-2 festzustellen. Eine relevante Impfeffektivität gegen die Omikron-Variante ist mit hoher Wahrscheinlichkeit nicht gegeben.

Die Studienlage zur Impfeffektivität bei Kindern und Jugendlichen ist im Vergleich zu den Studien bei Erwachsenen deutlich eingeschränkt. Es ist weitgehend unbekannt, ob die Impfung in dieser Altersgruppe schwere Verläufe und Todesfälle verhindert, da diese bei Kindern und Jugendlichen ohnehin extrem selten sind.

Nach derzeitiger Studienlage profitieren Genesene hinsichtlich der Erkrankungsrate nicht von einer zusätzlichen Impfung. Das Risiko für einen schweren Verlauf oder Tod durch COVID ist für Genesene sehr gering. Wie lange die durchgemachte Erkrankung vor Reinfektion, schwerem Verlauf oder Tod schützt, ist unbekannt. Es gibt keine Studienevidenz dafür, dass die Impfung diesbezüglich einen Vorteil bringt.

Ob die Impfung vor Long-COVID schützt, wurde bisher nicht in qualitativ ausreichend hochwertigen Studien untersucht. Ein geringgradiger positiver Effekt erscheint möglich, es ist aber unbekannt, wie lange dieser Effekt anhält und ob langfristig Unterschiede zum Spontanverlauf von Long-COVID bestehen.

Es ist inzwischen sicher nachgewiesen, dass durch keinen der verfügbaren COVID-Impfstoffe eine sterile Immunität erzielt wird. Im Gegenteil weisen Studien darauf hin, dass die Viruslast von Geimpften und Ungeimpften mit symptomatischer Erkrankung an COVID gleich hoch ist, und dass sie auch gleichermaßen andere Geimpfte und Ungeimpfte infizieren können. Die Impfung verhindert daher die Ausbreitung des Virus nicht und trägt auch nicht zur Entstehung einer Herdenimmunität bei.

Alle bisher breit eingesetzten COVID-Impfstoffe (also die mRNA- und Vektorimpfstoffe; für den jüngst zugelassenen proteinbasierten Totimpfstoff liegen noch keine ausreichenden Zahlen vor) weisen ein alarmierendes Nebenwirkungsprofil auf. Zu den wichtigsten schweren Nebenwirkungen zählen Myokarditis, Perikarditis, thromboembolische Ereignisse, neurologische und autoimmunologische Erkrankungen, teilweise mit Todesfolge. Nach Schätzungen auf Basis der Sicherheitsberichte des Paul-Ehrlich-Instituts und der Europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen EudraVigilance liegt die Melderate für Nebenwirkungen mit 20/100.000 Impfdosen beim 60fachen und die Melderate für Todesfälle mit 1,6/100.000 Impfdosen beim 20fachen im Vergleich zu allen anderen herkömmlichen Impfungen. Zudem besteht der Verdacht eines Underreportings um mindestens den Faktor 10.

Mit hoher Wahrscheinlichkeit besteht für junge und gesunde Menschen, vor allem für Kinder und Jugendliche, eine negative Nutzen-Schaden-Relation für alle COVID-Impfstoffe. Auch gesunde alte Menschen profitieren mit großer Wahrscheinlichkeit nicht von der Impfung. Unter Anwendung des GRADE-Systems zur Bewertung von Studienevidenz und Empfehlungsstärke kann allenfalls für alte Menschen mit Begleiterkrankungen, vor allem Diabetes mellitus, Herz-Kreislaufkrankungen und Adipositas, eine schwache Empfehlung für die Impfung abgegeben werden, die sich auf Studien mit niedrigem bis sehr niedrigem Evidenzgrad stützt.

Insgesamt weist die derzeit noch mangelhafte Studienlage für den größten Teil der Bevölkerung eine ungünstige Nutzen-Schaden-Relation auf und legt zudem nahe, dass keine sterile Immunität erzielt wird, das heißt, dass die Impfung nicht geeignet ist, um nicht impfbare andere Menschen zu schützen. Aus diesen Gründen ist eine Impfpflicht weder sinnvoll noch gerechtfertigt. Die Impfung darf nur auf freiwilliger Basis nach ehrlicher und ausführlicher Aufklärung über Nutzen und Schaden angewandt werden. Die Entscheidung zur Impfung ist in einem informierten, partizipativen Entscheidungsprozess gemeinsam von Arzt und Patient bzw. Bürger zu treffen.

2 Executive Summary

Regarding the total population, COVID-19 exhibits a mean infection fatality rate (IFR) of 0.1 to 0.2% which is similar to seasonal influenza. Unlike influenza, COVID effects almost exclusively older people with comorbidities. Children are barely affected. The risk-benefit assessment of vaccination against COVID must take into account that young and healthy people carry only a minimal risk for severe COVID.

Reliable study evidence for the effectiveness of COVID vaccines from randomized controlled (approval) studies only exists for the first six to eight weeks after completion of vaccination and is limited to mild, PCR test-positive, symptomatic disease. An effect against severe disease or death from COVID cannot be derived from the randomized controlled studies. The evaluation after six months for the Pfizer vaccine Comirnaty® shows no difference in all-cause mortality between the vaccinated and the placebo group. For the other vaccines, there are no longer follow-up observations from the randomized controlled trials.

Evidence for the prevention of severe COVID and COVID deaths is based exclusively on retrospective observational and case-control studies that have serious methodological flaws and therefore a low to very low level of evidence. This applies both to studies examining the basic immunization and to those measuring the effectiveness of the booster vaccination. In these studies, only events that occurred one to two weeks after full vaccination (or after a booster) are evaluated. By excluding the time between the first vaccination or booster and the start of event counting, the result may be skewed in favor of vaccination because vaccination-related hospitalizations and deaths are not counted. In addition, only COVID-associated hospitalizations and deaths are reported, but not the overall hospitalization rate and all-cause mortality. This also leads to a bias in favor of vaccination, because events due to side effects are not taken into account and there is no reference to the absolute numbers. Since insurance data are used in the studies, it may be assumed with certainty that the authors knew the overall hospitalization rate and all-cause mortality or could have determined them without any problems. The fact that these are not reported raises the suspicion that they were deliberately omitted, possibly due to the numerous conflicts of interest of most of the authors. In addition, all observational studies have very short observation periods (a few weeks), so that no conclusions can be drawn regarding the long-term effectiveness of the vaccination.

A few longer-term observational studies show that the initial vaccination effectiveness, which may be present, decreases rapidly and loses significance after six to nine months. It is possible that the vaccine-induced immunity can be restored in the short term by means of a booster vaccination, but it is lost again just as quickly. In addition, a significantly decreasing vaccination effectiveness regarding new variants of SARS-CoV-2 can be observed. There is a high probability that there is no relevant vaccination effectiveness against the omicron variant.

The study situation on vaccination effectiveness in children and adolescents is extremely limited compared to the studies in adults. It is largely unknown whether the vaccination prevents severe courses and deaths in this age group, since these are extremely rare in children and adolescents anyway.

According to the current study situation, those who have recovered from COVID do not benefit from an additional vaccination regarding the disease rate. The risk of severe COVID and death from COVID is very low for those who have recovered. How long the illness that has been overcome protects against recurrence, severe course or death from COVID is unknown. There is no study evidence that vaccination confers an advantage in this regard.

Whether the vaccination protects against long-COVID has not yet been investigated in high-quality studies. A slight positive effect seems possible, but it is unknown how long this effect lasts and whether there are long-term differences regarding the spontaneous course of long-COVID.

It is now well established that sterile immunity is not achieved by any of the available COVID vaccines. On the contrary, studies indicate that the viral load of vaccinated and unvaccinated people with symptomatic COVID is the same, and that they can equally infect other vaccinated and unvaccinated people. Vaccination therefore does not prevent the spread of the virus or contribute to the development of herd immunity.

All COVID vaccines that have been widely used to date (i.e. the mRNA and vector vaccines; sufficient data are not yet available for the recently approved protein-based inactivated vaccine) have an alarming side effect profile. The most important serious side effects include myocarditis, pericarditis, thromboembolic events, neurological and autoimmune diseases, some of which are fatal. According to estimates based on the safety reports of the Paul-Ehrlich-Institut and the European database of suspected adverse drug reaction reports EudraVigilance, the reporting rate for adverse reactions with 20/100,000 vaccine doses is 60 times and the reporting rate for deaths with 1.6/100,000 vaccine doses is 20 times higher than for all other conventional vaccinations. There is also the suspicion of underreporting by a factor of at least 10.

There is a high probability of a clearly negative benefit-harm ratio of all COVID vaccines for young and healthy people, especially children and adolescents. Even healthy old people are unlikely to benefit from the vaccination. Using the GRADE system to evaluate study evidence and the strength of the recommendation, only a weak recommendation for vaccination can be given for old people with comorbidities, especially diabetes mellitus, cardiovascular diseases and obesity. This recommendation is based on studies with a low to very low level of evidence.

All in all, the currently still inadequate study situation shows an unfavorable benefit-harm ratio for the majority of the population and also suggests that sterile immunity is not achieved, i.e. that the vaccination is not suitable for protecting other people who cannot be vaccinated. For these reasons, mandatory vaccination is neither sensible nor justified. The vaccination may only be used on a voluntary basis after honest and detailed information about possible benefits and harms. The decision to vaccinate must be made in an informed, shared decision-making process by the doctor and the patient or citizen.

3 Ziel dieser Evidenzzusammenfassung

Die Impfung gegen COVID wurde als bestmögliches und einzig effektives Mittel zur Beendigung der SARS-CoV-2 Pandemie propagiert. Allerdings wurde abgesehen von dem zuletzt zugelassenen proteinbasierten Impfstoff in Deutschland und Österreich gar keine Impfung im herkömmlichen Sinne entwickelt oder eingesetzt. Vielmehr wird mit der mRNA-basierten „Impfung“ gentechnologisch hergestellte, modifizierte mRNA in menschliche Zellen eingebracht, um dort durch Translation das eigentliche immunogene „Impfprotein“ herstellen zu lassen. Mit den Vektor-„Impfstoffen“ ist man noch einen Schritt weiter gegangen und infiziert menschliche Zellen mit einem gentechnologisch modifizierten Schimpansen-Adenovirus, dessen eingeschleustes Erbmateriale dann die menschliche Zelle „umprogrammiert“ und zur Produktion des „Impfproteins“ zwingt.

Der Einfachheit halber sprechen wir in diesem Dokument dennoch von „Impfungen“, weil sowohl mRNA-haltige Lipid-Nanopartikel als auch Vektor-Adenoviren mit dem Ziel einer Immunisierung verabreicht werden.

In den vergangenen 18 Monaten wurden laut Angaben der Johns Hopkins Universität weltweit mehr als 11 Milliarden COVID-Impfungen durchgeführt [1]. In Deutschland wurden über 183 Millionen Impfdosen appliziert. In etwa 70% der Fälle wurde in Deutschland der BioNTech/Pfizer-Impfstoff Comirnaty® angewandt [2].

Trotz der Massenimpfung kam es im Winter 2021/2022 zur höchsten Zahl von COVID-Neuinfektionen seit Beginn der Pandemie. Ende Januar 2022 wurden weltweit etwa 23 Millionen Fälle pro Woche registriert, allerdings verbunden mit einer deutlich niedrigeren Todesfallrate von nur noch 0,3% [1]. Während offenbar die Ausbreitung der Erkrankung durch die Massenimpfungen nicht gestoppt werden konnte, erscheint es möglich, dass gefährliche und tödliche Verläufe durch die Impfungen vermindert wurden. Die Abnahme von schweren Fällen und Todesfällen könnte aber auch durch eine abnehmende Pathogenität des Erregers infolge von Mutationen bedingt sein. So erwies sich die zuletzt im Vordergrund stehende Omikron-Variante von SARS-CoV-2 beispielsweise auch bei Ungeimpften als weniger gefährlich als vorangehende Varianten [3]. Gleichzeitig mehren sich die Berichte über teilweise schwerwiegende Nebenwirkungen und auch Todesfälle im Zusammenhang mit einer COVID-Impfung [2] und Routinedaten von Krankenkassen legen nahe, dass die Zahl der an die staatlichen Meldestellen gemeldeten Nebenwirkungen möglicherweise weit unter der wahren Zahl liegen könnte [4].

Ziel dieser Evidenzzusammenfassung ist es, unter Berücksichtigung der vorliegenden Studienevidenz Indikationen und Kontraindikationen für eine COVID-Impfung unter Berücksichtigung von Alter, Vorerkrankungen, Infektionsrisiko und Nebenwirkungsrisiko zu ermitteln und klare Empfehlungen für oder gegen die Impfung für individuelle Patienten abzugeben. Hierzu werden die Gefährlichkeit der Erkrankung und das Nutzen-Schaden-Verhältnis der Impfung auf der Basis vorliegender Studien analysiert und dargestellt.

Diese Zusammenfassung stellt keine systematische Übersichtsarbeit dar und erhebt daher keinen Anspruch auf Vollständigkeit der wissenschaftlichen Literatur. Sie hat aber das Ziel, die wichtigsten Studien und Informationen übersichtlich zusammenzustellen, um Ärzten und Bürgern eine evidenzbasierte, informierte, partizipative Entscheidung für oder gegen die Impfung zu ermöglichen, und um einen konstruktiven wissenschaftlichen Diskurs zwischen Impfbefürwortern und Impfkritikern anzustoßen.

Im Sinne einer „Living Guideline“ soll dieses Dokument laufend durch neu hinzukommende Erkenntnisse aus Studien aktualisiert werden. Kritik und Anregungen für Änderungen und Ergänzungen sind daher willkommen (an info@gesundheit-oesterreich.at).

4 Die Gefährlichkeit von COVID

Zu Beginn der Pandemie wurde aufgrund der aus China übermittelten Zahlen eine Todesfallrate von über 5% vermutet [5]. Es stellte sich jedoch sehr schnell heraus, dass diese Zahl aufgrund einer unvollständigen Erfassung der Fälle überschätzt worden war. Es ist daher für die Einschätzung der Gefährlichkeit einer übertragbaren Krankheit besser, die sogenannte Infektionssterblichkeit (Infection Fatality Rate - IFR) mittels Seroprävalenzstudien zusammen mit klinischen Angaben zu messen. Diese lag in einer frühen deutschen Studie bei 0,36% [6] und in einer großen internationalen Metaanalyse bei nur 0,15% [7]. Die IFR von COVID liegt somit unwesentlich über der angenommenen durchschnittlichen IFR der Influenza von 0,12% (errechnet aus den Daten der CDC von 2010-2020) [8].

Zudem zeigte sich eine ausgeprägte Altersabhängigkeit der IFR. Diese variierte nach einer Metaanalyse aus 27 Studien, welche die IFR altersspezifisch evaluiert hatten, zwischen 0,002% für 10-Jährige und 15-20% für über 85-Jährige. Dies bedeutet, dass COVID für hochbetagte Menschen etwa 7.500-10.000 Mal gefährlicher ist als für Kinder. Die Beziehung verläuft loglinear. Ein relevanter Anstieg der Gefährlichkeit ist erst ab etwa dem 50. Lebensjahr zu beobachten. Ungefähr in diesem Alter übersteigt die COVID-IFR die durchschnittliche IFR der Influenza von 0,12%.

Zusätzlich zum Alter spielt aber auch die Vor- und Begleitmorbidität eine wichtige Rolle. In einer italienischen Studie, die während der ersten verheerenden COVID-Erkrankungswelle in der Lombardei durchgeführt wurde, zeigte sich, dass 99,2% der an oder mit COVID Verstorbenen mindestens eine Komorbidität aufwiesen [9]. Jeweils 25% der Betroffenen hatten eine bzw. zwei Begleiterkrankungen, fast 50% sogar drei oder mehr. Die häufigsten Begleiterkrankungen waren ischämische Herzkrankheit, Diabetes mellitus, Krebs und Vorhofflimmern.

Wenn Indikation, Kontraindikationen und Nutzen-Schaden-Verhältnis der COVID-Impfungen beurteilt werden, so muss in jedem individuellen Fall das Risiko für einen schweren oder tödlichen Verlauf der Erkrankung mit einbezogen werden, um zu einer ausgewogenen, evidenzbasierten Entscheidung zu kommen.

Laut einer frühen chinesischen Studie verlief COVID vom Wuhan-Typ in >80% der symptomatischen Fälle als banaler grippaler Infekt, im günstigsten Fall ähnlich einem Schnupfen, im ausgeprägteren Fall ähnlich einer unkomplizierten Influenza. Etwa 15% verzeichneten einen schwereren Verlauf. In 5% der Fälle kam es zu einer kritischen, intensivpflichtigen Ausprägung der Erkrankung [10]. Auch die Verteilung auf milde, schwere und schwerste Verläufe hängt wie CFR und IFR natürlich vom Alter und von der Komorbidität des untersuchten Kollektivs ab. Durch Mutationen nahm der Anteil schwerer Verläufe ab. So wird für die Omikron-Variante nur noch eine Hospitalisierungsrate (als Zeichen eines schweren Verlaufs) von 2,5% angegeben [11].

Laut einem Systematic Review mit Metaanalyse verlaufen etwa 30% aller Infektionen mit SARS-CoV-2 vollkommen asymptomatisch [12]. Bei der Omikron-Variante könnte dieser Anteil noch deutlich höher liegen, es gibt aber derzeit noch keine zuverlässigen wissenschaftlichen Publikationen hierzu. Auch ist unklar, ob dies eine Folge der verminderten Virulenz der Virus-Mutante oder ein Effekt der Impfung ist.

Fazit: Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass die Gefährlichkeit von COVID im globalen Durchschnitt im Bereich der saisonalen Influenza oder unwesentlich darüber liegt. Für die Omikron-Variante liegt die Gefährlichkeit nach derzeitigen Erkenntnissen sicher unter der Gefährlichkeit der Influenza. Es besteht allerdings eine starke Abhängigkeit vom Lebensalter und dem Vorliegen von Komorbidität. Junge und gesunde sowie selbst alte gesunde Menschen haben ein sehr geringes Risiko für einen schweren oder gar tödlichen Verlauf von COVID. Dies muss bei der Betrachtung des Nutzen-Schaden-Verhältnisses einer COVID-Impfung berücksichtigt werden.

5 Schutz der Impfung vor symptomatischer Infektion, schwerem Verlauf und Tod

5.1 Schutz durch die Grundimmunisierung vor einer symptomatischen Infektion

Die Zulassungsstudien der ersten vier im Dezember 2020 in Deutschland und Österreich zugelassenen COVID-Impfstoffe (die mRNA-Impfstoffe Comirnaty® und Spikevax® sowie die Vektorimpfstoffe Vaxzevria® und Jcovden®) zeigen in den Publikationen der Fachpresse eine hohe Schutzwirkung gegen symptomatische Infektionen durch SARS-CoV-2 [13–16], ebenso der erst im Dezember 2021 zugelassene proteinbasierte Totimpfstoff Nuvaxovid® [17,18] (siehe Tabelle 1).

Handelsname	Generischer Name	Hersteller	Impfeffektivität hinsichtlich symptomatischer Infektion (%)
Comirnaty®	BNT162b2	Pfizer/BioNTech	95,0
Spikevax®	mRNA-1273	Moderna	94,1
Vaxzevria®	AZD1222	AstraZeneca	62,1
Jcovden®	Ad26.COVS.2	Jansen	66,9
Nuvaxovid®	NVX-CoV2373	Novavax	90,4 bzw. 89,7

Tabelle 1: Impfeffektivität der in Deutschland und Österreich zugelassenen COVID-Impfstoffe hinsichtlich einer symptomatischen Infektion mit SARS-CoV-2 in den jeweiligen Zulassungsstudien

Allerdings wird in allen Zulassungsstudien die Messung der Impfeffektivität erst sieben Tage nach der letzten Impfung begonnen. Da es jedoch in der Realität nicht möglich ist, den vulnerablen Zeitraum zwischen der ersten Impfung und der Entwicklung des vollen Impfschutzes ab der zweiten Woche nach der letzten Impfung zu „überspringen“, sind die Ergebnisse aller Zulassungsstudien methodisch zu kritisieren und nur eingeschränkt valide. Zudem werden nur PCR-Test-positive Infektionen gewertet und nicht alle symptomatischen COVID-19-Verdachtsfälle. Somit wird die mangelhafte Sensitivität des PCR-Tests und die möglicherweise gesteigerte Anfälligkeit der Geimpften für andere Atemwegserkrankungen nicht berücksichtigt.

In den bei der FDA eingereichten Zulassungsunterlagen für Comirnaty® werden auch die Zahlen für die nicht durch PCR-Test bestätigten Verdachtsfälle angegeben. Von diesen traten 1.594 in der Gruppe der Geimpften und 1.816 in der Placebogruppe auf, was einer Impfeffektivität von nur noch 12,2% entspricht. In den ersten sieben Tagen nach der Impfung traten mit 409 Fällen in der Impfgruppe und nur 287 in der Placebogruppe deutlich mehr Verdachtsfälle unter den Geimpften auf (RR 1,44, 95% KI 1,24-1,67, entsprechend einer Risikoerhöhung um 44% durch die Impfung) [19].

Des Weiteren ist an allen Zulassungsstudien die zu kurze Beobachtungszeit zu kritisieren, die eine Aussage zur Dauer des Impfschutzes nicht zulässt. Bezüglich der Effektivitätsmessung betrug die Beobachtungszeit nur 6-8 Wochen, bezüglich der Sicherheit nur 12-14 Wochen. Die Studienprotokolle und Studienregistrierungen machen deutlich, dass alle Zulassungsstudien auf einen geplanten Beobachtungszeitraum von 26 Monaten ausgelegt sind. Die publizierten Ergebnisse sind also allenfalls als frühe Zwischenergebnisse zu bewerten [20].

Zudem ist für die beiden mRNA-Studien kritisch anzumerken, dass es sich bei den Zulassungsstudien nicht um Doppelblindstudien handelt. Dies geht aus den Publikationen im New England Journal of Medicine jedoch nicht eindeutig hervor. In der Publikation wird von „observer-blinded“ gesprochen und es bleibt offen, was damit gemeint ist. In den Studienprotokollen der Firmen wird dies aber explizit dargestellt: Verblindet waren nur die Teilnehmer und das Studienpersonal, das die Auswertung vornahm, nicht aber das medizinische Personal, das die Injektionen von Impfstoff bzw. Placebo durchgeführt hat [20,21]. Wegen der sehr häufigen Lokalreaktionen der Impfung, die nach Placebo nur sehr selten auftrat, muss auch davon ausgegangen werden, dass die meisten Probanden zumindest vermuten konnten, ob sie Placebo oder Impfstoff injiziert bekamen. Fehlende Verblindung stellt ein hohes Risiko für Verzerrung dar.

Zu guter Letzt wurde in den Zulassungsstudien entgegen den Prinzipien evidenzbasierter Medizin ein klinisch nur wenig relevanter primärer Endpunkt gewählt. Die symptomatische COVID-Infektion, ein banaler grippaler Infekt, ist für die meisten Menschen vollkommen unbedeutend und eine Impfung dagegen somit irrelevant. Zur Impfeffektivität hinsichtlich der wirklich relevanten Endpunkte, nämlich der Verhinderung von schweren Erkrankungen und Todesfällen, können aus den Zulassungsstudien wegen zu weniger Ereignisse keine belastbaren Aussagen abgeleitet werden.

Nur für Comirnaty® wurde eine weitere Zwischenauswertung nach sechs Monaten Nachbeobachtung publiziert [22]. Die tatsächliche durchschnittliche Beobachtungszeit der Studienteilnehmer betrug allerdings auch in dieser weiteren Zwischenauswertung nur etwas über vier Monate. Innerhalb dieser Beobachtungszeit war es nur bei einem Geimpften zu einer schweren COVID-Erkrankung gekommen, während 30 schwere Fälle in der Placebogruppe zu verzeichnen waren. Dies entspricht einer Impfeffektivität von 96,7%. Auch in dieser Betrachtung wurden jedoch nur PCR-Test-positive Fälle berücksichtigt, die mindestens sieben Tage nach der letzten Impfung auftraten, und die geringe Ereignisrate macht das Ergebnis insgesamt unsicher. Die Gesamthospitalisierungsrate wird nicht berichtet.

Allerdings wird in dieser Publikation zumindest die Gesamtmortalität bei mit Comirnaty® Geimpften im Vergleich zu Placebo-Behandelten ausgewiesen: in der Gruppe der Geimpften traten 15 Todesfälle und in der Placebogruppe 14 auf [22]. Das Todesfallrisiko war also in beiden Gruppen annähernd gleich. Die Zahlen werden nur im Online-Appendix genannt. Aufgrund der geringen Ereigniszahlen ist aus den einzelnen Zulassungsstudien eine belastbare Aussage zur Impfeffektivität hinsichtlich Tod und Hospitalisierung nicht möglich.

In einer Metaanalyse (Preprint noch ohne Peer Review) wurde die Gesamtmortalität in allen vorliegenden randomisiert kontrollierten Studien der mRNA- und Vektorimpfstoffe untersucht und zusammengefasst. Für die mRNA-Impfstoffe fand sich kein Effekt auf die Gesamtmortalität (relatives Risiko 1.03, 95% KI 0.63-1.71), für die Vektorimpfstoffe hingegen schon (relatives Risiko 0,37, 95% KI 0,19-0,70). Den Vorteil der Vektorimpfstoffe schreiben die Autoren unspezifischen immunologischen Effekten zu. In Anbetracht der niedrigen Fallzahlen und der kurzen Beobachtungszeiten könnte das Ergebnis jedoch auch einfach auf Zufällen beruhen. In ihrer Schlussfolgerung fordern die Autoren daher zurecht weitere randomisiert kontrollierte Vergleichsstudien mit längerer Beobachtungsdauer [23].

Fazit: In den ersten Wochen nach Abschluss der Impfungen zeichnet sich eine hohe Impfeffektivität hinsichtlich der Verhinderung symptomatischer, PCR-Test-positiver COVID-Infektionen ab. Die Effektivität ist deutlich geringer, wenn die vulnerable Zeit zwischen der ersten Impfung und der vollen Ausbildung des Schutzes berücksichtigt wird. Ein Impfeffekt auf die Gesamtmortalität konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Schlussfolgerungen auf die Langzeiteffektivität der Impfstoffe sind aufgrund zu kurzer Beobachtungszeiträume nicht ableitbar. Auch die unvollständige Verblindung in den mRNA-Studien könnte Ursache für Verzerrung der Studienergebnisse sein.

5.2 Impfeffektivität der Grundimmunisierung in retrospektiven Beobachtungsstudien hinsichtlich schwerer Erkrankung und Tod

Wie im letzten Abschnitt dargestellt, können aus den Zulassungsstudien keine belastbaren Aussagen zur Impfeffektivität hinsichtlich schwerer Verläufe und Tod abgeleitet werden. Zu dieser Fragestellung wurden mittlerweile diverse retrospektive Beobachtungsstudien publiziert.

Als wichtiges Beispiel für eine solche Studie gilt eine große gematchte Kohortenstudie aus Israel, in der je 596.618 mit Comirnaty® Geimpfte und Ungeimpfte hinsichtlich des Risikos COVID-bedingter Hospitalisierung oder Tod verglichen wurden [24]. Die relative Risikoreduktion von Geimpften bezüglich einer Krankenhausbehandlung wird ab 14 Tage nach der ersten Impfung mit 74% angegeben (KI 56-86%), betrug aber, wenn man die rohen Zahlen analysiert, tatsächlich nur 58% (110 hospitalisierte Geimpfte, 259 hospitalisierte Ungeimpfte) - was bereits viel weniger ist, als die Zulassungsstudien vermuten ließen. Die absolute Risikoreduktion, die in der Publikation nicht angegeben wurde, die sich aber aus den veröffentlichten Zahlen berechnen lässt, betrug sogar nur 0,025%. Das bedeutet, dass etwa 4.000 Personen geimpft werden müssen um eine COVID-bedingte Hospitalisierung zu verhindern. Bezüglich der Verhinderung eines COVID-assoziierten Todesfalls wird das absolute Risiko durch die Impfung sogar nur um 0,0039% gesenkt. Das heißt, dass etwa 26.000 Menschen geimpft werden müssen um einen COVID-Todesfall zu verhindern. Die Wahrscheinlichkeit für den Einzelnen, durch die Impfung geschützt zu werden, ist also extrem gering und muss daher unbedingt gegen die Risiken der Impfung abgewogen werden.

Ein wichtiger Kritikpunkt an dieser Studie ist, dass lediglich Ereignisse gewertet wurden, die mindestens 14 Tage nach der ersten oder sogar erst mehr als 7 Tage nach der zweiten Impfung auftraten. Das bedeutet, dass z.B. Hospitalisierungen und Todesfälle aufgrund der Impfung in den ersten 14 Tagen nach der Impfung nicht gewertet und auch gar nicht berichtet wurden.

Ein weiterer Kritikpunkt ist, dass lediglich die COVID-spezifischen Hospitalisierungen und Todesfälle angegeben wurden und nicht die Gesamthospitalisierungsrate und die Gesamtmortalität.

Des Weiteren ist zu kritisieren, dass alle im Gesundheitsbereich tätigen Personen, Pflegeheimbewohner, Pflegedürftige, die in einer eigenen Wohnung leben, Personen, die an den drei vorangegangenen Tagen Kontakt mit dem Gesundheitssystem hatten, und Genesene von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen wurden. Aus der Studie lassen sich also gerade für die Personen, die am ehesten von der Impfung profitieren würden, keine Aussagen ableiten.

Zu guter Letzt muss auch noch berücksichtigt werden, dass die durchschnittliche Beobachtungszeit für den einzelnen Studienteilnehmer in dieser Studie bei gerade einmal 15 Tagen lag. Es lassen sich daher also kaum Schlussfolgerungen auf die Langzeiteffektivität der Impfung ziehen.

Inzwischen liegen zahlreiche weitere Beobachtungsstudien mit ähnlichen Ergebnissen vor, auf die im Großen und Ganzen die gleichen Kritikpunkte zutreffen, vor allem die Nichtberücksichtigung von Ereignissen in den ersten Wochen nach der Impfung und die fehlende Berichterstattung über Gesamthospitalisierungsrate und Gesamtmortalität [25–27].

Fazit: Bei ausschließlicher Berücksichtigung der COVID-spezifischen Endpunkte und Ausklammerung der vulnerablen Zeit zwischen der ersten Impfung und der Entwicklung des Impfschutzes zeigt sich eine zwar deutliche, aber auf einen sehr kurzen Beobachtungszeitraum von 15 Tagen begrenzte Impfeffektivität hinsichtlich der Verhinderung COVID-bedingter Hospitalisierung und Tod durch COVID. Es gibt jedoch keine belastbare Studienevidenz, welche eine Reduktion von Gesamthospitalisierungsrate und Gesamtmortalität belegt, und es bleibt unklar, wie lange der gemessene Impfschutz anhält.

5.3 Effektivität der Booster-Impfungen

Als Beleg für die Effektivität der Booster-Impfung zur Verhinderung schwerer Krankheitsverläufe und COVID-assoziiertes Todesfälle wird in erster Linie die Studie von Barda et al [28] angeführt. In dieser Studie wurden 738.321 Personen mit Booster-Impfung mit der gleichen Anzahl doppelt geimpfter Personen ohne Booster verglichen. Bei den Geboosterten startete die Beobachtungszeit erst sieben Tage nach der Boosterimpfung. Die mittlere (Median) Beobachtungszeit betrug nur 13 Tage. Als Outcome wurden nur „COVID-bedingte“ Hospitalisierung, „COVID-bedingte“ schwere Erkrankung und „COVID-assoziiertes“ Tod ab dem 8. Tag nach der Impfung gewertet. Die Gesamtzahl der Hospitalisierungen, schwerer anderer Erkrankungen und der Todesfälle wird nicht berichtet, vor allem nicht in den ersten sieben Tagen nach der Impfung. Personen aus Pflegeeinrichtungen und im Gesundheitsbereich tätige Personen wurden ausgeschlossen. In der nur zweifach geimpften Gruppe kam es zu 231 COVID-assoziierten Hospitalisierungen (0,03%), 157 schweren COVID-Erkrankungen (0,02%) und 44 COVID-assoziierten Todesfällen (0,006%). Bei den Geboosterten wurden nur 29 COVID-assoziierte Hospitalisierungen (0,004%), 17 schwere Verläufe (0,002%) und 7 Todesfälle (0,001%) beobachtet. Die absoluten Risikoreduktionen, die auch in dieser Studienpublikation nicht angegeben wurden, sich aber aus den präsentierten Zahlen berechnen lassen, lagen also bei 0,026%, 0,018% und 0,005%.

Für die Altersgruppe unter 40 Jahren konnte wegen fehlender Ereignisse überhaupt keine Aussage getroffen werden und die Population mit dem höchsten Risiko für schwere COVID-Verläufe (Pflegeheimbewohner) war schon von Haus aus ausgeschlossen worden.

Die absoluten Effekte sind also marginal. Hinzu kommt, dass die Studie methodisch erhebliche Schwächen aufweist, welche die Studienautoren auch unumwunden diskutieren. Hier sei vor allem auf die generelle Problematik retrospektiver Beobachtungsstudien hingewiesen (unentdecktes Confounding, Simpson's Paradoxon, Selektions-Bias u.s.w). Auch kann natürlich aus einer Beobachtungszeit von im Median 13 Tagen keine Aussage über eine dauerhafte Effektivität der Booster-Impfung abgeleitet werden. Durch das Fehlen von Gesamtmortalität und Gesamthospitalisierungsrate und den Beginn der Beobachtungszeit erst sieben Tage nach der Booster-Impfung (also Ausklammerung der Zeit des höchsten Risikos für Nebenwirkungen) wird die Aussagekraft der Studie deutlich reduziert.

Als weiterer Nachweis für die Effektivität der Booster-Impfung wird die Studie von Bar-On et al. angesehen [29]. In dieser Studie wurden insgesamt etwa 1,1 Mio Versicherte über 60 Jahren für durchschnittlich etwa 10 Tage beobachtet. Die Booster-Impfung musste mindestens 12 Tage zurückliegen. In der adjustierten Analyse war das Risiko für eine COVID-Infektion 11,3-mal so hoch für doppelt Geimpfte wie für Geboosterte, und das Risiko für einen schweren Verlauf 19,5 mal so hoch. Die absoluten Effekte waren jedoch auch in dieser Studie marginal. Gesamthospitalisierungsrate und Daten zur Mortalität werden nicht berichtet. Die Studie erlaubt daher weder eine Aussage zur Gesamthospitalisierungsrate und Mortalität unter Einbeziehung der Zeit unmittelbar nach der Impfung, noch zur Effektivität des Boosters bei jungen, gesunden Menschen, noch zu Langzeiteffekten nach Booster.

Bis heute gibt es nur eine einzige retrospektive Kohortenstudie, welche die Gesamtmortalität im Vergleich zwischen Ungeimpften, einfach Geimpften, doppelt Geimpften und Geboosterten untersucht [30]. Diese kommt in einer multivariaten Analyse zu dem Ergebnis, dass Ungeimpfte ein dreifach höheres Sterberisiko aufweisen als Geboosterte. Einfach Geimpfte sterben jedoch doppelt so häufig wie Ungeimpfte, und zweifach Geimpfte, deren letzte Impfung mehr als sechs Monate zurückliegt, sogar viermal so häufig. Die Studie weist nur eine Beobachtungszeit von drei Monaten auf und alle Boosterimpfungen fallen in diesen Beobachtungszeitraum, so dass der reale Beobachtungszeitraum für die Geboosterten viel kürzer ist als für die Ungeimpften. Alle Ungeimpften, die sich während des Studienzeitraums impfen ließen, werden in der Auswertung als geimpft gewertet. Man hätte also die Todesfälle nicht nur auf den Impfstatus beziehen müssen, sondern auch auf die Personenmonate unter Risiko. Der Ausschluss von Pflegeheimbewohnern und Personen, die im Studienzeitraum an COVID erkrankten, verstärkt den möglichen Selektionsbias [30]. Die Studie ist also kaum geeignet, um Effektivität hinsichtlich der Gesamtmortalität zu beweisen.

Fazit: Die Booster-Impfung etwa sechs Monate nach Abschluss der Grundimmunisierung führt möglicherweise bei Menschen über 60 Jahren zu einer Reduktion schwerer COVID-Verläufe und COVID-assoziiertes Todesfälle. Diese Aussage wird allerdings durch schwere methodische Fehler in den Studien geschwächt. Ein Effekt auf die COVID-Hospitalisierungsrate und COVID-Todesrate junger, gesunder Menschen wurde bisher nicht nachgewiesen. Aussagen zur Gesamthospitalisierungsrate und zur Gesamtmortalität lassen sich aus den vorliegenden Studien nicht ableiten.

5.4 Dauer des Schutzes durch die COVID-Impfungen

Wie bereits aus den Darstellungen der randomisiert kontrollierten Zulassungsstudien sowie der retrospektiven Beobachtungsstudien zu entnehmen, lässt sich aus keiner dieser Studien eine belastbare Aussage zur Dauer des Impfschutzes vor COVID ableiten, da die Beobachtungszeiträume hierfür viel zu kurz waren.

Inzwischen liegen jedoch zahlreiche Hinweise vor, dass die Effektivität hinsichtlich der Verhinderung einer Infektion oder eines schweren Verlaufs innerhalb weniger Monate deutlich nachlässt. Der erste Hinweis findet sich bereits im sechsmonatigen Follow-up der Zulassungsstudie für BNT162b2 (Comirnaty®) mit einer durchschnittlichen Nachbeobachtungszeit von etwa 4 Monaten nach der ersten Impfung. Im Vergleich zur Auswertung der ersten 6-8 Wochen [13] mit einer Impfeffektivität von 95% geht diese bereits nach vier Monaten auf 84% zurück [22].

In einer schwedischen Studie wurde gezeigt, dass die Impfeffektivität hinsichtlich der Verhinderung einer SARS-CoV-2-Infektion jeglichen Schweregrads 15-30 Tage nach der zweiten Impfung bei 92% liegt, während diese nach etwa 200 Tagen auf 23% sinkt und Signifikanz verliert (95% KI -2 bis 41%) [31].

Auch eine israelische Beobachtungsstudie zeigte, dass sowohl das generelle Infektionsrisiko als auch das Risiko für einen schweren COVID-Verlauf bei Personen, deren letzte Impfung sechs Monate zurückliegt, fast doppelt so hoch ist wie bei den vor vier Monaten Geimpften [32].

In einer US-amerikanischen retrospektiven Kohortenstudie zeigte sich, dass die Impfeffektivität von BNT162b2 hinsichtlich Infektion innerhalb von fünf Monaten von 88% auf 47% sank [33].

Auch all diesen Studien liegen die methodischen Fehler zugrunde, dass Infektionen erst ab einem bestimmten Zeitraum nach der letzten Impfung gewertet und dass keine Zahlen zur Gesamthospitalisierungsrate und Gesamtmortalität vorgelegt werden.

Fazit: Wie für virale Erkältungskrankheiten bekannt, wird durch eine Infektion mit Erkältungsviren kein dauerhafter Immunschutz aufgebaut. Gleiches gilt, wie auch von der Influenza-Impfung bekannt, offenbar ebenfalls für die Impfungen gegen COVID. Ein eventuell in den ersten Wochen nach der vollständigen Impfung vorhandener Schutz geht innerhalb weniger Monate wieder verloren. Eine dauerhafte Elimination von SARS-CoV-2 durch Impfungen ist daher genauso wenig möglich wie der Aufbau einer effektiven Herdenimmunität.

5.5 Effektivität der verfügbaren Impfstoffe gegen Varianten von SARS-CoV-2

Alle in Europa verfügbaren Impfstoffe richten sich gegen Antigene des ursprünglichen Wuhan-Wildtyps von SARS-CoV-2. Wie für RNA-Viren typisch, kommt es auch bei SARS-CoV-2 zu häufigen Mutationen und damit zur Ausbildung neuer Virusvarianten [34]. Seit der ersten pandemischen Ausbreitung des Virus wurden zahlreiche Virusvarianten identifiziert, von denen die meisten epidemiologisch keine wichtige Rolle spielen und als „variants of interest“, „variants under monitoring“ oder „de-escalated variants“ klassifiziert werden. Nur wenige Varianten gelten als „variants of concern“, da sie entweder infektiöser sind

als vorangegangene Varianten oder mit schwereren Krankheitsverläufen einhergehen. Von großer epidemiologischer Relevanz waren bisher nur die Alpha- (B.1.1.7), Beta- (B.1.351), Gamma- (P.1), Delta- (B.1.617.2) und Omikron-Variante (B.1.1.529; BA.1 und BA.2, seit neuestem auch BA.4 und BA.5, die seit Juni 2022 für eine „Sommerwelle“ sorgen) [35].

Für die pandemische Kontrolle stellt sich die wichtige Frage, ob die Impfstoffe, die sich gegen Antigene des Wildtyps richten, auch vor Erkrankung und Ansteckung durch Varianten schützen.

Eine systematische Übersichtsarbeit zur Impfeffektivität gegen die Alpha-, Beta- und Gamma-Variante, in die 35 Studien eingeschlossen werden konnten, zeigte eine nur leicht reduzierte Effektivität zwischen 70% und 100% (21 Studien) für die Alpha-Variante im Vergleich zu den Zulassungsstudien, widersprüchliche Ergebnisse für die Beta-Variante (Impfeffektivität zwischen 21,9% und 100%; sieben Studien) und eine deutlich reduzierte Effektivität von 36,8% und 46,8% (zwei Studien) für die Gamma-Variante [36].

Im Vergleich zur Effektivität gegen Alpha zeigte sich für die Delta-Variante eine reduzierte Impfeffektivität von 88% zur Verhinderung einer Infektion für den BNT162b2-Impfstoff (Pfizer mRNA) und von 67% für den ChAdOx1-Impfstoff (AstraZeneca) [37]. Auch der fehlende Zusammenhang zwischen Impfquote in US-Bundesstaaten sowie Ländern der Welt und der weltweiten massiven Ausbreitung der Delta-Variante spricht für eine deutlich eingeschränkte Impfeffektivität gegenüber Delta. Selbst eine sehr hohe Durchimpfung der Bevölkerung konnte die Ausbreitung der Delta-Variante nicht verhindern, da sich auch viele Geimpfte infizierten und die Infektion weitergaben [38].

Im Vergleich zur Delta-Variante wurde in einer großen britischen Beobachtungsstudie eine deutlich reduzierte Impfeffektivität hinsichtlich der Omikron-Variante nachgewiesen. Für den ChAdOx1-Impfstoff (AstraZeneca) war 20 Wochen nach der zweiten Impfung kein Effekt mehr feststellbar. Zwei bis vier Wochen nach der zweiten Impfung zeigte sich für BNT162n2 (Pfizer) noch eine Impfeffektivität von 65,5%, die aber nach 25 Wochen auf unter 10% abfiel [39].

Fazit: Soweit untersucht – nicht für alle Impfstoffe liegen belastbare Studiendaten vor – nimmt die Effektivität der verfügbaren Impfstoffe mit zunehmender Entfernung der Varianten vom ursprünglichen Wuhan-Wildtyp deutlich ab. Zudem kommt es zu einem raschen Abbau der initial erzielbaren Teilimmunität.

5.6 Impfeffektivität bei Kindern und Jugendlichen

Für die Impfung von Kindern (5-11 Jahre) und Jugendlichen (12-17 Jahre) sind in Europa nur die beiden mRNA-Impfstoffe (BNT162b2 [Comirnaty®] und mRNA-1273 [Spikevax®]) zugelassen. Es liegt jedoch auch für Kinder nur eine zeitlich begrenzte, bedingte Zulassung vor. Wie für die Zulassung der COVID-Impfstoffe für Erwachsene wurden auch für Kinder und Jugendliche entsprechende Zulassungsstudien durchgeführt, die allerdings aufgrund geringerer Fallzahlen und kürzerer Beobachtungszeiten noch weniger aussagekräftig sind als die Zulassungsstudien für Erwachsene [40–43].

So hat man in der Zulassungsstudie für BNT162b2 (Pfizer) nur 2.268 Kinder untersucht, von denen 1.517 BNT162b2 erhielten und 751 Placebo [43]. Die mediane Beobachtungszeit lag gerade einmal bei 2,3 Monaten. In der Placebogruppe traten mindestens sieben Tage nach der zweiten Impfdosis 16 und in der BNT162b2-Gruppe drei COVID-Erkrankungen auf. Aus diesen Zahlen errechneten die Autoren eine adjustierte Impfeffektivität von 90,7% (95% KI 67,7–98,3%). Schwere Erkrankungen, Krankenhausaufnahmen und Todesfälle wurden weder in der geimpften noch in der Placebo-Gruppe beobachtet. Als weiteres Indiz für die Impfeffektivität werten die Autoren, dass bei den Kindern ähnlich hohe Antikörpertiter erreicht wurden wie in einer Gruppe von 16- bis 25-Jährigen aus der Zulassungsstudie für Erwachsene.

Valide Studiendaten zur Impfeffektivität bei Kindern nach Markteinführung sind kaum vorhanden. Eine retrospektive Kohortenstudie aus Israel fand eine Impfeffektivität von >90% für BNT162b2 bei Jugendlichen

hinsichtlich einer PCR-Test-positiven „Infektion“. Klinische Daten (Symptomatik, Hospitalisierungsrate) wurden nicht erhoben, so dass das Studienergebnis für eine Impfeempfehlung nicht verwertbar ist [44].

In einer methodisch unzulänglichen Fallkontrollstudie wurden 1.185 hospitalisierte Kinder und Jugendliche, die mit COVID-typischer Symptomatik und positivem PCR- oder Antigentest hospitalisiert waren, mit 1.627 test-negativen Kontrollen mit oder ohne COVID-Symptomatik verglichen [45]. Von den COVID-Fällen waren 142 (12%) doppelt geimpft, von den Kontrollen 592 (36%). Aus den Odds-Ratios (OR) errechneten die Autoren für Jugendliche (12-18 J.) eine Impfeffektivität von 92% (95% KI 89-95%) für die Delta-Variante und von 40% (95% KI 9-60%) für die Omikron-Variante. Bei den Kindern (5-11 J.) fand sich eine Impfeffektivität von 68% (95% KI 42-82%) für die Omikron-Variante (für Delta war diese mangels Fällen nicht berechenbar). Auch in dieser Studie wurden alle Fälle ausgeschlossen, deren zweite Impfung weniger als 14 Tage zurücklag, wodurch die Daten zu Gunsten der Impfung verfälscht wurden. Wie die Autoren selbst zugestehen, ist zudem kritisch anzumerken, dass die Einteilung in Fälle und Kontrollen mit Unsicherheit behaftet ist, weil vor allem die Antigen-Tests eine mangelhafte Sensitivität und Spezifität aufweisen. Die gleichen Kritikpunkte gelten für die methodisch ähnlichen weiteren Fall-Kontrollstudien der gleichen Autorengruppe („Overcoming Covid-19 Investigators“), die auch zu einem ähnlichen Ergebnis kamen [46,47]. Man muss sogar davon ausgehen, dass in allen drei Studien überlappende Patientenkollektive untersucht wurden und es sich daher zumindest partiell um Doppel- bzw. Dreifachpublikationen der gleichen Daten handelt.

In einem noch nicht durch Peer-Review validierten Preprint wird für 12- bis 17-Jährige in der ersten Dezemberwoche 2021 bei überwiegend durch die Delta-Variante verursachten Infektionen eine initiale Impfeffektivität von 85% angegeben [48]. Diese ging bis zur dritten Januarwoche, als fast nur noch Infektionen durch die Omikron-Variante auftraten, auf 51% zurück. Für die 5- bis 11-Jährigen verminderte sich die Impfeffektivität im gleichen Zeitraum von initial 68% auf nur noch 12%.

Hinsichtlich der Risikoreduktion für eine Krankenhausaufnahme als Zeichen eines schweren COVID-Verlaufs lag die Impfeffektivität für die 12- bis 17-Jährigen bei 73% und für die 5- bis 11-Jährigen bei 48%. Wie in den Postmarketing-Studien für Erwachsene werden nur Ereignisse gewertet, die mehr als 14 Tage nach der zweiten Impfung auftraten. Gesamthospitalisierungsrate und Todesfälle werden nicht berichtet.

Fazit: Die Studiendaten zur COVID-Impfung von Jugendlichen (12-17 J.) und vor allem von Kindern (5-11 J.) sind limitiert. Die Impfeffektivität liegt wahrscheinlich unter der Effektivität bei Erwachsenen. Es gibt keinen belastbaren Nachweis, dass die Gesamthospitalisierungsrate und die Gesamtmortalität bei Kindern und Jugendlichen durch die Impfung gesenkt werden. Zu Impfeffekten auf Long COVID bei Kindern liegen bisher keine Studien vor.

5.7 Impfung von Genesenen

Das Risiko für eine Reinfektion, einen schweren Verlauf oder Tod durch COVID für Genesene ist gering. In einer Bevölkerungsstudie aus Qatar betrug die Reinfektionsrate von Genesenen <0,4%. Von 1.304 Personen mit Reinfektion erlitten nur 4 einen schweren Verlauf und keiner verstarb [49].

In einer Studie des amerikanischen Center of Disease Control (CDC) wiesen Genesene eine niedrigere Infektionsrate auf als Geimpfte und die Infektionsrate von Genesenen wurde durch eine zusätzliche Impfung nicht weiter gesenkt [50]. Wie lange der Genesenenenschutz anhält, ist unbekannt. Die Verlaufsdaten aus Qatar sowie die Daten des CDC legen nahe, dass für mindestens 6-12 Monate ein ausreichender Schutz gewährleistet ist.

Fazit: Genesene haben durch eine (zusätzliche) COVID-Impfung keinen Vorteil und werden im Falle der Impfung unnötigerweise dem Risiko von Impfnebenwirkungen ausgesetzt.

5.8 Effekte der Impfungen auf Long COVID

Die Studienlage zu den Auswirkungen der COVID-Impfungen auf das Risiko, Symptome von Long COVID zu entwickeln, ist noch begrenzt. Eine retrospektive Kohortenstudie, in der 33.940 Personen mit COVID trotz vorangegangener Impfung mit 113.474 Ungeimpften mit COVID verglichen wurden, zeigte sich eine Reduktion von Long-COVID-Symptomen (HR 0,85, 95% KI 0,82-0,89) und Todesfällen (HR 0,66, 95% KI 0,58-0,74) bei den Geimpften [51]. Der absolute Risikounterschied war jedoch nur gering, und auch die Ergebnisse dieser Kohortenstudie sind wie bei den bereits zitierten Beobachtungsstudien durch Nichtberücksichtigung von Ereignissen bis 14 Tage nach der zweiten Impfung verfälscht.

Auch ein Effekt der Impfung auf bereits eingetretene Long-COVID-Symptome wird diskutiert. So führte die Impfung bei bereits SARS-CoV-2-Infizierten zu einer Verminderung der Long-COVID-Fälle um etwa 10% [52]. Die Autoren fordern jedoch selbst eine längere Beobachtungszeit, um die Ergebnisse zu bestätigen.

Fazit: Es liegen bisher nur wenige Studien zu den Effekten der COVID-Impfstoffe auf die Entwicklung von Long COVID vor. Eine geringfügige Verminderung des Risikos für Long COVID durch die Impfungen erscheint möglich. Längere qualitative hochwertige Studien sollten durchgeführt werden, um das Ergebnis zu verifizieren.

5.9 Schutz vor Infektiosität und sterile Immunität

Die Eliminierung eines Erregers aus einer Bevölkerung ist nur möglich, wenn Geimpfte nicht nur vor der Erkrankung geschützt werden, sondern auch eine sterile Immunität erreichen, d.h., das Virus nicht weitergeben und somit andere Geimpfte oder Ungeimpfte nicht mehr anstecken können. Diese sterile Immunität wird durch die verfügbaren COVID-Impfstoffe offenbar nicht hergestellt.

In einer US-amerikanischen Studie wurden Ct-Werte im PCR-Test von ungeimpften und vollständig geimpften Personen mit positivem PCR-Test verglichen. Ct-Werte <25, die als Maß für eine hohe Virus-Last und somit starke Infektiosität gelten, fanden sich bei 68% der Geimpften und bei 63% der Ungeimpften. Bei den symptomatisch Erkrankten unterschieden sich Geimpfte und Ungeimpfte (69% versus 68%) nicht, bei den Asymptomatischen fand sich sogar ein höherer Anteil von Personen mit Ct-Wert <25 unter den Geimpften (82% versus 29%). Infektiöses Virusmaterial ließ sich bei 88% der Ungeimpften und bei 95% der Geimpften nachweisen [53].

Eine prospektive britische Kohortenstudie untersuchte die Ansteckungsraten von ungeimpften und geimpften Kontaktpersonen durch Geimpfte und Ungeimpfte Indexpatienten („Secondary Attack Rates“ [SAR] der exponierten Personen in Abhängigkeit vom Impfstatus angegeben) [54]. Von den 126 Geimpften infizierten sich 31 (24,6%), von den 40 Ungeimpften 15 (37,5%). Das relative Risiko (in der Studie nicht angegeben, aber aus den Zahlen berechenbar) beträgt 0,66 (95% KI 0,40-1,09). Der Unterschied zwischen Geimpften und Ungeimpften ist also zwar numerisch etwas günstiger für die Geimpften, aber statistisch nicht signifikant ($p = 0,17$).

In einem zweiten Schritt wird in dieser Studie zwischen geimpften und ungeimpften Indexpatienten unterschieden. Die SAR (Secondary Attack Rate) betrug bei den 69 Kontaktpersonen von infektiösen Geimpften 24,6%, bei den 100 Kontaktpersonen von infektiösen Ungeimpften 23,0%. Das Risiko für Ansteckung war also numerisch hier sogar für Geimpfte etwas höher als für Ungeimpfte, aber natürlich ebenfalls nicht signifikant (RR 1,07, 95% KI 0,62-1,85).

In einer weiteren britischen Studie wurden die Ansteckungsraten bei 146.243 Kontaktpersonen und 108.498 erkrankten Indexpatienten analysiert. In den ersten Wochen nach vollständiger Immunisierung fand sich zwar kein vollständiger Schutz aber etwa eine Halbierung der Ansteckungsrate durch die Impfung. Dieser Schutzeffekt war jedoch hinsichtlich der Delta-Variante für ChAdOx1 (AstraZeneca) bereits zwölf Wochen nach der letzten Impfung nicht mehr nachweisbar und betrug für BNT162b2 nur noch etwa 20% [55].

Laut einer dänischen Studie sind die Ansteckungsraten von Geimpften bei der Omikron-Variante im Vergleich zur Delta-Variante nochmals höher (2,6fach höher für vollständig Geimpfte und 3,7fach höher für Geboosterte) [56].

Fazit: Keiner der verfügbaren COVID-Impfstoffe erzielt eine sterile Immunität. Die Ansteckungsrate wird jedoch offenbar vor allem in den ersten Wochen nach der Impfung reduziert, vor allem für die Alpha-Variante. Die Effektivität hinsichtlich der Ansteckungsraten nimmt jedoch im zeitlichen Verlauf rasch ab. Nach etwa drei Monaten ist für die Delta-Variante keine relevante Reduktion der Ansteckungsraten mehr anzunehmen und für die Omikron-Variante sind die Ansteckungsraten von Geimpften nochmals höher.

6 Nebenwirkungen der COVID-Impfungen

Mit „teleskopierten“ und so beschleunigten Zulassungsverfahren wurden zur Prävention von Infektionen mit SARS-CoV-2 zwei vollkommen neue Wege beschritten, einmal über das Einbringen von gentechnologisch hergestellter, modifizierter mRNA in die Körperzellen und einmal über eine künstliche Infektion mit genetisch modifizierten Vektorviren.

Das Prinzip der mRNA-Impfstoffe beruht darauf, dass gentechnologisch hergestellte, modifizierte (Austausch von Uridin gegen Pseudo-Uridin) mRNA, die für das Spikeprotein von SARS-CoV-2 kodiert, in Lipidnanopartikel verpackt in menschliche Zellen eingebracht wird und den normalen Zellstoffwechsel benutzt, um Spikeprotein herzustellen. Dieses wird sodann auf der Zelloberfläche präsentiert bzw. freigesetzt und löst so eine Aktivierung des Immunsystems gegen Spikeprotein aus.

Für das auf Vektorviren basierende Prinzip werden für Menschen in der Regel apathogene Adenoviren von Schimpansen gentechnologisch so manipuliert, dass Spikeprotein hergestellt wird, wenn die Adenoviren in menschliche Wirtszellen eindringen und die Proteinproduktion in der Zelle „umprogrammieren“. Auch dies führt zur Präsentation von Spikeproteinantigenen auf der menschlichen Zelloberfläche bzw. zur Freisetzung von Spikeprotein und so zu einer Immunantwort.

Aufgrund der neuartigen Wirkweise der mRNA- und Vektorimpfstoffe liegen abgesehen von In-vitro-Studien und Studien in Zellkulturen so gut wie keine Erfahrungen zur tatsächlichen Wirkweise und zu möglichen unerwünschten Wirkungen vor. Vor allem kann es natürlich nur mangelhafte mittelfristige und noch gar keine Langzeiterfahrungen geben. Die mRNA-Technologie ist zwar bereits vor ca. 30 Jahren erfunden worden und wird mit allerdings sehr begrenztem Erfolg in der Behandlung maligner Tumoren eingesetzt. Langzeiteffekte und sehr selten auftretende schwerwiegende Nebenwirkungen konnten jedoch naturgemäß wegen der limitierten Fallzahlen und der begrenzten Beobachtungsdauer in der Behandlung terminal krebserkrankter Menschen nicht untersucht werden.

Es ist daher prinzipiell davon auszugehen, dass die mRNA- und Vektorimpfstoffe gegen COVID als Massenimpfstoffe experimentell eingesetzt werden. Aus diesem Grund hat die Europäische Arzneimittelzulassungsbehörde EMA (European Medicines Agency) alle COVID-Impfstoffe nur bedingt zugelassen („conditional marketing authorization“). Die Zulassung erfolgte also wegen der hohen Notwendigkeit zur Eindämmung der Pandemie, obwohl keine für eine Vollzulassung ausreichenden (Sicherheits-)Daten vorgelegt wurden [57]. Sehr viele Erkenntnisse zur Sicherheit der Impfstoffe wurden und werden also erst während der massenweisen Anwendung der Impfstoffe in der Bevölkerung gewonnen, leider aber ausschließlich aus retrospektiven Beobachtungsstudien, da es versäumt wurde mit der Einführung der Impfung prospektive randomisiert kontrollierte Studien und Kohortenstudien mit großer Fallzahl auf den Weg zu bringen.

6.1 Nebenwirkungen in den Zulassungsstudien

In der Zulassungsstudie für Comirnaty® (BNT162b2, Pfizer/BioNTech) klagten abhängig von Alter und Dosis 66 bis 83% der Geimpften über Schmerzen in Bereich der Injektion (Placebo <10%) [13]. Bei 34-59% kam es zu Müdigkeit, 25-52% gaben Kopfschmerzen an. Weitere, weniger häufig berichtete Nebenwirkungen waren Fieber, Schüttelfrost, Durchfall, Muskel- und Gelenkschmerzen. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen wurden in der Originalpublikation selten angegeben (bei 0,3%) und unterschieden sich nicht signifikant von Placebo.

Spikevax® führte laut Zulassungsstudie bei 84,2-88,6% der Geimpften zu lokalen Reaktionen im Bereich der Injektion (Placebo 18,8-19,8%), und bei 54,9-79,4% zu systemischen unerwünschten Wirkungen (Placebo 36,5-42,2%) [14]. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen traten laut Originalpublikation bei 0,6% der Geimpften auf. Obwohl sich die Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen in der Gruppe der

Geimpften nicht signifikant von der Kontrollgruppe unterschied, erscheint eine Rate schwerer Nebenwirkungen von 6 von 1.000 sehr hoch.

Inzwischen wurde eine unabhängige Sekundäranalyse der Daten der Zulassungsstudien der mRNA-Impfstoffe publiziert, die bisher allerdings nur als Preprint ohne Peer-Review verfügbar ist. In diese Sekundäranalyse wurden Daten der Zulassungsstudien und die bei der FDA eingereichten Daten einbezogen, um explizit schwere Nebenwirkungen (SAE) und „Adverse Events of Special Interest“ (AESI) auszuwerten. In der kombinierten Auswertung beider Zulassungsstudien traten sowohl SAE als auch AESI in der Gruppe der Geimpften häufiger auf als in der Placebogruppe (Relatives Risiko für SAE 1,15, 95% KI von 0,96-1,38, nicht signifikant, Risiko für AESI 1,43, 95% KI 1,07-1,92, signifikant). Absolut traten bei den Geimpften 12,9 mehr SAE pro 10.000 Geimpfte und 12,5 mehr AESI pro 10.000 Geimpfte auf. Das absolute Risiko für SAE und AESI wurde der absoluten Risikoverminderung für COVID-assoziierte Hospitalisierung von 2.3/10.000 (Pfizer) und 6.4/10.000 (Moderna) gegenübergestellt. Die Autoren folgern, dass die Nutzen/Schaden-Bilanz der Impfstoffe möglicherweise negativ ist [58].

In den vier Zulassungsstudien zu Vaxzevria® (AstraZeneca) wird nur sehr unvollständig über unerwünschte Wirkungen berichtet. Schwerwiegende unerwünschte Wirkungen traten bei 0,7% der mit Vaxzevria® Geimpften auf. Da die Kontrollgruppe (0,6% schwerwiegende Nebenwirkungen) gegen Meningokokken geimpft wurde, gibt es keinen Vergleich zu Placebo [15].

Der Vektorimpfstoff Jcovden® von Johnson&Johnson führte bei 0,4% der Geimpften zu schwerwiegenden Nebenwirkungen (Placebo ebenfalls 0,4%) [16], es kam aber bei den Geimpften auffällig häufiger zu thromboembolischen Ereignissen als unter Placebo (11 versus 3 Fälle bei ca. 21.000 evaluierten Teilnehmern pro Gruppe).

Für den zuletzt zugelassenen Impfstoff Nuvaxovid® (Novavax) wurde nach zweimonatiger Beobachtungszeit etwas seltener über lokale unerwünschte Wirkungen (58,0-78,9% bei Geimpften und 21,1-21,7% unter Placebo) und etwas häufiger über systemische schwerwiegende Nebenwirkungen (2,4-12,1% bei Geimpften, 2,1% unter Placebo) berichtet [17].

Bei der Zusammenschau der Zulassungsstudien fällt die außerordentlich große Streuung der Nebenwirkungsraten unter Placebo auf (zwischen 0,3% bei Comirnaty® und 2,1% bei Nuvaxovid®), wodurch die Validität der Nebenwirkungserfassung in den Studien zweifelhaft erscheint.

Sehr ähnliche akute Nebenwirkungen treten auch nach der Influenza-Impfung auf, sodass sich diese zum Vergleich der Häufigkeiten anbietet. Nach einem 2018 erschienen Cochrane-Review kommt es nach einer Influenza-Impfung im Durchschnitt aller im Review evaluierten Impfstoffe in knapp 60% der Fälle zu lokalen Reaktionen wie Rötung oder Schwellung im Injektionsbereich, in 16,5% zu Kopfschmerzen und in 14,8% zu Müdigkeit [59]. Diese Nebenwirkungen treten unter COVID-Impfstoffen somit deutlich häufiger auf.

Allen Zulassungsstudien ist gemein, dass die Beobachtungszeiten zu kurz und die Fallzahlen zu gering sind, sodass seltene und im Zeitverlauf erst später auftretende Nebenwirkungen nicht erfasst wurden.

Fazit: Die Zulassungsstudien der COVID-Impfstoffe zeigten zum Zeitpunkt der Durchführung zwar eine signifikante Reduktion PCR-Test-positiver symptomatischer COVID-Erkrankungen bei Geimpften im Vergleich zu Placebo, wenn man die Zeit zwischen der ersten Impfung und 14 Tage nach der zweiten Impfung nicht berücksichtigt. Da diese Zeit in der Wirklichkeit jedoch durch keinen Geimpften „übersprungen“ werden kann und sich das Virus zwischenzeitlich signifikant geändert hat, spiegeln die Studienergebnisse eine höhere Impfeffektivität wider als die, welche aktuell tatsächlich vorliegt. Diese Impfeffektivität wird erkaufte durch sehr hohe Raten von lokalen und systemischen unerwünschten Wirkungen, die deutlich über denen der Influenzaimpfung liegen. Über die Langzeitsicherheit der COVID-Impfungen lassen sich wegen zu kurzer Beobachtungszeiten aus den Zulassungsstudien keine belastbaren Aussagen ableiten. Wegen zu geringer Fallzahlen wurden seltene schwerwiegende Nebenwirkungen nicht erfasst. Auch kann ein Zusammenhang mit einer z.T. erheblichen Drop-Out-Rate bei bestimmten Studien nicht ausgeschlossen werden. Dies gilt insbesondere auch für Studien zu bestimmten Bevölkerungsgruppen (Kinder, Schwangere).

6.2 Weitgehend fehlende Erfassung von Nebenwirkungen in den Beobachtungsstudien zur Impfeffektivität

Keine einzige der vorliegenden großen Beobachtungsstudien zur Impfeffektivität (siehe Abschnitte 3.2 und 3.3) untersucht die Nebenwirkungsrate. Es werden nicht einmal Gesamthospitalisierungsrate und Gesamtmortalität als wichtigste klinische Parameter für die Verträglichkeit eines Arzneimittels berichtet. Aussagen zur Sicherheit der Impfstoffe lassen sich aus diesen Studien daher nicht ableiten.

In einer großen gematchten retrospektiven Studie wurden 824.828 Geimpfte in den ersten 42 Tagen nach der ersten Impfung mit der gleichen Anzahl von Kontrollen hinsichtlich des Auftretens von Krankheitsereignissen verglichen [60]. Die Impfung ging mit einem 3,24fach erhöhten Risiko für eine Myokarditis einher (2,7 zusätzliche Ereignisse pro 100.000 Geimpfte). Auch das Risiko für Lymphadenopathie (RR 2,43, 78 Ereignisse/100.000) und Herpes Zoster (RR 1,43, 15,8 Ereignisse/100.000) war bei den Geimpften signifikant erhöht. Todesfälle und Krankenhausaufnahmen wurden nicht untersucht. Auch Nebenwirkungen, die erst im weiteren Verlauf nach dem kurzen Beobachtungszeitraum von 42 Tagen auftraten, wurden in dieser Studie natürlich nicht erfasst.

Ein weiteres großes Problem der Studien ist, dass Krankheits-, Hospitalisierungs- und Todesfälle als Folge der Impfung bei PCR-Test-positiven Personen als COVID-Fälle gewertet werden und nicht als Impfgeschädigte. Hierdurch kann es zu einer erheblichen Verzerrung der Ergebnisse kommen, die nur durch eine klinische Untersuchung zu vermeiden wäre. Die verwendeten Versicherungsdaten sind in diesem Falle ungeeignet.

Fazit: Die meisten Postmarketing-Studien fokussieren ausschließlich auf die COVID-spezifischen Endpunkte positives Testergebnis (unabhängig von klinischen Merkmalen), symptomatische Infektion, COVID-bedingte Hospitalisierung und COVID-assoziiertes Tod. Aussagen zur Sicherheit können aus diesen Studien und Daten nicht abgeleitet werden. Die Studienlage zu relevanten Nebenwirkungen der Impfstoffe ist insgesamt sehr begrenzt. Eine prospektive Kohortenstudie zur Erfassung patientenrelevanter Outcomes bei Geimpften und Ungeimpften über einen längeren Zeitraum hätte mit der Markteinführung der COVID-Impfstoffe implementiert werden müssen, ist aber versäumt worden. Dieses Versäumnis ist durch nichts zu entschuldigen.

6.3 Pharmakovigilanz-Daten der Hersteller

6.3.1 BNT162b2 (Comirnaty®)

Zusätzlich zu den oben bereits aufgeführten Nebenwirkungsdaten aus der Zulassungsstudie werden von Pfizer mehrere Pharmakovigilanzstudien durchgeführt, deren (vorläufige) Ergebnisse dem Comirnaty® Risk Management Plan (Version 5.0, Stand Februar 2022) zu entnehmen sind [61].

Als wichtige identifizierte und mögliche Risiken von BNT162b2 werden in den Pharmakovigilanzdaten des Herstellers folgende Nebenwirkungen genannt:

- Anaphylaxie (6.327 Verdachtsfälle bei Erwachsenen [1% des gesamten Post-Authorization-Datensets], 39 Todesfälle)
- Myokarditis (3.165 Verdachtsfälle, 52 Todesfälle) und Perikarditis (2.482 Verdachtsfälle, 10 Todesfälle)
- Vaccine-Associated Enhanced Disease (VAED, durch die Impfung bedingte Verstärkung der Erkrankung) (9.233 Verdachtsfälle, 1.230 Todesfälle)

Für folgende Fälle liegen bisher keine ausreichenden Daten vor, um die Sicherheit des Impfstoffs zu gewährleisten:

- Anwendung von Comirnaty® in der Schwangerschaft und Stillzeit
- Anwendung von Comirnaty® bei Personen mit Immunsuppression
- Anwendung von Comirnaty® bei gebrechlichen Personen mit Komorbidität (z.B. COPD, Diabetes mellitus, chronische neurologische Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen)
- Anwendung von Comirnaty® bei Personen mit Autoimmunerkrankungen oder chronisch entzündlichen Erkrankungen
- Anwendung von Comirnaty® gleichzeitig mit anderen Impfstoffen

Darüber hinaus wird explizit festgehalten, dass die Langzeitsicherheit von Comirnaty® unbekannt ist („The long-term safety of COVID-19 mRNA-vaccine is unknown at present“, RMP 5.0, S. 106). Weitere Sicherheitsdaten der Phase 3 hätten aufgrund der Auflagen der EMA zur „conditional marketing authorization“ bis Dezember 2021 geliefert werden müssen. Diese Frist ist allerdings mittlerweile verstrichen, ohne dass etwas passiert ist. Die endgültigen Daten der Pharmakovigilanzstudien werden von Pfizer ab dem 31. Dezember 2023 angekündigt.

6.3.2 Ad26.COV2.S (Jcovden®)

In der letzten vorliegenden Version 3.1 (Stand Oktober 2021) des Risk-Management-Plans für den COVID-Impfstoff von Janssen werden folgende identifizierte und mögliche Risiken des Impfstoffs aufgeführt [62]:

- Anaphylaxie und allergische Reaktionen (1,3 Fälle/Million Impfdosen – zum Vergleich: Influenza 0,2/Mio)
- Vaccine Associated Enhanced Disease (VAED, durch die Impfung bedingte Verstärkung der Erkrankung) (keine Fälle in Postmarketing-Studien)
- Venöse Thrombosen und Thromboembolien (4.828 Fälle, Todesfälle nicht angegeben)
- Thrombose mit Thrombozytopenie-Syndrom (vaccination induced thrombotic thrombocytopenia – VITT, 264 Fälle, 42 Todesfälle)
- Guillain-Barré-Syndrom (107 Fälle, 1 Todesfall)
- Thrombozytopenie, Immunthrombozytopenie (284 Fälle, 4 Todesfälle)

Darüber hinaus werden folgende mögliche systemische Nebenwirkungen berichtet:

- Sehr häufig ($\geq 1/10$):
 - Kopfschmerzen
 - Übelkeit
 - Muskelschmerzen
 - Müdigkeit
- Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)
 - Husten
 - Gelenkschmerzen
 - Fieber
- Gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$)
 - Tremor
 - Halsschmerzen
 - Hautausschlag

- Muskelschwäche
- Allgemeine Schwäche

Für folgende Fälle liegen bisher keine ausreichenden Daten vor, um die Sicherheit des Impfstoffs zu gewährleisten:

- Anwendung von Jcovden® in der Schwangerschaft und Stillzeit
- Anwendung von Jcovden® bei Personen mit Immunsuppression
- Anwendung von Jcovden® bei gebrechlichen Personen mit Komorbidität (z.B. COPD, Diabetes mellitus, chronische neurologische Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen)
- Anwendung von Jcovden® bei Personen mit Autoimmunerkrankungen oder chronisch entzündlichen Erkrankungen
- Anwendung von Jcovden® gleichzeitig mit anderen Impfstoffen

Darüber hinaus wird explizit festgehalten, dass die Langzeitsicherheit von Jcovden® unbekannt ist („There are no available data on the long-term safety of Ad26.COV2.S“, RMP 3.1, S. 56). Die endgültigen Daten der Pharmakovigilanzstudien werden von Janssen ab dem 31. Dezember 2023 angekündigt.

6.3.3 NVX-CoV2373 (Nuvaxovid®)

Der Risk-Management-Plan für NVX-CoV2373 vom Dezember 2021 weist lediglich auf potenzielle Risiken hin, da noch keine Post-Marketing-Daten zu Nuvaxovid vorliegen [63]:

- Vaccine Associated Enhanced Disease (VAED, durch die Impfung bedingte Verstärkung der Erkrankung)
- Anaphylaxie
- Myokarditis und Perikarditis

Aufgrund fehlender Daten können noch keine Häufigkeitsangaben gemacht werden.

Auch zu folgenden Anwendungsbereichen liegen keine Daten vor, so dass Sicherheitsrisiken nicht ausgeschlossen werden können:

- Anwendung von Nuvaxovid® in der Schwangerschaft und Stillzeit
- Anwendung von Nuvaxovid® bei Personen mit Immunsuppression
- Anwendung von Nuvaxovid® bei gebrechlichen Personen mit Komorbidität (z.B. COPD, Diabetes mellitus, chronische neurologische Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen)
- Anwendung von Nuvaxovid® bei Personen mit Autoimmunerkrankungen oder chronisch entzündlichen Erkrankungen
- Anwendung von Nuvaxovid® gleichzeitig mit anderen Impfstoffen

Darüber hinaus wird explizit festgehalten, dass die Langzeitsicherheit von Nuvaxovid® unbekannt ist („Given the nature of the NVX-CoV2373 clinical development programme, understanding of the long-term safety profile of NVX-CoV2373 is currently limited, RMP 1.0, S. 33). Die endgültigen Daten der Pharmakovigilanzstudien werden von Novavax ab dem 31. Dezember 2022 angekündigt.

6.3.4 mRNA-1273 (Spikevax®)

Die aktuelle Version 3.0 (Stand Dezember 2021) des Risk Management Plans für Spikevax® führt folgende identifizierte und mögliche Risiken durch den Impfstoff auf [64]:

- Anaphylaxie (1.214 Fälle, 0,23 Fälle/100.000 Impfdosen, Todesfälle nicht angegeben)

- Vaccine Associated Enhanced Disease (VAED, durch die Impfung bedingte Verstärkung der Erkrankung, keine Fälle berichtet)
- Myokarditis (362 Fälle, 3,45 Fälle/100.000 person-years, Todesfälle nicht angegeben)
- Perikarditis (2,16 Fälle/100.000 person-years, Fallzahl nicht angegeben, Todesfälle nicht angegeben)

Wichtige Risiken, über die keine ausreichenden Erfahrungen vorliegen, sind:

- Anwendung von Spikevax® in der Schwangerschaft und Stillzeit
- Anwendung von Spikevax® bei Personen mit Immunsuppression
- Anwendung von Spikevax® bei gebrechlichen Personen mit Komorbidität (z.B. COPD, Diabetes mellitus, chronische neurologische Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen)
- Anwendung von Spikevax® bei Personen mit Autoimmunerkrankungen oder chronisch entzündlichen Erkrankungen
- Anwendung von Spikevax® gleichzeitig mit anderen Impfstoffen

Auch für Spikevax wird vom Hersteller eingeräumt, dass keine ausreichenden Daten vorliegen, um Aussagen zur Langzeitsicherheit zu machen („The long-term safety profile remains to be characterised“, RMP 3.0, S. 62). Die endgültigen Daten der Pharmakovigilanzstudien werden von Novavax ab dem 1. November 2022 angekündigt.

6.3.5 ChAdOx1-S (Vaxzevria®)

In der Version 4.2 (Stand Juni 2021) des Risk Management Plans für den COVID-Impfstoff von AstraZeneca werden folgende identifizierte und mögliche Risiken des Impfstoffs aufgeführt [65]:

- Anaphylaxie und allergische Reaktionen (sehr selten, keine Zahlenangaben)
- Vaccine Associated Enhanced Disease (VAED, durch die Impfung bedingte Verstärkung der Erkrankung) (keine Fälle in Postmarketing-Studien)
- Venöse Thrombosen und Thromboembolien (sehr selten, keine Zahlenangaben)
- Thrombose mit Thrombozytopenie-Syndrom (VITT - vaccination induced thrombotic thrombocytopenia, sehr selten, keine Zahlenangaben)
- Guillain-Barré-Syndrom (sehr selten, einzelne Todesfälle, keine Zahlenangaben)
- Immunologisch vermittelte neurologische Erkrankungen, z.B. transverse Myelitis (sehr selten, keine Zahlenangaben)
- Thrombozytopenie, Immunthrombozytopenie (<0,1% der Fälle, einzelne Todesfälle, keine Zahlenangaben)

Für folgende Anwendungen liegen keine ausreichenden Sicherheitsdaten vor:

- Anwendung von Vaxzevria® in der Schwangerschaft und Stillzeit
- Anwendung von Vaxzevria® bei Personen mit Immunsuppression
- Anwendung von Vaxzevria® bei gebrechlichen Personen mit Komorbidität (z.B. COPD, Diabetes mellitus, chronische neurologische Erkrankungen, kardiovaskuläre Erkrankungen)
- Anwendung von Vaxzevria® bei Personen mit Autoimmunerkrankungen oder chronisch entzündlichen Erkrankungen
- Anwendung von Vaxzevria® gleichzeitig mit anderen Impfstoffen

Wie für alle anderen COVID-Impfstoffe, wird auch für Vaxzevria vom Hersteller angegeben, dass keine ausreichenden Daten vorliegen, um Aussagen zur Langzeitsicherheit zu machen („understanding of the

long-term safety profile of AZD1222 is currently limited“, RMP 4.2, S. 48). Die endgültigen Daten der Pharmakovigilanzstudien werden von AstraZeneca für den 1. Oktober 2023 angekündigt.

Fazit: Für alle in der EU zugelassenen COVID-Impfstoffe werden erhebliche Sicherheitsrisiken eingeräumt und Todesfälle nach Impfung angegeben. Selbst wenn nicht in allen Fällen ein kausaler Zusammenhang zwischen Impfung, Nebenwirkung und Tod beweisbar ist, so muss doch von einem nicht unerheblichen Risiko ausgegangen werden. Insbesondere weisen alle Hersteller darauf hin, dass zur Langzeitsicherheit keine Aussagen gemacht werden können. Auch zur Anwendung der Impfstoffe in der Schwangerschaft und Stillzeit sowie bei Immunsupprimierten, bei alten, gebrechlichen Menschen mit Begleiterkrankungen, und bei Personen mit Autoimmun- und chronisch entzündlichen Erkrankungen gestehen alle Hersteller ein, dass keine ausreichenden Sicherheitsdaten vorliegen.

6.4 Erfassung von Nebenwirkungen durch das Paul-Ehrlich-Institut und die Europäische Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen

6.4.1 Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts zu den COVID-Impfstoffen

Der Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) zur COVID-Impfkampagne vom 5.5.2022 fasst die gemeldeten Nebenwirkungsdaten von 172 Mio COVID-Impfungen zusammen, die in Deutschland zwischen dem 27.12.2020 und dem 31.3.2022 vorgenommen wurden [2]. In diesem Zeitraum gingen 296.233 Meldungen von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen beim PEI ein (170 Meldungen pro 100.000 Impfdosen). Schwerwiegende Reaktionen traten bei 20 von 100.000 Impfdosen auf. Bei 2.810 Fällen nahm die gemeldete Impfreaktion einen tödlichen Verlauf (1,6 Todesfälle pro 100.000 Impfdosen). Eine Kausalität zwischen Impfung und Nebenwirkung oder Todesfall ist aus den Meldedaten des PEI nicht ableitbar.

Nach den bisher nur im Rahmen von Pressemitteilungen veröffentlichten Untersuchungen der Professoren Arne Burkhardt und Walter Lang könnten allerdings 50% oder mehr der Todesfälle in kausalem Zusammenhang mit der COVID-Impfung stehen [66].

Von besonderem Interesse ist in diesem Zusammenhang der Vergleich mit den Meldungen von Nebenwirkungen bei anderen Impfungen. Diese Fragestellung wurde für alle in den Jahren 2004 und 2005 in Deutschland durchgeführten Impfungen beantwortet [67]. In diesen beiden Jahren wurden in Deutschland 2.630 Verdachtsfälle für Nebenwirkungen gemeldet, davon 1.777 schwerwiegend und 58 mit Todesfolge. Bezogen auf die Gesamtzahl der im gleichen Zeitraum applizierten Impfdosen von ca. 70 Mio. finden sich eine Melderate von 3 Nebenwirkungen pro 100.000 Impfdosen und eine Todesfallrate von 0,08 pro 100.000 Impfdosen. Die Melderate liegt also bei den COVID-Impfstoffen beim fast 60fachen der Melderate für andere Impfstoffe, und bei der Todesfallrate beim 20fachen.

6.4.2 Zusammenfassender Sicherheitsreport der EMA

Am 12. Mai 2022 erschien das letzte COVID-19 Vaccines Safety Update der European Medicines Agency [68]. In diesem Bericht werden sowohl die Anzahl der applizierten Impfdosen als auch die Anzahl der gemeldeten Nebenwirkungen und Todesfälle aufgeführt (siehe Tabelle 2).

Da bisher keine zuverlässigen Studien vorliegen, kann nur spekuliert werden, welcher Anteil der gemeldeten Nebenwirkungen und Todesfälle kausal mit den Impfungen in Zusammenhang steht. Die bisher unpublizierten Pathologiestudien [66], die in 50% der Fälle einen Kausalzusammenhang zwischen Impfung und Tod vermuten, können hier möglicherweise nicht als repräsentativ eingestuft werden, machen aber deutlich, dass hier dringender Forschungsbedarf besteht.

Impfstoff	Anzahl Impfdosen	Gemeldete Nebenwirkungen	Nebenwirkungsrate/1000 Impfdosen	Gemeldete Todesfälle	Todesfallrate/100.000 Impfdosen
Comirnaty®	627.000.000	743.735	1,19	7.765	1,2
Jcovden®	19.400.000	48.410	2,50	311	1,6
Nuvaxovid®	178.000	294	1,65	0	0,0
Spikevax®	155.000.000	206.920	1,33	1.025	0,7
Vaxzevria®	69.000.000	276.697	4,01	1.529	2,2
Gesamt	870.578.000	1.276.056	1,47	10.630	1,2

Tabelle 2: Impfdosen, gemeldete Nebenwirkungen und Todesfälle für die in Europa zugelassenen COVID-Impfstoffe

Fazit: Obgleich die Kausalität zwischen Impfung und gemeldeten Impfnebenwirkungen bzw. Todesfällen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung nicht gesichert ist, so fällt doch auf, dass die Melderate und vor allem die Todesfallrate um ein Vielfaches über den Raten bei anderen Impfstoffen liegen. Die COVID-Impfstoffe sind daher mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit deutlich schlechter verträglich als herkömmliche Impfstoffe. Die vorliegenden Daten weisen auf ein im Vergleich zu anderen Impfstoffen bis zu 20fach erhöhtes Todesfallrisiko hin.

6.5 Spezifische Impfnebenwirkungen der COVID-Impfstoffe und Rote-Hand-Briefe

Während die Zulassungsstudien im Großen und Ganzen über Nebenwirkungen ohne schwerwiegende Folgen für den Geimpften berichteten, mehrten sich aus Einzelfallberichten und Pharmakovigilanzdaten die Hinweise, dass bestimmte unerwünschte Ereignisse mit überzufälliger Häufigkeit auftreten.

Inzwischen wurden durch die Impfstoffhersteller neun Rote-Hand-Briefe veröffentlicht, die auf wichtige schwere Nebenwirkungen der COVID-Impfstoffe hinweisen

(<https://www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/rote-hand-briefe/rote-hand-briefe-node.html>).

Diese Nebenwirkungen der COVID-Impfstoffe werden auch als Adverse Events of Special Interest bezeichnet. Zu diesen gehören:

6.5.1 Myokarditis und Perikarditis

Das gehäufte Auftreten von Myokarditis und Perikarditis infolge einer Impfung mit einem der beiden mRNA-Impfstoffe ist mittlerweile unumstritten. Nach einer großen retrospektiven Kohortenstudie aus Israel ist das Risiko für eine Myokarditis nach der Impfung mit BNT162b2 mehr als dreifach erhöht [60]. Allerdings ist das Myokarditis-Risiko auch bei symptomatischer COVID-Erkrankung erhöht, und zwar sogar um das 18fache. Auch hier wird wieder eine relative Risikoerhöhung in den Vordergrund gestellt, um den Anschein eines hohen Risikos zu wecken. 18fach erhöht bedeutet absolut betrachtet nur 11 zusätzliche Fälle pro 100.000 COVID-Erkrankungen im Vergleich zu 100.000 Personen ohne COVID [60]. In einer weiteren großen retrospektiven Kohortenstudie fand sich überhaupt kein erhöhtes Risiko für Myokarditis oder Perikarditis bei ungeimpften COVID-Erkrankten im Vergleich zu Nichterkrankten (adjustierte Hazard Ratio 1,08, 95% KI 0,45-2,56 für Myokarditis und 0,53, 95% KI 0,25-1,13 für Perikarditis [69]).

In einer englischen Studie wurden die Absolutzahlen untersucht. Die Autoren rechnen mit 1-10 zusätzlichen Myokarditisfällen pro 100.000 Geimpften, allerdings auch mit 40 zusätzlichen Fällen pro

100.000 COVID-Erkrankungen [70]. Gerade beim Vergleich zwischen dem Risiko für eine Begleiterkrankung als Folge der Impfung oder als Folge der natürlichen Infektion muss natürlich berücksichtigt werden, dass nur ein Bruchteil der Bevölkerung erkrankt, während so gut wie die gesamte Population geimpft werden soll. In Deutschland sind seit Beginn der SARS-CoV-2-Pandemie im Februar 2020 bis heute ca. 26 Mio. Menschen positiv auf SARS-CoV-2 getestet worden, also im Durchschnitt etwa 6 Mio. pro Halbjahr. Bei einer halbjährlich erforderlichen Impfung werden also 10mal so viele Menschen geimpft wie an COVID erkranken. Auch die Impfm myocarditis wird daher 10mal so häufig auftreten, sodass es selbst dann noch viel mehr Impfm myocarditiden gibt, wenn unter der Erkrankung die Myocarditis 5mal häufiger ist als nach der Impfung.

Die Impfm myocarditis ist wahrscheinlich für zahlreiche Todesfälle in zeitlichem Zusammenhang mit der Impfung verantwortlich. In Autopsiestudien zeigte sich ein typisches histopathologisches Muster, das sich von der üblichen Histologie der Myocarditis deutlich unterscheidet [71]. In einem Systematic Review wird für die COVID-Impfm myocarditis eine Letalität von 1,1% berichtet [72]. Für das Langzeit-Outcome nach Myocarditis finden sich in der Literatur je nach Methodik unterschiedliche Angaben. In einer retrospektiven Fallstudie lag die Gesamtmortalität in 5 Jahren bei 4,4% [73]. Eine große retrospektive Kohortenstudie über 8,5 Jahre Follow-up fand eine Gesamtmortalität von 21,9 pro 1.000 Patientenjahren [74]. Hier besteht dringend weiterer Forschungsbedarf, was die Langzeitprognose der Myocarditis und insbesondere der COVID-Impf-Myocarditis anbetrifft. Es wird jedoch schon jetzt deutlich, dass mit erheblichen Folgeschäden bis hin zu Todesfällen auch noch nach längeren Zeiträumen zu rechnen ist.

6.5.2 Fazialisparese (Gesichtslähmung)

Ein Zusammenhang zwischen COVID-Impfung und dem Auftreten einer Fazialisparese erscheint aufgrund von zahlreichen Fallberichten möglich. Es gibt jedoch keine belastbaren Studiendaten, dass die Impfung gegen COVID mit einem erhöhten Risiko für eine Fazialisparese verbunden ist. Eine narrative Übersichtsarbeit fasst die vorliegende Evidenz zusammen, die sich lediglich auf Fallberichte und kleine Fallkontrollstudien stützt. Auch eine erhöhte Inzidenz von Fazialispareesen im Rahmen von COVID wird diskutiert [75].

6.5.3 Thrombotisch-thrombozytopenisches Syndrom

Das thrombotisch-thrombozytopenische Syndrom (Vaccination Induced Thrombotic Thrombocytopenia – VITT) ist als typische Nebenwirkung der Vektorimpfstoffe gegen COVID (ChAdOx1 und Ad26.COV2.S) bekannt. Die Inzidenz wird mit 0,1-0,8 pro 100.000 Impfdosen angegeben [76]. Vom Hersteller wurde diesbezüglich ein Rote-Hand-Brief herausgegeben, um die Anwender zu informieren [77].

6.5.4 Sinusvenenthrombose

Auch die Sinusvenenthrombose wurde im Zusammenhang mit Thrombozytopenie vor allem nach der Applikation von Vektorimpfstoffen beobachtet. Eine systematische Übersichtsarbeit stellt fest, dass die Sinusvenenthrombose mit 28,3% der Fälle die häufigste Manifestation thromboembolischer Komplikationen nach COVID-Impfung darstellt und dass die überwiegende Anzahl von Fällen nach Vaxzevria® zu beobachten war [78]. Eine systematische Übersicht mit Metaanalyse kam zu dem Ergebnis, dass das Risiko für eine Sinusvenenthrombose nach der Applikation von ChAdOx1 nCoV-19 (Vaxzevria®) mit 23/100.000 25mal so hoch ist wie das Hintergrundrisiko der Bevölkerung (0,9/100.000) [79]. Die Sinusvenenthrombose tritt allerdings auch im Rahmen von COVID auf, und zwar etwa 4-6mal häufiger als nach der Impfung [80]. Hier gilt jedoch das Gleiche wie für die Myocarditis: wenn 10mal so viele Personen geimpft werden wie an COVID erkranken, dann wird die SVT in absoluten Zahlen häufiger durch die Impfungen ausgelöst als durch die Erkrankung.

6.5.5 Andere venöse Thrombosen und Thromboembolien

Venöse Thrombosen wurden vermehrt nach der Applikation von Vaxzevria® und Jcovden® beobachtet. Es handelt sich um Einzelfälle, die auch bereits in der Zulassungsstudie vorkamen [16]. Aber auch für

BNT162b2 könnte ein leicht erhöhtes Risiko in den ersten drei Wochen nach der Impfung vorliegen [81]. Eine systematische Übersichtsarbeit kam zu dem Ergebnis, dass thromboembolische Ereignisse im Zusammenhang mit allen COVID-Impfstoffen auftreten können. Das Risiko scheint jedoch für Vaxzevria® am höchsten zu sein. Nur zwei Fälle traten nach BNT162b2 auf und keiner nach mRNA1273, so dass zu den mRNA-Impfstoffen keine valide Aussage möglich ist [78]. Langzeitstudien fehlen allerdings und es ist daher unbekannt, für wie lange nach der Impfung das Risiko fortbesteht und wie hoch es im Langzeitverlauf wirklich ist.

6.5.6 Anaphylaxie und allergische Reaktionen

Die Inzidenz anaphylaktischer Reaktionen liegt laut einer systematischen Übersichtsarbeit bei etwa 9 Fällen pro Million Impfdosen [82]. Autoren aus Deutschland gehen mit 1 Fall pro 100.000 Impfdosen von einer ähnlichen Inzidenz aus [83]. Es wird ausdrücklich darauf hingewiesen, dass Impfzentren und impfende Personen mit anaphylaktischen Reaktionen rechnen und darauf vorbereitet sein müssen.

6.5.7 Herpes Zoster

In einer großen retrospektiven Kohortenstudie fand sich für gegen COVID Geimpfte in den ersten 60 Tagen nach der Impfung ein fast doppelt so hohes Risiko für Herpes Zoster wie für ungeimpfte Vergleichspersonen [84]. Auch eine große israelische Studie an über 800.000 Geimpften, die mit einer gleichen Anzahl Ungeimpfter verglichen wurden, fand sich ein 1,43fach erhöhtes Risiko für Herpes Zoster [60].

6.5.8 Herzinfarkt und Schlaganfall

Es ist umstritten, ob nach COVID-Impfungen ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt oder Schlaganfall besteht. In einer systematischen Übersichtsarbeit waren von 274 analysierten Fällen mit thromboembolischen Ereignissen nach COVID-Impfung 20,1% durch Herzinfarkt und 8,0% durch Schlaganfall betroffen [78].

In einer vergleichenden Sicherheitsstudie an US-Veteranen (medianes Alter 69 J.) fanden sich in durchschnittlich 38 Wochen nach Impfung 10,6 zusätzliche Schlaganfälle und 14,8 zusätzliche Herzinfarkte pro 10.000 mit BNT162b2 Geimpften im Vergleich zu mRNA-1273 [85].

Andere Studien, welche die Inzidenz von Herzinfarkt und Schlaganfall bei Geimpften im Zeitraum nach der Impfung mit dem Zeitraum vor der Impfung, oder Studien, die Geimpfte mit Ungeimpften verglichen, fanden jedoch kein erhöhtes Risiko nach der COVID-Impfung [60,86]. Diese Studien beobachteten allerdings nur die ersten ein bis drei Wochen nach der Impfung.

Fazit: Insgesamt muss davon ausgegangen werden, dass alle COVID-Impfstoffe mit einem nicht unerheblichen Risiko für teilweise auch schwere Nebenwirkungen verbunden sind. Randomisiert kontrollierte Studien mit ausreichender Fallzahl und prospektive Kohortenstudien, die Ungeimpfte und Geimpfte mit ausreichend langem Follow-up vergleichen, liegen nicht vor. Es gibt auch keine Langzeitstudien, um weitere Spätfolgen der Impfungen wie z.B. eine erhöhte Krebsrate oder ein erhöhtes Risiko für Herzkreislaufereignisse wie Herzinfarkt oder Schlaganfall abzuschätzen.

6.6 Vermutetes Underreporting von Nebenwirkungen

In einem allerdings bereits etwas älteren Systematic Review werden Studien zum Reporting von Arzneimittelnebenwirkungen zusammengefasst [87]. Die Autoren stellen fest, dass im Mittel nur etwa 6% aller unerwünschten Arzneimittelwirkungen gemeldet werden. Schwere Nebenwirkungen werden mit etwa 15% zwar häufiger aber immer noch viel zu selten gemeldet.

Die unterschiedlichen Melderaten aus verschiedenen Ländern an die Europäische Meldestelle für Arzneimittelnebenwirkungen (<https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages>) sprechen dafür, dass vor allem in Deutschland nur wenige Nebenwirkungen der COVID-Impfungen gemeldet werden. So

gibt es in der Datenbank für BNT162b2 187.796 Meldungen aus Deutschland, entsprechend 1,04 Meldungen pro 1.000 Impfdosen. In Österreich liegt die Melderate mit 3,53 Meldungen pro 1.000 Impfdosen mehr als dreimal so hoch, in den Niederlanden mit 3,75/1.000 fast viermal so hoch wie in Deutschland.

Daten der deutschen Betriebskrankenkassen melden nach Auswertung von Diagnosekodierungen, dass bis zu 10mal mehr die Diagnosen von Impfnebenwirkungen kodiert als Fälle an das Paul-Ehrlich-Institut gemeldet werden [4]. Treffen diese Daten zu, so ist basierend auf den Daten des PEI mit einer Rate von 200 schwerwiegenden Nebenwirkungen pro 100.000 Impfdosen und einer Todesfallrate von 16 pro 100.000 Impfdosen oder einem Todesfall auf etwa 6.000 Impfungen zu rechnen.

Das offensichtliche Underreporting wird durch eine Veröffentlichung der Kassenärztlichen Bundesvereinigung bestätigt [88]. So wurden im Jahr 2021 2.487.526 Patienten wegen Nebenwirkungen einer COVID-Impfung im kassenärztlichen Bereich behandelt. Für den gleichen Zeitraum weist der Sicherheitsbericht des PEI nur eine Anzahl von 244.576 gemeldeten Nebenwirkungen aus [89]. Bezogen auf die Anzahl der Geimpften von etwa 60 Mio zum 31.12.2021 hat also etwa jeder 24. COVID-Geimpfte wegen einer Nebenwirkung einen Arzt aufgesucht. Aus diesen Daten können natürlich weder Kausalität noch Schweregrad und Verlauf abgeleitet werden. Hierfür sollten dringend prospektive Verlaufsstudien durchgeführt werden.

Fazit: Zuverlässige prospektiv erhobene Daten zum Underreporting bei Nebenwirkungen der COVID-Impfstoffe sind nicht verfügbar. Die unterschiedlichen Melderaten der Länder und die Erfahrungen hinsichtlich des generellen Underreportings von Arzneimittelnebenwirkungen legen nahe, dass nur ein Bruchteil der COVID-Impfnebenwirkungen erfasst wird. Bestätigt wird dieser Verdacht durch Daten der Betriebskrankenkassen und der Kassenärztlichen Bundesvereinigung in Deutschland. Es muss also mit erheblich zahlreicheren Nebenwirkungen und möglicherweise auch Todesfällen gerechnet werden als aus den Sicherheitsberichten der Meldestellen hervorgehen.

6.7 Mit den COVID-Impfungen assoziierte Übersterblichkeit

Seit einiger Zeit wird ein möglicher Zusammenhang zwischen den Massenimpfungen und der zeitgleich zu beobachtenden Übersterblichkeit diskutiert [90]. Die Daten des statistischen Bundesamtes zeigen für Deutschland, dass im Jahr 2020 die demographisch adjustierte beobachtete Sterblichkeit nur um 0,43% über der erwarteten Sterblichkeit lag, während 2021 eine adjustierte Übersterblichkeit von 2,81% zu verzeichnen war [90]. Besonders auffällig ist, dass die Übersterblichkeit nicht die Altersgruppen betrifft, in denen die meisten COVID-Todesfälle auftreten, sondern überwiegend jüngere Altersgruppen, vor allem die Gruppe der 40-49jährigen (adjustierte Übersterblichkeit 2021 9,02%). Diese Beobachtung spricht dagegen, dass die Übersterblichkeit auf COVID zurückzuführen ist. Auch das statistische Bundesamt konstatiert, dass die gemeldeten COVID-19-Todesfälle die erhöhten Sterbefallzahlen nur zum Teil erklären können [91]. Der zeitliche Zusammenhang zwischen der Übersterblichkeit im Jahresverlauf und den Impfkampagnen lässt Kausalität vermuten, aber nicht beweisen. Auch Kollateralschäden der Eindämmungsmaßnahmen und Versorgungsdefizite im Gesundheitssystem kommen als mögliche Ursachen in Betracht. Über diese Zusammenhänge werden die Todesursachenstatistiken, die für 2021 noch nicht detailliert vorliegen, weiteren Aufschluss geben. In jedem Fall sollte die mögliche Übersterblichkeit durch die COVID-Impfungen als Alarmsignal gewertet werden, das zielgerichtete Dokumentation und Forschung erforderlich macht.

Fazit: Im Jahr 2021 kam es in zeitlichem Zusammenhang mit den Impfkampagnen zu einer Übersterblichkeit vor allem in mittleren und jüngeren Altersgruppen, die durch COVID nicht zu erklären ist. Neben einer medizinischen Mangelversorgung durch Corona-Maßnahmen ist ein Zusammenhang mit der COVID-Impfung als plausibel einzustufen und somit wahrscheinlich.

6.8 Fehlgeburten und reduzierte Fruchtbarkeit

Die Analyse der Anzahl der Lebendgeborenen in Deutschland zeigt einen Rückgang der Geburtenrate von 14,3% zwischen dem ersten Quartal 2021 und 2022 [92]. Es erscheint möglich, dass dieser Rückgang mit den COVID-Impfkampagnen in Zusammenhang steht. Allerdings wurde in einer Metaanalyse gezeigt, dass zumindest die mRNA-COVID-Impfung nicht mit einer erhöhten Rate an Fehl- oder Totgeburten einhergeht und dass die Totgeburten durch die Impfung sogar um 15% reduziert wurden [93]. Allerdings erfasst die Studie keine frühen Aborte und keine Veränderungen der Fruchtbarkeit. Auch eine im New England Journal of Medicine publizierte Studie zur Impfsicherheit scheint zu „beweisen“, dass die Impfung mit einer normalen Fehlgeburtsrate einhergeht. In der Studie wird die Fehlgeburtenrate aber möglicherweise dadurch „schöngerechnet“, dass 85% der schwangeren Teilnehmerinnen erst im dritten Trimenon geimpft wurden. Die Fehlgeburtsrate derjenigen Frauen, die im ersten Trimenon die COVID-Impfung erhielten, wird – vielleicht mit Absicht – nicht berichtet, obwohl sie den Autoren sicher bekannt war bzw. aus den Daten hätte errechnet werden können [94]. Hier ist also weiterer Forschungsbedarf gegeben, um mögliche Schäden durch die COVID-Impfung zu beweisen oder zu widerlegen.

Fazit: Ein Zusammenhang zwischen reduzierter Fruchtbarkeit und Geburtenrate erscheint möglich, muss jedoch durch weitere Forschungsarbeiten bewiesen oder widerlegt werden.

7 Nutzen-Risiko-Verhältnis der COVID-Impfungen

Die Sekundäranalyse der Zulassungsstudien der mRNA-Impfstoffe legt ein negatives Nutzen-Risiko-Verhältnis nahe. Möglicherweise ist das Risiko für schwerwiegende (SAE) und spezielle (AESI) Nebenwirkungen mehr als doppelt (Spikevax®) bzw. sogar fünfmal (Comirnaty®) so hoch wie die Chance, durch die Impfung eine COVID-bedingte Hospitalisierung zu vermeiden. Valide altersspezifische Daten und Daten, welche die Komorbidität berücksichtigen, liegen bisher nicht vor. Es gibt bis heute keinen einzigen belastbaren Beleg dafür, dass die Gesamtmortalität durch die Impfung vermindert wird.

In Anbetracht fehlender patientenrelevanter Endpunktdaten, fehlender Langzeitdaten und fehlender Daten zu den Impfeffekten in einzelnen Alters- und Risikogruppen, muss davon ausgegangen werden, dass ein Nutzen der Impfung, der den möglichen Schaden überwiegt, für die meisten Menschen nicht gegeben ist. Dies gilt vor allem für Kinder und junge Menschen, und mit hoher Wahrscheinlichkeit auch für gesunde Menschen im mittleren und höheren Lebensalter.

Auch ein Nutzen hinsichtlich des indirekten Schutzes für gefährdete Personen durch eine möglichst hohe Durchimpfung der Bevölkerung, der das Risiko durch die Impfung junger und gesunder Menschen rechtfertigen würde, wurde bisher nicht nachgewiesen. Ebenso wenig gibt es einen Nachweis dafür, dass die Massenimpfung das epidemiologische Geschehen als Ganzes nachhaltig beeinflusst. Im Gegenteil kam es erst nach Einführung der Impfung zu den großen COVID-Massenausbrüchen durch die Delta- und die Omikronvariante.

Fazit: Für Kinder, junge und gesunde Menschen sowie Genesene überwiegt der Schaden einer COVID-Impfung den möglichen Nutzen. Dieses negative Nutzen-Schaden-Verhältnis kann aus zahlreichen Studien abgeleitet werden. Ob ältere Menschen mit Vorerkrankungen von der Impfung profitieren, ist unbekannt, da die vorliegenden Studien zu viele methodische Fehler aufweisen bzw. eine Subgruppenanalyse des Risikokollektivs entweder nicht möglich war oder nicht durchgeführt wurde (siehe Abschnitt 7).

8 Indikationen der COVID-Impfungen mit möglicherweise günstigem Nutzen-Schaden-Verhältnis

Das Risiko für einen schweren Verlauf von COVID und für Tod durch COVID betrifft vor allem ältere Menschen mit Begleiterkrankungen. In die Risikokalkulation müssen Alter, Begleiterkrankungen und Ansteckungsrisiko eingerechnet werden. Eine solche Berechnung ist beispielsweise mit dem QCOVID-Risikorechner möglich (<https://qccovid.org/Calculation/Unvaccinated>), der an einem großen Kollektiv validiert wurde [95]. Erst ab einem COVID-Todesfallrisiko von deutlich über 1/10.000 wird der Nutzen einer Impfung das mögliche Todesfallrisiko durch die Impfung (siehe 4.4.1, 4.4.2 und 4.6) übertreffen. Hierbei ist auch zu berücksichtigen, dass die Validierung des Rechners an der Alpha-Variante erfolgte und das Risiko durch Omikron wahrscheinlich deutlich niedriger ist. Auch muss berücksichtigt werden, dass der Nutznachweis nicht durch qualitativ hochwertige Studien belegt ist. Zudem muss der Betreffende selbstverständlich über die noch nicht erforschten Langzeitriskien und die derzeit zu beobachtende Untererfassung von Nebenwirkungen aufgeklärt werden, die in diese Kalkulation aufgrund fehlender Langzeitstudien und Nebenwirkungsberichte nicht einbezogen werden konnten.

Aufgrund der fehlenden sterilen Immunität und der in Studien nachgewiesenen ähnlich hohen Viruslast bei infizierten Geimpften stellt der Schutz von vulnerablen ungeimpften oder nicht impffähigen Personen keine Indikation für eine COVID-Impfung dar, da diese weder vor Infektion schützt noch eine Herdenimmunität aufbauen kann.

Fazit: Eine Indikation für eine COVID-Impfung besteht allenfalls bei hohem eigenen Risiko für eine schwere COVID-Erkrankung oder Tod durch COVID. Die COVID-Impfung ist weder bei Personen mit niedrigem COVID-Risiko noch zum Fremdschutz indiziert.

9 Kontraindikationen gegen die COVID-Impfungen aufgrund eines wahrscheinlich negativen Nutzen-Schaden-Verhältnisses

Abgesehen von der fehlenden Indikation bei gesunden und jungen Menschen sind COVID-Impfungen bei bestimmten Personen aufgrund fehlender Daten und besonders hoher Risiken für schwere Nebenwirkungen kontraindiziert. Zu diesem Personenkreis gehören insbesondere diejenigen, für die laut Risiko-Management-Plan der Hersteller (siehe 4.3) schwere Nebenwirkungen zu befürchten sind oder für die keine ausreichenden Sicherheitsdaten vorliegen:

- Allergische Diathese, allergische Reaktionen auf Impfstoffe oder Inhaltsstoffe der COVID-Impfungen in der Vorgeschichte, polyallergisches Syndrom, Pollinosis, Nahrungsmittelallergie
- Autoimmunerkrankungen, z.B. Psoriasis, Neurodermitis, Lupus erythematoses, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises, Hashimoto-Thyreoiditis, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Bullöses Ekzem, Pemphigoid
- Gerinnungsstörungen, z.B. Blutungsneigung, Thrombophilie, Faktor-V-Leiden, Thrombosen oder Embolien in der Vorgeschichte, Einnahme von gerinnungshemmenden Medikamenten oder Thrombozytenaggregationshemmern
- Vaskulitis (Gefäßentzündungen) in der Vorgeschichte
- Krebserkrankungen in der Vorgeschichte oder in aktueller Behandlung
- Erkrankungen des Lymphsystems, Lymphödeme, Leukämien, Lymphome
- Herzerkrankungen, z.B. Myo- oder Perikarditis in der Vorgeschichte, Erkrankung der Herzkranzgefäße (koronare Herzkrankheit)
- Neurologische Vorerkrankungen, z.B. Polyneuropathie, Epilepsie, M. Parkinson, Multiple Sklerose, Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)
- Vorbestehende Infektionen mit Rezidivrisiko, z.B. Tuberkulose, Borreliose, Gürtelrose (Herpesviren), Epstein Barr-Virus, Hepatitis B, Hepatitis C
- Menstruationsbeschwerden, Fehlgeburten in der Vergangenheit
- Schwangere und Frauen, die schwanger werden möchten
- Hochleistungssportler, Profifußballer und gut trainierte Männer sowie Marathonläufer, auch ohne Vorerkrankungen
- Menschen, die aus ethischen Gründen für sich potenziell genverändernde Maßnahmen ablehnen
- Menschen, die aus religiösen Gründen für sich potenziell genverändernde Maßnahmen ablehnen

Fazit: Beim Vorliegen von Erkrankungen oder Risikofaktoren, die dem Spektrum der AESI entsprechen, sowie beim Vorliegen von Erkrankungen oder Zuständen, für die keine ausreichenden Sicherheitsdaten vorliegen, sollte bis zum Nachweis entsprechender Sicherheitsdaten keine COVID-Impfung durchgeführt werden.

10 Beurteilung der vorliegenden Studienevidenz nach GRADE

Um von der vorliegenden Studienevidenz zu klinischen Entscheidungen zu kommen, ist es notwendig, die Qualität der Evidenz zu bewerten und die Stärke von medizinischen Empfehlungen anzugeben. Hierzu wurde von einer internationalen Arbeitsgruppe das GRADE-System entwickelt (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) [96]. Nach GRADE wird Studienevidenz in vier Stufen eingeteilt (siehe Tabelle 3) und die aus der Evidenz abgeleiteten Empfehlungen als stark oder schwach eingestuft.

Qualität der Evidenz	Bedeutung	Zugrunde liegende Studien
Hoch (high)	Es ist sehr unwahrscheinlich, dass zukünftige Forschungsergebnisse unser Vertrauen in den gemessenen Effekt ändern	Randomisiert kontrollierte Studien (RCT), Metaanalysen aus RCTs
Mäßig (moderate)	Wahrscheinlich werden zukünftige Forschungsergebnisse unser Vertrauen in den gemessenen Effekt ändern	Randomisiert kontrollierte Studien mit methodischen Fehlern und Bias-Risiko (Inkonsistenz der Ergebnisse, indirekte Evidenz u.a. Formen des Bias)
Niedrig (low)	Es ist sehr wahrscheinlich, dass zukünftige Forschungsergebnisse unser Vertrauen in den gemessenen Effekt ändern	Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien
Sehr niedrig (very low)	Die Schätzung des Effektes ist mit großer Unsicherheit behaftet	Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien mit methodischen Schwächen, Fallserien, Korrelationsstudien

Tabelle 3: Qualität von Studienevidenz nach GRADE

Große Effekte, klare Dosisabhängigkeit des Effekts und plausible Hinweise, dass der vorhandene Bias den Effekt allenfalls vermindert, können zu einem „Up-grading“ führen, methodische Schwächen und Bias zum „Down-grading“.

Starke Entscheidungen beruhen auf einem mit hoher Evidenz nachgewiesenen, klaren Benefit durch die Intervention. Schwache Empfehlungen werden abgegeben, wenn nicht klar zu entscheiden ist, ob der Nutzen die Risiken überwiegt.

Übertragen auf die COVID-Impfungen kann festgehalten werden, dass die vorliegende Studienevidenz für die Verhinderung von schweren Verläufen und Todesfällen durch die Impfung ausschließlich auf methodisch angreifbaren und durch hohes Verzerrungspotenzial gekennzeichneten Kohorten- und Fallkontrollstudien ruht und damit der niedrigsten Evidenzstufe nach GRADE zuzuordnen ist. Da darüber hinaus kein klares Überwiegen des Nutzens über die Risiken erkennbar ist, kann selbst für Menschen mit hohem Risiko für schwere COVID-Verläufe nur eine schwache Empfehlung zur Impfung abgegeben werden.

11 Evidenzbasierte informative und partizipative Impfentscheidung

Zur Evidenzbasierten Medizin gehören neben der Säule der vorliegenden Studienevidenz die gleichwertigen Säulen „ärztliche, klinische Expertise“ und „Wertvorstellungen der Patientin bzw. des Patienten“ [97].

Die Säule der „ärztlichen, klinischen Expertise“ ist für evidenzbasiertes medizinisches Handeln zwingend erforderlich, weil Studienevidenz (die erste Säule der Evidenzbasierten Medizin) immer an Patienten- oder Probandenpopulationen gewonnen wird und Leitlinien daher auf Populationen und nicht auf individuelle Patientinnen und Patienten ausgerichtet sind. Eine Übertragbarkeit von Studienevidenz auf den einzelnen Patienten ist niemals zu 100% gegeben und bedarf der abwägenden Beurteilung durch eine erfahrene Ärztin bzw. einen erfahrenen Arzt. Aus diesem Grunde haben auch medizinische Leitlinien keine Rechtsverbindlichkeit für die Behandlung des individuellen Menschen.

Die dritte Säule, die Wertvorstellungen des Patienten, ist ebenso unabdingbar wie die ersten beiden Säulen, weil jedem Menschen das letzte Wort zusteht, welche medizinischen Maßnahmen an seinem Körper, seiner Seele und seinem Geiste ausgeführt werden. Hierzu gibt es unter anderem die persönliche Patientenverfügung, die jenseits jeglicher Wissenschaft individuelle Patientenentscheidungen über alles stellt.

All dies muss selbstverständlich auch für die COVID-Impfungen gelten. In Anbetracht der fehlenden Effektivität der Impfungen zum Schutz vor Infektion und Krankheit, zur Weitergabe der Infektion und zur Erreichung einer Herdenimmunität bleibt als einzige mögliche Indikation der möglich erscheinende Schutz des geimpften Individuums vor einem schweren COVID-Verlauf. Um hier eine informierte, partizipative Patientenentscheidung zu ermöglichen, muss eine umfassende Aufklärung über die möglichen Risiken der Impfung erfolgen, die sowohl das bekannte Nebenwirkungsprofil des Impfstoffs als auch die Risikokonstellation des zu Impfenden berücksichtigt. Zudem muss auf die Möglichkeit weiterer bisher nicht sicher nachgewiesener Nebenwirkungen, die fehlenden Langzeitsicherheitsdaten und die bedingte Zulassung der Impfstoffe hingewiesen werden.

12 Ausblick

In diese Evidenzzusammenfassung wurden nur klinische Studien aufgenommen, die patientenrelevante Endpunkte untersucht haben. Auf die Aufnahme von pathophysiologischen Überlegungen, Spekulationen und Einzelfallberichten wurde bewusst verzichtet. Es soll aber zum Abschluss dieser Evidenzanalyse ausdrücklich darauf hingewiesen werden, dass mögliche zukünftige Schäden durch die COVID-Impfungen aufgrund der Kürze des Beobachtungszeitraums und aufgrund der Versäumnisse bei der Durchführung von Phase-IV- und prospektiven Pharmakovigilanzstudien noch gar nicht erfasst werden konnten. So wird beispielsweise sowohl eine karzinogene als auch eine entzündungsfördernde Wirkung der Lipidnanopartikel diskutiert, welche die modifizierte Impfstoff-mRNA in die Zelle transportieren [98,99]. Auch eine entzündliche Reaktion auf die modifizierte mRNA selbst sowie weitere Beeinträchtigungen des Immunsystems erscheinen möglich. Man wird also sehr genau beobachten müssen, ob es bei Geimpften zu einer Zunahme von Krebs und chronisch entzündlichen Erkrankungen sowie auch atypischen Infektionskrankheiten einschließlich der Reaktivierung latenter Infektionen kommen wird, da ein unmittelbarer zeitlicher Zusammenhang zwischen Impfung und Krankheitsausbruch wahrscheinlich nicht erkennbar sein wird.

Neben der möglichen Immunsuppression (V-AIDS) durch wiederholte Impfungen ist auch ein sogenanntes Antibody-dependent Enhancement (ADE) mit besonders schweren Krankheitsverläufen nicht auszuschließen [100]. Eine mögliche Begünstigung der Entstehung und Verschlimmerung von Autoimmunkrankheiten wird ebenfalls diskutiert [101].

Eine umfassende Darstellung dieser möglichen Nebenwirkungen und Spätfolgen kann diese Evidenzzusammenfassung nicht leisten. Es wird aber ausdrücklich darauf hingewiesen, dass hier hochwertige prospektive Studien zwingend erforderlich sind, um die Langzeitsicherheit der Impfstoffe hinsichtlich dieser pathophysiologisch denkbaren Effekte unter Beweis zu stellen.

13 Literatur

1. Johns Hopkins University Corona Virus Resource Center. COVID-19 Dashboard by the Center for Science and Engineering (CSSE) at Johns Hopkins University (JHU) [Internet]. 2022 [zitiert 2022 Mai 30]; Available from: <https://coronavirus.jhu.edu/map.html>
2. Paul-Ehrlich-Institut. Sicherheitsbericht COVID-19 Impfung bis 31.3.2022 [Internet]. 2022 [zitiert 2022 Mai 12]; Available from: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-20-bis-31-03-22.pdf?__blob=publicationFile&v=5
3. Davies MA, Kassanjee R, Rousseau P, Morden E, Johnson L, Solomon W, u. a. Outcomes of laboratory-confirmed SARS-CoV-2 infection in the Omicron-driven fourth wave compared with previous waves in the Western Cape Province, South Africa [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2022 [zitiert 2022 Mai 30]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.01.12.22269148>
4. BKK ProVita. Nebenwirkungen Coronaimpfung [Internet]. 2022 [zitiert 2022 März 11]; Available from: <https://web.archive.org/web/20220225182653/https://bkk-provita.de/wp-content/uploads/2022/02/Anlage-Nebenwirkungen-Corona-Impfung.pdf>
5. Mi YN, Huang TT, Zhang JX, Qin Q, Gong YX, Liu SY, u. a. Estimating the instant case fatality rate of COVID-19 in China. *Int J Infect Dis* 2020;97:1–6.
6. Streeck H, Schulte B, Kuemmerer B, Richter E, Hoeller T, Fuhrmann C, u. a. Infection fatality rate of SARS-CoV-2 infection in a German community with a super-spreading event [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2020 [zitiert 2020 Aug 19]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2020.05.04.20090076>
7. Ioannidis JPA. Reconciling estimates of global spread and infection fatality rates of COVID-19: An overview of systematic evaluations. *Eur J Clin Invest* 2021;51:e13554.
8. Centers for Disease Control and Prevention. Disease Burden of Flu [Internet]. [zitiert 2022 Mai 31]; Available from: <https://www.cdc.gov/flu/about/burden/index.html>
9. Onder G, Rezza G, Brusaferro S. Case-Fatality Rate and Characteristics of Patients Dying in Relation to COVID-19 in Italy. *JAMA* 2020;323:1775–6.
10. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA* 2020;323:1239–42.
11. Wolter N, Jassat W, Walaza S, Welch R, Moultrie H, Groome M, u. a. Early assessment of the clinical severity of the SARS-CoV-2 omicron variant in South Africa: a data linkage study. *The Lancet* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Mai 31];399:437–46. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673622000174>
12. Oran DP, Topol EJ. The Proportion of SARS-CoV-2 Infections That Are Asymptomatic: A Systematic Review. *Ann Intern Med* [Internet] 2021 [zitiert 2022 Mai 31];174:655–62. Available from: <https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-6976>
13. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, u. a. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* 2020;383:2603–15.

14. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, Kotloff K, Frey S, Novak R, u. a. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med* [Internet] 2021 [zitiert 2022 Mai 31];384:403–16. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2035389>
15. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, Weckx LY, Folegatti PM, Aley PK, u. a. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet* 2021;397:99–111.
16. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, Cárdenas V, Shukarev G, Grinsztejn B, u. a. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med* 2021;384:2187–201.
17. Dunkle LM, Kotloff KL, Gay CL, Áñez G, Adelglass JM, Barrat Hernández AQ, u. a. Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Mai 31];386:531–43. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116185>
18. Heath PT, Galiza EP, Baxter DN, Boffito M, Browne D, Burns F, u. a. Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med* [Internet] 2021 [zitiert 2022 Mai 31];385:1172–83. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2107659>
19. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee Meeting. FDA Briefing Document - Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine [Internet]. [zitiert 2022 Mai 31]; Available from: <https://www.fda.gov/media/144245/download>
20. Pfizer. A PHASE 1/2/3, PLACEBO-CONTROLLED, RANDOMIZED, OBSERVER-BLIND, DOSE-FINDING STUDY TO EVALUATE THE SAFETY, TOLERABILITY, IMMUNOGENICITY, AND EFFICACY OF SARS-COV-2 RNA VACCINE CANDIDATES AGAINST COVID-19 IN HEALTHY INDIVIDUALS [Internet]. 2020; Available from: https://cdn.pfizer.com/pfizercom/2020-11/C4591001_Clinical_Protocol_Nov2020.pdf
21. Moderna. A Phase 3, Randomized, Stratified, Observer-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, and Immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adults Aged 18 Years and Older [Internet]. 2020 [zitiert 2022 Juni 1]; Available from: <https://covid19crc.org/wp-content/uploads/2020/09/mRNA-1273-P301-Protocol-2020.pdf>
22. Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, u. a. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine through 6 Months. *N Engl J Med* [Internet] 2021 [zitiert 2022 Mai 31];385:1761–73. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2110345>
23. Benn CS, Schaltz-Buchholzer F, Nielsen S, Netea MG, Aaby P. Randomised Clinical Trials of COVID-19 Vaccines: Do Adenovirus-Vector Vaccines Have Beneficial Non-Specific Effects? *SSRN Journal* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juni 8]; Available from: <https://www.ssrn.com/abstract=4072489>
24. Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, u. a. BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. *N Engl J Med* [Internet] 2021 [zitiert 2022 Apr 18];384:1412–23. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2101765>
25. Florea A, Sy LS, Luo Y, Qian L, Bruxvoort KJ, Ackerson BK, u. a. Durability of mRNA-1273 against COVID-19 in the time of Delta: Interim results from an observational cohort study. *PLoS ONE* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Mai 31];17:e0267824. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0267824>
26. Vasileiou E, Simpson CR, Shi T, Kerr S, Agrawal U, Akbari A, u. a. Interim findings from first-dose mass COVID-19 vaccination roll-out and COVID-19 hospital admissions in Scotland: a national prospective cohort study. *Lancet* 2021;397:1646–57.

27. Haas EJ, Angulo FJ, McLaughlin JM, Anis E, Singer SR, Khan F, u. a. Impact and effectiveness of mRNA BNT162b2 vaccine against SARS-CoV-2 infections and COVID-19 cases, hospitalisations, and deaths following a nationwide vaccination campaign in Israel: an observational study using national surveillance data. *Lancet* 2021;397:1819–29.
28. Barda N, Dagan N, Cohen C, Hernán MA, Lipsitch M, Kohane IS, u. a. Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *The Lancet* [Internet] 2021 [zitiert 2022 Mai 12];398:2093–100. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673621022492>
29. Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, Kalkstein N, u. a. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against Covid-19 in Israel. *N Engl J Med* 2021;385:1393–400.
30. Russo AG, Murtas R, Tunesi S, Decarli A, Bergamaschi W. Booster e distanza dall'ultima dose vaccinale anti-COVID-19: la valutazione epidemiologica continua per orientare le scelte di sanità pubblica. *E&P* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juni 8];46:1–13. Available from: <https://doi.org/10.19191/EP22.1-2.A001.001>
31. Nordström P, Ballin M, Nordström A. Risk of infection, hospitalisation, and death up to 9 months after a second dose of COVID-19 vaccine: a retrospective, total population cohort study in Sweden. *Lancet* 2022;399:814–23.
32. Goldberg Y, Mandel M, Bar-On YM, Bodenheimer O, Freedman L, Haas EJ, u. a. Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. *N Engl J Med* [Internet] 2021 [zitiert 2022 Juni 9];385:e85. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2114228>
33. Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, Hong V, Ackerson BK, Ranasinghe ON, u. a. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. *Lancet* 2021;398:1407–16.
34. Ramesh S, Govindarajulu M, Parise RS, Neel L, Shankar T, Patel S, u. a. Emerging SARS-CoV-2 Variants: A Review of Its Mutations, Its Implications and Vaccine Efficacy. *Vaccines* [Internet] 2021 [zitiert 2022 Juni 9];9:1195. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/10/1195>
35. European Centre for Disease Prevention and Control. SARS-CoV-2 variants of concern as of 25 May 2022 [Internet]. 2022 [zitiert 2022 Juni 9]; Available from: <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/variants-concern>
36. Hayawi K, Shahriar S, Serhani MA, Alashwal H, Masud MM. Vaccine versus Variants (3Vs): Are the COVID-19 Vaccines Effective against the Variants? A Systematic Review. *Vaccines* [Internet] 2021 [zitiert 2022 Juni 9];9:1305. Available from: <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/11/1305>
37. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, Gallagher E, Simmons R, Thelwall S, u. a. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med* [Internet] 2021 [zitiert 2022 Mai 31];385:585–94. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2108891>
38. Subramanian SV, Kumar A. Increases in COVID-19 are unrelated to levels of vaccination across 68 countries and 2947 counties in the United States. *Eur J Epidemiol* [Internet] 2021 [zitiert 2022 Juni 9];36:1237–40. Available from: <https://link.springer.com/10.1007/s10654-021-00808-7>
39. Andrews N, Stowe J, Kirsebom F, Toffa S, Rickeard T, Gallagher E, u. a. Covid-19 Vaccine Effectiveness against the Omicron (B.1.1.529) Variant. *N Engl J Med* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juni 9];386:1532–46. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2119451>

40. Frenck RW, Klein NP, Kitchin N, Gurtman A, Absalon J, Lockhart S, u. a. Safety, Immunogenicity, and Efficacy of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* [Internet] 2021 [zitiert 2022 Juni 9];385:239–50. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2107456>
41. Creech CB, Anderson E, Berthaud V, Yildirim I, Atz AM, Melendez Baez I, u. a. Evaluation of mRNA-1273 Covid-19 Vaccine in Children 6 to 11 Years of Age. *N Engl J Med* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juni 9];386:2011–23. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2203315>
42. Ali K, Berman G, Zhou H, Deng W, Faughnan V, Coronado-Voges M, u. a. Evaluation of mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine in Adolescents. *N Engl J Med* [Internet] 2021 [zitiert 2022 Juni 9];385:2241–51. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2109522>
43. Walter EB, Talaat KR, Sabharwal C, Gurtman A, Lockhart S, Paulsen GC, u. a. Evaluation of the BNT162b2 Covid-19 Vaccine in Children 5 to 11 Years of Age. *N Engl J Med* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juni 9];386:35–46. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116298>
44. Glatman-Freedman A, Hershkovitz Y, Kaufman Z, Dichtiar R, Keinan-Boker L, Bromberg M. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine in Adolescents during Outbreak of SARS-CoV-2 Delta Variant Infection, Israel, 2021. *Emerg. Infect. Dis.* [Internet] 2021 [zitiert 2022 Juni 14];27:2919–22. Available from: https://wwwnc.cdc.gov/eid/article/27/11/21-1886_article.htm
45. Price AM, Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Boom JA, Sahni LC, u. a. BNT162b2 Protection against the Omicron Variant in Children and Adolescents. *N Engl J Med* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juni 14];386:1899–909. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2202826>
46. Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Price AM, Boom JA, Sahni LC, u. a. Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Critical Covid-19 in Adolescents. *N Engl J Med* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juni 14];386:713–23. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2117995>
47. Olson SM, Newhams MM, Halasa NB, Price AM, Boom JA, Sahni LC, u. a. Effectiveness of Pfizer-BioNTech mRNA Vaccination Against COVID-19 Hospitalization Among Persons Aged 12–18 Years – United States, June–September 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* [Internet] 2021 [zitiert 2022 Juni 14];70:1483–8. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7042e1.htm?s_cid=mm7042e1_w
48. Dorabawila V, Hoefler D, Bauer UE, Bassett MT, Lutterloh E, Rosenberg ES. Effectiveness of the BNT162b2 vaccine among children 5-11 and 12-17 years in New York after the Emergence of the Omicron Variant [Internet]. *Epidemiology*; 2022 [zitiert 2022 Juni 23]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2022.02.25.22271454>
49. Abu-Raddad LJ, Chemaitelly H, Bertollini R. Severity of SARS-CoV-2 Reinfections as Compared with Primary Infections. *N Engl J Med* [Internet] 2021 [zitiert 2022 Juli 12];385:2487–9. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2108120>
50. León TM, Dorabawila V, Nelson L, Lutterloh E, Bauer UE, Backenson B, u. a. COVID-19 Cases and Hospitalizations by COVID-19 Vaccination Status and Previous COVID-19 Diagnosis – California and New York, May–November 2021. *MMWR Morb. Mortal. Wkly. Rep.* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juli 12];71:125–31. Available from: http://www.cdc.gov/mmwr/volumes/71/wr/mm7104e1.htm?s_cid=mm7104e1_w
51. Al-Aly Z, Bowe B, Xie Y. Long COVID after breakthrough SARS-CoV-2 infection. *Nat Med* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juni 14]; Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-022-01840-0>

52. Ayoubkhani D, Bermingham C, Pouwels KB, Glickman M, Nafilyan V, Zaccardi F, u. a. Trajectory of long covid symptoms after covid-19 vaccination: community based cohort study. *BMJ* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juni 14];e069676. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj-2021-069676>
53. Riemersma KK, Grogan BE, Kita-Yarbro A, Halfmann PJ, Segaloff HE, Kocharian A, u. a. Shedding of Infectious SARS-CoV-2 Despite Vaccination [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 [zitiert 2022 Juni 9]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.07.31.21261387>
54. Singanayagam A, Hakki S, Dunning J, Madon KJ, Crone MA, Koycheva A, u. a. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Mai 12];22:183–95. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309921006484>
55. Eyre DW, Taylor D, Purver M, Chapman D, Fowler T, Pouwels KB, u. a. Effect of Covid-19 Vaccination on Transmission of Alpha and Delta Variants. *N Engl J Med* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juni 9];386:744–56. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2116597>
56. Lyngse FP, Mortensen LH, Denwood MJ, Christiansen LE, Møller CH, Skov RL, u. a. SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households [Internet]. *Infectious Diseases (except HIV/AIDS)*; 2021 [zitiert 2022 Juni 9]. Available from: <http://medrxiv.org/lookup/doi/10.1101/2021.12.27.21268278>
57. European Medicines Agency. Conditional Marketing Authorization [Internet]. 2020 [zitiert 2022 Juni 10]; Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/marketing-authorisation/conditional-marketing-authorisation>
58. Fraiman J, Erviti J, Jones J, Greenland S, Whelan P, Kaplan R, u. a. Serious Adverse Events of Special Interest Following mRNA Vaccination in Randomized Trials. *JVAC-D-22-01206* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juni 22]; Available from: <https://ssrn.com/abstract=4125239>
59. Demicheli V, Jefferson T, Ferroni E, Rivetti A, Di Pietrantonj C. Vaccines for preventing influenza in healthy adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet] 2018 [zitiert 2022 Juni 13];2020. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD001269.pub6>
60. Barda N, Dagan N, Ben-Shlomo Y, Kepten E, Waxman J, Ohana R, u. a. Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *N Engl J Med* [Internet] 2021 [zitiert 2022 Juni 14];385:1078–90. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2110475>
61. Pfizer. Comirnaty Risk Management Plan 5.0 [Internet]. 2022 [zitiert 2022 Juni 14]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/comirnaty-epar-risk-management-plan_en.pdf
62. Janssen. European Union Risk Management Plan VAC31518 (Ad26.COV2.S) [Internet]. 2022 [zitiert 2022 Juni 14]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/covid-19-vaccine-janssen-epar-risk-management-plan_en.pdf
63. Novavax. EU RISK MANAGEMENT PLAN NUVAXOVID (COVID-19 VACCINE (RECOMBINANT, ADJUVANTED)) [Internet]. 2021 [zitiert 2022 Juni 14]; Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/nuvaxovid-epar-risk-management-plan_en.pdf

64. Moderna. EU Risk Management Plan for Spikevax (COVID-19mRNA vaccine) [Internet]. 2022 [zitiert 2022 Juni 14];Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-risk-management-plan_en.pdf
65. AstraZeneca. EUROPEAN UNION RISK MANAGEMENT PLAN (EU RMP) FOR VAXZEVRIA (ChAdOx1-S [RECOMBINANT]) [Internet]. 2022 [zitiert 2022 Juni 14];Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-risk-management-plan_en.pdf
66. Burkhardt A, Lang W. Todesursache nach COVID-19-Impfung [Internet]. 2021 [zitiert 2022 Juni 14];Available from: https://www.pathologie-konferenz.de/Tod_nach_COVID-19-Impfung_www_pathologie-konferenz_de.pdf
67. Weißer K, Meyer C, Petzold D, Mentzer D, Keller-Stanislawski B. Verdachtsfälle von Impfkomplicationen nach dem Infektionsschutzgesetz und Verdachtsfälle von Nebenwirkungen (von Impfstoffen) nach dem Arzneimittelgesetz vom 1. 1. 2004 bis zum 31. 12. 2005. Bundesgesundheitsbl. [Internet] 2007 [zitiert 2022 Juni 14];50:1404–17. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00103-007-0368-6>
68. European Medicines Agency. COVID-19 vaccines safety update [Internet]. [zitiert 2022 Juni 14];Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccines-safety-update-12-may-2022_en.pdf
69. Tuvali O, Tshori S, Derazne E, Hannuna RR, Afek A, Haberman D, u. a. The Incidence of Myocarditis and Pericarditis in Post COVID-19 Unvaccinated Patients—A Large Population-Based Study. JCM [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juli 26];11:2219. Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/11/8/2219>
70. Patone M, Mei XW, Handunnetthi L, Dixon S, Zaccardi F, Shankar-Hari M, u. a. Risks of myocarditis, pericarditis, and cardiac arrhythmias associated with COVID-19 vaccination or SARS-CoV-2 infection. Nat Med [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juni 14];28:410–22. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01630-0>
71. Gill JR, Tashjian R, Duncanson E. Autopsy Histopathologic Cardiac Findings in Two Adolescents Following the Second COVID-19 Vaccine Dose. Archives of Pathology & Laboratory Medicine [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juni 23];Available from: <https://meridian.allenpress.com/aplm/article/doi/10.5858/arpa.2021-0435-SA/477788/Autopsy-Histopathologic-Cardiac-Findings-in-Two>
72. Park DY, An S, Kaur A, Malhotra S, Vij A. Myocarditis after COVID-19 mRNA vaccination: A systematic review of case reports and case series. Clinical Cardiology [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juni 23];cl.23828. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/clc.23828>
73. Meron Grossman S, Schamroth Pravda N, Orvin K, Hamdan A, Vaturi M, Bengal T, u. a. Characterization and long-term outcomes of patients with myocarditis: a retrospective observational study. pwki [Internet] 2021 [zitiert 2022 Juni 23];17:60–7. Available from: <https://www.termedia.pl/doi/10.5114/aic.2021.104770>
74. Ghanizada M, Kristensen SL, Bundgaard H, Rossing K, Sigvardt F, Madelaire C, u. a. Long-term prognosis following hospitalization for acute myocarditis - a matched nationwide cohort study. Scand Cardiovasc J 2021;55:264–9.

75. Cirillo N, Doan R. The association between COVID-19 vaccination and Bell's palsy. *The Lancet Infectious Diseases* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juni 14];22:5–6. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1473309921004679>
76. Aleem A, Nadeem AJ. Coronavirus (COVID-19) Vaccine-Induced Immune Thrombotic Thrombocytopenia (VITT) [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 [zitiert 2022 Juni 14]. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK570605/>
77. Rote Hand Brief. COVID-19 Vaccine AstraZeneca: Risiko von Thrombozytopenie und Gerinnungsstörungen [Internet]. [zitiert 2022 Juni 14]; Available from: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/rhb/21-03-23-covid-19-vaccine-astrazeneca.pdf?__blob=publicationFile&v=2
78. Mani A, Ojha V. Thromboembolism after COVID-19 Vaccination: A Systematic Review of Such Events in 286 Patients. *Annals of Vascular Surgery* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juni 16];S0890509622002199. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0890509622002199>
79. Kim AY, Woo W, Yon DK, Lee SW, Yang JW, Kim JH, u. a. Thrombosis patterns and clinical outcome of COVID-19 vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juni 16];119:130–9. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1201971222001710>
80. Taquet M, Husain M, Geddes JR, Luciano S, Harrison PJ. Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: A retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases. *EClinicalMedicine* 2021;39:101061.
81. Ab Rahman N, Lim MT, Lee FY, Lee SC, Ramli A, Saharudin SN, u. a. Risk of serious adverse events after the BNT162b2, CoronaVac, and ChAdOx1 vaccines in Malaysia: A self-controlled case series study. *Vaccine* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juni 16];S0264410X22007009. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0264410X22007009>
82. Greenhawt M, Abrams EM, Shaker M, Chu DK, Khan D, Akin C, u. a. The Risk of Allergic Reaction to SARS-CoV-2 Vaccines and Recommended Evaluation and Management: A Systematic Review, Meta-Analysis, GRADE Assessment, and International Consensus Approach. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice* [Internet] 2021 [zitiert 2022 Juni 16];9:3546–67. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213219821006711>
83. Klimek L, Eckrich J, Hagemann J, Casper I, Huppertz J. [Allergic reactions to COVID-19 vaccines: evidence and practice-oriented approach]. *Internist (Berl)* 2021;62:326–32.
84. Hertel M, Heiland M, Nahles S, von Laffert M, Mura C, Bourne PE, u. a. Real-world evidence from over one million COVID-19 vaccinations is consistent with reactivation of the varicella-zoster virus. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2022;
85. Dickerman BA, Madenci AL, Gerlovin H, Kurgansky KE, Wise JK, Figueroa Muñoz MJ, u. a. Comparative Safety of BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines in a Nationwide Cohort of US Veterans. *JAMA Intern Med* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juni 16]; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jamainternalmedicine/fullarticle/2793236>
86. Jabagi MJ, Botton J, Bertrand M, Weill A, Farrington P, Zureik M, u. a. Myocardial Infarction, Stroke, and Pulmonary Embolism After BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in People Aged 75 Years or Older. *JAMA* 2022;327:80–2.

87. Hazell L, Shakir SAW. Under-reporting of adverse drug reactions : a systematic review. *Drug Saf* 2006;29:385–96.
88. Kassenärztliche Bundesvereinigung. IMPFSTOFFE GEGEN COVID-19: VERGLEICH ANZAHL DER IMPFUNGEN MIT ANZAHL DER CODIERTEN IMPFNEBENWIRKUNGEN 2016-2021 [Internet]. 2022 [zitiert 2022 Juni 27];Available from: https://www.epochtimes.de/assets/uploads/2022/06/2022-06-16_Anfrage-_codierte-Impfnebenwirkungen-Covid-19.pdf
89. Paul-Ehrlich-Institut. Sicherheitsbericht COVID-19 Impfung bis 31.12.2021 [Internet]. 2022 [zitiert 2022 Mai 12];Available from: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-20-bis-31-12-21.pdf?__blob=publicationFile&v=5
90. Autorengruppe „7Argumente“. Anlage 5: Die erhöhte Sterblichkeit im Jahr 2021 [Internet]. 2022 [zitiert 2022 März 17];Available from: <https://7argumente.de/anlage-5/>
91. Statistisches Bundesamt. Sonderauswertung zu Sterbefallzahlen der Jahre 2020 bis 2022 - Entwicklung im Jahr 2021 [Internet]. [zitiert 2022 Juni 23];Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/sterbefallzahlen.html>
92. Statista. Anzahl der Lebendgeborenen in Deutschland nach Geschlecht von März 2020 bis März 2022 [Internet]. 2022 [zitiert 2022 Juli 12];Available from: <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1247393/umfrage/monatliche-geburtenszahlen-in-deutschland-nach-geschlecht/#professional>
93. Prasad S, Kalafat E, Blakeway H, Townsend R, O'Brien P, Morris E, u. a. Systematic review and meta-analysis of the effectiveness and perinatal outcomes of COVID-19 vaccination in pregnancy. *Nat Commun* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juli 12];13:2414. Available from: <https://www.nature.com/articles/s41467-022-30052-w>
94. Shimabukuro TT, Kim SY, Myers TR, Moro PL, Oduyebo T, Panagiotakopoulos L, u. a. Preliminary Findings of mRNA Covid-19 Vaccine Safety in Pregnant Persons. *N Engl J Med* [Internet] 2021 [zitiert 2022 Juli 26];384:2273–82. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2104983>
95. Nafilyan V, Humberstone B, Mehta N, Diamond I, Coupland C, Lorenzi L, u. a. An external validation of the QCovid risk prediction algorithm for risk of mortality from COVID-19 in adults: a national validation cohort study in England. *Lancet Digit Health* 2021;3:e425–33.
96. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, u. a. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* [Internet] 2008 [zitiert 2022 Juli 13];336:924–6. Available from: <https://www.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmj.39489.470347.AD>
97. Sackett DL, Rosenberg WMC, Gray JAM, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *BMJ* [Internet] 1996 [zitiert 2020 März 2];312:71–2. Available from: <http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.312.7023.71>
98. Sabnani MK, Rajan R, Rowland B, Mavinkurve V, Wood LM, Gabizon AA, u. a. Liposome promotion of tumor growth is associated with angiogenesis and inhibition of antitumor immune responses. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine* [Internet] 2015 [zitiert 2022 Juni 27];11:259–62. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S154996341400433X>

99. Ndeupen S, Qin Z, Jacobsen S, Bouteau A, Estanbouli H, Igyártó BZ. The mRNA-LNP platform's lipid nanoparticle component used in preclinical vaccine studies is highly inflammatory. *iScience* [Internet] 2021 [zitiert 2022 Juni 27];24:103479. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2589004221014504>
100. Karthik K, Senthilkumar TMA, Udhayavel S, Raj GD. Role of antibody-dependent enhancement (ADE) in the virulence of SARS-CoV-2 and its mitigation strategies for the development of vaccines and immunotherapies to counter COVID-19. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* [Internet] 2020 [zitiert 2022 Juni 27];16:3055–60. Available from: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21645515.2020.1796425>
101. Chen Y, Xu Z, Wang P, Li X, Shuai Z, Ye D, u. a. New-onset autoimmune phenomena post-COVID-19 vaccination. *Immunology* [Internet] 2022 [zitiert 2022 Juni 27];165:386–401. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/imm.13443>

14 Abkürzungen und Glossar

ADE	Antibody Dependant Enhancement (durch spezifische Antikörper verstärkte Erkrankung)
CFR	Case Fatality Rate (Fallsterblichkeit)
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
EMA	European Medicines Agency (europäische Behörde für die Zulassung von Arzneimitteln)
FDA	Food and Drug Administration (amerikanische Behörde für die Zulassung von Arzneimitteln)
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
HR	Hazard Ratio (ein statistisches Maß für ein Ereignisrisiko, das die Zeitkomponente bis zum Eintreten des Ereignisses berücksichtigt – in den meisten Fällen kann die HR mit dem relativen Risiko gleichgesetzt werden)
IFR	Infection Fatality Rate (Infektionssterblichkeit)
KI	Konfidenzintervall (Vertrauensbereich eines Messwerts)
OR	Odds Ratio (Chancen-Verhältnis)
PCR	Polymerase-Chain-Reaction (ein Labor-Nachweisverfahren für spezifische Gensequenzen unter anderem verwendet in der Diagnostik von Viruserkrankungen)
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisiert kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
V-AIDS	Vaccine-Acquired Immune Deficiency Syndrome
VITT	Vaccination Induced Thrombotic Thrombocytopenia