

// Sicherheitsprofil der COVID-19-Impfstoffe – Sachstand 31.03.2023 //

D. MENTZER

D. OBERLE

R. STREIT

K. WEISSER

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

EINLEITUNG

Am 7. April 2023 ist der rechtliche Rahmen für die COVID-19-Schutzmaßnahmen aus-
gelaufen. Aus diesem Anlass fasst das Paul-Ehrlich-Institut Daten zur Sicherheit der in
Deutschland verwendeten COVID-19-Impfstoffe abschließend zusammen. Neben den
340.282 Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung bzw. Impfkomplication nach
192.208.062 Impfungen mit den in Deutschland verfügbaren, zugelassenen COVID-19-
Impfstoffen (1,77 Verdachtsfallmeldungen auf 1.000 Impfungen, Spontanerfassung), die
das Paul-Ehrlich-Institut bis einschließlich 31.03.2023 erhalten hat, sind weltweit zahl-
reiche Studien zur Sicherheit der Impfstoffe nach der Zulassung der COVID-19-Impfstoffe
durchgeführt worden. Diese Studien umfassen Auswertungen und Nachverfolgungen von
Spontanmeldungen, Sekundärdatenanalysen großer Gesundheitsdatenbanken, Beobach-
tungsstudien, Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien, Studien mit Self-Controlled-Case-Se-
ries Design (SCCS), Fallserien und experimentelle Untersuchungen. Spontanmeldungen
über den Verdacht einer Nebenwirkung bzw. Impfkomplication sind ein wichtiges Instru-
ment, um zeitnah neue Risikesignale detektieren zu können. Solche Verdachtsfallmel-
dungen sind jedoch zumeist nicht geeignet, um die Kausalität der berichteten uner-
wünschten Reaktion mit der Impfung oder ihre Häufigkeit festzustellen (mit Ausnahme
beispielsweise von Lokalreaktionen an der Impfstelle oder anaphylaktischen Reaktionen
unmittelbar nach der Impfung). Daher ist es unerlässlich, Studien durchzuführen. Der
Fokus der Auswertung liegt daher nicht so sehr auf den Spontanmeldungen über den
Verdacht einer Nebenwirkung bzw. Impfkomplication nach dem Infektionsschutzgesetz,
sondern auf den Erkenntnissen aus internationalen Studien zum Sicherheitsprofil der
COVID-19-Impfstoffe.

METHODIK

Im Folgenden geht das Paul-Ehrlich-Institut neben gemeldeten Verdachtsfällen von Nebenwirkungen bzw.
Impfkomplicationen insbesondere auf wissenschaftliche Studiendaten zu Risiken im kausalen Zusammen-
hang mit den in Deutschland verwendeten COVID-19-Impfstoffen ein. Bei der Vielzahl von Publikationen
wurde eine Auswahl wichtiger Studien und systematischer Literaturanalysen zu Impfnebenwirkungen
getroffen, für die eine Assoziation mit dem jeweils verimpften COVID-19-Impfstoff gezeigt wurde und die
relevant für das Thema sind. Da die Ergebnisse einzelner nichtinterventioneller Studien wegen fehlender
Randomisierung stets mit Vorsicht zu interpretieren sind, fokussiert das Paul-Ehrlich-Institut vornehmlich
auf Daten aus mehreren Studien mit konsistenten Ergebnissen bzw. auf Metaanalysen.

Das Paul-Ehrlich-Institut geht auch auf den Kenntnisstand zu einzelnen Hypothesen, die im Zusammen-
hang mit einzelnen COVID-19-Impfstoffen in der Öffentlichkeit geäußert wurden, ein.

Die Darstellung geht nicht auf alle bekannten Nebenwirkungen wie vorübergehende lokale Reaktionen
an der Impfstelle oder transiente systemische Reaktionen ein, die bereits im Rahmen der Zulassungsstu-
dien gut untersucht worden sind. Auch werden überwiegend nichtschwerwiegende und/oder transiente

unerwünschte Reaktionen, die nach der Zulassung beobachtet und in der jeweiligen Produktinformation aufgeführt sind, nicht dargestellt. Um einen umfassenden Überblick über das Nebenwirkungsprofil jedes einzelnen COVID-19-Impfstoffes zu erhalten, verweist das Paul-Ehrlich-Institut auf die jeweilige Produktinformation (www.pei.de/covid-19-impfstoffe).

Die Definitionen einer Nebenwirkung und einer schwerwiegenden Nebenwirkung ist im 19. Sicherheitsbericht zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19, Kapitel 6.4 aufgeführt.¹ Die Bearbeitung und Bewertung von Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach Impfungen einschließlich COVID-19-Impfstoffen wurde an anderer Stelle bereits ausführlich beschrieben.² Die Melderate von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ergibt sich aus der Anzahl der kumulativen Einzelfallberichte zum Zeitpunkt der Auswertung in Relation zu der vom Robert Koch-Institut veröffentlichten Anzahl der Impfungen zu den einzelnen Impfstoffen zum selben Zeitpunkt. Die Adjustierung nach Geschlecht basiert auf Kalkulationen von IQVIA-Daten bei einer repräsentativen Anzahl niedergelassener Ärzte.¹ Die vom Paul-Ehrlich-Institut verwendete Methode der Observed-versus-Expected-Analyse wird an anderer Stelle beschrieben (www.pei.de/sicherheit-covid-19-impfstoffe).

ÜBERSICHT SPONTANMELDUNGEN ÜBER DEN VERDACHT EINER NEBENWIRKUNG AUS DEUTSCHLAND

Das Paul-Ehrlich-Institut erhielt bis zum 31.03.2023 insgesamt 340.282 Meldungen zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach COVID-19-Impfstoffen erhalten, davon 1.949 ohne Angabe, welcher Impfstoff verwendet wurde. In 56.432 Fällen wurde der Verdacht einer schwerwiegenden Impfnebenwirkung gemeldet, davon 946 ohne Angabe zum Impfstoff. Gleichzeitig wurden nach Angaben des Robert Koch-Instituts in Deutschland 192.208.062 COVID-19-Impfungen verabreicht. Eine Übersicht über die Anzahl der Verdachtsfallmeldungen und die Melderate pro 1.000 Impfungen für die einzelnen Impfstoffe ist in der Tabelle auf Seite 14 dargestellt. Die Ständige Impfkommission (STIKO) empfiehlt bei Kindern und Jugendlichen vorzugsweise Comirnaty. Da die Anzahl der Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung (n = 159, davon fünf Meldungen zum Verdacht einer schwerwiegenden Nebenwirkung) sowie die Anzahl der Comirnaty-Impfdosen bei Kindern unter fünf Jahren gering sind, wird lediglich für Comirnaty eine Altersdifferenzierung (Kinder ≥ 5 Jahre und Jugendliche) dargestellt. In zahlreichen Verdachtsfallmeldungen wurde die Impfdosis nicht angegeben. Deshalb wird auf die Aufschlüsselung der Meldungen nach Impfdosis verzichtet.

In 0,98 Prozent der berichteten Verdachtsfallmeldungen wurde ein tödlicher Verlauf (n = 3.315 Fälle) in unterschiedlichem zeitlichen Abstand nach COVID-19-Impfung mitgeteilt. 127 Fälle wurden vom Paul-Ehrlich-Institut als konsistent – im Sinne der Definition der WHO (www.who.int) – mit einem ursächlichen Zusammenhang mit der jeweiligen COVID-19-Impfung bewertet.

Bei der Interpretation von Melderaten von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen ist zu beachten, dass aus der Anzahl der Verdachtsmeldungen nicht darauf geschlossen werden kann, dass es sich um eine Nebenwirkung handelt und es kann aus der Melderate nicht auf die Häufigkeiten der gemeldeten körperlichen Reaktion geschlossen werden. Auf der Grundlage von Verdachtsfallmelderaten sind ebenfalls nicht ohne Weiteres Vergleiche zwischen einzelnen Impfstoffen statthaft, da viele Faktoren – nicht zuletzt die öffentliche Aufmerksamkeit – die Melderate beeinflussen können.

Tabelle: Kumulative Anzahl der Verdachtsfallmeldungen zu Nebenwirkungen aus Deutschland nach Gabe der angegebenen COVID-19-Impfstoffe und Melderaten bezogen auf 1.000 Impfungen seit Beginn der Impfkampagne bis zum 31.03.2023 (Übersicht)

In der Tabelle ist jeweils nur die Anzahl der Verdachtsfallmeldungen aufgeführt, bei denen ein Impfstoffname bzw. das Geschlecht der betroffenen Person angegeben wurde.

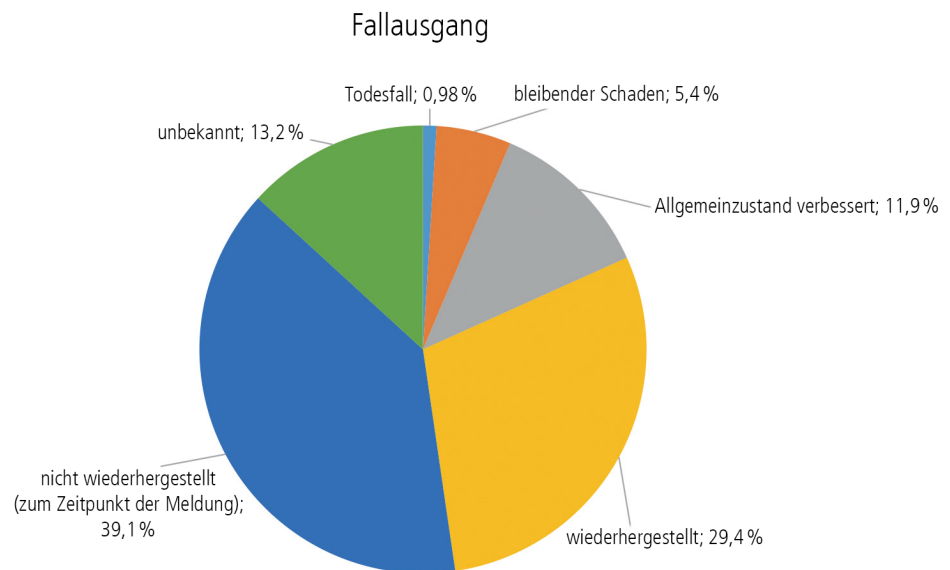
		Anzahl Verdachtsfälle von Nebenwirkungen gesamt	Melderate Verdachtsfälle von Nebenwirkungen pro 1.000 Impfungen gesamt	Anzahl Verdachtsfälle schwerwiegender Nebenwirkungen	Melderate Verdachtsfälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen pro 1.000 Impfungen
Comirnaty (BioNTech) alle Altersgruppen	gesamt	206.797	1,50	38.147	0,28
	männlich	59.829	0,91	15.657	0,24
	weiblich	144.349	1,99	21.885	0,30
Kinder	5–11 Jahre	1.115	0,48	166	0,07
Jugendliche	12–17 Jahre	5.238	0,67	1.468	0,19
Comirnaty Original BA.1/BA.4-5 (BioNTech)	gesamt	1.321	0,24	318	0,06
	männlich	492	0,17	157	0,05
	weiblich	813	0,30	150	0,06
Spikevax (Moderna)	gesamt	63.115	2,00	7.486	0,24
	männlich	18.642	1,16	3.352	0,21
	weiblich	43.787	2,82	4.027	0,26
Spikevax bivalent Original/Omicron BA.1/BA.4-5 (Moderna)	gesamt	50	0,47	25	0,23
	männlich	24	0,44	15	0,28
	weiblich	22	0,42	8	0,15
Vaxzevria (AstraZeneca)	gesamt	54.199	4,23	7.624	0,60
	männlich	16.683	2,51	2.737	0,41
	weiblich	36.913	6,00	4.802	0,78
Jcovden (Janssen)	gesamt	11.885	3,16	1.725	0,46
	männlich	5.616	2,29	1.022	0,42
	weiblich	6.114	4,67	677	0,52
Nuvaxovid (Novavax)	gesamt	966	6,03	161	1,01
	männlich	257	3,62	50	0,70
	weiblich	700	7,86	107	1,20
insgesamt		338.333		55.486	

Valneva: Vier Meldungen bei 7.835 verabreichten Impfdosen bis zum 31.03.2023, VidPrevtyn Beta (Sanofi Pasteur) bisher keine Meldungen bei 186 Impfdosen; eine Unterscheidung der bivalenten mRNA-Variantenimpfstoffe mit BA.1- bzw. BA.4-5-mRNA-Anteil erfolgt nicht, da keine Unterscheidung des Impfmonitorings durch das RKI erfolgt.

Insgesamt wurden 942.298 unerwünschte Reaktionen als Verdachtsfälle von Nebenwirkungen gemeldet, die sich auf 5.550 unterschiedliche Reaktionen verteilen. Davon wurden 1.897 verschiedenen Reaktionen jeweils nur einmal berichtet. Die 30 am häufigsten berichteten Reaktionen repräsentieren ca. 72 Prozent aller gemeldeten unerwünschten Impfreaktionen nach COVID-19-Impfung.

Der Ausgang der gemeldeten Verdachtsfälle unerwünschter Reaktionen auf Fallebene ist in Abbildung 1 dargestellt.

Abbildung 1:
Ausgang der gemeldeten unerwünschten Reaktionen auf Fallebenen nach Impfung mit allen COVID-19-Impfstoffen vom Beginn der Impfkampagne in Deutschland bis zum 31.03.2023
(Datum Eingang der Meldungen im Paul-Ehrlich-Institut)



BEKANNTE NEBENWIRKUNGEN DER COVID-19-IMPSTOFFE

Myokarditis/Perikarditis nach Impfung mit den mRNA-COVID-19-Impfstoffen oder mit Nuvaxovid

Die bedeutendsten, sehr seltenen schwerwiegenden Nebenwirkungen der beiden mRNA-COVID-19-Impfstoffe Comirnaty und Spikevax sowie der jeweils davon abgeleiteten adaptierten Variantenimpfstoffe sind Myokarditis und/oder Perikarditis.

Spontan berichtete Verdachtsfallmeldungen, Studien und Metaanalysen haben ein erhöhtes Risiko für Myokarditis und/oder Perikarditis für die beiden mRNA-Impfstoffe Comirnaty und Spikevax insbesondere nach der zweiten Dosis gezeigt.^{3–26} Betroffen waren vor allem männliche Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren und junge Männer, wobei das in den verschiedenen Studien ermittelte Risiko in den einzelnen Altersgruppen bei Frauen und Männern in den verschiedenen Studien abhängig vom Studiendesign erheblich schwankte. So wird das Risiko in einzelnen Studien für männliche Jugendliche und männliche Erwachsene bis 29 Jahre mit weniger als einem Fall pro 10.000 Geimpften angegeben.²⁶ Knudsen und Prasad haben in einer Analyse zeigen können, dass das Risiko für Myokarditis in Studien mit Stratifizierung nach Alter, Geschlecht, Dosis und Impfstoff höher war als in den Studien, die nicht nach diesen vier Parametern stratifizierten.²⁶ Auch hinsichtlich der oberen Altersgrenze für ein erhöhtes Risiko bei Männern wird in einigen Studien 29 Jahre, in anderen 39 Jahre angegeben.

Wenngleich in Deutschland kein Fall einer bestätigten Myokarditis bzw. Perikarditis bei Kindern unter zwölf Jahren berichtet wurde, so sind Myokarditiden nach COVID-19-mRNA-Impfung in anderen Ländern bei Kindern unter zwölf Jahren, beispielsweise aus den USA, berichtet worden. Erste Daten weisen darauf hin, dass klinische Charakteristika und der kurzzeitige Verlauf der Myokarditis in den einzelnen pädiatrischen Altersgruppen vergleichbar sind.²⁷

Ein erhöhtes Risiko für Myo-/Perikarditis wurde auch in Studien nach der dritten Impfung (Boosterimpfung) ermittelt, offenbar war dies aber geringer als nach der zweiten Impfung.^{28, 29}

Bei Personen im Alter von 18–29 Jahren ist die Inzidenz von Myokarditis nach der Impfung mit Spikevax (mRNA-1273 Moderna) im Vergleich zu Comirnaty (BioNTech-BNT162b2) wahrscheinlich höher.^{22, 23} Die STIKO empfiehlt daher für Personen, die jünger als 30 Jahre alt sind, Comirnaty bzw. seine Variantenimpfstoffe. Möglicherweise reduziert ein längerer Abstand zwischen der ersten und zweiten mRNA-Impfung (≥ 31 Tage bzw. ≥ 56 Tage) das Risiko für Myokarditis.²³

Typischerweise treten erste Beschwerden kurz nach der Impfung innerhalb von wenigen Tagen auf. Klinische Symptome sind vor allem Schmerzen in der Brust, Kurzatmigkeit, Müdigkeit, Herzklopfen und Fieber kurz nach der COVID-19-Impfung. Zu den diagnostischen Parametern gehören CK-MB (Isoenzym der Creatinkinase mit M- und B-Untereinheit), Troponin und NT-proBNP (als Marker für eine Herzschwäche). ST-Segment-Anomalien waren das häufigste Merkmal des Elektrokardiogramms. Auffälligkeiten zeigten sich auch in der Magnetresonanztomografie (MRT) des Herzens, wobei Ödem für einen entzündlichen Prozess und Late-Gadolinium Enhancement (LGE) im MRT für kardiales Trauma und Fibrose (bindegewebiger/narbiger Umbau des betroffenen Myokardareals) sprechen.

Der initiale klinische Verlauf der Myo-/Perikarditis ist bei der überwiegenden Mehrzahl der zumeist jüngeren Patienten transient und günstig, mit raschem Abklingen der klinischen Symptome und Verbesserung der veränderten Laborwerte innerhalb weniger Tage,^{3, 23} wobei vereinzelt schwerwiegendere Verläufe und auch Todesfälle berichtet und publiziert wurden.^{30, 31} Schwab et al.³² führten Obduktionen bei erwachsenen Personen durch, die unerwartet innerhalb kurzer Zeit nach COVID-19-mRNA-Impfung zu Hause verstorben waren. Bei vier Personen, die eine COVID-19-mRNA-Impfung erhalten hatten, wurde eine akute Epi-/Myokarditis festgestellt, ohne dass eine andere signifikante Erkrankung oder andere pathologische Befunde festgestellt wurden, die einen unerwarteten Tod verursacht haben könnten. Die Histologie zeigte eine fleckige interstitielle myokardiale T-Lymphozyten-Infiltration, vorwiegend der CD4-positiven Zellen, verbunden mit einer leichten Myozytenschädigung. Die Autoren vermuteten, dass die Autopsiebefunde auf einen Tod aufgrund eines akuten arrhythmogenen Herzversagens hinweisen.

Daten zum weiteren Verlauf der Myokarditis nach mehrmonatiger Nachbeobachtungszeit liegen derzeit noch in begrenztem Umfang vor. Kralalik et al.³³ führten in den USA eine Nachbefragung von 519 Personen im Alter von 12–29 Jahren durch, die eine COVID-19-mRNA-Impfung erhalten hatten und der CDC-Falldefinition für Myokarditis entsprachen. Die Nachbefragung fand mindestens 90 Tage nach Auftreten der Myokarditis statt. Dabei wurden Angehörige der Gesundheitsberufe und/oder die Patienten befragt. Die meisten Patienten (81 %), bei denen eine Nachbefragung durch einen Angehörigen der Gesundheitsberufe (z. B. Arzt) durchgeführt wurde, galten als von der Myokarditis genesen. Wiedereinweisungen ins Krankenhaus waren selten. Während des Nachbeobachtungszeitraums wurden keine Todesfälle berichtet. Trotz der klinischen Verbesserungen und der Normalisierung der meisten diagnostischen Testergebnisse, die von den Angehörigen der Gesundheitsberufe festgestellt wurden, berichtete die Hälfte der befragten Patienten nach der COVID-19-mRNA-Impfung weiterhin über mindestens ein Symptom (z. B. Brustschmerzen), das möglicherweise mit einer Myokarditis in Zusammenhang stehen könnte. Einem Viertel der befragten Patienten wurde die tägliche Einnahme von Herzmedikamenten verschrieben. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung berichteten diese Patienten über eine Lebensqualität (validierter Quality-of-Life-Fragebogen), die mit der vor der Pandemie bei Personen ähnlichen Alters in den USA vergleichbar war. Bei einer Untergruppe von 151 Personen mit weiteren kardialen MRT-Untersuchungen im Nachbeobachtungszeitraum, wiesen 54 Prozent auch später einen anormalen Befund auf. Die Autoren weisen darauf hin, dass die klinische Bedeutung der kardialen MRT-Befunde

bei der Untergruppe der Patienten, die eine kardiale Bildgebung erhielten, unklar ist. Hinweise für eine zum Zeitpunkt der Nachbefragung bestehende Myokarditis (späte Gadoliniumanreicherung und Ödeme im kardialen MRT) wurden gelegentlich berichtet. Die Studie unterstreicht die Bedeutung einer längeren Überwachung von Patienten mit Myokarditis nach COVID-19-mRNA-Impfung.

Die Ergebnisse dieser umfangreichen Studie stehen im Einklang mit den Ergebnissen kleinerer Fallserien.³⁴ Amir G et al.³⁵ haben in wiederholten MRT-Untersuchungen fünf bis sechs Monate nach der Diagnose einer Myokarditis bei sieben von neun Personen eine Narbenbildung gesehen. Jain SS et al.³⁶ berichteten über 13 Patienten mit akuter Myokarditis nach der COVID-19-mRNA-Impfung. In der Nachuntersuchung, die im Mittel 100 Tage nach Diagnose stattfand, zeigte keine Person ein Myokardödem (als Zeichen einer Entzündung). Bei allen Personen hatte sich die linksventrikuläre Myokardfunktion normalisiert. Bei der Nachuntersuchung waren bei 62 Prozent der Patienten minimale Auffälligkeiten im MRT (Late Gadolinium Enhancement als Zeichen einer minimalen Fibrose) festzustellen. Gleichzeitig waren bei Nachbeobachtung nach fünf Monaten keine unerwünschten klinischen Ereignisse berichtet worden.

Jenna Schauer und Co-Autoren³⁷ haben 16 Jugendliche im Alter von 12–17 Jahren mit im MRT nachgewiesener Myokarditis nach zweiter mRNA-Impfung nachbeobachtet. Die Jugendlichen zeigten zwar eine rasche klinische Besserung und eine normale Herzfunktion in den drei- bis achtmonatigen Nachuntersuchungen. Auch in diesem Kollektiv wies aber das kardiale MRT bei ca. 70 Prozent der Jugendlichen persistierende auffallende Befunde auf. Bei einem Patienten wurde ein kardiales Ödem festgestellt.³⁷

Auch wenn die bisherigen Daten auf eine günstige Prognose hinweisen, ist es wichtig, potenzielle Langzeiteffekte einer mit COVID-19-mRNA-Impfung zusammenhängenden Myokarditis/Perikarditis weiter zu untersuchen. Diesbezüglich unterstützt das Paul-Ehrlich-Institut das Kindermiokarditisregister MYKKE.³⁸

Derzeit ist der Pathomechanismus der Myo-/Perikarditis nach COVID-19-mRNA-Impfung nicht bekannt, auch wenn unterschiedliche Hypothesen publiziert wurden.²³

Interessante Aspekte ergab eine Studie von Thurner et al.³⁹ Die Autoren fanden neutralisierende Antikörper gegen Interleukin-1-Rezeptor-Antagonist (IL-1 RA) und eine hyperphosphorylierte IL-1RA-Isoform bei jungen männlichen Patienten (<21 Jahre) mit durch Biopsie bestätigter Myokarditis nach Erhalt eines COVID-19-mRNA-Impfstoffs. IL-1RA hemmt IL-1 Signaling und Inflammation (Entzündung). Diese detektierten Antikörper beeinträchtigten die Aktivität von IL-1RA in vitro und waren mit niedrigen zirkulierenden IL-1RA-Spiegeln verbunden.

Der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) bei der Europäischen Arzneimittelagentur-Geschäftsstelle (European Medicines Agency, EMA) hat am 03.08.2022 festgestellt, dass Fälle einer Myokarditis und/oder Perikarditis nach Nuvaxovid auftreten können. Dies wurde als Nebenwirkung mit unbekannter Häufigkeit in die Produktinformation aufgenommen.⁴⁰ Internationale Daten aus der Datenbank VigiBase (Program for International Drug Monitoring) der Weltgesundheitsorganisation (WHO) deuten auf ein Risikosignal für die Meldung von Myoperikarditis nach Impfung mit Nuvaxovid hin, wobei die überwiegende Mehrzahl (n = 50) der insgesamt 61 Meldungen aus Australien stammt.⁴¹

Spontanmeldungen aus Deutschland über den Verdacht der Nebenwirkung einer Myokarditis spiegeln insgesamt die oben genannten Studien zu Geschlechtsverteilung, Altersgipfel und Dosis wider. Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden im Zeitraum vom 27.12.2020 bis 31.03.2023 insgesamt 2.312 Verdachtsfallmeldungen einer Myo- und/oder Perikarditis nach Gabe von Comirnaty bzw. den bivalenten Comirnaty-Variantenimpfstoffen, 632 Verdachtsfallmeldungen nach Spikevax bzw. Spikevax-Variantenimpfstoffen und neun Verdachtsmeldungen nach Nuvaxovid mitgeteilt. Zunehmend erhält das Paul-Ehrlich-Institut nun allerdings auch Meldungen über Myo-/Perikarditis in einem sehr großen und nicht

plausiblen zeitlichen Abstand zur COVID-19-Impfung. Nach Gabe von Comirnaty bzw. den beiden den bivalenten Variantenimpfstoffen wurden bei 1.437 (62,2%) Einzelfallmeldungen über den Verdacht einer Myo-/Perikarditis erste Symptome innerhalb von einer Woche angegeben, bei 1.812 (78,4%) Meldungen innerhalb von zwei Wochen. Nach Impfung mit Spikevax waren dies 347 (54,9%) Einzelfallmeldungen innerhalb einer Woche sowie 416 (65,8%) Meldungen innerhalb von zwei Wochen nach Impfung.

Bei zahlreichen Meldungen kann trotz Nachfrage die diagnostische Sicherheit entsprechend der Falldefinition nach der Brighton Collaboration Level 4 wegen fehlender klinischer Informationen nicht beurteilt werden.⁴² Es fehlt zumeist auch die Angabe bzw. Untersuchung einer möglicherweise parallel zur Impfung erfolgten Infektion z. B. mit SARS-CoV-2 oder mit anderen kardiotropen Erregern, die eine alternative Ursache für eine Myokarditis sein können. Dies wäre insbesondere für Meldungen mit späterem Symptombeginn nach Impfung und während der Zirkulation von Omikron-BA-Sublinien mit klinisch leichteren (asymptomatischen) Verläufen wichtig. Wegen der dargestellten Limitationen wird auf eine ausführliche Darstellung der Meldungen über den Verdacht einer Myo-/Perikarditis zugunsten der Auswertung der umfangreichen Literaturdaten an dieser Stelle verzichtet.

Anaphylaktische Reaktionen

Unmittelbar nach Beginn der COVID-19-Impfkampagne in Großbritannien und den USA wurden erste anaphylaktische Reaktionen nach Gabe von Comirnaty und kurze Zeit später auch nach Gabe von Spikevax (USA) beobachtet.

Anaphylaxie wird von der World Allergy Organisation als schwere, lebensbedrohliche systemische Überempfindlichkeitsreaktion definiert, die sich durch einen raschen Beginn mit potenziell lebensbedrohlichen Atemwegs-, Atmungs- oder Kreislaufproblemen auszeichnet und in der Regel, wenn auch nicht immer, mit Haut- und Schleimhautveränderungen verbunden ist.⁴³ Der häufigste Mechanismus für eine Anaphylaxie ist eine IgE-vermittelte allergische Reaktion auf eine Vielzahl von Allergenen, wie z. B. Medikamente, Lebensmittel und Insektengifte, auch als allergische Reaktion vom Typ I bezeichnet.⁴⁴ Nach erneuter Exposition gegenüber einem spezifischen Antigen führt die Vernetzung von IgE mit hochaffinen Rezeptoren auf Basophilen und Mastzellen zu einer raschen Freisetzung von Mediatoren, die unmittelbare Symptome wie Juckreiz, Urtikaria, Angioödem, Bronchospasmus, Hypotonie und/oder Kollaps (Schock) verursachen. Um eine IgE-vermittelte allergische Reaktion zu bestätigen, kann die Sensibilisierung für ein Allergen mit Hautpricktests überprüft werden. Nicht-IgE-vermittelte Mechanismen können immunologisch (z. B. Aktivierung des Komplementsystems) und nichtimmunologisch (z. B. direkte Mastzellenaktivierung oder physikalische Faktoren) sein.

Anaphylaktische Reaktionen sind sehr seltene Nebenwirkungen nach Impfungen.^{45,46} Die Brighton Collaboration (BC) hat für Zwecke der Pharmakovigilanz 2004 eine international anerkannte Falldefinition für Anaphylaxie publiziert.⁴⁷

Die Plattformen der präventiven mRNA-Impfstoffe waren bei Einführung der Impfstoffe weitgehend neu. Experten diskutierten daher zunächst die Rolle pegylierter Nanopartikel als potenzielle Auslöser der akuten allergischen Reaktionen.^{48,49} Eine frühe Studie der US-amerikanischen Centers for Disease Control and Prevention (CDC) wies auf eine Häufigkeit anaphylaktischer Reaktionen von 11,1 pro eine Million Impfungen innerhalb von 15–30 Minuten nach der ersten Verabreichung von Comirnaty hin,⁵⁰ was mehr als die geschätzte Häufigkeit nach anderen Impfungen zu sein schien und Anlass zur Sorge gab.⁵¹ Spätere Auswertungen des CDC auf der Basis breiterer Exposition wiesen dann allerdings auf eine geringere Häufigkeit einer Anaphylaxie mit 4,7 (Comirnaty) bzw. 2,5 (Spikevax) auf eine Million Impfungen hin.⁴⁵

Mittlerweile gibt es weitere Studien, darunter auch die Untersuchung des Paul-Ehrlich-Instituts aus Deutschland, die darauf hinweisen, dass die Häufigkeit der Anaphylaxie nach Comirnaty und Spikevax vergleichbar mit der von Vaxzevria und durchaus auch vergleichbar mit Daten zu anderen, Nicht-COVID-19-Impfstoffen ist.^{52, 53}

Das Paul-Ehrlich-Institut analysierte 106 Rückmeldungen von 321 Fällen bestätigter anaphylaktischer Reaktionen (BC Level 1–3) zu Fragen nach erfolgten allergologischen Testungen und nach erneuten Wiederimpfungen mit einem COVID-19-Impfstoff. Eine allergologische Abklärung erfolgte bei 37/106 Personen (35 %). Diese ergab nur in acht Fällen (22 %) einen positiven Hauttest mit dem jeweiligen Impfstoff oder mit einer PEG-Lösung (zwei Fälle). Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass die Mehrzahl der anaphylaktischen Reaktionen nach Gabe von COVID-19-Impfstoffen nicht durch IgE-Antikörper auf das Antigen oder Hilfsstoffe wie PEG oder Polysorbat 80 zurückzuführen ist. Der Pathomechanismus der überwiegend nicht-IgE-vermittelten Reaktionen bleibt unklar. Ein Großteil der getesteten Patienten (73 %) konnte unter erhöhten Vorsichtsmaßnahmen ohne nochmalige Anaphylaxie erneut geimpft werden. Eine ausführliche Darstellung der Untersuchung des Paul-Ehrlich-Instituts ist in einer englischsprachigen Version bereits öffentlich zugänglich.⁵³

Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden bis 31.03.2023 insgesamt 205 Verdachtsfälle einer Thrombose mit Thrombozytopenie nach Gabe von Vaxzevria gemeldet. Davon entsprachen 164 Einzelfallberichte (80 %) der Falldefinition der CDC. Das bedeutet, es wurde eine Thrombose mit ungewöhnlicher Lokalisation beobachtet, z. B. in den Sinusvenen oder im Splanchnikusgebiet, mit gleichzeitiger Thrombozytopenie mit oder ohne Nachweis von Autoantikörpern gegen „Platelet Factor-4“ (PF4). Oder es wurde eine Thrombose an einem üblichen Ort, z. B. in den tiefen Beinvenen oder als Lungenembolie mit gleichzeitiger Thrombozytopenie plus Nachweis von Anti-PF4-Autoantikörpern beobachtet. In 97 Einzelfallberichten wurde dabei ein positiver Nachweis von Autoantikörpern gegen PF4 dokumentiert.

Nach Anwendung von Jcovden wurden bis zum Stichtag 25 Fälle einer Thrombose mit Thrombozytopenie berichtet, davon entsprachen 18 (72 Prozent) der oben genannten CDC Falldefinition. In zwölf Fällen wurden Autoantikörper gegen PF4 berichtet.

Kurz nach Beginn der COVID-19-Impfkampagne wurden bei Personen, die zuvor mit Vaxzevria geimpft worden waren, zunächst in Österreich, Deutschland und Norwegen und später in UK und anderen europäischen Staaten schwere, lebensbedrohliche und auch tödliche Thrombosen mit gleichzeitiger Thrombozytopenie festgestellt. Diese Reaktionen wurden auch nach Einführung von Jcovden beobachtet. Dieses Erkrankungsbild, das als Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom (TTS) in den Produktinformationen der beiden in Deutschland und der EU zugelassenen adenovektorbasierten COVID-19-Impfstoffe beschrieben ist und das synonym in der Literatur auch als impfstoffinduzierte immunthrombotische Thrombozytopenie (vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia, VITT) bezeichnet wird, ähnelt der heparininduzierten Thrombozytopenie (HIT). Bei betroffenen Personen wurden hochtitrige Immunglobulin-G-Antikörper (IgG) gegen den Thrombozytenfaktor 4 (PF4) detektiert.^{54, 55} In der Folge publizierten mehrere Fachgesellschaften und Experten Falldefinitionen sowie Empfehlungen zur Diagnose und Behandlung des TTS,^{56–61} mit dem Ziel, die initial beobachtete hohe Sterblichkeit zu reduzieren.

Erste Symptome wie Kopfschmerzen oder abdominale Beschwerden treten bei betroffenen Patienten zumeist innerhalb von 21 Tagen (Produktinformationen Vaxzevria⁶² und Jcovden⁶³) nach der ersten Impfung mit einem adenovektorbasierten COVID-19-Impfstoff auf. Die Thrombosen haben zumeist eine ungewöhnliche Lokalisation, wie zerebrale Venenthrombosen, insbesondere zerebrale Sinusvenenthrom-

losen (CVST), oder Thrombosen im Splanchnikusgebiet. Seltener entwickeln sich auch tiefe Beinvenenthrombosen, Lungenembolien oder arterielle Thrombosen wie Schlaganfall oder Herzinfarkt. Eine Thrombozytopenie ist zum Zeitpunkt der Vorstellung beim Arzt fast immer vorhanden und geht gelegentlich einer Thromboembolie voraus. Ein unerklärlicher Abfall der Thrombozytenzahl (Plättchenzahl) um mehr als 50 Prozent deutet ebenfalls auf eine VITT hin, unabhängig von der absoluten Thrombozytenzahl. Lebensbedrohliche Blutungen besonders bei CVST kommen vor. Ein deutlicher Anstieg der Plasma-D-Dimere (>4.000 Fibrinogen-Äquivalenteinheiten) und eine Verringerung des Plasma-Fibrinogens werden häufig festgestellt.⁶⁴

Die WHO hat in ihrer vorläufigen Empfehlung zur Anwendung von Vaxzevria, basierend auf Daten aus UK und der Europäischen Union, ein geschätztes Risiko von einem Fall eines TTS auf 100.000 geimpfte Erwachsenen angegeben, wobei jüngere Personen offenbar häufiger betroffen sind.⁶⁵ Daher haben viele Staaten, darunter auch Deutschland, zunächst altersabhängige Restriktionen der Impfung empfohlen. Im Vergleich zur ersten Dosis tritt VITT sehr viel seltener nach der zweiten Dosis auf.⁶⁶ Der Impfstoff Vaxzevria ist in Deutschland seit dem 01.12.2021 nicht mehr verfügbar.

Geringe Mengen klinisch irrelevanter Anti-PF4/Heparin-Antikörper können auch bei fünf bis zehn Prozent gesunden Personen, die mit Adenovektor- oder mRNA-Impfstoffen geimpft wurden, nachgewiesen werden.⁶⁷

Die klinische Diagnose eines TTS/VITT sollte möglichst durch einen PF4/Heparin-ELISA bestätigt werden, um andere Erkrankungen, die mit einer Thrombose einhergehen, wie beispielsweise maligne Erkrankungen, Antiphospholipid-Syndrom und thrombotische thrombozytopenische Purpura, auszuschließen. Die Kombination eines stark positiven PF4/Heparin-ELISA mit PF4-abhängigen, Heparin-unabhängigen Thrombozyten-aktivierenden Antikörpern hat eine Sensitivität von nahezu 100 Prozent, sofern eine kürzliche IVIG-Gabe ausgeschlossen ist, die das Ergebnis der Assays verfälschen können.⁶⁸ Plättchenaktivierende VITT/TTS-Antikörper sind transient und meist nach fünf Monaten nicht mehr nachzuweisen.⁶⁹

Untersuchungen deuten darauf hin, dass VITT/TTS-Antikörper die Wirkung von Heparin nachahmen können, indem sie an eine ähnliche Stelle an PF4 wie Heparin binden, sodass sich PF4-Tetramere-Immunkomplexe zusammenballen (clustern), die wiederum eine Fc-Rezeptor-IIa (FcRIIa)-abhängige Thrombozytenaktivierung verursachen.^{70, 71} In der Folge entwickelt sich das oben beschriebene Krankheitsbild mit Thrombozytopenie und gleichzeitiger Thrombose.

Wenngleich viele Aspekte des VITT/TTS-Pathomechanismus bisher erforscht wurden (Übersicht⁶⁹), ist bis heute jedoch nicht geklärt, wodurch, wie oder durch welche Impfstoffbestandteile die oben beschriebene Anti-PF4-Reaktion ausgelöst wird. Die Entwicklung hochavidere isotypischer IgG-Antikörper wenige Tage nach der ersten Impfung mit einem COVID-19-Adenovektor-Impfstoff deutet auf eine Aktivierung bereits vorhandener PF4-reaktiver Marginalzonen-Gedächtnis-B-Zellen hin, von denen angenommen wird, dass sie an angeborenen Immunreaktionen auf mikrobielle Infektionen im Zusammenhang mit entzündlichen kostimulatorischen Signalen beteiligt sind.⁶⁹ Ob eine genetische Veranlagung, auf eine Impfung mit der Bildung von Anti-PF4-Antikörpern zu reagieren, eine Rolle spielt, ist Gegenstand weiterer Untersuchungen.

Einzelfälle einer Thrombose und Thrombozytopenie mit plättchenaktivierenden PF4-abhängigen Antikörpern nach Gabe von COVID-19-mRNA-Impfstoffen sind berichtet⁷² und auch dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldet worden ($n=2$). In den beiden dem Paul-Ehrlich-Institut gemeldeten Fällen spricht das time-to-onset (TTO)-Zeitintervall von einem bzw. 46 Tagen allerdings gegen einen Zusammenhang mit der Impfung. Diese Erkrankungen spiegeln wahrscheinlich die Hintergrundrate der spontanen oder autoimmunen HIT wider.⁶⁹ Kreuzreaktionen zwischen Spike-Protein und Anti-PF4-Antikörpern bei VITT/TTS-Patienten wurden nicht nachgewiesen.^{73, 74} Nicholson et al. berichten in ihrer Übersicht

über Studien, die der Frage nachgegangen sind, ob es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen COVID-19-Impfstoffen und venösen Thrombembolien (VTE) gibt, über zwei umfangreiche Studien, die keinen Hinweis für eine Assoziation zwischen VITT/TTS und COVID-19-mRNA-Impfstoffen gezeigt haben. Auch schlussfolgern sie zudem, dass eine Auswertung der Daten aus mindestens sechs soliden Studien, in denen die Reaktionen nach Gabe von über 27 Millionen Dosen von mRNA-Impfstoffen analysiert wurden, zeigt, dass diese Impfstoffe statistisch nicht mit VTE assoziiert sind.⁷⁵

In Deutschland wurden dem Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 263 Fälle eines VITT/TTS nach Vaxzevria (davon 96 Fälle mit Nachweis von Anti-PF4-Antikörpern) und 20 Fälle eines TTS nach Jcovden (davon neun Fälle mit Nachweis von Anti-PF4-Antikörpern) bis einschließlich 31.03.2023 berichtet.

Guillain-Barré-Syndrom (GBS)

Bei dem GBS handelt es sich um eine akute Entzündung des peripheren Nervensystems und der Nervenwurzeln (Polyradikuloneuritis) mit der Folge einer aufsteigenden Lähmung. In den meisten Fällen bildet sich die Symptomatik zurück. Allerdings kann es bei manchen Patienten zu einem verlängerten Krankheitsverlauf, neurologischen Restsymptomen oder relevanten bleibenden Schädigungen kommen. Auch Todesfälle können vorkommen. Das Miller-Fisher-Syndrom (MFS) ist eine seltene Variante des GBS und ist charakterisiert durch Ataxie (Störung der Bewegungskoordination), Augenmuskellähmung und Verlust/Abschwächung der Muskeleigenreflexe.

GBS ist mittlerweile eine bekannte, sehr seltene Nebenwirkung der vektorbasierten COVID-19-Impfstoffe Vaxzevria und Jcovden und wurde im Laufe der COVID-19-Impfkampagne wenige Monate nach der Zulassung der beiden Impfstoffe in der jeweiligen Produktinformation entsprechend aufgenommen.^{62, 63} Ein Zusammenhang mit COVID-19-mRNA-Impfstoffen konnte bislang nicht hergestellt werden.

Im Rahmen einer gesonderten Untersuchung des Paul-Ehrlich-Instituts wurden Spontanberichte zu GBS nach COVID-19-Impfung, die zwischen dem 27. Dezember 2020 und dem 31. August 2021 gemeldet wurden, mittels einer sogenannten Observed-versus-Expected-Analyse ausgewertet. Hierbei wird die Anzahl der in einem bestimmten Zeitintervall gemeldeten Fälle nach Impfung mit der statistisch zufällig in einer vergleichbaren, nicht gegen COVID-19 geimpften Population zu erwartenden Anzahl von Fällen verglichen.

Ein weiteres Ziel der Untersuchung war es, festzustellen, ob eine Fazialisparese oder eine spezielle Variante des GBS, die durch das Auftreten einer fazialen Diplegie in Kombination mit peripherer Parästhesie (FDP-Variante), wie sie von Susuki et al.⁷⁶ und Wakerley und Yuki⁷⁷ definiert wurde, bei GBS-Fällen nach der COVID-19-Impfung häufiger auftritt.

Insgesamt wurden in dem o. g. Zeitraum 214 GBS-Fälle nach COVID-19-Impfung gemeldet, welche die Kriterien für die Stufen 1–4 der Brighton Collaboration (BC)⁷⁸ erfüllen. Nach Ausschluss von Fällen mit vorangegangenen Infektionen als mögliche alternative Erklärung für die Entwicklung eines GBS oder unplausiblen Zeitintervall zwischen Impfung und Reaktion kamen 156 Fälle für eine weitere Analyse in Frage. Das standardisierte Morbiditätsverhältnis 3–42 Tage nach der Impfung betrug 0,34 (95%-Konfidenzintervall [KI]: 0,25–0,44) für Comirnaty, 0,38 (95%-KI: 0,15–0,79) für Spikevax, 3,10 (95%-KI: 2,44–3,88) für Vaxzevria und 4,16 (95%-KI: 2,64–6,24) für Jcovden. Bilaterale Fazialis paresen wurden in 19,7 Prozent bzw. 26,1 Prozent der 156 GBS-Fälle nach der Impfung mit Vaxzevria bzw. Jcovden und nur in sechs Prozent der mit Comirnaty geimpften Fälle gemeldet.

Die Daten deuten darauf hin, dass GBS eine sehr seltene unerwünschte Nebenwirkung der COVID-19-Adenovektor-Impfstoffe, nicht aber der COVID-19-mRNA-Impfstoffe, sehr seltene unerwünschte Nebenwirkung ist. Nach der Impfung mit Vaxzevria bzw. Jcovden wurden drei- bzw. viermal mehr GBS-Fälle

als erwartet gemeldet. Es konnte keine erhöhte Häufigkeit hinsichtlich der FDP-Variante des GBS nach der Impfung mit COVID-19-Adenovektor-Impfstoffen festgestellt werden, allerdings wurde eine bilaterale Fazialisparese bei GBS-Fällen nach der Impfung mit Vaxzevria und Jcovden häufiger berichtet als nach Impfung mit einem mRNA-COVID-19-Impfstoff.⁷⁹

Idiopathische Fazialisparese

Die idiopathische Fazialisparese (Bell's palsy, BP) ist eine plötzlich auftretende Gesichtslähmung oder -parese, die auf eine Entzündung des Gesichtsnervs zurückzuführen ist, ohne dass eine Erkrankung des Zentralnervensystems vorliegt und ohne dass andere Ursachen für eine akute periphere Lähmung ausgeschlossen wurden. BP ist die häufigste Ursache für eine akute spontane periphere Gesichtslähmung mit einer Inzidenz von etwa 15 bis 30 Fällen pro 100.000 Einwohner.⁸⁰ Obwohl die genaue Ursache der BP unklar ist, werden virale Infektionen (z. B. mit Herpes-simplex-Virus), Ischämie und Entzündungen als zugrunde liegende Mechanismen vermutet.⁸¹ Die meisten Fälle von BP klingen nach ein paar Monaten wieder ab. BP wird auch nach einer SARS-CoV-2-Infektion berichtet.

Nachdem für Comirnaty und Spikevax eine Imbalance von BP in den randomisierten, placebokontrollierten klinischen Prüfungen vor der Zulassung beobachtet und BP daher als Nebenwirkung in beiden Produktinformationen aufgeführt wurde, wurden nach der Zulassung zahlreiche Einzelfallberichte, Fallserien und Beobachtungsstudien zum Thema veröffentlicht. Eine systematische Übersichtsarbeit und Meta-Analyse von Studien, die im April 2023 publiziert wurde, untersuchte, ob die COVID-19-Impfung mit einer höheren Inzidenz von BP im Vergleich von ungeimpften oder mit Placebo geimpften Personen verbunden ist.⁸² In die systematische Analyse wurden 50 Studien, Fallberichte und Fallserien einbezogen, von denen 17 Studien quantitativ ausgewertet wurden. Insgesamt wurden die Daten von mehr als 53 Millionen Impfstoffdosen gepoolt. Das Poolen der Ergebnisse von vier randomisierten klinischen Phase-3-Studien von Comirnaty, Spikevax, Vaxzevria und Jcovden ergab ein signifikant höheres Risiko für BP bei Personen, die einen COVID-19-Impfstoff erhalten hatten.⁸² 525 geimpfte Personen mit 15 Fällen von BP gegenüber 66.682 Personen mit Placebo mit vier Fällen (Odds Ratio [OR]: 3,00; 95%-KI: 1,10–8,18; I²=0%). Keine der vier randomised controlled trials (RCT) erreichte allerdings statistische Signifikanz. In der Phase-III-Vaxzevria-Studie gab es zwei BP-Fälle in der Impfstoff- und einen Fall in der Placebogruppe. In der Jcovden-Studie gab es einen Fall in der Impfstoff- und keinen Fall in der Placebogruppe, was nicht auf ein Risiko ausgehend von diesen beiden Impfstoffen hinweist. Insgesamt erscheint es fragwürdig, die Daten der Phase-III-randomisierten klinischen Prüfungen von COVID-19-mRNA- und COVID-19-Adenovektor-Impfstoffen zu poolen, da es sich um unterschiedliche Impfstoffplattformen handelt.

Beim Poolen der Daten von acht Beobachtungsstudien (ausschließlich zu COVID-19-mRNA-Impfstoffen) wurde demgegenüber kein signifikantes Risiko für BP nach Gabe von Comirnaty bzw. Spikevax festgestellt (13.518.026 geimpfte vs. 13.510.701 ungeimpfte Personen; OR: 0,70; 95%-KI: 0,42–1,16; I²=94%). Kein signifikanter Risiko-Unterschied bestand auch zwischen 22.978.880 mit Comirnaty geimpften Personen (erste Impfdosis) im Vergleich zu 22.978.880 mit Vaxzevria geimpften Personen (erste Impfdosis) (OR: 0,97; 95%-KI: 0,82–1,15; I²=0%). BP trat jedoch signifikant häufiger nach einer SARS-CoV-2-Infektion (n=2.822.072) als nach einer COVID-19-Impfung (n=37.912.410) auf (OR: 3,23; 95%-KI: 1,57–6,62; I²=95%).

Insgesamt wurde in den RCTs von Comirnaty und Spikevax eine geringe zahlenmäßige Imbalance der Anzahl der BP-Fälle in der geimpften Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe festgestellt. Dies konnte in umfangreichen Studien nach der Zulassung nicht bestätigt werden. Ein eindeutiger Kausalzusammenhang konnte bislang aus Sicht des Paul-Ehrlich-Institut daher nicht belegt werden.

HYPOTHESEN

Todesfälle

Das Thrombose-mit-Thrombozytopenie Syndrom (TTS) nach Impfung mit COVID-19-Adenovektor-Impfstoffen^{83, 84} und Myokarditis/Perikarditis nach Impfung mit COVID-19-mRNA-Impfstoffen^{30–32} können im schlimmsten Fall einen tödlichen Ausgang haben. Für andere seltene schwerwiegende unerwünschte Arzneimittelreaktionen trifft das ebenso zu, die absoluten Zahlen der Todesfälle im zeitlichen Zusammenhang nach einer Impfung, die als konsistent mit der Verursachung durch eine COVID-19-Impfung bewertet wurden, sind aber sehr gering.

Vielfach wurde diskutiert, ob die COVID-19-Impfung mit Übersterblichkeit assoziiert sein könnte. Nachfolgend soll hier in erster Linie über gut gepowerte Studien (große Stichproben) zu dieser Fragestellung berichtet werden, die auf Individualdaten basieren, eine ungeimpfte Kontrollgruppe einbeziehen und Störfaktoren (Confounder) wie z. B. Alter, Geschlecht und Vorerkrankungen in der Analyse mitberücksichtigen. Da die Bedenken bezüglich einer möglichen Übersterblichkeit nach COVID-19-Impfung in Norwegen zu Beginn der Impfkampagne vor allem älteren, gebrechlichen Menschen galten, untersuchte eine norwegische Arbeitsgruppe im Rahmen einer landesweiten Kohortenstudie, in die 688.152 Personen im Alter von ≥ 70 Jahren einbezogen wurden, die Mortalität (alle Ursachen) innerhalb von 21 Tagen nach der ersten Dosis COVID-19-mRNA-Impfstoff.⁸⁵ Zwischen 27.12.2020 und 31.03.2021 wurden 420.771 ältere Menschen gegen COVID-19 geimpft (61,1 %). Kaplan-Meier-Schätzer zeigten eine geringere Mortalität in der geimpften Gruppe (HR 0,28; 95 %-KI: 0,24–0,31). Es fand sich kein Hinweis auf eine erhöhte Mortalität innerhalb von 21 Tagen nach Impfung in der älteren Population nach Matching für das Impfdatum sowie soziodemografische und klinische Charakteristika.

Eine israelische Studie untersuchte retrospektiv die Non-COVID-19-Krankenhausmortalität in einer Kohorte von 8.399 hospitalisierten Patienten der Abteilung für Innere Medizin einer 400-Betten-Klinik von Januar bis Oktober 2021.⁸⁶ Davon waren 704 (8,4 %) wegen COVID-19 (vorwiegend Delta-Variante) in Behandlung. Von den verbleibenden 7.695 Patienten waren 62,9 Prozent ($n=4.839$) vor der Hospitalisierung geimpft worden, 37,1 Prozent ($n=2.856$) waren nicht geimpft. Das Odds Ratio für Non-COVID-19-Krankenhausmortalität für nichtgeimpfte Patienten betrug 2,01 (95 %-KI: 1,65–2,44) (roh) und 1,61 (1,29–2,03) nach Adjustierung für mehrere Confounder. Die COVID-19-Impfung war also assoziiert mit einer reduzierten Non-COVID-19-Krankenhausmortalität.

Um die Non-COVID-19-Mortalität nach COVID-19-Impfung auf Populationsebene zu untersuchen, wurde zwischen Dezember 2020 und Juli 2021 eine Kohortenstudie durchgeführt, in die ca. elf Millionen Personen einbezogen wurden, die an sieben Vaccine-Safety-Datalink (VSD)-Standorten in den USA registriert waren.⁸⁷ In einer Kohorte von 6,4 Millionen COVID-19-Geimpften und 4,6 Millionen hinsichtlich demografischer Aspekte ähnlichen ungeimpften Personen, hatten Empfänger von Comirnaty, Spikevax oder Jcovden eine niedrigere Non-COVID-19-Mortalität verglichen mit ungeimpften Kontrollgruppen, wobei in der Analyse für mehrere Confounder adjustiert wurde.

Xu et al.⁸⁸ führten in den USA eine retrospektive Studie zum möglichen Risiko der Non-COVID-19-bedingten Sterblichkeit nach COVID-19-Impfung an einer VSD-Kohorte von mehr als sechs Millionen Personen im Alter von zwölf Jahren und älter durch.⁸⁸ Die Nachbeobachtungszeit betrug mindestens zwei Monate. Dabei wurden Überlebensanalysen („survival analyses“) gewählt und mögliche individuelle Störfaktoren (Confounder) wie klinische Risikofaktoren, Inanspruchnahme des Gesundheitswesens und sozioökonomische Risikofaktoren berücksichtigt (inverse probability of treatment weighting, IPTW). Die Autoren zeigten in der Studie, dass Personen, die mit COVID-19-mRNA-Impfstoff oder Jcovden geimpft worden waren, ein geringeres Non-COVID-19-Mortalitätsrisiko hatten als ihre Vergleichsgruppen. Bei

den COVID-19-mRNA-Impfstoffen lagen die adjustierten Hazard Ratios (aHRs) von Dosis 1 und Dosis 2 zwischen 0,38 und 0,48. Die Ergebnisse deuten darauf hin, dass die COVID-19-Impfstoffe zusätzlich zu ihrem bekannten Schutz vor COVID-19-Infektionen, schweren Erkrankungen und Todesfällen auch einen gewissen Nutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität haben, allerdings sind die Gründe für diesen Effekt bisher nicht bekannt. Die Ergebnisse der Analyse, die kein erhöhtes Sterberisiko bei Empfängern von COVID-19-Impfstoffen ergaben, z. B.⁸⁹, stehen im Einklang mit den Ergebnissen kleinerer Studien aus den USA zum Sterberisiko nach einer COVID-19-Impfung.

In einer ungarischen Studie, in die Daten der gesamten Bevölkerung einbezogen wurden, konnte gezeigt werden, dass die Gesamtmortalität bei COVID-19-geimpften Personen im Vergleich zu ungeimpften Personen nach Bereinigung von Störfaktoren (Confounder) und des sogenannten „healthy vaccinee effects“ (gesunde Personen lassen sich eher impfen, sodass das Risiko für das betrachtete Ereignis eher unterschätzt wird) deutlich niedriger ist. Die wirksame Reduktion der Gesamtmortalität ließ sich für jeden einzelnen der verwendeten COVID-19-Impfstoffe zeigen.⁹⁰

Eine Studie des Office for National Statistics (ONS) in England untersuchte die Auswirkungen der COVID-19-Impfung auf das Risiko der Gesamt- und der kardialen Sterblichkeit bei jungen Menschen im Alter von zwölf bis 29 Jahren.⁹¹ In die Studie wurden ONS-registrierte Todesfälle (3.807), Daten der Krankenhausstatistik (1.420) und des Impfmonitorings in England einbezogen. Die Autoren führten eine Self-Controlled-Case-Series-Studie (SCCS) durch, in der die geimpfte Gruppe quasi mit sich selbst in verschiedenen Zeitintervallen (hier zwölf Wochen nach einer Impfung bzw. der Zeit danach) verglichen wird. Die Ergebnisse zeigten keinen signifikanten Anstieg der kardialen oder der Gesamtmortalität in den zwölf Wochen nach der COVID-19-Impfung im Vergleich zum Zeitintervall von mehr als zwölf Wochen nach einer Impfdosis. Allerdings wurde ein Anstieg der kardialen Sterblichkeit bei Frauen, nicht aber bei Männern, nach einer ersten Dosis eines Nicht-mRNA-COVID-19-Impfstoffes (z. B. Vaxzevria) festgestellt. Dieses Ergebnis ist erstaunlich, basiert aber auf wenigen Fällen eines kardialen Todes bei Frauen in unterschiedlichem zeitlichen Abstand nach Immunisierung mit Nicht-mRNA-COVID-19-Impfstoffen (n=41). Der Vorteil einer SCCS besteht darin, dass die geimpfte Gruppe quasi ihr eigener Vergleich ist, d. h., mögliche Unterschiede zwischen geimpfter und ungeimpfter Gruppe in Kohortenstudien, die zu einer Verzerrung der Ergebnisse führen können, fallen nicht ins Gewicht. Dafür tendiert die SCCS-Studie jedoch zu einer Überschätzung möglicher Risiken.

Eine kürzlich als Pre-print veröffentlichte niederländische Sekundärdaten-basierte Kohortenstudie mit mehr als 15 Millionen Personen untersuchte zum einen die Effektivität der COVID-19-Impfung in Bezug auf COVID-19-Mortalität und zum anderen auf die Non-COVID-19-Mortalität von Januar 2021 bis Januar 2022 innerhalb von fünf oder acht Wochen nach der ersten, zweiten oder ersten Boosterimpfung nach Adjustierung für Geburtsjahr, Geschlecht, Risikogruppe und Geburtsland der Mutter oder der einbezogenen Person selbst.⁹² Auf Populationsebene verminderte die COVID-19-Impfung stark das Risiko für COVID-19-Mortalität (die Impfeffektivität gegen COVID-19-Mortalität betrug >90 % für alle Altersgruppen zwei Monate nach der Grundimmunisierung) und gleichzeitig gab es keinen Hinweis auf ein erhöhtes Risiko für Non-COVID-19-Mortalität.

Zusammenfassend weisen gut gewertete kontrollierte und für Confounder adjustierte Beobachtungsstudien nicht auf eine erhöhte Non-COVID-19-Mortalität nach COVID-19-Impfung hin.

Langandauernde Long-/Post-COVID-ähnliche Beschwerden

In Deutschland wird in der Öffentlichkeit zunehmend diskutiert, ob COVID-19-Impfungen zu andauernden Beschwerden, vergleichbar Long-COVID nach Infektion mit SARS-CoV-2, führen könnten. Aus

diesem Grund aktualisiert das Paul-Ehrlich-Institut seine im Sicherheitsbericht vom 07.09.2022 veröffentlichte Stellungnahme.

Das Paul-Ehrlich-Institut erhielt im Rahmen der Überwachung der Arzneimittelsicherheit seit Beginn der COVID-19-Impfkampagne (27.12.2020) bis zum 31.03.2023 insgesamt 1.452 Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen in unterschiedlichem zeitlichen Abstand nach COVID-19-Impfung und unabhängig von der Dauer der unerwünschten Reaktionen, die als Long-COVID-ähnlich, Chronisches Erschöpfungssyndrom (Chronic Fatigue Syndrome/Myalgische Enzephalomyelitis, CFS/ME), posturales Tachykardiesyndrom (POTS), einschließlich der Beschwerden, die als Post-exertional Malaise (PEM, Unwohlsein nach Belastung) gemeldet wurden, oder Beschwerden, die als „Post-Vac“ berichtet wurden.

Der Begriff „Post-Vac“ stellt keine medizinisch definierte Bezeichnung einer Erkrankung dar und unterliegt keiner eindeutigen Falldefinition für die Meldung eines Verdachtsfalls einer Nebenwirkung eines Impfstoffprodukts. Beispielsweise haben Finsterer und Scorza^{93,94} den Begriff „Long/Post-COVID Vaccination Syndrome“ basierend auf wenigen Einzelfällen geprägt, der jedoch ebenfalls nicht definiert ist und keinen Code in der international für Zwecke der Pharmakovigilanz verwendeten MedDRA-Terminologie hat. Unter dem in Deutschland verwendeten Begriff „Post-Vac“ werden nach den vorliegenden Erkenntnissen verschiedene Beschwerden beschrieben, wie sie auch mit Long-/Post-COVID in Verbindung gebracht werden. Zu diesen Verdachtsfällen werden überdurchschnittlich viele verschiedene Symptome pro Verdachtsfall gemeldet, die ohne weitere diagnostische Angaben schwer einem Syndrom zugeordnet werden können. Sehr häufig fehlen bei den o.g. Verdachtsfallmeldungen allerdings wichtige klinische Informationen, insbesondere zum Zeitpunkt des Auftretens der ersten Symptome und der Dauer bzw. ob die Symptome noch vorliegen, sodass die diagnostische Sicherheit der berichteten Gesundheitsstörungen in den meisten Fällen nicht beurteilt werden kann. Auch eine Koinzidenz zu einer COVID-19-Infektion ist oft nicht beurteilbar.

Werden die von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) in einer vorläufigen Falldefinition⁹⁵ festgelegten Kriterien* des Long-/Post-COVID-Syndroms nach SARS-CoV2-Infektion zum zeitlichen Abstand der berichteten Symptome von dem Indexereignis (hier Impfung) und Dauer der Symptome analog angewendet, reduziert sich die Anzahl der Verdachtsfälle auf 747. Anzumerken ist, dass in diesen Fällen vielfach keine differenzialdiagnostischen Untersuchungen zu anderen Erkrankungen und/oder Infektionen, die die Symptome erklären könnten, mitgeteilt wurden.

Zum Stichtag 31.03.2023 wurde zusätzlich mit den MedDRA Preferred Terms (PTs) Chronic Fatigue Syndrome (Chronisches Ermüdungssyndrom, CFS, PT 10008874), Post Vaccination Syndrome (PT 10036242) Postural Orthostatic Tachycardia Syndrome (Posturales orthostatisches Tachykardiesyndrom, POTS, PT 10063080) und Post-Acute COVID-19 Syndrome (Post-akutes COVID-19-Syndrom, PT 10085503, Post-exertional Malaise [LLT 10069634]) eine Recherche in der Nebenwirkungsdatenbank bei der Europäischen Arzneimittelagentur-Geschäftsstelle (EMA) durchgeführt. Die Dauer der Symptome und der Beginn der Symptome nach Impfung wurde nicht berücksichtigt, hingegen wurden alle Meldungen mit den oben genannten Codes berücksichtigt. Die Verdachtsfälle aus dem Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) wurden mit den Meldungen aus Deutschland abgeglichen und konnten separat dargestellt werden.

Anmerkung: Der PT Term 10036242 (Post Vaccination Syndrome) gilt für alle Impfstoffe, auch Nicht-COVID-19-Impfstoffe, und umfasst sowohl kurz- als auch langdauernde Reaktionen und ist nicht synonym mit dem in Deutschland in der Öffentlichkeit verwendeten Begriff „Post-Vac“.

* Zeitliche Kriterien nach WHO-Falldefinition Long/Post COVID Syndrom nach Infektion:

- Beginn der Symptome in der Regel innerhalb von drei Monaten nach COVID-19-Infektion (bzw. Impfung)
- Dauer der Symptome zum Zeitpunkt der Meldung mindestens zwei Monate mit Ausgang unbekannt, nicht wiederhergestellt oder als bleibender Schaden klassifiziert

REFERENZEN

1. Bericht über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 (Berichtszeitraum 27.12.2020 bis 30.06.2022) www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-20-bis-30-06-22.pdf?blob=publicationFile&v=6
2. Mentzer D et al.: Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus den Jahren 2019 bis 2021: Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 1/2023;4:14; www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/bulletin-arzneimittelsicherheit/2023/1-2023.pdf?blob=publicationFile&v=5
3. Wong H-L et al.: Risk of myocarditis and pericarditis after the COVID-19 mRNA vaccination in the USA: a cohort study in claims databases. Lancet 2022;399:2191-2199
4. Kim HW et al.: Patients with acute myocarditis following mRNA COVID-19 vaccination. JAMA Cardiol. 2021;6(10):1196-1201
5. Montgomery J et al.: Myocarditis following immunization with mRNA COVID-19 vaccines in members of the US military. JAMA Cardiol. 2021;6(10):1202-1206
6. Marshall M et al.: Symptomatic acute myocarditis in seven adolescents following Pfizer-BioNTech COVID-19 vaccination. Pediatrics. 2021;148(3):e2021052478
7. Rosner CM et al.: Myocarditis temporally associated with COVID-19 vaccination. Circulation. 2021;144(6):502-505
8. Mouch SA et al.: Myocarditis following COVID-19 mRNA vaccination. Vaccine 2021;39(29):3790-3793
9. Larson KF et al.: Myocarditis after BNT162b2 and mRNA-1273 vaccination. Circulation. 2021;144(6) 506-508
10. Hause AM et al.: COVID-19 Vaccine Safety in Adolescents Aged 12-17 years – United States, December 14, 2020– July 16, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(31): 1053-1058. DOI: 10.15585/mmwr.mm7031e1
11. Gargano JW et al.: Use of mRNA COVID-19 Vaccine After Reports of Myocarditis Among Vaccine Recipients: Update from the Advisory Committee on Immunization Practices – United

Die vergleichende Darstellung der Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle zum oben genannten Symptomkomplex nach COVID-19-Impfung ist in der nachfolgenden Abbildung 2 dargestellt.

Meldungen zu den Impfstoffen Spikevax/Omicron BA 4-5 lagen zum Zeitpunkt der Auswertung nicht vor.

Meldungen weltweit mit Long-/Post-COVID-Symptomen nach COVID-19-Impfungen (Stand 31.03.2023)

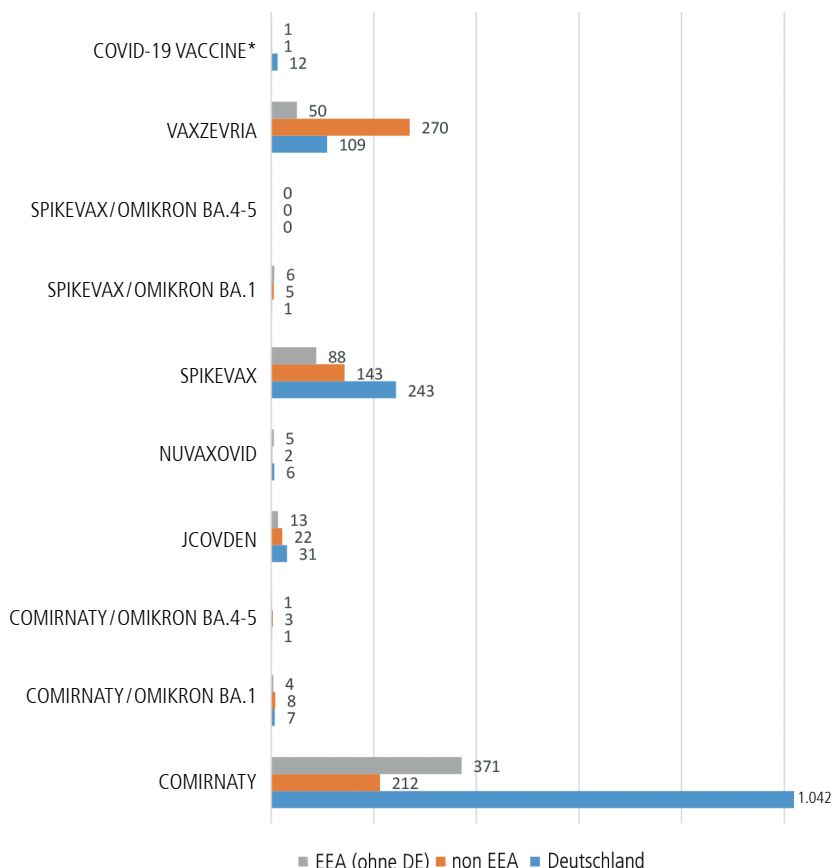


Abbildung 2:

Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle von Nebenwirkungen mit den MedDRA PTs 10008874, 10036242, 10063080, 10085503 und 10069634 zu COVID-19-Impfstoffen aus Deutschland, anderen Staaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) sowie Staaten außerhalb des EWR

(Auswertung von Meldungen bis 31.03.2023)

*COVID-19 Vaccine steht für Verdachtsmeldungen, bei denen der COVID-19-Impfstoff nicht näher bezeichnet ist bzw. durch das Fehlen der Chargennummer ein Impfstoff nicht eindeutig zugeordnet werden kann.

Die Auswertung der Verdachtsfälle unter Berücksichtigung des in den Medien im Zusammenhang mit dem Long-/Post-COVID-19-Syndrom nach Impfung verwendeten Krankheitsbildes des Chronic Fatigue Syndrome (Chronisches Ermüdungssyndrom, CFS, PT 10008874) ist in Abbildung 3 dargestellt.

Beim Vergleich der dargestellten absoluten Zahlen von Verdachtsmeldungen fällt auf, dass zum Zeitpunkt der Auswertung ca. 50 Prozent aller weltweit registrierten Verdachtsfälle (n=2.657) mit diesen Gesundheitsstörungen aus Deutschland berichtet wurden (n=1.452). Dabei ist zu beachten, dass in Deutschland keineswegs 50 Prozent aller Impfdosen weltweit verabreicht wurden.

States, June 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2021;70(27):977-982; www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/mm7027e2.html

12. Arola A et al.: Occurrence and Features of Childhood Myocarditis: A Nationwide Study in Finland. J Am Heart Assoc. 2017;6:e005306. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005306>

13. Dionne A et al.: Association of Myocarditis with BNT162b2 Messenger RNA COVID-19 Vaccine in a case series of children. JAMA Cardiol. 2021;6(12):1446-1450

14. Surveillance of Myocarditis (Inflammation of the Heart Muscle) Cases Between December 2020 and May 2021 (Including). Press release. Israeli Ministry of Health; June 6, 2021. Accessed June 22, 2021

15. Barda N et al.: Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. N Engl J Med. 2021;385(12):1078-1090

16. Witberg G et al.: Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. N Engl J Med. 2021;385(23):2132-2139

17. Mevorach D et al.: Myocarditis after BNT162b2 mRNA Vaccine against Covid-19 in Israel. N Engl J Med 2021;385(23):2140-2149

18. Buchan SA et al.: Epidemiology of myocarditis and pericarditis following mRNA vaccines in Ontario, Canada: by vaccine product, schedule and interval. MedRxiv. Preprint. www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.02.21267156v1 (17.12.2021) doi:10.1101/2021.12.02.21267156

19. Klein N: Myocarditis Analyses in the Vaccine Safety Datalink: Rapid Cycle Analyses and "Head-to-Head" Product Comparisons. Presentation at the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) October 20, 2021; www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/slides-2021-10-20-21.html (abgerufen am 16.12.2021)

20. Patone M et al.: Risk of myocarditis following sequential COVID-19 vaccinations by age and sex, MedRxiv. Preprint <https://doi.org/10.1101/2021.12.23.21268276> (abgerufen am 25.01.2022)

21. Husby A, Køber L: COVID-19 mRNA vaccination and myocarditis or pericarditis. Lancet. 2022;399(10342):2168-2169; [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00842-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00842-X)

Meldungen weltweit mit Chronic Fatigue Syndrome (ME/CFS) nach COVID-19-Impfungen (Stand 31.03.2023)

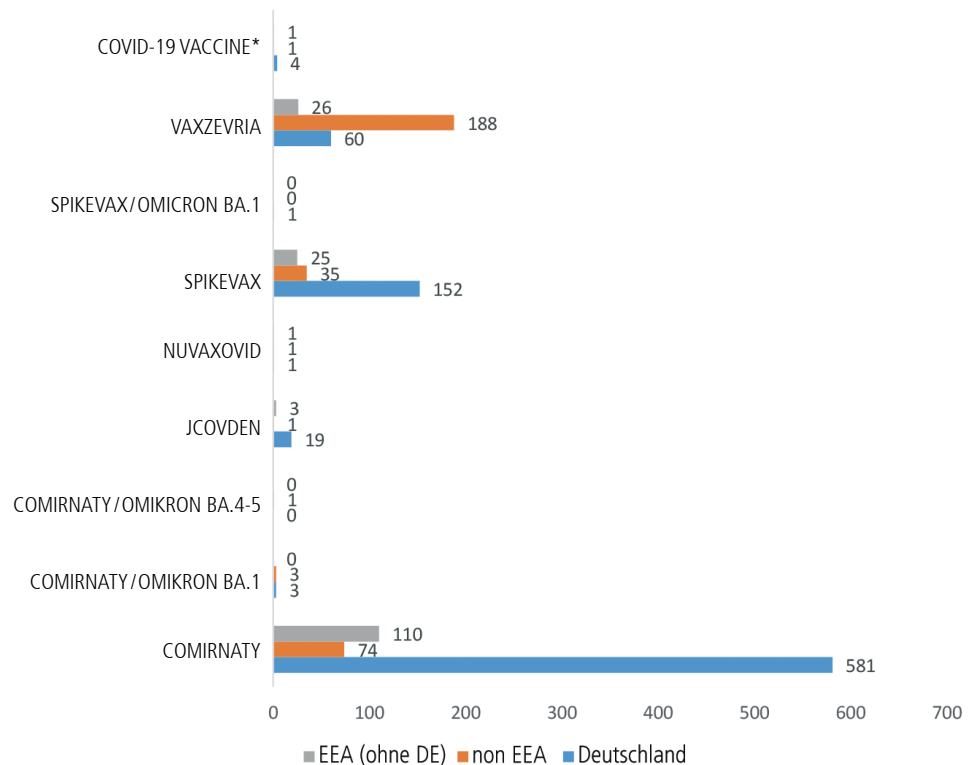


Abbildung 3: Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zu COVID-19-Impfstoffen aus Deutschland, anderen Staaten des Europäischen Wirtschaftsraumes (EWR) sowie Staaten außerhalb des EWR, die den MedDRA PTs 10008874 enthalten

(Auswertung von Meldungen bis 31.03.2023)

Bei der Betrachtung von Verdachtsmeldungen ist u. a. die Anzahl durchgeführter Impfungen des jeweiligen Impfstoffs zu beachten. In Deutschland wurden bislang über 192 Millionen COVID-19-Impfungen verabreicht (weltweit ca. elf Milliarden). Gemessen an der Anzahl der bislang verimpften Dosen von COVID-19-Impfstoffen und der Anzahl der gemeldeten Verdachtsfälle, in denen Beschwerden zum oben genannten Symptomkomplex berichtet wurden, ergibt sich eine Melderate von weniger als einem Verdachtsfall pro 100.000 Impfungen (0,76: 100.000 Impfungen).

Meldungen über den Verdacht einer Nebenwirkung aus der Spontanerfassung sind zumeist nicht geeignet, einen ursächlichen Zusammenhang zwischen einer gemeldeten unerwünschten Reaktion und der Gabe eines Impfstoffes herzustellen. Auch kann aus der Anzahl der Meldungen nicht auf die Häufigkeit der Reaktion geschlossen werden. Wie bereits erläutert, sind Spontanmeldungen ein wichtiges Instrument in der Pharmakovigilanz, um neue Risikosignale zu detektieren, die dann in weiteren Untersuchungen und Studien untersucht werden sollten. Mit Blick auf internationale Spontanmeldungen zu den ausgewerteten Reaktionen in der EudraVigilance-Datenbank kann ein Risikosignal für die oben genannten unerwünschten Reaktionen nicht bestätigt werden. Auch wurden im Rahmen einer erneuten Recherche in der Literaturdatenbank Pubmed der US-amerikanischen National Institutes of Health am 15.5.2023 keine Studien zum Thema identifiziert. Auffallend ist die Imbalance der Spontanmeldungen, die offenbar überwiegend aus Deutschland berichtet wurden. Das Paul-Ehrlich-Institut wird Meldungen über langandauernde, unerwünschte Reaktionen nach COVID-19-Impfung weiter monitorieren.

22. Karlstad Ø et al.: SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis in a Nordic Cohort Study of 23 Million Residents. *JAMA Cardiol.* 2022;7(6):600-612
23. Pillay J et al.: Incidence, risk factors, natural history, and hypothesised mechanisms of myocarditis and pericarditis following covid-19 vaccination: living evidence syntheses and review. *BMJ* 2022;378 e069445
24. Truong DT et al.: Clinically Suspected Myocarditis Temporally Related to COVID-19 Vaccination in Adolescents and Young Adults: Suspected Myocarditis After COVID-19 Vaccination. *Circulation* 2022;145(5):345-356. www.ahajournals.org/doi/suppl/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.056583
25. Gao J et al.: A Systematic Review and Meta-analysis of the Association between SARS-CoV-2 Vaccination and Myocarditis or Pericarditis. *Am J Prev Med.* 2023;64(2):275-284. doi: 10.1016/j.amepre.2022.09.002
26. Knudsen B, Prasad V: COVID-19 vaccine induced myocarditis in young males: A systematic review. *Eur J Clin Invest.* 2023;53(4):e13947. doi: 10.1111/eci.13947
27. Jain SS et al.: COVID-19 Vaccination-Associated Myocarditis in Adolescents. *Pediatrics.* 2021;148(5):e2021053427. doi: 10.1542/peds.2021-053427
28. Le Vu S et al.: Risk of Myocarditis after Covid-19 mRNA Vaccination: Impact of Booster Dose and Dosing Interval; MedRxiv Preprint; <https://doi.org/10.1101/2022.07.31.22278064>
29. Patone M et al.: Risk of Myocarditis after Sequential Doses of COVID-19 Vaccine and SARS-CoV-2 Infection by Age and Sex. 2022 *Circulation*; 146:743-754. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.122.059970
30. Choi S et al.: Myocarditis-induced Sudden Death after BNT 162b2 mRNA COVID-19 Vaccination in Korea: Case Report Focusing on Histopathological Findings *J Korean Med Sci.* 2021;36(40):e286
31. Guglin ME et al.: Fulminant Myocarditis and Cardiogenic Shock Following COVID-19 Infection Versus COVID-19 Vaccination: A Systematic Literature Review. *J Clin Med.* 2023;12(5):1849. doi: 10.3390/jcm12051849
32. Schwab C et al.: Autopsy-based histopathological characterization of myocarditis after anti-SARS-CoV-2-vaccination. *Clin Res Cardiol.* 2023;112(3):431-440 5. doi: 10.1007/s00392-022-02129
33. Kracalik I et al.: Outcomes at least 90 days since onset of myocarditis after mRNA COVID-19 vaccination in adolescents and young adults in the USA: a follow-up surveillance study. *The Lancet Child Adolesc Health* 2022;6(11):788-798. doi: 10.1016/S2352-4642(22)00244-9; <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9555956/>
34. Fronza M et al.: Cardiac MRI and clinical follow-up in COVID-19 vaccine-associated myocarditis. *Radiology* 2022;304(3) E48-E49; <https://doi.org/10.1148/radiol.220802>
35. Amir G et al.: CMR imaging 6 months after myocarditis associated with the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine. *Pediatr Cardiol.* 2022;43:1522-1529; <https://doi.org/10.1007/s00246-022-02878-0>
36. Jain SS et al.: COVID-19 vaccination-associated myocarditis in adolescents. *Pediatrics.* 2021;148(5):e2021053427. doi: 10.1542/peds.2021-053427
37. Schauer J et al.: Persistent Cardiac Magnetic Resonance Imaging Findings in a Cohort of Adolescents with Post-Coronavirus Disease 2019 mRNA Vaccine Myopericarditis. *J Pediatr.* 2022;245:233-237. doi: 10.1016/j.jpeds.2022.03.032
38. MYKKE Register – Erfassung von Kindern und Jugendlichen mit Verdacht auf Myokarditis nach COVID-19-Impfung. www.pei.de/DE/newsroom/pm/jahr/2021/24-mykke-register-erfassung-kinder-myokarditis-verdacht-covid-19-impfung.html
39. Thurner L et al.: IL-1RA Antibodies in Myocarditis after SARS-CoV-2 Vaccination. *N Engl J Med.* 2022;387:1524-1527 DOI: 10.1056/NEJMc2205667
40. Produktinformation des COVID-19-Impfstoffs Nuvaxovid. www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nuvaxovid-epar-product-information_de.pdf
41. Macías Saint-Gerons D et al.: Myopericarditis Associated with the Novavax COVID-19 Vaccine (NVX-CoV2373): A Retrospective Analysis of Individual Case Safety Reports from Vigibase. *Drugs – Real World Outcomes.* 2023;10:263-270. <https://doi.org/10.1007/s40801-023-00355-5>
42. Brighton Collaboration: Myocarditis and Pericarditis: Case Definition Companion Guide. <https://brightoncollaboration.us/myocarditis-and-pericarditis-case-definition-companion-guide/> Aufgesucht 11.05.2023
43. Cardona V et al.: World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J.* 2020;13(10):100472. doi: 10.1016/j.waojou.2020.100472
44. Pichler WJ: Drug hypersensitivity reactions: classification and relationship to T-cell activation. In: *Drug Hypersensitivity (171-172)* Karger, Basel 2007
45. Shimabukuro TT et al.: Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. *JAMA.* 2021;325(11):1101-1102. doi: 10.1001/jama.2021.1967
46. Oberle D et al.: Anaphylaxis After Immunization of Children and Adolescents in Germany. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:535-541
47. Jens U et al.: Anaphylaxis: Case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine* 2007;25(31):5675-5684; www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X07
48. Bigini P et al.: The role and impact of polyethylene glycol on anaphylactic reactions to COVID-19 nano-vaccines. *Nat. Nanotechnol.* 2021;16:1169-1171
49. Vrieze J: Suspicions grow that nanoparticles in Pfizer's COVID-19 vaccine trigger rare allergic reactions. *Science, news,* 21-12-2020; www.science.org/content/article/suspicions-grow-nanoparticles-pfizer-s-covid-19-vaccine-trigger-rare-allergic-reactions
50. Shimabukuro T, Nair N: Allergic Reactions Including Anaphylaxis After Receipt of the First Dose of Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine. *JAMA.* 2021;325(8):780-781. doi: 10.1001/jama.2021.0600. PMID: 33475702; PMIDID: PMC8892260.
51. McNeil MM, DeStefano F: Vaccine-associated hypersensitivity. *J Allergy Clin Immunol.* 2018;141(2):463-472. doi: 10.1016/j.jaci.2017.12.971
52. Luxi N et al.: Allergic Reactions to COVID-19 Vaccines: Risk Factors, Frequency, Mechanisms and Management. *BioDrugs.* 2022;36:443-458. <https://doi.org/10.1007/s40259-022-00536-8>
53. Barth et al.: Anaphylactic reactions after COVID-19 vaccination in Germany. *Allergol Select.* 2023;7:90-100. doi: 10.5414/ALX02374E
54. Greinacher A et al.: Thrombotic thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2092-2101
55. Schultz NH et al.: Thrombosis and thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;384(22):2124-2130
56. Greinacher A et al.: Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT) – update on diagnosis and management considering different resources: response to comment from Yamada et al. *J Thromb Haemost.* 2022;20(2):542-543
57. Oldenburg J et al.: Diagnosis and management of vaccine related thrombosis following AstraZeneca COVID-19 vaccination: guidance statement from the GTH. *Hamostaseologie* 2021;41(3):184-189
58. Nazy I et al.: Recommendations for the clinical and laboratory diagnosis of VITT against COVID-19: Communication from the ISTH SSC Subcommittee on Platelet Immunology. *J Thromb Haemost.* 2021;19(6):1585-1588
59. Chen RT: Interim case definition of thrombosis with thrombocytopenia syndrome (TTS). 2021. cessed 11 November 2021. <https://brightoncollaboration.us/thrombosis-with-thrombocytopenia-syndrome-interim-case-definition/>
60. American Society of Hematology: Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. Accessed 2 February 2023; www.hematology.org/covid-19/vaccine-induced-immune-thromboticthrombocytopenia
61. Guidance produced by the Expert Haematology Panel (EHP) focussed on Vaccine induced Thrombosis and Thrombocytopenia (VITT). <https://b-s-h.org.uk/about-us/news/guidance-produced-by-the-expert-haematology-panel-ehp-focussed-on-vaccine-induced-thrombosis-and-thrombocytopenia-vitt>

62. Produktinformation COVID-19-Impfstoff Vaxzevria; www.ema.europa.eu/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-epar-product-information_de.pdf
63. Produktinformation COVID-19-Impfstoff Jcovden; www.ema.europa.eu/documents/product-information/jcovden-previously-covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_de.pdf
64. Pavord S et al.: Clinical features of vaccine-induced immune thrombocytopenia and thrombosis. *N Engl J Med.* 2021;385(18):1680-1689
65. World Health Organization: Interim recommendations for use of the ChAdOx1-S [recombinant] vaccine against COVID-19 (AstraZeneca COVID-19 vaccine AZD1222 Vaxzevria™, SII COVISHIELD™), latest update 15 March 2022; www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-vaccines-SAGE_recommendation-AZD1222-2021.1
66. Paez Alacron ME, Greinacher A: Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia (VITT)-Update on diagnosis and management considering different resources: comment. *J Thromb Haemost.* 2022;20(11):2707-2708
67. Thiele T et al.: Frequency of positive anti-PF4/polyanion antibody tests after COVID-19 vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and BNT162b2. *Blood* 2021;138(4):299-303
68. Thiele T et al.: Laboratory confirmed vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia: Retrospective analysis of reported cases after vaccination with ChAdOx-1 nCoV-19 in Germany. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;12:100270.
69. Cines DB, Greinacher A: Vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Blood* 2023;141;(14):1659-1665
70. Huynh A et al.: Antibody epitopes in vaccine-induced immune thrombotic thrombocytopenia. *Nature* 2021;596:565-569. doi: 10.1038/s41586-021-03744-4
71. Huynh A et al.: Characteristics of VITT antibodies in patients vaccinated with Ad26.COV2.S. *Blood Adv.* 2023;7(2):246-250
72. Chittal A et al.: A Case of COVID-19 Vaccine-Induced Thrombotic Thrombocytopenia. *J Community Hosp Intern Med Perspect.* 2021;11(6):776-778. doi: 10.1080/20009666.2021.1980966
73. Greinacher A et al.: Anti-platelet factor 4 antibodies causing VITT do not cross-react with SARS-CoV-2 spike protein. *Blood.* 2021;138(14):1269-1277
74. Uzun G et al.: No correlation between anti-PF4 and anti-SARS-CoV-2 antibodies after ChAdOx1 nCoV-19 vaccination. *N Engl J Med.* 2021;385(14):1334-1336
75. Nicholson M et al.: No apparent association between mRNA COVID-19 vaccination and venous thromboembolism. *Blood Reviews.* 2022;56:100970; www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268960X22000443#bb0080
76. Susuki K et al.: A Guillain-Barré syndrome variant with prominent facial diplegia. *J Neurol.* 2009;256(11):1899-905; <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-009-5254-8>
77. Wakerley BR, Yuki N: Isolated facial diplegia in Guillain-Barré syndrome: Bifacial weakness with paresthesias. *Muscle Nerve.* 2015;52(6):927-32. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.24887>
78. Sejvar JJ et al.: Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine.* 2011;29(3):599-612. doi:10.1016/j.vaccine.2010.06.003.
79. Lehmann HC et al.: Rare cases of Guillain-Barré-Syndrome after COVID-19 vaccination, Germany, December 2020 to August 2021. *Eurosurveillance* 2023;28(24):2200744 <https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2023.28.24.2200744>
80. Tiemstra JD, Khatkhat N: Bell's palsy: diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2007;76(7):997-1002
81. Zhang W et al.: The etiology of Bell's palsy: a review. *J Neurol.* 2020;267(7):1896-1905. doi:10.1007/s00415-019-09282-4
82. Rafat A et al.: Association of SARS-CoV-2 Vaccination or Infection With Bell Palsy: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2023;149(6):493-504. doi:10.1001/jamaoto.2023.0160, Published online April 27, 2023.
83. Hafeez MU et al.: COVID-19 Vaccine-Associated Thrombosis With Thrombocytopenia Syndrome (TTS): A Systematic Review and Post Hoc Analysis. *Clin Appl Thromb Hemost.* 2021;27:10760296211048815. doi:10.1177/10760296211048815
84. Andrews NJ et al.: Risk of venous thrombotic events and thrombocytopenia in sequential time periods after ChAdOx1 and BNT162b2 COVID-19 vaccines: A national cohort study in England. *Lancet Reg Health Eur.* 2022;13:100260.
85. Ruiz, PLD et al.: Short-term safety of COVID-19 mRNA vaccines with respect to all-cause mortality in the older population in Norway *Vaccine* 2023;41(2):323-332; doi: 10.1016/j.vaccine.2022.10.085
86. Benbassat J et al.: 2022 Covid-19 vaccination is associated with reduced non-COVID in-hospital mortality. *Prev Med* 2022;164:1073256
87. Xu S et al.: COVID-19 Vaccination and Non-COVID-19 Mortality Risk - Seven Integrated Health Care Organizations, United States, December 14, 2020-July 31, 2021. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2021;70(43):1520-15244
88. Xu S et al.: A safety study evaluating non-COVID-19 mortality risk following COVID-19 vaccination. *Vaccine* 2023;41(3):844-854. <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.12.036>
89. Bardenheier BH et al.: Adverse events following mRNA SARS-CoV-2 vaccination among U.S. nursing home residents. *Vaccine* 2021;39(29):3844-3851 DOI: 10.1016/j.vaccine.2021.05.088
90. Pálkás A, J. Sándor J: Effectiveness of COVID-19 Vaccination in Preventing All-Cause Mortality among Adults during the Third Wave of the Epidemic in Hungary: Nationwide Retrospective Cohort Study. *Vaccines (Basel)* 2022;10(7):1009 10.3390/vaccines10071009
91. Nafilyan V et al.: Risk of death following COVID-19 vaccination or positive SARS-CoV-2 test in young people in England. *Nat Commun* 2023;14:1541. doi:10.1038/s41467-023-36494-0
92. de Gier B et al.: Effect of COVID-19 vaccination on mortality by COVID-19 and on mortality by other causes, the Netherlands. January 2021–January 2022, *Vaccine* 2023; epub ahead of print. doi: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.06.005>
93. Finsterer J, Scorza FA: A retrospective analysis of clinically confirmed long post-COVID vaccination syndrome. *J Clin Transl Res.* 2022;8(6):506-508
94. Finsterer J: A Case Report: Long Post-COVID Vaccination Syndrome During the Eleven Months After the Third Moderna Dose. *Cureus.* 2022;14(12):e32433. doi: 10.7759/cureus.32433
95. WHO: A clinical case definition of post COVID-19 condition by a Delphi consensus, 6 October 2021; www.who.int/publications/i/item/WHO-2019-nCoV-Post_COVID-19_condition-Clinical_case_definition-2021.1