

## Einige Zusatzinformationen u.a. zur Auffrischdosis mRNA-Impfstoff gegen COVID-19, Stand 07.01.2022

(Autor: Dr. med. Andreas Matusch, **Version 1.2 Ergänzungen zur Vorgängerversion vom 04.01. in braun**)

### Jüngste Neuerungen von Regeln, Zulassungen und Empfehlungen

Laut der 16. Aktualisierung der Empfehlung der STIKO vom 21.12.2021<sup>1</sup> ist eine dritte Dosis nunmehr für alle ab 18 Jahre bereits nach einem Abstand von 3 Monaten zur zweiten Dosis empfohlen. Selbiges gilt ab positiver PCR, falls statt zweiter Dosis eine Infektion erfolgte. Ebenso wird nach durchgemachter Erkrankung bereits ab 12 Jahren schon nach 3 Monaten ab erster positiver PCR eine Impfung empfohlen. Wurde erste oder zweite Dosis verabreicht, während das Immunsystem durch Krankheit oder Medikamente entsprechend Tabelle 4 der Empfehlung supprimiert war, gilt weiterhin ein Mindestabstand von 4 Wochen.

Laut Beschluss der EU-Kommission vom 21.12.2021 gelten ab 01.02.2022 alle EU-Impfnachweise (QR-Code) über länger als 9 Monate zurückliegende Impfungen als abgelaufen.

Laut der am 18.12.2021 in Kraft getretenen Änderung der Corona-Impfverordnung des Bundes sind nunmehr alle „nach Stand der Wissenschaft ärztlich vertretbaren Impfungen“ in die Schadenshaftung der Bundesländer nach §§ 60-68 Infektionsschutzgesetz (IfSG) eingeschlossen.

Die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) ließ am 07.12.2021 verlautbaren, die dritte Dosis bereits ab 3 statt ab 6 Monaten Abstand sei sicher und wirksam und der Abstand entsprechend den Erfordernissen der öffentlichen Gesundheit zu wählen.<sup>2</sup>

Bereits am 01.11.2021 empfahl das Bundesland Sachsen den Booster für alle ab 3 Monaten – bzw. schon ab 1 Monat nach 2 × Astra – öffentlich in Gestalt der ausführlich wissenschaftlich begründeten Leitlinie / Empfehlung der Sächsischen Impfkommision.<sup>3</sup>

Die EU-Zulassungen für die dritte Dosis vom 04.10.2021 (Comirnaty®, Biontech) bzw. 25.10.2021 (Spikevax®, Moderna)<sup>4</sup> beziehen sich nur auf homologe Serien (3 × dasselbe Produkt) und sehen hier 6 Monate Mindestabstand vor.

### Vorläufige Datenlage zur Wirksamkeit gegen die Omikron Variante

Da in Kürze die Omikron-Variante dominant sein wird, und die Wirkung der Auffrischimpfung mit einer Verzögerung von etwa 7-10 Tagen eintritt, ist für die Betrachtung und Abwägung der Wirksamkeit nunmehr ausschließlich die Omikron-Variante von Belang, neben ggf. weiteren künftigen Varianten.

**Tabelle 1a.** Erste 204.036 Omikron-Fälle aus UK mit jeweils bekanntem Impfstatus. Absolute Reduktion des Risikos (RR, auch OR, odds ratio genannt)<sup>†</sup> der symptomatischen Infektion um Faktor versus Ungeimpfte. Transformiert aus Abb. 2, Seiten 11-12 in<sup>5</sup>

Abstand (Wochen)	2 × Astra			2 × BNT			2 × Moderna
	+ 0	+ BNT	+ Moderna	+ 0	+ BNT	+ Moderna	+ 0
1		2,2	2,7		3,1	4,1	
2-4		2,8	3,3	2,7	3,1	3,6	3,1
5-9	1,3	2,2	2,7	2,0	2,3	3,4	2,1
10-14	1,4	1,8*		1,5	2,0*		1,5
15-19	1,2			1,2			1,3
20-24	1,0			1,1			1,1
≥ 25	1,0*			1,1*			

\*, oder länger; †, mit Impfeffektivität  $VE = 1 - 1/RR$ ;

Nach den bisherigen ausgesprochen vorläufigen Befunden aus dem Vereinigten Königreich (UK)<sup>5</sup> und Dänemark<sup>6</sup> über eine notwendigerweise ausgesprochen kurzen Beobachtungsdauer – gehäufte

Omikron-Fälle im Vereinigten Königreich wurden seit 03.12.2021 bekannt, Südafrika gab die Entdeckung dieser neuen Variante am 25.11.2021 bekannt, der **erste Fall in Dänemark trat rückblickend schon am 22.11.2021 auf**<sup>6</sup> – ist davon auszugehen, dass länger als 3 Monate zurückliegende Zweifach-Impfungen auf die Anzahl symptomatischer Verläufe gänzlich unwirksam sind und die Dreifachimpfung über zwei Monate gegenüber gänzlich Ungeimpften die Wahrscheinlichkeit einer symptomatischen Erkrankung um den Faktor 2 – 4 senkt, entsprechend einer Effizienz von 50 – 75%. Eine Rest-Wirksamkeit auf die Schwere der Verläufe hält offenbar einige Wochen länger an, am längsten bei Moderna. In **Tabelle 1a** ist die Auswertung der Daten der ersten 204.036 Omikron Fälle in UK mit Probenentnahme zwischen 27.11. und 24.12.2021 wiedergegeben.<sup>5</sup>

Eine Studie an 2225 Primärfällen (09.12.-12.12.) in dänischen Haushalten mit 1474 Sekundärfällen (bis 19.12.2021) unter insgesamt 4718 infizierbaren Mitbewohnern zeigte nahezu identische Ergebnisse für den Endpunkt Infektion (PCR-Positivierung), ohne Differenzierung nach Impfstofftyp und lieferte zusätzlich zum Risiko der Infektion (Empfänger) auch das Risiko der Weitergabe (Sender). Als Vergleich dienten 9712 Haushalte mit initialen Delta-Fällen und Weitergabe an 4923 von 23156 möglichen Haushaltsangehörigen (**Tabelle 1b**). Die Zweitimpfungen lagen jeweils im Mittel 4½ Monate (19 Wochen), die Drittimpfungen 1½ Monate (knapp 6 Wochen) zurück und verteilten sich wie in **Tabelle 1c** dargestellt. 85% wurden mit Biontech und 14% mit Moderna geimpft.

**Tabelle 1b** Absolute Risikoreduktion der Infektion (PCR+) versus Ungeimpfte, Dänemark<sup>6</sup>

aRR (1/OR) Impfung	Empfang		Weitergabe
	Omikron	Delta	Omikron = Delta
2-fach	1,04	2,31	1,41
3-fach	1,93	6,08	1,96

**Tabelle 1c** Zusammensetzung der Fallkohorten der dänischen Studie<sup>6</sup>

Anteile	Omicron		Delta	
	Sender	Empfänger	Sender	Empfänger
Ungeimpft	17%	25%	48%	32%
2-fach	79%	69%	49%	61%
3-fach	5%	6%	3%	7%

Es wird deutlich, dass ein Schutz um den Faktor 2 oder höher nur innerhalb der 2½ Monate nach der zweiten oder dritten Dosis vorkommt. Nur die Auffrischung von 2 × Biontech mit Moderna wirkt etwas besser und länger. Der Schutz vor Behandlungsbedürftigkeit im Krankenhaus (Hospitalisierung) war nur in der Erhebung aus UK für alle Fälle zusammengefasst angegeben, ohne Differenzierung nach Impfstofftypen (**Tabelle 1d**).

**Tabelle 1d.** Absolute Risikoreduktion der Krankenhauseinweisung (Verhältnis der Inzidenzen Ungeimpfte / Geimpfte) versus Ungeimpfte für die Omikron- Variante in UK, Zahl der Krankenhausesfälle nicht angegeben.<sup>5</sup>

Anzahl Dosen	(Mindest-)Abstand zur letzten Dosis / Wochen	Schutzfaktor
1	4	2,1
2	2-24	3,6
2	25	2,1
3	2	8,3

Allgemein ist die Schutzwirkung gegen die Omikron-Variante geringer und kürzer als gegen die Delta-Variante. In derselben Auswertung wurden auch Delta-Fälle betrachtet.

Diese Befunde sind recht gut kongruent zu den Ergebnissen von Neutralisierungsassays mit den Sera von Geimpften und Rekonvaleszenten: Weitgehende Unwirksamkeit von lediglich zwei länger als 3-Monate zurückliegenden Impfdosen aber teilweiser Schutz nach drei Dosen.<sup>7</sup> Beim Neutralisierungsassay werden definierte Mengen aktiver Viren mit Verdünnungen der Testsera vermischt und an Kulturzellen gegeben. Nach 1 und 2 Tagen wird aus jedem Ansatz der Anteil überlebender Kulturzellen bestimmt. Alternativ werden weniger gefährliche (Träger-)Viren genommen, in welche lediglich das relevante Oberflächenantigen der interessierenden pathogenen Viren hereinkloniert wurde, sogenannte „pseudotyped virus“ und deren Bindung an ACE2-Rezeptoren gemessen. ACE2-Rezeptoren sind bislang die wichtigste Zielstruktur, über welche SARS-CoV2 Zellen entern. Derzeit gibt es Hinweise, dass die Nebenrolle alternativer Wege des Zelleintritts bei der Omikro-Variante stärker ist.

#### *Breitere Datenlage zum Wirksamkeitsgefüge auf unterschiedliche Endpunkte gegen die Delta-Variante*

Es ist davon auszugehen, dass die Relationen von Höhe und Dauer der Schutzwirkung auf die unterschiedlichen Endpunkte Infektion, symptomatische Erkrankung, Intensivpflichtigkeit, Tod, sowie Weitergabe des Virus, der unterschiedlichen Impfstoffpräparate zueinander, die Relationen klinische Wirkung zu initialen (ca. 28 Tage nach letzter Dosis) neutralisierenden Antikörperspiegeln recht ähnlich ausfallen, wie aus deutlich umfangreicherer Datenlage für die vergangene Delta-Variante ermittelt. Daher sei das Gefüge dieser Kennparameter hier anhand einiger Studien und Daten verdeutlicht.

In **Tabelle 2** sind die Zahlen des RKI für die 47-50 KW (22.11.-19.12) aus dem Wochenbericht vom 23.12.2021 wiedergegeben, entnommen aus Seiten 19 und 25.

**Tabelle 2.** Fälle mit bekanntem Impfstatus, sowie Impfquoten RKI 47-50 KW

2021 KW 47-50	Fälle mit bekanntem Impfstatus			Quote
	Anzahl	Symptomatisch	Intensivstation	Tod
Gesamt > 60-Jährige	54 019	1 196	1 577	100%
Ungeimpft	18 525	731	947	15%
2-fach geimpft*	32 774	414	515	52%
3-fach geimpft*	2 720	51	115	33%
Gesamt 18-59-Jährige	232 734	603	160	100%
Ungeimpft	114 875	478	134	24%
2-fach geimpft*	113 986	120	20	63%
3-fach geimpft*	3 876	5	6	13%

\* alternativ wurde eine Infektion wie eine einzige Impfung gezählt, der Impfstoff von Janssen wie zwei Impfungen

Daraus ergeben sich Risikoreduktionen bzw. Impfeffektivitäten (nach Farrington,  $VE = 1 - 1/aRR$ ;  $aRR = \text{Inzidenz Ungeimpfte} / \text{Inzidenz Geimpfte}$ ; Inzidenz = Anzahl neuer Fälle / jeweilige Grundgesamtheit) wie in **Tabelle 3**.

Beispiel 1: > 60-jährige, 2-fach geimpft

$$aRR = \frac{18\,525 / 15\%}{32\,774 / 52\%} = 1,96 \quad VE = 49\%$$

Die relative Risikoreduktion (auch Hazard ratio, HR genannt) für einen 2-fach Geimpften über 60-Jährigen, im Falle eines symptomatischen Infektes zudem auch intensivpflichtig zu werden, betrug somit  $6,1 / 2,0 = 3,0$ , für den 3-fach Geimpften nur  $31,6 / 15,0 = 2,1$ . Diese Diskrepanz lässt sich durch die Anreicherung von Nichtansprechern in der vergleichsweise kleinen Stichprobe der nur 51 trotz 3-Fachimpfung intensivpflichtig gewordenen Fälle und die kürzere Zeit seit letzter Dosis erklären.

**Tabelle 3.** Verhältnis der Inzidenzen (Ungeimpfte/Geimpfte) entsprechend absoluter Risikoreduktion ( $\alpha$ RR) und geschätzte Impfeffektivitäten (VE) aus Tabelle 2, 47-50 KW

2021 KW 47-50	Fälle mit bekanntem Impfstatus			
	RR (VE%)	Symptomatisch	Intensivstation	Tod
<b>&gt; 60-Jährige</b>				
2-fach geimpft*	2,0 (49%)	6,1 (84%)	6,4 (84%)	
3-fach geimpft*	15,0 (93%)	31,6 (97%)	18,2 (94%)	
<b>18-59-Jährige</b>				
2-fach geimpft*	2,6 (62%)	10,4 (90%)	17,6 (94%)	
3-fach geimpft*	15,9 (94%)	53,6 (98%)	12,1 (92%)	

Das RKI kommt in o.g. Beispiel 1 rechnerisch falsch auf 69%, weil die 33% bereits 3-fach Geimpften eingerechnet wurden, also die 2-fach Geimpften statt auf 52% auf 85% bezogen wurden. Dieser Fehler zieht sich auch durch die graphische Auftragung der wochenweisen Impfeffektivitäten auf Seite 27. Auch die Angabe der Rohwerte in Tabelle 4 ist irreführend, da als „grundimmunisiert“ 35.494 = 32.774 + 2.720 sowohl 2-fach als auch 3-fach Geimpfte also „mindestens Grundimmunisierte“ angegeben sind, wie sich in Zusammenschau mit Tabelle 5 zweifelsfrei ergibt. Entsprechend setzten sich dann auch die Fälle aus 34% Ungeimpften, 61% Impfdurchbrüchen bei doppelt und 5% Impfdurchbrüchen bei dreifach Geimpften zusammen. Es läuft insofern fehl, dem RKI mangelnde Transparenz vorzuwerfen. Seine Angaben zur apparenten Impfeffektivität sind voll transparent bereits schon rechnerisch falsch.

Die Aufsummierung der Fälle über 4 Wochen verwässert die Dynamik des beschleunigten Abfalls der Impfeffizienz. Die nach Farrington geschätzte apparente Impfeffektivität unterschätzt die impfstoff-spezifische Impfeffektivität ein wenig, wie sie bei einer kleinen Stichprobe in einer sonst ungeimpften Bevölkerung zu beobachten wäre (wie in den frühen Zulassungsstudien), da bei Durchimpfung größerer Teile einer Bevölkerung immer auch die Inzidenz der Ungeimpften (altruistischer Herdeneffekt) und damit der Nenner des Subtrahenten sinkt.

Die bevölkerungsweite Impfeffektivität zu Zeiten nahezu ausschließlicher Zirkulation der Delta-Variante wurde u.a. in Israel,<sup>8-10</sup> Katar,<sup>11</sup> USA<sup>12</sup> und Schweden<sup>13</sup> untersucht und anderswo, wie in der STIKO-Begründung<sup>12</sup> zusammengefasst. Die aktuelle Pandemielage spricht für die Vervollständigung der Grundimmunisierung durch eine dritte Dosis bereits ab 3 Monaten nach der zweiten Dosis mRNA-Impfstoff bzw. schon ab 1 Monat nach 2 × Astra.

Während noch Delta zirkulierte, war etwa 5,<sup>11</sup> 7<sup>13</sup> bzw. 11<sup>8</sup> Monate nach nur 2 Dosen Biontech der Schutz vor symptomatischer Infektion auf unter 23% abgesunken. Im direkten Paarvergleich („matched pairs“) an je 16.215 im Januar und Februar 2021 2-fach Geimpften bzw. symptomatisch Erkrankten in Israel und Beobachtungszeitraum 01.03.-14.08.2021 schützte die natürlich erworbene Immunität um den Faktor 27 besser, als nur 2 Dosen Biontech.<sup>9</sup> Die dritte Dosis war in der Lage, diesen Schutz wieder um den Faktor 8 im Vergleich zu lediglich 2-fach Geimpften anzuheben, bei 2 Monaten verfügbarer Nachbeobachtungszeit.<sup>10</sup>

Als immunologische Grundgesetzmäßigkeit hält der Schutz nach jeder weiteren Dosis länger an (z.B. um den Faktor 2 gegen symptomatische Erkrankung über 2 Monate nach zweiter und 4 Monate nach dritter Dosis Moderna gegen Omikron), sofern keine neue Variante auf den Plan tritt. Weitere Dosen wirken sich multiplikativ und nicht additiv auf den Antikörperspiegel aus. So wurden 1 Monat nach dritter Dosis um den Faktor 5,5 höhere Spiegel neutralisierender Antikörper erreicht wie 1 Monat nach zweiter Dosis (Ausgangstyp und Delta) bzw. um den Faktor 8<sup>14</sup>-26<sup>15</sup> höhere Antikörperspiegel im Vorher – Nachher Vergleich (Ausgangstyp).

*Zum Dosierungsintervall*

Sehr viele Impfschemata umfassen 3 Dosen für die Grundimmunisierung mit ½-2, bzw. 6-12 Monaten Abstand zwischen erster und zweiter bzw. zweiter und dritter Dosis.<sup>16</sup> Der lange Abstand zwischen zweiter und dritter Dosis wird im Wesentlichen gewählt und bevorzugt, weil sich so höhere Antikörpertiter und höhere Ansprechraten erzielen lassen, nicht aber weil etwa bei kürzeren Impfintervallen mehr Nebenwirkungen und Impfreaktionen auftraten. Für die FSME-Impfung etwa ist ein Schnellschema mit nur 7 bzw. 14 Tagen Abstand validiert und zugelassen, welches neutralisierende Antikörpertiter von 51 erzielt, im Vergleich zu einem Titer von 1155 bei konventionellen Schema mit ½-3 Monaten bzw. 9-12 Monaten Abstand.<sup>17</sup> Im Vergleich der Studien von Munro,<sup>14</sup> wo 109 Teilnehmer die dritte Dosis bereits nach 3½ Monaten erhielten und der Zulassungsstudie von Biontech, wo 289 Teilnehmer die dritte Dosis nach 6 Monaten erhielten, fielen die Impfreaktionen nach dem 3½ Monats-Impftermin tendenziell sogar milder aus – z.B. milde, mäßige bzw. schwere Müdigkeit bei 42%, 16% bzw. 3% der Teilnehmer statt bei 24%, 36% bzw. 4% nach dem 6-Monats-Termin. Dies könnte natürlich auch an den unterschiedlichen Beobachtern liegen. Fieber über 38,5°C war mit 4% jeweils gleich häufig. Neutralisierende Antikörpertiter 28 Tage nach dritter Dosis gegen den Urtyp betragen nach 3½ Monaten 1789 (entsprechend 27.242 BAU/ml IgG im ELISA) und 1943 nach 6 Monaten;<sup>18</sup> gegen Delta nach 3½ Monaten 392.<sup>14</sup> Auch aus dem Vergleich erste versus zweite Dosis ist bekannt, dass Intensität und Spektrum der Impfreaktionen und auch der seltenen echten Nebenwirkungen nur unwesentlich vom Grad der Vorimmunisierung abhängen.

Für das optimale Timing von Auffrischdosen der C-Impfung ist aber weit vor der individuellen Ebene der wellenförmige Pandemieverlauf auf Bevölkerungsebene zu betrachten. Zum Brechen der Delta-Welle (4. Welle) wurde der erhöhte Impfschutz bereits im November gebraucht, zur Abmilderung (Dispersion) der Omikron-Welle (5. Welle) kommt er Ende Dezember / Anfang Januar gelegen.

In der Studie von Atmar<sup>19</sup> wurde die dritte Dosis bereits ab einem Abstand von 3 Monaten verabreicht, in der Studie von Munro nach 3-5 Monaten, Mittelwert 3½ Monate.<sup>14</sup> Schwere Impfreaktionen wurden dort nach 3 × Biontech bei 3 von 109 (2,8%) beobachtet, in der Zulassungsstudie mit 3 × Biontech und 6 Monaten Abstand bei 13 von 289 Probanden (4,5%).<sup>18</sup>

### *Spektrum der Impfreaktionen, Nebenwirkungen und Komplikationen*

Da über 70% der Bevölkerung in Deutschland geimpft wurden, treten zwangsläufig alle erdenklichen Krankheitsereignisse einschließlich Todesfällen auch im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen auf. Bei selteneren Ereignissen besteht die Crux darin, hier überzufällige Häufungen in ursächlichem Zusammenhang zu erkennen. In Deutschland besteht einerseits überhaupt keine Trennung zwischen Meldesystem für Ärzte und Laien, es gibt nur ein selbstverständlich nicht maschinenlesbares und nicht interoperables Papier bzw. pdf-Formular. Andererseits nimmt eine Vielzahl von Stellen solche Berichte über unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) an, 411 lokale Gesundheitsämter (Pflicht für Ärzte und Heilpraktiker aus § 6 I 1 Nr. 3 IfSG), die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft (Pflicht für Ärzte aus § 6 Musterberufs-ordnung), Paul Ehrlich Institut (PEI) bzw. BfArM, EMA und Hersteller. Die Zuständigkeiten in der Pharmakovigilanz sind verstreut. Da die Gesundheitsämter nur pseudonymisiert zunächst an die Landesbehörden und diese ans PEI melden (vgl. § 11 IV IfSG), hat das PEI kaum eine Möglichkeit der Rückfrage bei behandelnder Ärztin oder Patientin. Offensichtlich haben die Gesundheitsämter während eines enormen Aufkommens an Kontaktverfolgungen keinerlei Möglichkeit und auch nicht die Spezialkenntnisse etwa der neurologischen oder dermatologischen Fachdisziplinen, sowie profunde pharmakologische Kenntnisse, um in detektivischer Feinarbeit Koinzidenz von Kausalität bei UAW zu trennen.

Ärztlicherseits besteht eine erhebliche Untererfassung von UAW – ganz im Gegensatz zu Abrechnungsdaten -, nicht nur aus Mangel an Motivation bzw. Angst vor Ärger mit Vorgesetzten, sondern vor allem, weil die Meldung von UAW schlicht nicht in die Softwaresysteme implementiert ist. Auf Seiten der Patienten spammen allerlei Paradiesvögeln bis hin zu Bots das Meldesystem zu, an deren Spitze sich in missionarischer Berufung noch einige Heilpraktiker und Homöopathen setzen dürften. Völlig frei erfundenen Namen von Patienten und Impfstellen sind hier augenscheinlich Tür und Tor geöffnet und es würde mich auch nicht wundern, wenn sich das PEI einen 30. Februar unterjubeln lässt. In dieser Gemengelage ist die Meldepflicht übermäßiger Impfreaktionen sogar für Heilpraktiker aus § 8 I 1 Nr. 8 IfSG der Spezifität des Meldesystems nicht gerade förderlich. Offenkundig tendieren Aussagekraft und wissenschaftlicher Mehrwert solcher Erhebungen gegen Null. Voller Stolz auf diesen selbsterfüllenden Zirkelschluss verkünden berufene Kreise dann, es seien allein in den ersten 9 Monaten der Coronaimpfstoffe mehr Komplikationsmeldungen eingegangen als zu allen anderen Impfstoffen in den letzten 20 Jahren.

Angesichts dieser Datengrundlage verwundert es dann nicht mehr, dass zumindest im Bericht vom 26.10.2021<sup>20</sup> bereits die Gesamtbilanz unvollständig und widersprüchlich wiedergegeben wurde. Erfuhr man jeweils für die vier unterschiedlichen Impfstoffe die Gesamtzahlen verimpfter Dosen, UAW-Verdachtsmeldungen, schweren UAW als explizite absolute Zahlen in Text und Tabelle, so wurde die gemeldete Anzahl der Verdachtsfälle bleibender Schäden und Tod je Impfstoff nur als Prozentanteil in einem Säulendiagramm (Abb. 2) berichtet. Die Toten summieren sich so unter Berücksichtigung maximaler Abrundung zu höchstens 1639, im Text war als Summe aus allen vier Impfstoffen aber 1802 (Seite 15, Zeile 1) angegeben. Der Bericht vom 23.12.2021 hat immerhin eine Tabelle mit den Todesverdachtsziffern nachgeliefert, die Beschriftungen am Säulendiagramm bleiben hingegen leicht falsch, statt 1,2%; 0,8%; 0,2%; 0,5% muss es 1,3%; 0,7%; 0,3%; 0,7% heißen. In der detaillierten Einzelauswertung zu Myokarditiden (Seiten 23-27) fanden sich im Bericht vom 26.10.2021 930 + 238 +61 +27 = 1256 Verdachtsmeldungen (Tabellen 3, 4, Unterkapitel 7.1.4), in der Gesamtschau nur 1243 (Seite 5, Zeile 7). Im Bericht vom 23.12.2021 ist in Tabelle 6 (Seite 23) die zweite Zeilensumme rechnerisch falsch, korrekt 393 statt falsch 386 und dementsprechend auch die Gesamtzahl korrekt 1275 statt falsch 1245. In Tabelle 7 sind die zweite, dritte bzw. siebte Zeilensumme falsch (um 2, 2 bzw. 1 zu niedrig) und dementsprechend die Gesamtsumme um 5 zu niedrig, korrekt 314 statt 309.

Das PEI vergleicht nunmehr schlicht die Inzidenz der eingegangenen Meldungen mit den Hintergrund-Inzidenzen für die jeweiligen Krankheitsbilder bzw. Endpunkte in der Gesamtbevölkerung. Offenkundig werden diese Hintergrundinzidenzen unklarer Provenienz („*Berechnungen zu Diagnosen aus Deutschland InGeF-Auswertung, interne Kommunikation*“, bis auf konkrete Literaturangaben zu SVT und ITP) nicht für die ärztliche Untererfassung, nicht für die homöopathische Übererfassung und nicht für die Altersverteilung der gemeldeten UAW-Fälle korrigiert, das System ist nicht für die symptom- bzw. endpunktspezifischen Wiederfindungsraten kalibriert. Da eine entsprechende Literaturangabe fehlt, kann man davon ausgehen, dass es sich bei InGeF um das „Institut für angewandte Gesundheitsforschung Berlin GmbH“, Tochter der „spektrum K GmbH“ handelt. Wie bereits von der Ausarbeitung der Gesetzestexte des Bundes her bekannt, ist hier wieder einmal eine an sich hoheitliche Aufgabe an Agenturen der Privatwirtschaft outgesourced.

Statt nun jeweils die Anzahl Ereignisse pro Patiententage ab Impfung bzw. Beginn des Referenzintervalls zu vergleichen, werden reine Fallzahlen angegeben (Abschnitt 7.1.3 Abs. 1 Seite 26).<sup>20</sup> Das ist so, als würde die Bahn ihren Umsatz nach der Anzahl beförderter Personen und Gütertonnen bemessen, statt nach Personen- und Tonnenkilometern.

Die Schwäche dieser groben Methode zeigt sich klar am offensichtlich unplausibel viel zu niedrigem Signal/Hintergrundverhältnis (SMR) für Herpes Zoster. Offensichtlich wurde hier nicht für

die Häufung des Hintergrundes bei hochaltrigen Patienten und in immunsupprimierten Zuständen korrigiert (Tabelle 12, Seite 33). Auf der anderen Seite sprechen sogar leicht höhere Inzidenzen der Myocarditis als bei israelischen Krankenkassendaten (13 vs. 11 pro Mio.) für eine Anreicherung dieser Kategorie, nachdem sie in den Fokus der öffentlichen Berichterstattung geraten war. Immerhin werden unterschiedliche Zeitfenster nach der Impfung betrachtet, u.a. für die Myocarditis z.B. bis

**Tabelle 4a.** Sicherheitsbericht des PEI, seltenere UAW, welche im Verhältnis die Hintergrundinzidenz übertrafen, Beobachtungszeitraum 27.12.2021 – 31.11.2021<sup>21</sup>

gemeldete (Verdachts-)Fälle	Biontech	Moderna	Astra	Johnson & J	alle Impfungen 01.01.2000 – 31.12.2020
verimpfte Dosen bis 31.11.	96.606.131	10.576.131	12.703.030	3.462.557	<sup>22</sup> 760.000.000
Verdachtsmeldungen UAW	113.792	28.289	46.325	7.758	54.488
davon schwer	16.874	1.924	6.147	925	24.438
bleibende Schäden	3.983	651	1.019	240	917
Todesfälle	1427	<80	307	52	456
UAW / Mio.	1178	2675	3647	2241	72
schwer / Mio.	175	182	484	267	32
bleibende Schäden / Mio.	41	62	80	69	1,2
Todesfälle / Mio.	14,8	7,6	24,2	15,0	0,60
Tod, Faktor vs. sonstige Impfungen	25	13	40	25	
Myo-/Pericarditis Gesamt	1275	314	69	35	121
je Mio. Dosen	♂ 15,0    ♀ 7,9	♂ 46,0    ♀ 12,8	5,4	10,1	0,16
#21 Tage, ♂ 12-17 Jahre (SMR†)	75 vs. 11 <b>(6,9)*</b>	2 vs. 0,1			
#21 Tage, ♂ 18-29 Jahre (SMR†)	191 vs 112 <b>(1,8)*</b>	90 vs. 20 <b>(4,7)*</b>			
#21 Tage, ♀ 18-29 Jahre (SMR†)	≈ ≤	24 vs. 9 <b>(2,5)*</b>			
#21 Tage, ♀ und ♂ > 30 Jahre	≈ ≤	≈ ≤			
Todesfälle <sup>1</sup>	8	5	1	1	
18-29 Jahre nach Zweitdosis / Mio	♂ 86,8    ♀ 15,3	♂ 256    ♀ 57,7			
Guillain-Barré-Syndrom, n	140	14	112	48	470
je Mio. Dosen	1,4 ≈ ≤	1,3 ≈ ≤	<b>8,8*</b>	<b>13,9*</b>	0,62
Todesfälle	5	1	2	-	
intensivpflichtig	13	1	8	2	
höchster von 4 Schweregraden	101	7	55	25	

14, bis 30 und bis 42 Tage. Immerhin wurde trotz dieser äußerst hochschwelligten und unempfindlichen Mechanismen, nachdem man von Skandinavien mit der Nase darauf gestoßen wurde, ein signifikant überzufällig häufiges Vorkommen von thrombozytopenischer Sinusvenenthrombose nach Astra detektiert und Myokarditis nach mRNA-Impfstoffen erkannt. Anaphylaktoide Reaktionen und Guillain-Barré Syndrom bewegten sich noch unterhalb der Signifikanzschwelle. Im Einzelnen sind die PEI-Daten in **Tabelle 4** wiedergegeben.

Was man gänzlich in den Sicherheitsberichten des PEI vermisst, ist die gezielte Suche nach Hinweisen in den Daten auf einzelne problematische Produktchargen. In der Frühphase von Astra wurde mit einem klassischen Proteomics-Ansatz beispielsweise nachgewiesen, dass die Konzentration von Hitzeschockproteinen von Charge zu Charge um den Faktor 100 schwankte.<sup>23</sup> Die Hersteller hatten offenbar ein Problem damit, überschüssiges Material aus den HEK293T-Kulturzellen abzutrennen, in welchen die Schimpansen-Adenoviren kultiviert werden. Die Aufschlüsselung nach erster, zweiter, dritter Dosis Biontech der Myocarditis-Verdachtsmeldungen, zeigt eine derartige Häufung von 87 Meldungen / Mio. bei der zweiten Dosis der 18-29-jährigen Männer, versus 23 / Mio. nach erster und Null nach dritter Dosis, dass hier ein Anfangsverdacht auf Problemchargen im Juli gegeben sein könnte. Die Überprüfung der Konsistenz von Produktchargen in der unternehmerischen Qualitätskontrolle (konkret in einer schottischen Brauerei) war die Geburtsstunde moderner statistischer Methoden.

Eine hochinteressante Ergänzung erfährt dieses vorsintflutliche Meldesystem durch die SafeVac 2.0 – App. Hier hatten sich bis 30.11.2021 insgesamt 725.541 user, oder 1,2% der Impfungen mit mindestens Erstimpfung registriert. Das PEI gibt 2827 Meldungen schwerwiegender Reaktionen – was immer das sein soll – an. Dies entspräche ca. 1950 Meldungen pro Mio. Impfdosen. Ginge man davon aus, dass eine „schwerwiegende Reaktion“ schon einer unerwünschten Arzneimittelwirkung (UAW) entspricht, wären mit den durchschnittlich 1597 Verdachtsmeldungen pro Mio. aus dem

**Tabelle 4b.** Sicherheitsbericht des PEI, Forts., Beobachtungszeitraum 27.12.2021 – 31.11.2021<sup>21</sup>

gemeldete (Verdachts-)Fälle (Verhältnis SMR† = Fälle / Hintergrund)	Biontech	Moderna	Astra	Johnson & J	alle Impfungen 01.01.2000 – 31.12.2020
ITP / TP, n (Verhältnis vs. HG)	314	28	269	23	134
je Mio. Dosen	3,3	2,6	21,2	6,6	0,18
bis 30 Tage SMR	0,68	0,73	<b>3,8*</b>	1,19	
VITT (TTS)	36	5	200	24	9
je Mio. Dosen	0,37	0,47	15,7	6,9	0,01
davon Anti-PF4-AK	0	0	90	6	
Todesfälle	4	1	31	7	
Anaphylaktische Reaktionen, Ges.	343	39	59	7	116
je Mio. Dosen	3,6	3,7	4,6	2,0	0,2
Dosis	1.	2.	1.	2.	1.
Schweregrade 1-4	240	82	30	5	55
zzgl. k. A. + 3. Dosis	19 + 2		3		2
höchster von 4 Schweregraden	93	26	18	1	15
				0	4
Hepatitis	38	5	13	2	97
je Mio. Dosen	0,39	0,47	1,02	0,58	0,13
davon Autoimmunhepatitis	11	3	1	1	31
je Mio. Dosen	0,11	0,28	0,08	0,29	0,04
Lungenembolie	570	84	273	43	49
je Mio. Dosen	5,9	7,9	21,5	12,4	0,06
SMR bis 14 Tage	0,13	0,18	0,44	0,26	
Myokardinfarkt	276	29	87	16	6
je Mio. Dosen	2,9	2,7	6,9	4,6	0,01
SMR bis 14 Tage	0,017	0,016	0,040	0,020	
Sinusvenenthrombose	113	12	106	7	1
je Mio. Dosen	1,2	1,1	8,3	2,0	0,001
SMR bis 14 Tage	1,01	0,78	<b>7,89*</b>	1,19	
Myelitis transversa (ADEM)	7	-	5	2	158
je Mio. Dosen	0,07	-	0,39	0,58	0,21
SMR bis 30 Tage	0,09	-	0,40	0,72	
Herpes Zoster (Gürtelrose)	1203	156	256	21	91 <sup>2)</sup>
je Mio. Dosen	12,5	14,8	20,2	6,1	0,12
SMR bis 14 Tage	0,038	0,075	0,061	0,017	

†, Standardized morbidity ratio, SMR = Meldefallinzidenz / Hintergrundinzidenz; ‡, Auswertung aus Bericht vom 26.10.2021 über den Zeitraum 27.12.2020 – 30.09.2021; ≈ ≤, „im Bereich des Erwartungswertes oder darunter / „kein Risikoflagge“; ITP / TP, Immunthrombozytopenie / Thrombozytopenie; \*, statistisch signifikant, außerhalb des 95%-Konfidenzintervall des Erwartungswertes; 1, in zwei Fällen Biontech und einem Fall Astra Bestätigung durch Autopsie; 2), ohne gewollten Impfstoff nach Zoster-Lebendimpfstoffen; VITT, vaccine induced thrombotic thrombozytopenia = TTS, Thrombose mit thrombozytopenie-Syndrom durch Anti-Plättchenfaktor 4-Antikörper

Papierbogen-Meldesystem immerhin ca. 80% der Fälle erfasst. Diese Relation, ebenso wie die eklatante Untererfassung des Zoster spricht sehr dafür, dass das Papierbogen-Meldesystem massiv zugespamt wird.

Eine recht vollständige Erfassung ist in Ländern wie Israel, UK und Schweden mit Zugriff auf vollelektronische Krankenakten nicht nur zum Zwecke der Abrechnung, sondern auch zum Zwecke der Verbesserung der Versorgung durch Forschung gegeben. In Israel, wo bekanntlich ausschließlich Biontech verimpft wurde, wurden in einer Studie von Barda et al.,<sup>24</sup> codierte Diagnosen und Schlagworte im Text, bei 884.828 Geimpften versus 884.828 gematchten Kontrollen und zudem bei 173.106 Infizierten versus 173.106 gematchten Kontrollen ausgewertet, siehe **Tabelle 5**.

Veränderungen von physiologischen (z. B. Temperatur) oder Laborparametern wurden nur erfasst, sofern textlich erwähnt, nicht aber aus den Zahlenwerten herausgezogen. Insofern war die Studie nicht geeignet, die Lymphopenie zu erkennen, welche ausweislich Phase I/II-Studie regelmäßig auftritt, s.u.. Da diese Daten retrospektiv gewonnen wurden, könnten sie durch den Selektions-Bias verzerrt sein, also Effekte wie z.B. dass Leute, welche sich impfen lassen auch sonst besser für ihre Gesundheit sorgen, vermehrt im Gesundheitswesen tätig sind, stärkeren Lebenstrieb oder höheren

**Tabelle 5** Häufigkeit von Nebenwirkungen innerhalb der 42 Tage nach 2 × Biontech versus Kontrollen und 42 Tage ab Infekt versus Kontrollen im Fundus der Clalit-Krankenkasse<sup>24</sup>

Ereignis	Häufigkeit je Mio.		Risikodifferenz / Mio. je Impfdosis <sup>‡</sup>	Verhältnis Risiko nach Infekt / Risiko nach einer Impfdosis	Anteil Ungeimpfter, welche sich infizieren müssten, damit Impfung günstiger als Infektion bei Schutzfaktor 2,0 gegen sympt. Infektion	
	Kontrollen	Impfungen, je Impfdosis (Faktor vs. Ctrl.=SMR)				Infektionen (Faktor vs. Ctrl.)
Akuter Nierenschaden	49	22 (0,44)	1496 (15)	<b>-23*</b>	68,2	1,5%
Appendizitis	73	106 (1,40)	173 (1,1)	<b>25</b>	1,6	61,1%
Herzrhythmusstörung <sup>1</sup>	313	297 (0,89)	2583 (3,9)	-31	8,7	11,5%
Tiefe Beinvenenthrombose <sup>2</sup>	47	42 (0,87)	374 (3,9)	-6	8,9	11,3%
Gürtelrose (Zoster)	230	318 (1,46)	351 (0,8)	<b>79*</b>	1,1	90,7%
Blutung im und am Hirn	32	14 (0,48)	407 (7,0)	-15	29,2	3,4%
Lymphknotenschwellung	339	802 (2,44)	693 (1,1)	<b>392*</b>	0,9	-
Herzinfarkt <sup>3</sup>	60	66 (1,08)	555 (4,6)	4	8,4	11,9%
Myokarditis	6	22 (3,24)	251 (18)	<b>14*</b>	11,2	8,9%
Pericarditis	19	29 (1,24)	249 (5,4)	5	8,6	11,6%
Lungenembolie <sup>4</sup>	17	11 (0,55)	468 (12)	-8	43,9	2,3%
Anämie	221	174	.	<b>-94*</b>		
Gelenkentzündung	48	44	.	-4		
Gesichtsnervlähmung	32	44	.	18		
Hirnfarkt <sup>5</sup>	27	25	.	-8		
Herpes simplex	117	125	.	24		
Lymphopenie	04	1	.	-5		
Neutropenie	12	11	.	-3		
sonstige Thrombosen <sup>§</sup>	12	6	.	-11		
Kribbelmißempfindungen	300	334	.	54		
Krampfanfall	19	20	.	-2		
Syncope (Ohnmacht)	156	190	.	31		
Thrombozytopenie	32	30	.	-3		
Uveitis (Entzündung von Teilen des Augapfels)	11	14	.	5		
Vertigo (Schwindel)	253	278	.	47		

<sup>‡</sup>, Kaplan-Meier korrigierte Risikodifferenz, wobei der Zeitabstand zur Impfung berücksichtigt wird, indem z.B. Schadensereignisse pro Personentage ab Impfung bzw. Beginn des Kontrollintervalls verglichen werden, sowie ggf. Nachbeobachtungstermine berücksichtigt werden, daher ≠ Differenz der Mittelwerte; \*, statistisch signifikant,  $p < .05$ ; §, Bauchvenenthrombose, Sinusvenenthrombose, Pfortaderthrombose, einschließlich sonstiger arterieller Embolien und Verschlüsse wie ischämische Darmerkrankung; <sup>1-5</sup>, Korrektur für um die Faktoren <sup>1</sup> 1,3; <sup>2</sup> 1,4; <sup>3</sup> 1,65; <sup>4</sup> 1,2; <sup>5</sup> 6,0 höhere Inzidenzen bei Rauchern bei 17,8% Rauchern in der geimpften und 21,2% Rauchern in der Kontrollgruppe. Dadurch minderten sich die jeweiligen Fallzahlen in der Kontrollgruppe um <sup>1</sup> 3, <sup>2</sup> 1, <sup>3</sup> 1, <sup>4</sup> 0, <sup>5</sup> 5.

Lebensstandard haben. Konkret waren z.B. 19% mehr Raucher in der Kontrollgruppe als in der geimpften Gruppe.

Auf den ersten Blick überraschen diese Befunde, denn es erscheint zunächst abwegig, dass ein Impfstoff nephroprotektiv und anti-anämisch (signifikant), anti-arhythmisch, thrombosepräventiv usw. (Trend) wirken soll und auch noch vor Schlaganfällen und Blutarmut schützen soll. Auf den zweiten Blick erklären sich diese Befunde – vorbehaltlich der Reproduktion in ähnlichen Auswertungen - als indirekte Effekte, weil das allgemeine Alltagsrisiko durch den ruhigeren Lebenswandel mit evtl. Krankschreibung während der Impfreaktionen herabgesetzt wird. Kürzere Sitzphasen und häufigeres Trinken könnten sich z.B. günstig auf das Thromboembolierisiko auswirken. Zudem werden nach der Impfung gehäuft Fiebermittel / Schmerzmittel mit plättchenaggregationshemmender Wirkkomponente wie ASS oder Ibuprofen eingenommen. Aus der „erzwungenen Teilstilllegung“ durch die Impfreaktionen resultieren unterm Strich also sogar weniger Schäden, wie nach jedem anderen „stressarmen Passivurlaub zu Hause“ auch. Dazu dürften noch Placeboeffekte kommen, da in der individuellen Wahrnehmung die Impfung sogar ausgesprochen positiv belegt sein kann.

Aber je nach Verlauf leidet die Lebensqualität unter den teils heftigen Impfreaktionen über Tage und Wochen. Als spezifische Symptomkomplexe sind Aktivierung der Lymphfollikel v.a. lokal aber auch systemisch (Appendizitis), Schäden am Herz, vorübergehend herabgesetzte Infektabwehr mit Lymphopenie und Reaktivierung von Zoster und Herpes und –wie für diverse Impfstoffe beschriebenseltene Triggerung von Autoimmunreaktionen gegen neuronale Mimitope mit u.a. Facialisparesie und extrem selten Guillain-Barré-Syndrom oder akut disseminierte Encephalo-Myelopathie (ADEM, vom PEI unter Myelitis transversa geführt)<sup>25</sup> zu nennen, dazu teilweise vasculitische Hautreaktionen wie Erythema (exsudativum) multiforme, Urtikaria etc.<sup>26</sup> Gerade das wenn auch nur äußerst geringfügige Mehr an Herzinfarkten bei einem Weniger an intracranialen Blutungen spricht für die Untersuchung der präventive Gabe von ASS 100 z.B. über 5 Tage nach Impfung im Rahmen klinischer Studien, wenngleich an n = 12 Probanden trotz hochempfindlicher Messtechnik im deutschlandweit hier führenden Labor keine Thrombozytenaktivierung im Verlauf über 12 Tage nach der Impfung nachgewiesen werden konnte.<sup>27</sup>

Eine Reihe Nebenwirkungen waren Gegenstand gesonderter Fachartikel bzw. Kasuistiken. Eine differenziertere Analyse nur der Myocarditis-, Pericarditis-Fälle ebenfalls der Clalit-Krankenkasse nach Biontech ergab 10,7 Fälle je 100.000 Impfungen bei jungen Männern im Alter von 16-29 Jahren, 2,1 Fälle je 100.000 unter allen Impfungen (exakt der Wert aus **Tabelle 5**, s.o.), davon 76% leichte, 22% mäßige und 2% schwere Fälle und 1 Toter unter 2,5 Mio.<sup>28</sup> Neben Facialisparesie (Bells palsy) wird auch Gesichtsschwellung berichtet, auch Monate andauernde Schwellungen der axillären Lymphknoten, in Einzelfällen Vasculitiden auch der Nieren (als Glomerulonephritis<sup>29</sup> oder nephrotisches Syndrom). Zu den mehr oder weniger regelmäßigen Impfreaktionen gehört auch ein vorübergehendes Absinken der Lymphozytenzahl auf durchschnittlich ca. 50% (in Einzelfällen bis unter 500 /  $\mu$ l, Normbereich ca. 1000 – 3000 /  $\mu$ l) um Tag 1-5, was vorübergehend zu herabgesetzter allgemeiner Infektabwehr führen kann.<sup>30</sup> Entsprechend wurden Reaktivierungen von Herpesinfekten bzw. Windpocken (Gürtelrose) beobachtet.<sup>3</sup>

Das Traurige ist, dass weltweit die Impfungen außerhalb der Zulassungsstudien eben gerade keine Versuchskaninchen waren. Trotz des enormen Aufwandes nahm sich die Impfkampagne eher wie eine unkontrollierten Wildtierfütterung aus. Bei Ausgestaltung schon kleiner Teile als prospektive Studie hätten kostbare Informationen gewonnen werden können. Natürlich waren die Verimpfung von Placebo und entsprechende Randomisierung ethisch nicht mehr zu rechtfertigen, aber das Screening für Nebenwirkungen wie auch für das Abklingen der Wirkung hätte planvoll nach einem Schema und unter der Nutzung der Möglichkeiten von Smart-watches / Wearables und Telemedizin

erfolgen können. Ganz nebenbei hätten allgegenwärtige Fragen beantwortet werden können, ob Aspirin, Ibuprofen oder Paracetamol Impfreaktionen besser abmildern oder möglicherweise sogar Nebenwirkungen verhüten. Wie stark übersetzt sich die Lymphopenie zwischen Tag 2 und 7 klinisch in allgemeine Infektanfälligkeit? Die genaue Kenntnis des Timings ist sehr praxisrelevant, da die Impflinge wissen müssen, an welchen Tagen sie maximal infektanfällig sind. Wie ist generell der Verlauf einer Vielzahl von physiologischen und Laborparametern in den Tagen nach der Impfung? Zudem fanden auch eine Vielzahl von Biopsien und Obduktionen in den Tagen nach der Impfung statt und hier wäre die Expression des Spike-Proteins in diversen Gewebs- und Zelltypen von höchstem Interesse gewesen. Ein sehr guter funktionierender Antikörper für die Immunhistochemie ist etabliert und im Handel erhältlich.<sup>31</sup>

Immerhin die Nuklearmediziner haben geliefert und den Verlauf der Aktivierung der axillären Lymphknoten am Impfarm aus Serien von Patienten rekonstruiert, welche eine Positronenemissionstomographie (PET) mit [<sup>18</sup>F]FDG (radioaktiv markiertem Traubenzucker) zum Tumor-Staging erhielten. Die Arbeitsgruppe aus Zürich<sup>32</sup> sah in der ersten, zweiten, dritten, vierten und ab der fünften Woche nach Impfung bei 71%, 52%, 51%, 53% und 38% der Patienten erhöhte Speicherung von [<sup>18</sup>F]FDG (radioaktiv markierter Traubenzucker) in der Positronenemissionstomographie. Die höchsten Konzentrationen vom 6,8-fachen des Ganzkörperdurchschnitts (SUV) wurden in Woche 2 erreicht. Dies wurde nach 100 µg Moderna bei 72% der Patienten signifikant häufiger als nach Biontech bei 43% beobachtet. Analoge Befunde kamen aus der Mayo Clinic (Rochester),<sup>33</sup> Tel Aviv<sup>34</sup> und im Grunde jeder entsprechend tätigen Abteilung. Mitunter wurde auch diffus in Faserrichtung ausgebreiteter Hypermetabolismus im injizierten Muskel beobachtet.<sup>33</sup> Damit besteht ein Korrelat in der Bildgebung zu im Impfarm empfundenen Schmerzen, welche durchaus gelegentlich für 2 Wochen anhalten können. Sofern eine Metastasensuche mittels [<sup>18</sup>F]FDG-PET vorgesehen ist, sollte diese also möglichst vor einer Impfung erfolgen, da sonst die Lymphknoten am Impfarm nicht beurteilbar sein könnten. Die [<sup>18</sup>F]FDG-Speicherung korrelierte mit dem Antikörperspiegel.<sup>34</sup>

**Tabelle 6** Subtraktion der kumulativen Zahlen aus PEI-Sicherheitsberichten vom 26.10. und 23.12.2021 resiltierend im Zeitraum 01.10.2021 bis 31.11.2021, in welchem weit überwiegend (67%) dritte Dosen verimpft wurden.

	gemeldete Verdachtsfälle				
	Biontech	Moderna	Astra	Johnson & J	Gesamt
<b>Zeitraum 27.12.2020 – 30.09.2021</b>					
Verimpfte Dosen	82.341.579	9.668.138	12.692.700	3.186.297	107.888.714
UAW / Mio.	1145	2660	3559	1959	1596
schwer / Mio.	157	154	453	176	195
bleibende Schäden / Mio.	32	48	71	45	38
Todesfälle / Mio.	15	7	24	11	17
<b>Zeitraum 01.10. – 31.11.2021</b>					
Verimpfte Dosen	14.264.552	907.993	10.330	276.260	15.459.135
davon Auffrisch-Dosen					
UAW / Mio.	1368	2837	111.036	5484	1653
schwer / Mio.	48	45	31	115	51
bleibende Schäden / Mio.	16	19	9	30	16
Todesfälle / Mio.	1,9	1,6	-	5,5	1,1
<b>Veränderung %</b>					
UAW / Mio.	+19%	+7%	+3020%	+180%	+4%
schwer / Mio.	-70%	-71%	-93%	-35%	-74%
bleibende Schäden / Mio.	-49%	-59%	-87%	-33%	-58%
Todesfälle / Mio.	-88%	-76%	-100%	-49%	-94%

### Datenlage zum Sicherheitsprofil der 3. Dosis versus 2. bzw. 1. Dosis

Einen ersten Eindruck zur Verträglichkeit der 3. Dosis kann man durch Subtraktion der jeweils kumulativen Verdachtsmeldungen der Sicherheitsberichte bis 30.09. bzw. bis 31.11.2021 gewinnen, da in diesem Zeitraum weit überwiegend dritte Dosen verimpft wurden, wie in **Tabelle 6** aufgelistet.

Bei insgesamt 10.377.200 Auffrischdosen bis zum 31.11.2021 gingen beim PEI nur 2931 UAW-Verdachtsfälle nach Auffrischimpfungen ein, davon 268 schwer, entsprechend nur 316 bzw. 26 pro Mio. Im PEI-Bericht<sup>21</sup> ist dies schön graphisch veranschaulicht, insbesondere auch die Verteilung der Myocarditiden über Altersgruppen und 1., 2., 3. Dosis. Von insgesamt 1275 Verdachtsmeldungen insgesamt, bzw. 345 zwischen 01.10. und 31.11. betrafen nur 14 die dritte Dosis entsprechend einer Häufigkeit von ca. 1 pro Mio., was sich dadurch erklärt, dass die Drittimpfungen der jüngeren Jahrgänge noch nicht in die Erhebung einfließen konnten.

In einer Erweiterung der Zulassungsstudie wurde die dritte Dosis Biontech untersucht in einer Untergruppe der größeren Probandenkohorte, an welcher bereits erste und zweite Dosis studiert wurden. Insofern sind die Daten sehr gut vergleichbar. Zusätzlich sind in **Tabelle 7** die Ergebnisse der vollkommen unabhängigen Studie von Munro zum Booster bereits nach 3½ Monaten gegenübergestellt. Analog wurde der Moderna-Boost u.a. mit halber Dosis, 50 µg nach 6 Monaten in einer Erweiterung der Zulassungsstudie untersucht, Befunde ebenfalls in **Tabelle 7**. Bei aller eingeschränkten Vergleichbarkeit ergeben Mann-Whitney-U-Tests und Vergleiche gewichteter Summenwerte nennenswerte und signifikante Unterschiede nur im Sinne von 1,6 × mehr

**Tabelle 7** Profil der häufigen Impfreaktionen je Dosis Biontech bzw. Moderna

Abstand Anzahl	Biontech 3 × 30 µg				Moderna 2 × 100 µg + 50 µg EMA/618924/2021 <sup>4</sup>	
	Ramachandran et al. <sup>18</sup>			Munro et al. <sup>14</sup>	Dosis 2, 100 µg 3 Wochen	Dosis 3, 50 µg 6 Monate
	Dosis 1 0 %	Dosis 2 3 Wochen %	Dosis 3 6 Monate %	Dosis 3 3½ Monate %	14688 %	167 %
Lokal Schmerzen						
Mild	51	48	60	67	65	67
Mäßig	32	29	23	12	19	14
Schwer	1,3	1,5	0,3	-	4,1	3,6
Schwellung (> 2 cm)						
Mild	4,3	4,1	4,5	7	6,1	2,4
Mäßig	1,9	2,5	3,1	3	4,4	2,4
Schwer	0,2	0,3	0,3	-	1,7	0,6
Rötung						
Mild	3,9	3,4	3,5	6	3,1	3,0
Mäßig	1,2	1,9	2,4	4	3,6	1,2
Schwer	0,2	0,4	-	-	2,0	0,6
Müdigkeit						
Mild	26	21	24	42	23	28
Mäßig	22	35	36	16	32	26
Schwer	1,4	5	4,5	3	10	4,2
Kopfschmerzen						
Mild	27	26	29	43	33	37
Mäßig	15	18	19	7	22	17
Schwer	1,1	3,4	1,0	0	4,5	1,2
Muskelschmerzen <sup>1</sup>						
Mild	12	16	18	31	22	28
Mäßig	10	21	20	5	27	18
Schwer	0,5	2,3	1,4	-	9,0	3,0

<sup>1</sup>, Neu oder verschlimmert;

Gelenkschmerzen („Corona-Impfarm“) nach Moderna ( $p = .0028$ ), 13% versus 2% Brechreiz ( $p = .043$ ), sowie Trends zu 1,2 × mehr leichten Muskelschmerzen ( $p = .07$ ), dafür aber weniger Müdigkeit (um Faktor 0,7;  $p = .08$ ). Über alle Kategorien aufsummiert (leicht mit 1, mäßig mit 2, schwer mit 3 gewichtet) ergeben sich für den Moderna Boost nur um 6% stärkere bzw. häufigere Impfreaktionen, was man für mindestens 33% mehr Wirkung gegen Omikron in den ersten 9 Wochen und voraussichtlich doppelt so lange Dauer eines vergleichbaren Schutzniveaus gerne in Kauf nehmen wird. Bereits gegen die Delta Variante zeigten die beiden bevölkerungsweiten Studien in den USA<sup>35, 36</sup> und diejenige in Schweden<sup>13</sup> 30%-40% stärkere Wirkung (1/IRR) von Moderna bzw. ca. 2-4 Monate längere Wirkdauer (flachere Abklingkurve mit längerer Plateauphase, die Wirkdauer gegen schwerere Verläufe ist graduell noch

deutlich länger). Die Nutzen Risiko-Abwägung fällt aufgrund deutlich überlegenen Nutzens für über 30-jährige Männer klar für 50 µg Moderna anstelle von Biontech als dritte Dosis aus, für 18-30-jährige Frauen möglicherweise auch. Es ist zu bedenken, dass die deutlich häufigeren Verdachtsmeldungen für Myokarditis ausschließlich aus der höheren 100 µg-Dosis Moderna für Erst- und Zweitimpfungen resultierten. Es ist gut möglich, dass die halbe Dosis Moderna nicht mehr Myocarditiden auslöst als die volle Dosis Biontech. In puncto Antikörperbildung wurde die Wirkäquivalenz der 50 µg und der 100 µg – Dosis gezeigt.<sup>37</sup> Dies erklärt sich aus der glockenförmigen Dosis-Wirkungsbeziehung von Impfstoffen auf die Antikörper-antwort als immunologischer Grundregel. Nach überhöhten Dosen ist die Immunantwort schlechter und hält auch kürzer an. Die Dosis-Nebenwirkungsbeziehungen hingegen verlaufen sigmoid-steigend.

**Tabelle 7, Forts. Profil der häufigen Impfreaktionen je Dosis Biontech bzw. Moderna**

Biontech 30 µg Abstand	Biontech 3 × 30 µg				Moderna 2 × 100 µg + 50 µg		
	Dosis 1 0 %	Dosis 2 3 Wochen %	Dosis 3 6 Monate %	Dosis 3 3 1/3 Monate %	Dosis 2, 100 µg 3 Wochen %	Dosis 3, 50 µg 6 Monate %	
Schüttelfrost	Mild	12	18	13	10	20	22
	Mäßig	4,3	18	15	4	23	14
	Schwer	0,5	2,6	1,0	-	1,3	-
Gelenkschmerzen <sup>1</sup>	Mild	6,9	11	13	11	19	26
	Mäßig	4,7	12	13	6	19	13
	Schwer	0,2	1,0	0,3	-	5,3	3,0
Durchfall	Mild	8,7	8,2	7,3	6	Lymphknotenschwellung	
	Mäßig	1,9	1,6	1,4	-	12	18
	Schwer	0,1	0,2	-	-	2,0	1,8
Erbrechen	Mild	1,0	1,6	1,7	-	0,5	0,6
	Mäßig	0,2	0,4	-	-	14	9,6
	Schwer	-	0,1	-	-	4,6	1,8
Fieber					0,1	-	
	≥ 38,0 – 38,4°C	3,0	9,5	4,2		9,3	3,6
	≥ 38,5 – 38,9°C	0,9	5,4	4,2	4	4,7	1,8
	≥ 39,0 – 40,0°C	0,3	1,5	0,3	-	1,4	1,2
> 40,0°C	-	-	-	-	< 0,1	-	
Einnahme Fiebersenker	28	45	47				

<sup>1</sup>, Neu oder verschlimmert;

### Quantitative Risikoabwägung

Einzelnen für jeden Endpunkt (z.B. Verlust beschwerdefreier Überlebenszeit, bestimmte Schäden...) ist dem absoluten Risiko der Infektion, welches sich als Produkt aus Infektionswahrscheinlichkeit und

relativem Risiko je durchgemachter Infektion ergibt, das Impfrisiko nebst Risiko von Durchbruchinfektionen gegenüber zu stellen. Bereits hier zeigt sich die Komplexität des Problems, denn die Infektionswahrscheinlichkeit hängt wiederum von der Impf- bzw. Genesenenquote des jeweils bewohnten Milieus ab, wie auch vom Grad der Umsetzung der hierarchisch vorangehenden Infektionsschutzmaßnahmen.

Anders ausgedrückt ist zum einen die direkt eigennützige individuelle Ebene und zum anderen die fremdnützige und indirekt eigennützige gesamtgesellschaftliche Ebene zu betrachten. Auf der direkten individuellen Ebene (direkter Eigennutz) konnte man zu folgendem Ergebnis kommen: Innerhalb der 4. Welle gab es in Deutschland 25 Mio. Ungeimpfte. Es wurden ca. 1 Mio. aktive Fälle berichtet, es wird ein Umsatz (turnover) von 2 und eine Dunkelziffer von 3 angenommen, so dass also real 6 Mio. innerhalb der 4. Welle infiziert wurden, darunter 2 Mio. Geimpfte und 4 Mio. Ungeimpfte. Damit betrug das Risiko, sich ungeimpft zu infizieren ca. 1:6. Für einen Ungeimpften mit unterdurchschnittlich vielen ungeschützten Kontakten wird der Einfachheit halber 1:10 angenommen. Zudem betrage die Infektionssterblichkeit 0,5%. Dann stürben 500 pro 1 Mio. Ungeimpfte, bei 25 Mio. also 12.500 innerhalb der 4. Welle. Bereits im Zeitraum ab 01.08.2021 waren dem RKI mit Stand 30.12.2021 rund 19942 Tote gemeldet. Die Sterblichkeit an der Impfung wird mit 1 pro 1 Mio. abgeschätzt. Das Risiko ungeimpft an der Krankheit zu sterben wäre also ca. um den Faktor 500 höher als an der Impfung zu sterben. Das Risiko trotz Impfung an COVID-19 zu sterben liege um den Faktor 8 niedriger als ungeimpft. So kommen noch 63 pro 1 Mio. „Durchbruchstote“ zu den 1 pro 1 Mio. Impftoten und die Todesrisiken mit und ohne Impfung verhalten sich wie 64 zu 500. Ginge man von 10 Impftoten / Mio aus käme man auf 73 zu 500. Am anderen Ende der Bandbreite der Impf- bzw. Krankheitsfolgen stehen Tage, welche in puncto Arbeit bzw. Lebensqualität weitgehend Ausfall sind, weil man mit Fieber, Krankheitsgefühl, Kopf- bzw. Muskelschmerzen, Müdigkeit darniederliegt. Diese Ausfalltage werden mit durchschnittlich 1 pro Impfung, 10 pro Durchbruchinfekt und mit durchschnittlich 20 je Infekt Ungeimpfter angenommen. Auf eine Welle kommt in etwa eine Impfung pro Person. Da als Annahme nur 10% der Ungeimpften je Welle infiziert werden, beträgt der Ausfall hier durchschnittlich 2 Tage. Zu dem impfbedingten Ausfalltag kommt noch durchschnittlich ein Halber Ausfalltag ( $10\% \times 10 \text{ Tage} \times \frac{1}{2}$ ) durch Durchbruchinfekte, wenn die Impfung die Häufigkeit mindestens leichter Erkrankungen um den Faktor 2 reduziert (in dieser Größenordnung waren die Verhältnisse für die Delta-Variante über 6 Monate nach 2-fach Impfung anzusiedeln). Mit durchschnittlich zwei Ausfalltagen wären die Verluste bei Ungeimpften ähnlich wie  $1\frac{1}{2}$  bei Geimpften. Der Durchschnittsfall ist aber bei den Infektionen Ungeimpfter sehr selten – hier können leicht auch einmal 180 Tage Krankschreibung resultieren -, bei den Durchbruchinfekten Geimpfter weniger selten und bei den Impfreaktionen häufig. Die Streubreiten sind entsprechend hoch, mäßig bzw. gering. Mit der Impfung ist der Zeitpunkt aber planbar und die Dauer der Ausfallszeit begrenzt. Das äußerste Extrem der Abwägung bilden nach derzeitigem Kenntnisstand die Myokarditiden. Das Risiko einer Myokarditis nach Infekt mit Delta oder Alpha war (mit 18 versus Kontrollen) um einen Faktor von ca. 5,6 mal höher als nach zwei Impfungen mit Biontech (3,2 versus Kontrollen), entsprechend um den Faktor 11 höher als nach einer Impfung.<sup>24</sup> Sofern gleiches Myocarditis-Risiko bei Infekten Ungeimpfter und Durchbruchinfekten angenommen wird, würde die Impfung erst rentabel, wenn sich über 18% der Ungeimpften während einer Welle infizieren und entsprechend 9% der Geimpften bei Schutzfaktor 2, denn  $0,18 \times 11 = 2,0 = 1 + 0,09 \times 11$ , was für die Omicron-Welle immerhin in den Bereich des Möglichen rückt. Es ist offenkundig unsinnig, nur auf diesen einen Parameter abzustellen, denn „Myocarditis vermieden, Patient tot“ ist nicht das Ziel der Übung, zumal die meisten Impf- und Virus- assoziierten Myocarditiden eine gute Spontanbesserung zeigen. Die Durchbruchinfektionen eingerechnet wird ein Schutz um einen Faktor über 5 resultieren. Der über mehrere Wochen anhaltende komplette Verlust des Geruchssinns trotz freier Nase bei ca. 60% der Infizierten<sup>38</sup> z.B. ist nach Impfung nicht beschrieben und genauso wenig die Umwandlung von Lungengewebe an vielen Stellen in eine

Konsistenz, welche eher zirrhotischem Lebergewebe ähnelt, mit akutem Lungenversagen und dem Erfordernis von Lungenersatz (ECMO) und ggf. Lungentransplantation einhergeht. Auch das Risiko thromboembolischer Komplikationen (Schlaganfall, Herzinfarkt, Bein-, Bauch- Hirnvenenthrombose und Lungenembolie) ist im Verlauf eines Infektes höher als nach der Impfung (vgl. Tabelle 5).

Auf der Ebene der gesamtgesellschaftlichen Auswirkungen, welche indirekt auf das Individuum zurückschlagen (direkter Fremdnutz und indirekter Eigennutz), ist die Störung bis hin zur Chaotisierung einer Vielzahl von Abläufen und Lebensbereichen zu nennen. Man denke nur an die Gesundheitsversorgung, Schulen und Zunahme des Phänomens „Service-wüste“ durch allgemeinen Ausfall von Arbeitskräften. Mit der Bindung erheblicher Kräfte der Gesundheitsversorgung durch die Seuche kommt es zu einer Erhöhung der Sterblichkeit an allen möglichen anderen Erkrankungen durch Engpässe und Qualitätsverluste bei der Behandlung. Impfschutz ist nie absolut. In Analogie zur Radionuklidproduktion beim Beschuss eines Targets mit beschleunigten Teilchen kann man sich die Infektionsrate ( $\dot{I}$ ) als Produkt aus Fluss ( $\phi$ , Anzahl pro Fläche pro Zeit) hereinprasselnder Viren und Wirkungsquerschnitt des Individuums ( $\sigma$ ) und Anzahl Individuen ( $N$ ) vorstellen,  $\dot{I} = \sigma \phi N$ . Durch Impfung vermindert sich der Wirkungsquerschnitt des Individuums, er wird aber nicht null. Bleibt die Viruszirkulation in der Bevölkerung hoch, wird auch der beste Impfschutz irgendwann durchbrochen, wie auch die beste Panzerung fortwährendem Beschuss nicht standhält. Sind hinreichend viele Menschen geimpft, sinkt auch die Viruszirkulation ( $\phi$ ). Denn die Wahrscheinlichkeit der Weitergabe des Virus ist das Produkt aus Infektionswahrscheinlichkeit,<sup>39</sup> Dauer der Infektiosität<sup>40</sup> (Virusabgabe) und Viruslast<sup>41</sup> (abgegebener Virus-Dosis). Nach 6 Monaten gegen Delta bzw. nach 2 Monaten gegen Omikron sind hier Faktoren in der Größenordnung von 2, 3 bzw. 2 also im Produkt 12 zu erwarten. Aufgrund dieser Zusammenhänge kann bei der Abwägung der Impfung der Eigennutz niemals getrennt vom Fremdnutz gedacht werden, der wiederum indirekt erheblichen Eigennutz mit sich bringt. Die Vorstellung, es sei selektiv der Schutz von Risikogruppen ohne Infektionsschutz in der Gesamtbevölkerung möglich, ist ein Märchen. Auf dieser gesamtgesellschaftlichen Ebene zeigt der Vergleich Israels, welches eine vierte Welle durch eine forcierte Booster-Kampagne bei stabil 62% Quote mindestens doppelt Geimpfter abwenden konnte und Rumänien, welches sie bei knapp 30% Impfquote durchlaufen ließ, nur zwischen 01.08.2021 und 30.12.2021 auf die Einwohnerzahl Deutschlands umgerechnet 15.696 versus 104.256 Tote.<sup>42</sup> Damit spiegelt dieser gesamtgesellschaftliche Vergleich zwischen zwei Ländern mit 7 nahezu denselben Faktor wieder, wie der o.g. Faktor 8 aus den Vergleichen innerhalb eines Landes bzw. innerhalb einer Studienpopulation. Für dreifach geimpfte Menschen in Israel resultierte hiermit ein Schutz vor Tod in der vierten Welle um den Faktor  $7 \times 8 = 56$  gegenüber ungeimpften Menschen in Rumänien.

Wegen dieses annähernd quadratischen Zusammenhangs zwischen Infektionsrate und Risikoreduktion durch die Impfung, welche ihrerseits über den entsprechend verminderten R-Wert in die Basis der exponentiellen Wachstumsfunktion eingeht, ist es vollkommen schwachsinnig von der STIKO, mit einer „number needed to vaccinate“ (NNV, Anzahl der zu impfenden Personen, um einen Fall zu verhindern) zu operieren, welche einen proportionalen, linearen Zusammenhang unterstellt. Die Impfung der ersten 2000 Leute in Deutschland wirkte sich nahezu gar nicht auf die Virusverbreitung aus. Bei fortgeschrittener, nur mehr knapp unterschwelliger Impfquote werden 2000 Geimpfte zusätzlich das Zünglein an der Waage sein, welches über die steigende oder sinkende Richtung der Fallzahlen entscheidet. Der Schritt von 99% auf 100% Impfquote wiederum wird eher gar keinen Fall verhindern. Die NNV ist keine Konstante und wird als Funktion der Impfquote einen glockenförmigen Verlauf zeigen.

#### *Größenordnungsmäßige Schätzung für die Omikron-Variante*

Betrachtet man die Wirkung der Impfung auf die Wahrscheinlichkeit der Weitergabe des Virus – gut zusammengefasst in der STIKO-Begründung<sup>12</sup> – so wird diese innerhalb von Haushalten um etwa

denselben Faktor gesenkt, wie diejenige Wahrscheinlichkeit, symptomatisch zu erkranken. Als generelle immunologische Grundregel kommt durch die Impfung noch eine Vorverlegung des Symptombeginns hinzu. Begannen die Symptome bislang ungeimpft erst nach dem Maximum der Virusabgabe in die Umgebung, so setzen sie augenscheinlich nach Impfung bereits davor ein.<sup>43</sup> Die Inkubationszeit bei Geimpften ist dementsprechend kürzer.<sup>43</sup> Das Gros der Weiterverbreitung durch Ungeimpfte geht auf Prä- Oligo- und Asymptomatische Quellfälle, unter Geimpften als Quellen spielen symptomatische Fälle möglicherweise eine größere Rolle. Dies wirkt sich innerhalb von Haushalten kaum aus, da Haushaltsangehörige praktisch auch dann in engen Kontakt bleiben, wenn ein Angehöriger schnupft, hustet, fiebert usw. Auf den Eintrag in fremde Haushalte, Schulen, Krankenhäuser usw. dürfte er sich aber erheblich auswirken. Man darf sich nicht irreführen lassen, durch Berichte von Viruslasten in derselben Größenordnung bei Geimpften und Ungeimpften. Entscheidend ist, dass die Wahrscheinlichkeit der Infektion ( $A$ ) und die Dauer der Infektiosität ( $T$ ) abgesenkt werden und die Viruslast ( $L$ ) auch ein wenig, dazu kommt noch ein Faktor ( $S$ ) durch die o.g. Vorverlagerung des Symptombeginns. In Unkenntnis genauerer Daten wird ausgesprochen vorsichtig konservativ  $S = 1,5$  abgeschätzt. Die aushäusige Wahrscheinlichkeit der Weitergabe ( $W$ ) ist dann das Produkt aus diesen Größen,  $W_A = A \times T \times L \times S = W_i \times S$ , mit  $W_i$  inhäusiger Weitergabewahrscheinlichkeit. Unter der Annahme, dass sich dieses Risikogefüge einigermaßen proportional von Delta auf Omikron übertragen lässt, könnte auf Bevölkerungsebene durch eine umfassende Boosterkampagne die Anzahl Neuzugänge auf Intensivstation also um den Faktor  $2 \times 1,5 \times 2 \times 3 = 18$  abgesenkt werden, über einen Zeitraum von 2-3 Monaten. Es multiplizieren sich die Wahrscheinlichkeiten der Weitergabe ( $2 \times 1,5$ ), der Erkrankung und der Intensivpflichtigkeit im Krankheitsfall, da jedem Empfang einer infektiösen Virusdosis deren Abgabe vorausgeht. Durch weit überwiegende Boosterung mit Moderna wäre in günstigen Fällen sogar  $3 \times 1,5 \times 3 \times 3 = 40$  zu erreichen. Auf der individuellen Ebene resultiert analog eine Senkung des Todesrisikos um den Faktor 6 und am anderen Ende der Skala durchschnittlich wahrscheinlich Krankenschreibungstage wiederum in ähnlicher Größenordnung aber geringerer Streubreite bei Geimpften versus Ungeimpften. Zwar sind Todesrate und Krankheitsschwere bei Ungeimpften und Omikron als halbiert anzunehmen, dafür dürften eher 20% als 10% der Ungeimpften je Welle infiziert werden.

#### *Exkurs: Bemessung von Personenzahlen in Innenräumen*

Der Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit eines Infektionsereignisses vom Produkt der Wahrscheinlichkeiten der Virusabgabe und –aufnahme, welcher gut durch das Quadrat eines zusammengefassten Schutzfaktors angenähert werden kann, ist auch für die Bemessung von Personenzahlen relevant. Dasselbe Infektionsrisiko wie zwischen zwei Ungeimpften kam während der Alfa-Variante im Juni 2021 noch durch ca.  $10 \times 10 + 1 = 101$  doppelt Geimpfte, unter der Delta-Variante Ende Oktober 2021 durch ca.  $7 \times 7 + 1 = 50$  doppelt Geimpfte und unter der Omikron-Variante im Januar 2022 durch ca.  $2 \times 2 + 1 = 5$  dreifach Geimpfte zustande (die 1 wird hinzu addiert, weil der Sender nicht sich selbst infizieren kann). Dementsprechend bemisst sich der Nutzen von 2G auf die Hemmung der Weiterverbreitung. Er tendiert unter Omikron und vor mehr als 4 Monaten lediglich doppelt Geimpften offenkundig gegen Null, jedoch besteht noch ein erheblicher Nutzen, um Ungeimpfte vor schweren Erkrankungen zu schützen.

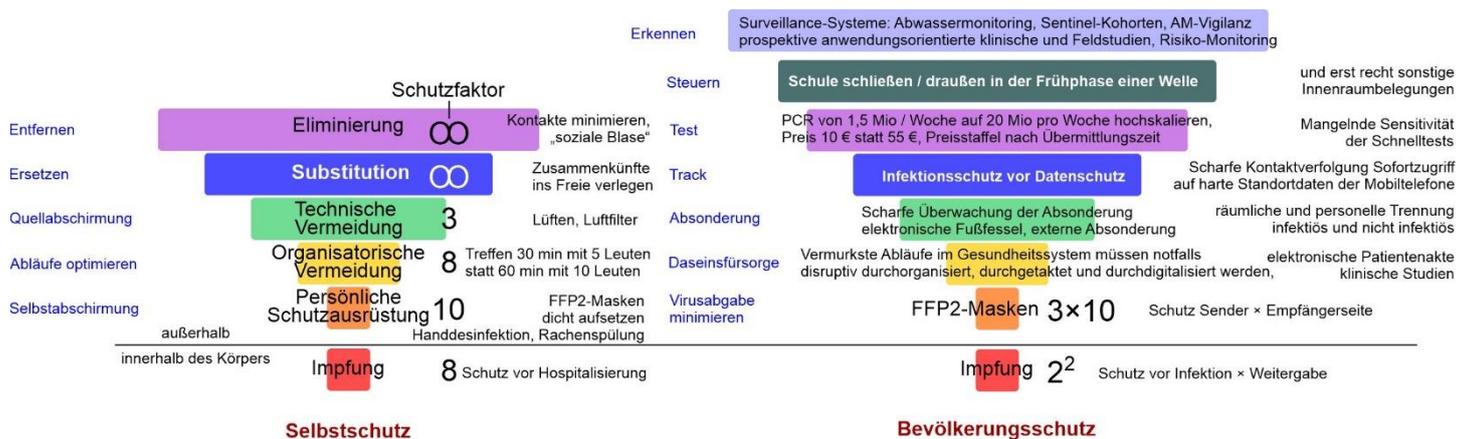
#### *Zur Verlaufsschwere*

Man darf nicht den Fehler machen, sich durch eine Häufung milder Verläufe zu Beginn einer Welle blenden zu lassen. Bereit in der allerersten Welle im Februar 2020 hatte der glimpfliche Verlauf bei den sämtlich jungen Webasto-Mitarbeitern zu einer sträflichen Unterschätzung von COVID-19 in der Wahrnehmung von Akteuren und Öffentlichkeit geführt. Auch die zweite Welle fraß sich im Spätsommer / Frühherbst 2020 zunächst über Wochen durch junges erwachsenes Partyvolk, traf sodann auf Schulkinder, bevor sie schließlich mit aller Wucht in den Altersheimen und den höheren

Alterskohorten einschlug. In Großbritannien wütet die Omikron-Welle bereits seit Ende November und erst dieser Tage, vier Wochen später, füllen sich so langsam die Krankenhäuser wieder. Die extreme Abhängigkeit der Verläufe von Alter und Impfstatus verbietet jeglichen Rückschluss von den Patienten, welche initial in den Krankenhäusern aufschlagen, auf den Verlauf bei solchen älteren Menschen mit zu erheblichen Teilen unverschuldet unzureichendem Impfschutz, ohne minutiöse Korrektur für diese entscheidenden Co-Variablen. Man denke nur an die Leute, welche mit lediglich 2 × Astra dastehen, einer hochgradig gefährdeten Gruppe, welche die STIKO im Gegensatz zur SIKO vom Schirm verloren zu haben scheint. So ergab denn eine erste Berechnung aufgrund voll für Alter und Impfstatus korrigierter Daten aus UK nur um 24% mildere Verläufe (Hazard ratio, HR = 0,76; im Sinne von Behandlungsbedürftigkeit im Krankenhaus) unter Omikron versus Delta bei Menschen, welche weder geimpft noch genesen waren.<sup>44</sup> Aufgrund im Erhebungszeitraum vom 01. bis 14.12.2021 noch geringer Fallzahlen (nur 56 Krankenhausfälle von 9585 Ungeimpften jeglichen Alters) in den höheren Altersgruppen und notwendigerweise überwiegend nicht bis zum Ende verfolgter Verläufe kann sich dieser Wert noch ändern.

### Zur Bedeutung von Impfungen im Gefüge der Infektionsschutzmaßnahmen

Es ist illusorisch, zu glauben, man könne das Corona-Virus wegimpfen und erst recht illusorisch, der Omikron Welle allein durch derartig kurz und eingeschränkt wirksame Impfstoffe an Substanz zu nehmen. In der teilweise hierarchischen Abfolge der verfügbaren Infektionsschutzmaßnahmen (**Abb. 1**), multiplizieren sich die Risikoreduktionen in Kombination sämtlich. Der **vorbestehende Impfschutz** ist hier nur die letzte Verteidigungslinie, wenn das Virus schon in den Körper eingedrungen ist, mit



**Abb. 1** Hierarchische Struktur der Schutzmaßnahmen gegen Noxen (schädigende Einflüsse wie Lärm, Strahlung, Quetschung, Schadstoffe, Gifte usw.) aller Art auf individueller Ebene und gegen ansteckende, aerogen verbreitete Pathogene auf Bevölkerungsebene, abgewandelt nach NIOSH.<sup>45</sup> Schutzfaktoren für Luftfilter in realer Situation aus<sup>46</sup>, Faktoren der Impfung gegen Omikron aus.<sup>5</sup> ∞, Faktor unendlich.

derzeit vergleichsweise kleinem Schutzfaktor. Es wird hier grob versucht, die Wirkdimensionen der Maßnahmen des Selbstschutzes und des Bevölkerungsschutzes zu veranschaulichen. Für durchgreifenden Erfolg müssen Infektionsschutzmaßnahmen kombiniert werden. Eine Risikoreduktion um den Faktor Hundert ist bereits durch Kombination von zwei Maßnahmen zu erzielen. Es muss nicht jeder immer alle Infektionsschutzmaßnahmen durchführen, aber wenn jemand sämtlichen Infektionsschutz verweigert, wird es gefährlicher für ihn und seine Mitmenschen.

Zusammengefasst fällt die Nutzen-Risiko Abwägung bei beginnender Omikron-Welle wegen der geringeren Wirksamkeit gegen Omikron zwar knapper als bei beginnender Delta-Welle aus, aber

immer noch sehr eindeutig zugunsten der Auffrischimpfung (Boosterung). Selbiges gilt für Erstimpfungen für alle über 5 Jahren in Gebieten mit noch wenig fortgeschrittener Omikron-Welle und für über 50-Jährige in allen Gebieten. Der Zusatznutzen etwa für Kinderimpfungen dürfte umso geringer ausfallen, je weiter die Omikron-Welle schon durchgelaufen ist. Epidemiologisch wirksamer wären solche dann vor einer beginnenden 6. Welle – wahrscheinlich vor dem nächsten Winter –, statt in auslaufender 5. Welle platziert.

Mit der Impfung nimmt man eine definierte Dosis zu einem definierten Zeitpunkt in die Hand (bzw. den Arm). Es kommt zu keinerlei Vermehrung im Impfling und zu keiner Weitergabe. Die Anzahl der Impfschäden macht einen festen und sehr kleinen Anteil der Anzahl geimpfter Personen aus.

Die Infektion dagegen geschieht mit unkontrollierter Dosis Viren zu einem unkontrollierten Zeitpunkt. Es kommt zu unkontrollierter Vermehrung innerhalb des Individuums, zu unkontrollierter Weitergabe an andere Menschen und unkontrollierter Gegenreaktion des Körpers. Die Anzahl der Schäden durch Infektion ist nach oben offen, bis hin zur vollständigen Durchseuchung einer Population. Bei einem noch unbekanntem Anteil der Infizierten (wahrscheinlich zwischen 5% und 20%) persistiert das Virus für Monate (nach oben offen) in Herz und Hirn<sup>47</sup> und kann hier weiteren Schaden anrichten. Long covid wird absehbar zum Risikofaktor für diverse Zustände wie Demenz, Depression, Schlaganfall, Herzinsuffizienz avancieren. Für Kinder spielen neben PIMS auch Diabetes, Crohn und Nierenschäden als Spätfolgen eine Rolle. Damit ist auch innerhalb des Individuums das Schadensausmaß auch noch nach vermeintlich überstandener Infektion nach oben offen.

Wegen erhöhter Anfälligkeit für Infekte aller Art ist innerhalb der ersten 7 Tage nach jeder Impfdosis auf besonders strengen Infektionsschutz, also Minimierung ungeschützter Kontakte zu achten. Kinder sollten nach der Impfung in den Wintermonaten generell für 5 Tage aus Präsenzveranstaltungen in Innenräumen herausgenommen werden. Die überwältigende Wirkung entfaltet die Impfung dadurch, dass sich Eigennutz und Fremdnutz multiplizieren, d.h. der Schutzfaktor in etwa quadratisch eingeht.

*Literatur* (angegeben ist immer das Datum der frühestmöglichen Verfügbarkeit über preprint server)

1. STIKO\_beim\_RKI, Beschluss der STIKO zur 16. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. *Epidemiologisches Bulletin* **21.12.2021**, 02/2022, 3-15.
2. European\_Medicines\_Agency, EMA and ECDC recommendations on heterologous vaccination courses against COVID-19. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-ecdc-recommendations-heterologous-vaccination-courses-against-covid-19>. press release **07.12.2021**, 1.
3. Sächsische\_Impfkommision\_(SIKO), SIKO-Empfehlungen zur intrapandemischen SARS-CoV-2-Impfung - update 1. November 2021 - [https://www.slaek.de/media/dokumente/02medien/Patienten/gesundheitsinformationen/impfen/2021-11-01\\_SIKO\\_Empfehlungen\\_zur\\_SARS-CoV-2-Impfung\\_final.pdf](https://www.slaek.de/media/dokumente/02medien/Patienten/gesundheitsinformationen/impfen/2021-11-01_SIKO_Empfehlungen_zur_SARS-CoV-2-Impfung_final.pdf). **01.11.2021**, 14.
4. European\_Medicines\_Agency, Spikevax Type II variation assessment report EMA/618924/2021. [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-h-c-5791-ii-34-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-h-c-5791-ii-34-epar-assessment-report-variation_en.pdf). [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) **25.11.2021**, 1-87.
5. UK\_Health\_Security\_Agency, SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 34. [https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/1044481/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron\\_severity\\_update.pdf](https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1044481/Technical-Briefing-31-Dec-2021-Omicron_severity_update.pdf) und Vorgänger vom 23.12.2021. **31.12.2021**, 1-17.
6. Lyngse, F.; Mortensen, L.; Denwood, M.; al., e., SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.12.27.21268278v1.full.pdf>. *medRxiv preprint* **22.12.2021**, 1-31.
7. Wilhelm, A.; Widera, M.; Grikscheit, K.; Toptan, T.; et al.; Ciesek, S., Reduced Neutralization of SARS-CoV-2 Omicron Variant by Vaccine Sera and monoclonal antibodies. <https://doi.org/10.1101/2021.12.07.21267432>. *medRxiv preprint* **08.12.2021**.
8. Goldberg, Y.; Mandel, M.; Bar-On, Y.; al., e., Waning Immunity after the BNT162b2 Vaccine in Israel. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114228>. *New England Journal of Medicine* **27.10.2021**, in press, 1-10.

9. Gazit, S.; Shlezinger, R.; Perez, G.; al., e., Comparing SARS-CoV-2 natural immunity to vaccine-induced immunity: reinfections versus breakthrough infections. *medrxiv preprint* **25.08.2021**.
10. Barda, N.; Dagan, N.; Cohen, C.; Lipsitch, M., Effectiveness of a third dose of the BNT162b2 mRNA COVID-19 vaccine for preventing severe outcomes in Israel: an observational study. *Lancet* **29.10.2021**, doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02249-2, 1-8.
11. Chemaitelly, H.; Tang, P.; Hasan, M.; al., e., Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2114114>. *New England Journal of Medicine* **06.10.2021**, in press, 1-15, Supp.
12. STIKO\_beim\_RKI, Beschluss der STIKO zur 14. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. *Epidemiologisches Bulletin* **29.11.2021**, 48/2021, 1-41.
13. Nordström, P.; Ballin, M.; Nordström, A., Effectiveness of Covid-19 Vaccination Against Risk of Symptomatic Infection, Hospitalization, and Death Up to 9 Months: A Swedish Total-Population Cohort Study. [https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract\\_id=3949410](https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3949410). *Lancet* **25.10.2021**, Preprint, 1-34.
14. Munro, A.; Janani, L.; Cornelius, V.; al., e., Safety and immunogenicity of seven COVID-19 vaccines as a third dose (booster) following two doses of ChAdOx1 nCov-19 or BNT162b2 in the UK (COV-BOOST): a blinded, multicentre, randomised, controlled, phase 2 trial. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)02717-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)02717-3). *Lancet* **02.12.2021**, in press, 1-19.
15. Frenck, R.; Walsh, E.; Kitchin, N.; Absalon, J., SARS-CoV-2 Neutralization with BNT162b2 Vaccine Dose 3. *New England Journal of Medicine* **15.09.2021**, 385, 1627-9.
16. STIKO\_beim\_RKI, Mitteilung der Ständigen Impfkommision (STIKO) beim Robert Koch-Institut (RKI) Empfehlungen der Ständigen Impfkommision beim Robert Koch-Institut 20214.2 Off-label-use. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/34\\_21.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/34_21.pdf?blob=publicationFile). *Epidemiologisches Bulletin* **26.08.2021**, 34, 27.
17. GlaxoSmithKline\_Marburg, ENCEPUR Fachinformation. **01.2019**, 1-4.
18. Ramachandran, N.; Smith, M.; Gottschalk, L.; al., e., Emergency Use Authorization (EUA) for an Unapproved Product Review Memorandum. A single booster dose administered at least 6 months after completing a Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccine primary series. <https://www.fda.gov/media/152432/download>. **21.09.2021**, 1-32.
19. Atmar, R.; Lyke, K.; Deming, M.; al., e., Heterologous SARS-CoV-2 Booster Vaccinations – Preliminary Report. *medrxiv preprint* **15.10.2021**, 1-28.
20. Paul\_Ehrlich\_Institut, Sicherheitsbericht. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 30.09.2021. <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-20-bis-30-09-21.pdf?blob=publicationFile&v=10>. *PEI-Sicherheitsberichte* **26.11.2021**, 1-49.
21. Paul\_Ehrlich\_Institut, Sicherheitsbericht. Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 30.11.2021. <https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-20-bis-30-11-21.pdf?blob=publicationFile&v=7>. **23.12.2021**.
22. Arzneimittel-Atlas; IGES\_Institut\_GmbH\_Berlin, Verbrauch Impfstoffe 2003 - 2020. <https://www.arzneimittel-atlas.de/arzneimittel/i07-impfstoffe/verbrauch/> 2000-2002 extrapoliert. Die Daten beziehen sich bereits auf netto verabreichte Dosen nach Schwund und Verwerfung. **2021**.
23. Krutzke, L.; Roesler, R.; Wiese, S.; Kochanek, S., Process-related impurities in the ChAdOx1 nCov-19 vaccine. <https://doi.org/10.21203/rs.3.rs-477964/v1>. *Research Square preprint* **04.05.2021**, 1-29.
24. Barda, N.; Dagan, N.; Ben-Shlomo, Y.; al., e., Safety of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine in a Nationwide Setting. *New England Journal of Medicine* **25.08.2021**, 385, 1078-1090.
25. Permezel, F.; Borojevic, B.; Lau, S.; de\_Boer, H., Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) following recent Oxford/AstraZeneca COVID-19 vaccination doi: 10.1007/s12024-021-00440-7. *Forensic Sci Med Pathol.* **04.11.2021**.
26. Cugno, M.; Consonni, D.; Lombardi, A.; et\_al., Increased Risk of Urticaria/Angioedema after BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in Health Care Workers Taking ACE Inhibitors. <https://www.mdpi.com/2076-393X/9/9/1011>. *Vaccines* **11.08.2021**, 9, 1011\_1-7.
27. Klug, M.; Lazareva, O.; Kirmes, K., Platelet expression and reactivity after BNT162b2 vaccine administration. <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2021.05.18.21257324v1.full.pdf>. *medrxiv preprint* **18.05.2021**, 1-19.
28. Witberg, G.; al., e., Myocarditis after Covid-19 Vaccination in a Large Health Care Organization. doi: 10.1056/NEJMoa2110737. *New England Journal of Medicine* **06.10.2021**.
29. Klomjit, N.; MP., A.; Fervenza, F.; al., e., COVID-19 Vaccination and Glomerulonephritis. *Kidney int. Reports* **09.08.2021**, 6, 2969-2978.

30. Sahin, U.; Muik, A.; Derhovanessian, E.; et al., e., COVID-19 vaccine BNT162b1 elicits human antibody and TH1 T cell responses. Supplement Fig. 3. doi: 10.1038/s41586-020-2814-7. *Nature* **16.07.2020**, 586, 594-599.
31. Szabolcs, M.; Sauter, J.; Frosina, D.; et al., Identification of Immunohistochemical Reagents for In Situ Protein Expression Analysis of Coronavirus-associated Changes in Human Tissues. [https://journals.lww.com/appliedimmunohist/Abstract/2021/01000/Identification\\_of\\_Immunohistochemical\\_Reagents\\_for\\_3.aspx](https://journals.lww.com/appliedimmunohist/Abstract/2021/01000/Identification_of_Immunohistochemical_Reagents_for_3.aspx). *Applied Immunohistochemistry & Molecular Morphology* **2021**, 29, 5-12.
32. Skawran, S.; Gennari, A.; Dittli, M.; et al., e., [<sup>18</sup>F]FDG uptake of axillary lymph nodes after COVID-19 vaccination in oncological PET/CT: frequency, intensity, and potential clinical impact. *European Radiology* **06.04.2021**, 32, 508-516.
33. Schroeder, D.; Jang, S.; Johnson, D.; et al., Frequency and Characteristics of Nodal and Deltoid FDG and 11C-Choline Uptake on PET Performed After COVID-19 Vaccination. <https://www.ajronline.org/doi/pdf/10.2214/AJR.21.25928>. *American Journal of Radiology* **24.03.2021**, 217, 1206-1216.
34. Cohen, D.; Krauthammer, S.; Cohen, Y.; et al., Correlation between BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine-associated hypermetabolic lymphadenopathy and humoral immunity in patients with hematologic malignancy. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging* **05.04.2021**, 48, 3540-3549.
35. Dickerman, B.; Gerlovin, H.; Madenci, A., Comparative Effectiveness of BNT162b2 and mRNA-1273 Vaccines in U.S. Veterans. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2115463>. *New England Journal of Medicine* **01.12.2021**, in press, 1-11.
36. Puranik, A.; Lenehan, P.; Silvert, E.; et al., e., Comparative effectiveness of mRNA-1273 and BNT162b2 against symptomatic SARS-CoV-2 infection. <https://doi.org/10.1016/j.medj.2021.12.002>. *The New York Medical Journal* **21.08.2021**, in press, 1-36.
37. Chu, L.; McPhee, R.; Huang, W.; et al., e., A preliminary report of a randomized controlled phase 2 trial of the safety and immunogenicity of mRNA-1273 SARS-CoV-2 vaccine. <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X21001535?via%3Dihub>. *Vaccine* **08.01.2021**, 39, 2791-2799.
38. Butowt, R.; von Bartheld, C., Anosmia in COVID-19: Underlying Mechanisms and Assessment of an Olfactory Route to Brain Infection. DOI: 10.1177/1073858420956905. *The Neuroscientist* **2021**, 27, 582-603.
39. RKI, Wochenbericht - Inzidenzen der symptomatischen COVID-19-Fälle nach Impfstatus; Impfeffektivität. [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges\\_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht\\_2021-11-18.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2021-11-18.pdf?__blob=publicationFile). **18.11.2021**, Seiten 22, 24-25.
40. Schooley, R., Letter to the Editor on Thompsen et al., <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejm.2010.107058>. *New England Journal of Medicine* **06.10.2021**, 1.
41. Levine-Tiefenbrun, M.; Yelin, I.; Alapi, H.; Katz, R.; et al., e., Viral loads of Delta-variant SARS-CoV-2 breakthrough infections after vaccination and booster with BNT162b2. <https://www.nature.com/articles/s41591-021-01575-4.pdf>. *Nature Medicine* **27.08.2021**, in press, 1-12.
42. Our\_world\_in\_data; Oxford\_Martin\_School; University\_of\_Oxford; GCDL, COVID-19 Data Explorer. <https://ourworldindata.org/explorers/coronavirus-data-explorer>. **abgerufen am 15.12.2021**.
43. Drosten, C., NDR-Corona-Podcast "Risiko und Hoffnung". <https://www.ndr.de/nachrichten/info/Drosten-im-Corona-Podcast-Booster-Impfung-bester-Schutz-gegen-Omikron,coronavirusupdate228.html>. **04.01.2022**.
44. Ferguson, N.; Ghani, A.; Hinsley, W.; Volz, E.; The\_Imperial\_College\_COVID-19\_response\_team, Report 50 - Hospitalisation risk for Omicron cases in England. <https://www.imperial.ac.uk/mrc-global-infectious-disease-analysis/covid-19/report-50-severity-omicron/>. *Imperial College London* **22.12.2021**, 1-12.
45. National\_Institute\_for\_Occupational\_Safety\_and\_Health\_(NIOSH); CDC, Hierarchie der Gefahrenkontrolle. <https://www.cdc.gov/niosh/topics/hierarchy/default.html>.
46. Lindsley, W.; Derk, R.; Coyle, J.; et al., e., Efficacy of Portable Air Cleaners and Masking for Reducing Indoor Exposure to Simulated Exhaled SARS-CoV-2 Aerosols — United States, 2021 <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/70/wr/pdfs/mm7027e1-H.pdf>. *Morbidity and Mortality Weekly Report* **09.07.2021**, 70 No. 27, 972-976.
47. Chertow, D.; Stein, S.; Ramelli, S.; Grazioli, A.; et al., e., SARS-CoV-2 infection and persistence throughout the human body and brain. [https://assets.researchsquare.com/files/rs-1139035/v1\\_covered.pdf?c=1640020576](https://assets.researchsquare.com/files/rs-1139035/v1_covered.pdf?c=1640020576). *Research Square preprint* **20.12.2021**, 1-56.