

Nebenwirkungen von Impfstoffen gegen das Coronavirus SARS-CoV-2: Eine statistische Analyse

Thomas Schmidt-Melchiors¹ und Jens-Peter Kreiss²
Institut für Mathematische Stochastik
TU Braunschweig
Universitätsplatz 2
D-38106 Braunschweig

¹T.Schmidt-Melchiors@email.de
²j.kreiss@tu-braunschweig.de
12. August 2021

Abstrakt

In diesem Artikel untersuchen und vergleichen wir unter statistischen Gesichtspunkten Impfreaktionen bzw. Impfkomplicationen für die vier derzeit verwendeten Impfstofftypen gegen Covid-19-Infektionen, d.h. Comirnaty, Vaxzevria, Janssen und den Moderna Covid-19-Impfstoff. Wir beschreiben auch den vorliegenden Mangel an Details in den zugrundeliegenden Daten und die Veränderungen in der Struktur der Berichte aus der Primärquelle, die einfache Zeitreihenvergleiche unmöglich machen.

Insgesamt gesehen sind alle angebotenen Impfstoffe sehr sicher und fallen in Bezug auf verschiedene Gruppen unerwünschter Komplikationen meist in dieselben Häufigkeitskategorien. Dennoch gibt es statistisch signifikante Unterschiede zwischen den vier Impfstoffen, die darauf hinweisen, dass Vaxzevria unter einigen wichtigen Aspekten nur die zweitbeste Wahl ist.

Abstract

In this article we examine various undesired vaccination side effects for the four currently employed vaccination types against Covid-19 infections, i.e. Comirnaty, Vaxzevria, Janssen and the Moderna Covid-19 vaccine under statistical aspects and compare their results. We also describe our concerns about the lack of details in the underlying data and the variations in the structure of reports from the primary source that prohibit simple time series comparisons.

From an overarching view all provided vaccines are pretty safe and fall mostly into the same frequency categories with respect to various clusters of undesired complications. Nevertheless there are statistically significant differences amongst the four vaccines which indicate that Vaxzevria is according to some important aspects only the second best preferable choice.

1. Einleitung

Mit der Aufnahme der Impfungen gegen das Coronavirus SARS-CoV-2 Ende Dezember 2020 steht erstmals seit Beginn der Corona-Pandemie ein Mittel zur Bekämpfung zur Verfügung, das einen länger anhaltenden Schutz verspricht und über die Kontaktreduktionen und den Einsatz von persönlichem Schutzmaterial weit hinausgeht. Inzwischen stehen in Deutschland vier zugelassene Impfstoffe zur Verfügung, wenngleich auch zu Beginn für einige Monate nicht in ausreichender Menge, um die

Impfanforderungen großer Teile der Bevölkerung im gewünschten und wünschenswerten Tempo zu befriedigen. Dies sind die beiden mRNA-basierten Vakzine Comirnaty von BioNTech/Pfizer und Covid19-Impfstoff von Moderna sowie die vektorbasierten Vakzine Vaxzevria von AstraZeneca und Janssen von Johnson&Johnson. In der öffentlichen Meinung gibt es neben einer allgemeinen Impfskepsis eines nicht unerheblichen Teils der Bevölkerung vor allem große Verunsicherung nicht nur ob der möglichen unterschiedlichen Wirksamkeit der Vakzine, sondern auch hinsichtlich der Gefährlichkeit und unerwünschten Nebenwirkungen der einzelnen Impfstoffe insgesamt und im Vergleich untereinander. Zu letzterem hat sicher die doppelte Kehrtwendung bei den Empfehlungen der ständigen Impfkommission (STIKO) hinsichtlich des Einsatzes von Vaxzevria geführt. So wurde zunächst eine Empfehlung nur für die unter 65-Jährigen ausgesprochen und keine für die älteren Personen (STIKO 2021-a), um dann nach Vorliegen neuer Daten die Empfehlung auch auf die älteren auszuweiten (STIKO 2021-b) und sie kurze Zeit später nach dem Auftreten einer geringen Anzahl der sehr kritischen Nebenwirkung Sinusvenenthrombose für die unter 60-Jährigen zurückzuziehen, aber für die über 60-Jährigen bestehen zu lassen (STIKO 2021-c). Zu guter Letzt wurde dann noch die Empfehlung eines homologen Impfschemas (gleiches Vakzin bei Erst- und Zweitimpfung) für die mit Vaxzevria Erstgeimpften revidiert, sofern der zweite Impftermin nicht kurz bevorstand, und die Zweitimpfung mit einem mRNA-Impfstoff empfohlen (STIKO 2021-d).

Bevor wir auf die in dieser Arbeit untersuchten Fragestellungen und Methodiken eingehen, geben wir eine kurze und keineswegs erschöpfende Übersicht über relevante Literatur zum Thema der Nebenwirkungen der zugelassenen COVID-19 Impfstoffe.

Zunächst findet man eine Übersicht über in Europa zugelassene COVID-19-Impfstoffe in Meyer (2021) und Novak, Tordesillas and Cabanillas, B. (2021) beschreiben den aktuellen Stand zur Sicherheit und zu unerwünschten Nebenwirkungen der derzeit verfügbaren Impfstoffe gegen COVID-19.

Detaillierte Ergebnisse aus Studien über schwere Nebenwirkungen, insbesondere Thrombozytopenie und Hirnvenen-Thrombose nach einer Impfung mit dem Impfstoff von AstraZeneca finden sich in Greinacher et al. (2021) (Ergebnisse einer Studie von 11 Patienten (neun Frauen und zwei Männer im Alter zwischen 22 und 49) aus Deutschland und Österreich, bei denen nach einer Impfung mit AstraZeneca eine mittelschwere bis schwere Thrombozytopenie und insbesondere zerebrale Venenthrombose aufgetreten ist. Diese Studie und die Stellungnahme der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH 2021) haben vermutlich maßgeblich dazu beigetragen, dass die STIKO die Impfung mit AstraZeneca für Personen unter 60 Jahren in Deutschland explizit nicht mehr empfohlen hat). Die Veröffentlichung von Greinacher et al. (2021) ist eine der wenigen mit Ergebnissen aus Deutschland.

Für im Wesentlichen aus den USA stammenden Gesundheitsdaten vergleichen Taquet et al. (2021) in einer sehr umfangreichen statistischen Untersuchung Risiken für Pfortaderthrombosen und Hirnvenen-Sinusthrombosen für mit einem der beiden mRNA-Impfstoffe von Pfizer-BioNTech bzw. von Moderna geimpften Personen auf der einen Seite und nachweislich an COVID-19 erkrankten Personen auf der anderen Seite. Auch wenn die jeweiligen Risiken gering sind, so wird durch die Studie bestätigt, dass das Risiko sowohl einer Hirnvenen-Sinusthrombose als auch einer Pfortaderthrombose in der COVID-19 Gruppe signifikant höher war (95% Konfidenzintervall für das relative Risiko). Der Umfang der Stichprobe ist mit 537.913 an COVID-19 erkrankten Personen und 389.034 mit einem mRNA-

Impfstoff geimpften Personen sehr groß. Entsprechende Vergleiche für den vektorbasierten Impfstoff von AstraZeneca konnten in der Studie von Taquet et al. (2021) nicht angestellt werden, da dieser Impfstoff den USA nicht angewendet wurde.

Eine vergleichbar umfangreiche real-world Studie im Vereinigten Königreich wird in Menni et al. (2021) beschrieben. Hierin geht es um Impfnebenwirkungen des mRNA-Impfstoffes von Pfizer-BioNTech und des vektorbasierten Impfstoffes von AstraZeneca. Ein Ergebnis der Studie ist, dass Impfnebenwirkungen in den vorliegenden Daten seltener auftraten als aus den Phase 3-Studien zu erwarten gewesen wäre. Aufgrund der detaillierten Datenstruktur zu Alter, Geschlecht, Begleiterkrankungen, Tätigkeit im Gesundheitswesen usw., erlaubt die Untersuchung von Menni et al. (2021) zudem eine individuelle Vorhersage von Nebenwirkungen auf der Grundlage von Alter, Geschlecht und früherem COVID-19-Status.

Derart gut strukturierte Daten, wie sie den umfangreichen Studien von Taquet et al. (2021) und Menni et al. (2021) zugrunde liegen, sind für Deutschland (zumindest öffentlich zugänglich) nicht vorhanden.

Über das unerwünschte Auftreten von Thrombose und Thrombozytopenie nach einer Impfung mit AstraZeneca wird auch in der Arbeit von Schultz et al. (2021) berichtet.

Eine ausführliche Darstellung von insgesamt 269 in mehreren europäischen Staaten aufgetretenen Fällen von venösen Thrombosen einschließlich Hirnvenen-Sinusthrombosen nach einer COVID-19 Impfung mit AstraZeneca findet sich schließlich in einem Bericht der Europäischen Arzneimittel Agentur aus dem März 2021 (European Medicines Agency - 2021). Obwohl die beschriebenen Impfnebenwirkungen als bedeutend eingestuft werden, sieht die EMA auf Grundlage der verfügbaren Beobachtungs-zu-Erwartungs-Analyse zu dem damaligen Zeitpunkt keine ausreichenden Belege für ein erhöhtes Risiko embolischer und thrombotischer Ereignisse im Zusammenhang mit dem Impfstoff COVID-19 von AstraZeneca.

Ein Report über Myocarditis bei Jugendlichen nach einer vollständigen Impfung mit Comirnaty von Pfizer-BioNTech findet sich in Marshall and Ferguson et al. (2021).

Basis der Analysen in dieser Arbeit, die sich mit den Ergebnissen zu Impfrisiken in Deutschland befasst, sind die zusammenfassenden Daten über Impfzahlen und Nebenwirkungen wie sie in mehreren Sicherheitsberichten des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) veröffentlicht wurden (vgl. Paul-Ehrlich-Institut (2021a)-(2021c)). Diese Daten haben bei weitem nicht den Detaillierungsgrad wie die Daten, die den oben beschriebenen Veröffentlichungen von Taquet et al. (2021) und Menni et al. (2021) zugrunde liegen.

Auch die Ständige Impfkommission (STIKO) beschreibt in ihren Beschlüssen zur COVID-19-Impfempfehlung (vgl. STIKO (2021-d)) sowohl schwerwiegende Unverträglichkeitsreaktionen nach einer Impfung mit Comirnaty als auch seltene aber risikoreiche Fälle von Thrombosen in Verbindung mit Thrombozytopenien und Hirnvenenthrombosen nach einer COVID-19 Impfung mit Vaxzevria und, was Thrombosen in Verbindung mit Thrombozytopenien betrifft, auch für den COVID-19 Impfstoff Janssen. Basierend auf dieser Datenlage empfiehlt die STIKO aktuell die Impfung mit den beiden vektorbasierten Impfstoffen Vaxzevria und COVID-19 Vaccine Janssen nur für Menschen im Alter über 60 Jahre.

Im nachfolgenden Artikel wollen wir die unterschiedlichen Auftrittshäufigkeiten von gemeldeten Nebenwirkungen insgesamt und insbesondere von kritischen Nebenwirkungen bei den einzelnen Impfstoffen auf Basis allgemein verfügbarer Daten aus Deutschland hinsichtlich der statistischen Signifikanz dieser Risikowahrscheinlichkeiten untersuchen. Dabei werden wir auch auf Unzulänglichkeiten der Datenbasis eingehen.

2. Untersuchte Fragestellungen, Basisdaten und Methodik im allgemeinen

In den weiteren Abschnitten werden wir folgende Fragestellungen untersuchen:

1. Sind die Auftrittshäufigkeiten der gemeldeten Fälle von Nebenwirkungen bei den unterschiedlichen Impfstoffen statistisch signifikant unterscheidbar?
2. Sind die Auftrittshäufigkeiten besonders schwerwiegender Meldefälle mit tödlichem Ausgang oder bleibenden Schäden bei den unterschiedlichen Impfstoffen statistisch signifikant unterscheidbar?
3. Sind die Auftrittshäufigkeiten venöser Thrombosen oder Embolien bei den unterschiedlichen Impfstoffen statistisch signifikant unterscheidbar?
4. Sind die Auftrittshäufigkeiten der besonders in der Presse fokussierten speziellen Hirnvenenthrombosen mit und ohne Thrombozytopenie bei den unterschiedlichen Impfstoffen statistisch signifikant unterscheidbar?

Wo immer möglich oder unter näherungsweisen Annahmen nicht unplausibel wollen wir den Einfluss von Geschlecht und Altersgruppe (U60 vs. Ü60) auf die o.a. Auftrittshäufigkeiten differenziert betrachten.

Als Datenquelle dienen dabei primär drei Untersuchungsberichte des Paul-Ehrlich-Instituts vom 9. 4. 2021 (Berichtszeitraum bis 2. 4. 2021), vom 7. 5. 2021 (Berichtszeitraum bis 30. 4. 2021) und vom 10. 6. 2021 (Berichtszeitraum bis 31. 5. 2021) (vgl. Paul-Ehrlich-Institut (2021a)-(2021c)). Die daraus entnommenen Basisdaten zu Impfhäufigkeiten und Verteilungen sind in der Basistabelle 1 dargestellt.

Verabreichte Impfstoffdosen bis zum	2. April 2021			29. April 2021			31. Mai 2021		
	Gesamt	1. Dosis	2. Dosis	Gesamt	1. Dosis	2. Dosis	Gesamt	1. Dosis	2. Dosis
Impfstoff und Aufteilung									
Berichtszeitraum (data lock point)	02.04.21			29.04.21			31.05.21		
Comirnaty	10.722.876	6.562.591	4.160.285	21.329.667	15.394.941	5.934.726	36.865.276	24.120.063	12.745.213
Covid19-Impfstoff Moderna	713.067	541.246	171.821	1.667.261	1.266.702	400.559	3.972.764	2.880.517	1.092.247
Vaxzevria (AZ)	2.945.125	2.943.061	2.064	5.775.546	5.731.540	44.006	9.230.103	8.530.534	699.569
Covid19-Impfstoff Janssen				2.106	2.106	entfällt	472.941	472.941	entfällt
Gesamt	14.381.068	10.046.898	4.334.170	28.774.580	22.393.183	6.379.291	50.541.084	35.531.114	14.537.029

Basistabelle 1: Quellen jeweils Tabelle 1 in den PEI Sicherheitsberichten vom 9.4. bzw. 7.5. bzw. 10.6.2021

Im Diagramm 1 wird die Zahl der verimpften Gesamtdosen im Zeitverlauf dargestellt.

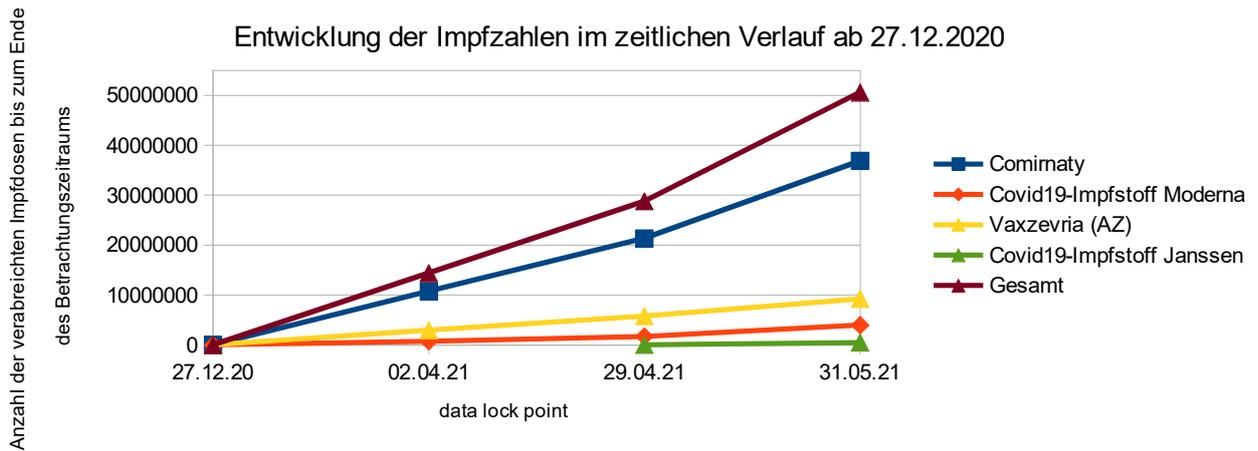


Diagramm 1: Entwicklung der jeweiligen Impfzahlen zu den Berichtszeitpunkten

Wie man sieht, nimmt die Impfgeschwindigkeit zu und der dominierende Impfstoff ist zur Zeit Comirnaty. Der Zuwachs von Vaxzevria ist zwar proportional kleiner als bei Moderna, aber die Gesamtzahl der verabreichten Dosen ist immer noch deutlich höher.

Wünschenswert wäre neben der Verteilung der Impfdosen im zeitlichen Verlauf pro Vakzin auch noch die jeweiligen Aufteilungen nach Alter und Geschlecht der Geimpften. Leider gibt es hierzu nur im Sicherheitsbericht vom 9. 4. 2021 Aussagen, die in den Basistabellen 2 und 3 dargestellt werden.

Aufteilung der Impfdosen (Stand 22.3.2021)	gesamte Anzahl	Darin Anteil Geimpfte unter 60 Jahre	Darin Anteil Geimpfte ab 60 Jahre
männlich	36,00 %	32,00 %	68,00 %
weiblich	64,00 %	68,00 %	32,00 %

Basistabelle 2: Quelle PEI Sicherheitsbericht vom 9.4.2021

Wie man sieht, gab es am 22. 3. 2021 ein deutliches Übergewicht der weiblichen Geimpften, was vermutlich auf die hohe Anzahl weiblicher Beschäftigter in den besonders exponierten Berufsgruppen zurückzuführen ist. Leider ist diese Aufteilung nur für die Gesamtzahl verabreichter Impfdosen erhältlich und wenig differenziert für die Altersstruktur. Auch in den deutschen Meldungen zum Stand der Impfungen an die EMA wird anders als in den meisten EU-Staaten keine altersspezifische Schichtung reportiert, sondern nur Gesamtzahlen pro Impfstoff aufgeführt.

Eine grobe altersspezifische Aufteilung pro Impfstoff ist aber zumindest für das gleiche Erfassungsdatum verfügbar und ist in Basistabelle 3 dargestellt.

Aufteilung der Impfdosen (Stand 22.3.2021)	Unter 60 Jahre	Ab 60 Jahre
Comirnaty	23,00 %	77,00 %
Covid19-Impfstoff Moderna	38,00 %	62,00 %
Vaxzevria (AZ)	86,00 %	14,00 %

Basistabelle 3: Quelle PEI Bericht vom 9.4.2021

Da die Ständige Impfkommission zunächst die Impfung für Über-65-Jährige mit Vaxzevria nicht empfohlen hatte, ist der hohe Anteil der unter 60-Jährigen für diesen Impfstoff erklärlich. Der hohe Anteil der über 60-Jährigen bei den mRNA-Impfstoffen ist aufgrund der Priorisierung der Altersgruppen 80+ mit Priorität 1 und der 70-80-Jährigen mit Priorität 2 ebenfalls erklärbar.

Bei allen oben genannten untersuchten Fragestellungen liegt die Auftrittshäufigkeit unter 1% der Gesamtzahl der Impfungen, die in der Regel jeweils bei mehreren Hunderttausenden oder sogar Millionen liegt. Insoweit wäre die Signifikanzbeurteilung unter der Annahme einer asymptotischen Normalverteilung nicht unüblich, auch wenn es sich de facto um eine diskrete Verteilung vom Typ einer Binomialverteilung oder ggf. angenähert hypergeometrischen Verteilung (im Falle von etwaigen Mehrfacherfassungen) handelt. Alternativ kommt die ebenfalls diskrete (und für eine Binomialverteilung mit sehr kleiner Eintrittswahrscheinlichkeit asymptotische) Poissonverteilung in Frage.

Wir werden aber vorwiegend die exakten Konfidenzintervalle nach Clopper-Pearson (vgl. Hartung, Elpelt und Klösener (2009), Abschnitt 3.1.1. in Kapitel IV oder auch die Originalarbeit von Clopper and Pearson (1934)) für die Binomialverteilung zur Beurteilung heranziehen, da sie das gewünschte Konfidenzniveau sicher einhalten.

3. Auftrittshäufigkeiten der gemeldeten Fälle von Nebenwirkungen

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) sammelt die Meldungen von unerwünschten Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen und führt gesondert die Kategorie schwerwiegender Nebenwirkungen auf.

Im Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts vom 10. 6. 2021 werden dazu die in Tabelle 1 aufgeführten Anzahlen gelistet.

Anzahl gemeldete Verdachtsfälle (27.12.2020 bis 31.5.2021)	Meldungen gesamt	Anzahl der schwerwiegenden Fälle	Anteil der schwerwiegenden Fälle	Melderate pro 1000 Impfungen gesamt	Melderate schwerwiegende Fälle pro 1000 Impfungen gesamt
Comimaty	34.735	4.283	12,3%	0,94	0,12
Covid19-Impfstoff Moderna	8.319	380	4,6%	2,09	0,10
Vaxzevria (AZ)	34.870	3.329	9,5%	3,78	0,36
Covid19-Impfstoff Janssen	733	14	1,9%	1,55	0,03
Zwischensumme	78.657	8.006	10,2%		
Unbekannt	449	128	28,5%		
Gesamt	79.106	8.134	10,3%	1,57	0,16

Tabelle 1: Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle vom 27. 12. 2020 bis 31. 5. 2021

Die Melderaten pro 1000 Impfungen erscheinen sehr unterschiedlich für die verschiedenen Impfstoffe. Wir wollen deshalb untersuchen, ob diese Unterschiede statistisch signifikant sind. Dabei können wir unter Annahme der Nullhypothese, dass die Anteile der jeweiligen Meldetfälle (gesamt oder schwerwiegend) nicht vom Impfstoff abhängen, die 449 bzw. 128 unbekannt Fälle eliminieren. Wir bestimmen unter der Annahme einer asymptotischen Poissonverteilung die 95%-Konfidenzintervalle für die jeweiligen Melderaten und zum Vergleich die Konfidenzintervalle nach Clopper-Pearson. Wir erhalten folgende Ergebnisse:

95%-Konfidenzintervalle für Melderaten von Verdachtsfällen insgesamt	Untere Grenze unter Poisson-Annahme	Obere Grenze unter Poisson-Annahme	Untere Grenze nach Clopper-Pearson	Obere Grenze nach Clopper-Pearson
Comirnaty	0,932	0,952	0,932	0,952
Covid19-Impfstoff Moderna	2,049	2,139	2,049	2,139
Vaxzevria (AZ)	3,738	3,818	3,738	3,818
Covid19-Impfstoff Janssen	1,440	1,666	1,440	1,666

Tabelle 2: Vergleich der Konfidenzintervalle für Verdachtsfallmelderaten

Wie man sieht, überlappen sich die Konfidenzintervalle für die jeweiligen Impfstoffe alle nicht, so dass wir von einer klaren Rangfolge bei der Anzahl der Verdachtsfälle auf Nebenwirkungen ausgehen, die Comirnaty mit der geringsten Melderate und Vaxzevria mit der höchsten Melderate pro 1000 Impfungen zeigt.

Nun ist aber die Häufigkeit von schwerwiegenden Nebenwirkungen sicherlich relevanter, Wir nehmen deshalb eine analoge Untersuchung für diese Kategorie vor und erhalten folgendes Ergebnis:

95%-Konfidenzintervalle für Melderaten von schwerwiegenden Verdachtsfällen	Untere Grenze unter Poisson-Annahme	Obere Grenze unter Poisson-Annahme	Untere Grenze nach Clopper-Pearson	Obere Grenze nach Clopper-Pearson
Comirnaty	0,113	0,120	0,113	0,120
Covid19-Impfstoff Moderna	0,086	0,106	0,086	0,106
Vaxzevria (AZ)	0,349	0,373	0,349	0,373
Covid19-Impfstoff Janssen	0,016	0,050	0,016	0,050

Tabelle 3: Vergleich der Konfidenzintervalle für Verdachtsfallmelderaten von schwerwiegenden Fällen

Wie man sieht, rücken die jeweiligen Konfidenzintervalle etwas enger zusammen, überlappen sich aber nicht, so dass wir von einer klaren Rangfolge auch bei der Anzahl der schwerwiegenden Verdachtsfälle auf Nebenwirkungen ausgehen können, die diesmal aber das Vakzin von Janssen mit der geringsten Melderate und immer noch Vaxzevria mit der höchsten Melderate pro 1000 Impfungen zeigt. Beides sind vektorbasierte Impfstoffe, so dass es keinen Grund gibt, von einer generellen erhöhten Nebenwirkungsrate bei diesem Vakzintyp auszugehen. Allerdings ist die Anzahl der applizierten Impfdosen von Janssen im Vergleich zu den anderen Vakzinen immer noch deutlich geringer.

Die Ergebnisse zeigen auch, dass sich bei beiden Methoden zur Bestimmung der Konfidenzintervalle die Werte hier meist erst in der vierten Nachkommastelle unterscheiden. Dies ist ein Hinweis auf die Güte der näherungsweise Annahme der Poisson-Verteilung. In unseren weiteren Berechnungen zeigten sich nennenswerte Unterschiede lediglich in der Konstellation von sehr kleinen Fallzahlen in Relation zu großen Stichprobenumfängen bei der die Annahme der asymptotischen Poisson-Verteilung eventuell problematischer ist. Deshalb werden wir im Folgenden stets die Konfidenzintervalle nach Clopper-Pearson verwenden.

Es wäre von grundsätzlichem Interesse zu wissen, ob die Häufigkeit von Nebenwirkungen vom Alter und Geschlecht der Geimpften abhängen. Da die Daten für die Aufteilung der Impfdosen nach Geschlechtern nur insgesamt und nur mit Stand 22.3.2021 vorliegen, werden wir dies nur näherungsweise analysieren können. Dazu nehmen wir die Impfdaten mit Stand 2.4.2021 als Basis und gehen von einer homogenen Verteilung der Geschlechtskategorien über die Impfstoffe aus und vernachlässigen die Fälle, in denen kein Geschlecht zugeordnet wurde. Unter diesen Annahmen ergeben sich folgende geschlechtsspezifischen Melderaten pro 10000 Impfungen:

Anzahl schwerwiegender gemeldeter unerwünschter Reaktionen (27.12.2020 bis 2.4.2021)	Anzahl Impfungen gesamt	Anzahl Meldedefälle gesamt	Anzahl schwerwiegender Reaktionen	Anzahl schwerwiegender Reaktionen pro 10000 Impfungen	Anzahl geschätzter schwerwiegender Reaktionen weiblich	Anzahl schwerwiegender Reaktionen pro 10000 Impfungen weiblich	Anzahl geschätzter schwerwiegender Reaktionen männlich	Anzahl schwerwiegender Reaktionen pro 10000 Impfungen männlich
Comirnaty	10.722.876	12.409	1.832	1,71	1.328	1,94	485	1,26
Moderna	713.067	1.139	107	1,50	88	1,92	18	0,71
Vaxzevria (AZ)	2.945.125	17.170	1.375	4,67	1.089	5,78	278	2,62
Unbekannt			122					
Gesamt	14.381.068	30.718	3.436	11,67	2.505	2,72	782	1,51

Tabelle 4: Näherungsweise geschlechtsspezifische Verteilung der Meldedefälle mit schwerwiegenden Reaktionen mit angenommener homogener Verteilung auf die Geschlechtskategorien

Auf Basis dieser Zahlen ergeben sich folgende Konfidenzintervalle für die Melderaten von schwerwiegenden Reaktionen pro 10000 Impfungen der jeweiligen Kombinationen aus Impfstoff und Geschlecht :

95%-Konfidenzintervalle für Melderaten von schwerwiegenden Reaktionen	Untere Grenze männliche Geimpfte	Obere Grenze männliche Geimpfte	Untere Grenze weibliche Geimpfte	Obere Grenze weibliche Geimpfte
Comirnaty	1,148	1,375	1,833	2,041
Covid19-Impfstoff Moderna	0,416	1,122	1,537	2,340
Vaxzevria (AZ)	2,321	2,947	5,440	6,126

Tabelle 5: Konfidenzintervalle für die Melderaten von schwerwiegenden Reaktionen pro 10000 Impfungen

Man sieht, dass für alle drei Impfstoffe die Melderaten für weibliche Personen jeweils signifikant höher sind als die für Männer. Ferner sind sowohl für Männer als auch für Frauen die Melderaten bei Vaxzevria signifikant höher als bei den beiden mRNA-Impfstoffen. Bei den Frauen unterscheiden sich die Melderaten für die beiden mRNA-Impfstoffe nicht signifikant, während sich die Konfidenzintervalle bei den Männern für die Melderaten für die beiden mRNA-Impfstoffe (knapp) nicht überlappen.

Bei all diesen Betrachtungen wird jeweils auf die kumulierten Werte geschaut und damit nicht betrachtet, wie sich diese im zeitlichen Verlauf entwickelt haben. Grundsätzlich sollten Zeitreihenbetrachtungen angestellt werden, die sich sowohl auf die kumulierten als auch auf die inkrementellen Werte beziehen können. Dabei verstehen wir unter den inkrementellen Werten die zwischen zwei betrachteten Meldezeitpunkten (data lock points) beobachteten Häufigkeiten (bzw. die bis zum ersten Meldezeitpunkt erhobenen Daten).

Dieses wird im Folgenden exemplarisch für die beiden Kategorien dargestellt. Dabei zeigen wir zunächst den Verlauf der Entwicklung der Gesamtmelderaten für jeden Impfstoff und alle zusammen.

Kumulierte Melderaten pro 1000 Impfungen	02.04.21	29.04.21	31.05.21
Comirnaty	1,16	0,95	0,94
Covid19-Impfstoff Moderna	1,60	1,84	2,09
Vaxzevria (AZ)	5,83	4,54	3,78
Covid19-Impfstoff Janssen		1,42	1,55
Gesamt	2,17	1,74	1,57

Tabelle 6: Entwicklung der kumulierten Gesamtmelderaten zu den Berichtszeitpunkten

Im nachstehenden Diagramm zeigen wir das Ganze grafisch auf.

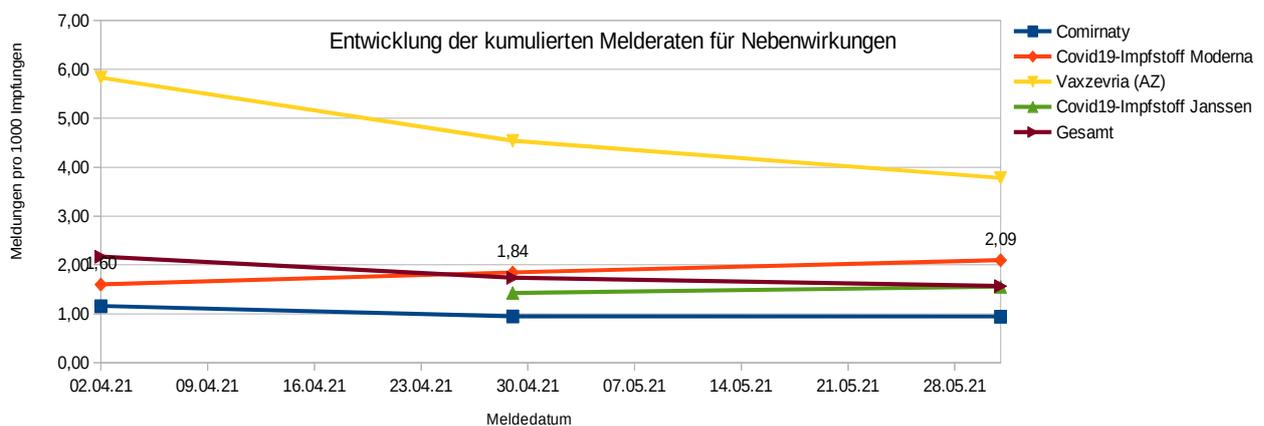


Diagramm 2: Entwicklung der kumulierten Gesamtmelderaten zu den Berichtszeitpunkten

Insgesamt sinken die Melderaten überwiegend, was man in den Zusammenhang mit dem Fortschreiten durch die Priorisierungsgruppen bringen könnte. Um dies etwas näher zu beleuchten, schauen wir uns im Folgenden die inkrementellen Melderaten jeweils bezogen nur auf die verabreichten Impfungen zwischen den Meldezeitpunkten (bzw. den ersten Erhebungszeitraum) an.

Inkrementelle Melderaten pro 1000 Impfungen	02.04.21	29.04.21	31.05.21
Comirnaty	1,16	0,73	0,94
Covid19-Impfstoff Moderna	1,60	2,03	2,28
Vaxzevria (AZ)	5,83	3,19	2,51
Covid19-Impfstoff Janssen		1,42	1,55
Gesamt	2,14	1,30	1,34

Tabelle 7: Entwicklung der inkrementellen Melderaten zu den Berichtszeitpunkten

Grafisch dargestellt ergibt sich folgendes Bild:

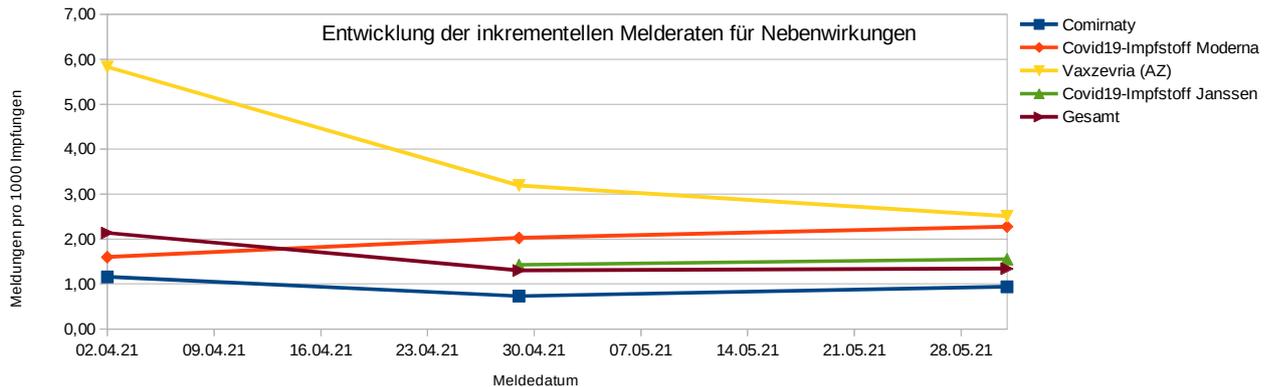


Diagramm 3: Entwicklung der inkrementellen Melderaten zu den Berichtszeitpunkten

Es zeigt sich keine kontinuierliche Abnahme der Melderaten, sondern leichte Anstiege für Moderna und Janssen, Fluktuation bei Comirnaty und etwas überraschend ein auffälliger Abfall für Vaxzevria, allerdings auf einem Niveau, das immer noch deutlich über dem der anderen Impfstoffe liegt.

Bedeutsamer als die Gesamtmelderaten sind aber sicher diejenigen für schwerwiegende Fälle, die deshalb noch einmal gesondert dargestellt werden.

Kumulierte Melderaten schwerwiegende Fälle pro 1000 Impfungen	02.04.21	29.04.21	31.05.21
Comirnaty	0,17	0,11	0,12
Covid19-Impfstoff Moderna	0,15	0,10	0,10
Vaxzevria (AZ)	0,47	0,37	0,36
Covid19-Impfstoff Janssen		0,00	0,03
Gesamt	0,23	0,16	0,16

Tabelle 8: Entwicklung der kumulierten Melderaten für schwerwiegende Fälle zu den Berichtszeitpunkten

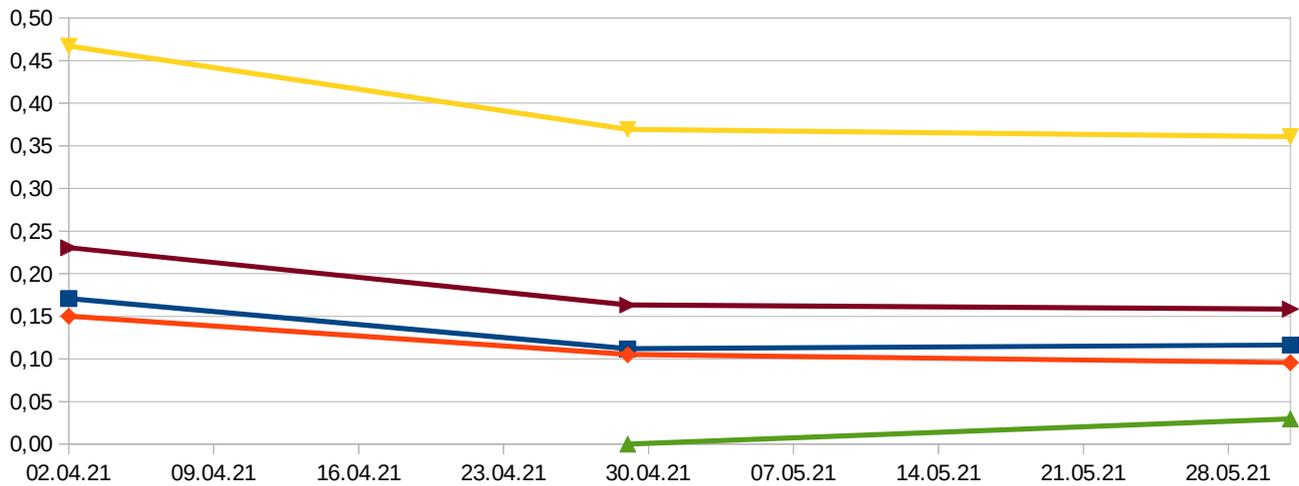


Diagramm 4: Entwicklung der kumulierten Melderaten für schwerwiegende Fälle zu den Berichtszeitpunkten

Das Bild ist ähnlich wie für die Gesamtmelderaten, allerdings ist der Abfall bei Vaxzevria nicht ganz so ausgeprägt. Deutlich uneinheitlicher ist das Bild bei Betrachtung der inkrementellen Melderaten für schwerwiegende Fälle, wie der folgenden Tabelle 9 bzw. der Grafik in Diagramm 5 zu entnehmen ist.

Inkrementelle Melderaten schwerwiegende Fälle pro 1000 Impfungen	02.04.21	29.04.21	31.05.21
Comirnaty	0,17	0,05	0,39
Covid19-Impfstoff Moderna	0,15	0,07	0,13
Vaxzevria (AZ)	0,47	0,27	2,35
Covid19-Impfstoff Janssen		0,00	0,03
Gesamt	0,23	0,10	0,45

Tabelle 9: Entwicklung der inkrementellen Melderaten für schwerwiegende Fälle zu den Berichtszeitpunkten

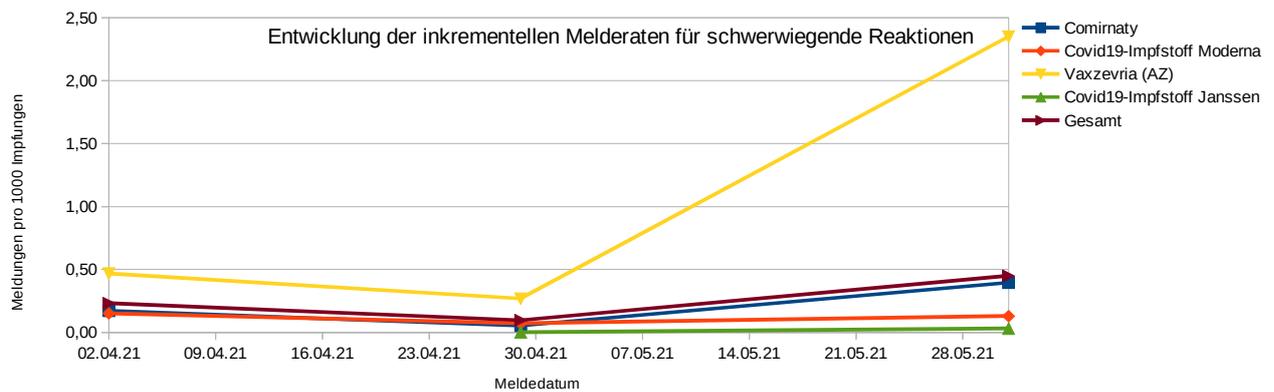


Diagramm 5: Entwicklung der inkrementellen Melderaten für schwerwiegende Fälle zu den Berichtszeitpunkten

Der allgemeine Abfall in der zweiten Berichtsperiode könnte zufällig sein, gäbe aber auch Anlass zur Untersuchung, ob ggf. systematische Meldeverzögerungen vorliegen. Bemerkenswert ist aber in jedem Fall der drastische Anstieg bei Vaxzevria, für den ein Zusammenhang mit der geänderten Impfstrategie – bis Mitte März praktisch ausschließlich unter 65-Jährige, danach weit überwiegend nur über 60-Jährige – zumindest naheliegender scheint. Inwieweit die Einbeziehung der niedergelassenen Ärzte in die Impfkampagne hier eine Rolle spielen kann, könnte Gegenstand einer weiteren Untersuchung sein, sofern trennscharfe Daten erhoben wurden.

Allen berechneten Melderaten wohnt aber eine systematische Verzerrung (Unterschätzung) inne, die sich darin begründet, dass die Nebenwirkungen erst mit einem Zeitverzug auftreten (z.B. bis zu 40 Tage bei Todesfällen) und entsprechend später gemeldet werden, aber für die Grundgesamtheit jeweils die Anzahl der bis zum Meldezeitpunkt verabreichten Impfdosen herangezogen wird. Wir werden auf dieses Phänomen im nächsten Abschnitt noch näher eingehen.

4. Auftrittshäufigkeiten besonders schwerwiegender Meldefälle mit tödlichem Ausgang oder bleibenden Schäden

Dem Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts vom 7. 5. 2021 sind die in Tabelle 10 aufgeführten Daten entnommen.

Anzahl gemeldeter Todesfälle bzw. bleibender Schäden (27.12.2020 bis 30.4.2021)	Anzahl Impfungen gesamt	Anzahl Meldefälle gesamt	Anzahl Todesfälle ohne solche, die auf einer Covid19-Infektion basieren	Anzahl Todesfälle pro 100000 Impfungen	Anzahl Todesfälle inkl. solcher auf Basis einer Covid19-Infektion sowie bleibender Schäden	Anzahl entsprechender Folgen pro 100000 Impfungen
Comirnaty	21.329.667	20.160	353	1,65	526	2,47
Moderna	1.667.261	3.073	10	0,60	32	1,89
Vaxzevria (AZ)	5.775.546	26.206	46	0,80	231	4,01
Unbekannt			57		61	
Gesamt	28.772.474	49.439	466	1,62	850	2,95

Tabelle 10: Meldeergebnisse für Todesfälle und bleibende Schäden

Leider sind aus dem folgenden Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts vom 10. 6. 2021 keine expliziten Zahlen für die bleibenden Schäden mehr extrahierbar, da nur eine nicht auflösbare grafische Darstellung der Anteile dargestellt wird. Wir beschränken uns für die statistische Analyse daher auf die o.a. Daten, wobei das Vakzin Janssen wegen der sehr geringen Fallzahlen hier erst mal nicht betrachtet wird.

Damit ergeben sich folgende 95%-Konfidenzintervall nach Clopper-Pearson für die jeweiligen Melderaten:

95%-Konfidenzintervalle für Melderaten von Todesfällen oder Todesfällen/bleibenden Schäden insgesamt	Todesfälle ohne solche, die auf Covid-19 Infektion basieren		Alle Todesfälle und bleibende Schäden	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze
Kategorie				
Comirnaty	1,487	1,837	2,260	2,686
Covid19-Impfstoff Moderna	0,288	1,103	1,289	2,675
Vaxzevria (AZ)	0,583	1,062	3,508	4,558
Gesamt	1,476	1,774	2,759	3,159

Tabelle 11: 95%-Konfidenzintervalle für Melderaten von Todesfällen und bleibenden Schäden pro 100000 Impfungen (Stand 30.4.2021)

Die augenfälligen Unterschiede bei den Melderaten lassen sich nicht überall als statistisch signifikant belegen. So weist lediglich Comirnaty eine signifikant höhere Melderate für Todesfälle als Moderna und Vaxzevria auf. Zum Meldezeitpunkt sind allerdings die zugrundeliegenden Impf-Teilpopulationen altersmäßig sehr unterschiedlich. Der Anteil der über 60-Jährigen war bei Comirnaty am höchsten, bei Moderna lag der Anteil ebenfalls hoch, während bei Vaxzevria aufgrund der initialen STIKO-Empfehlung überwiegend unter 60-Jährige geimpft wurden. Insoweit sind diese Melderaten im zeitlichen Verlauf weiter zu betrachten.

Dessen ungeachtet zeigt sich in der Gesamtschau aller Todesfälle und Fälle bleibender Schäden eine signifikant höhere Melderate bei Vaxzevria als bei den beiden mRNA-Impfstoffen.

Wie oben erwähnt tauchen im Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts vom 10.6.2021 keine expliziten Fallzahlen für die Meldung bleibender Schäden auf, wohl aber die Anzahl

der Todesfälle und die schwerwiegender unerwünschter Reaktionen, wobei hierunter Krankenhausaufenthalte und solche „Reaktionen, die als medizinisch bedeutsame eingeordnet wurden“, definiert werden. Für diese Kategorien ergeben sich folgende Fallzahlen:

Anzahl gemeldeter Todesfälle bzw. bleibender Schäden (27.12.2020 bis 31.5.2021)	Anzahl Impfungen gesamt	Anzahl Meldedfälle gesamt	Anzahl Todesfälle ohne solche, die auf einer Covid19-Infektion basieren	Anzahl Todesfälle pro 100000 Impfungen	Anzahl Todesfälle inkl. solchen, die auf einer Covid19-Infektion basieren	Anzahl Todesfälle gesamt pro 100000 Impfungen	Anzahl schwerwiegender Reaktionen ohne Todesfälle	Anzahl schwerwiegender Reaktionen ohne Todesfälle pro 100000 Impfungen	Anzahl Todesfälle inkl. solcher auf Basis einer Covid19-Infektion sowie schwerwiegender Reaktionen	Gesamtanzahl entsprechender Folgen pro 100000 Impfungen
Comirnaty	36.865.276	34.735	625	1,70	674	1,83	3.598	9,76	4.272	11,59
Moderna	3.972.764	8.319	19	0,48	19	0,48	364	9,15	383	9,63
Vaxzevria (AZ)	9.230.103	34.870	138	1,50	162	1,76	3.151	34,13	3.313	35,89
Janssen	472.941	733	5	1,06	5	1,06	9	1,89	14	2,94
Unbekannt		449	13		13					
Gesamt	50.541.084	79.106	800	1,58	873	1,73	7.113	14,07	7.968	15,76

Tabelle 12: Meldeergebnisse für Todesfälle und schwerwiegende Reaktionen

Daraus ergeben sich folgende 95%-Konfidenzintervalle nach Clopper-Pearson für die beiden Fallkategorien:

95%-Konfidenzintervalle für Melderaten von Todesfällen oder Todesfällen und schwerwiegenden Reaktionen insgesamt	Todesfälle ohne solche, die auf Covid-19 Infektion basieren		Alle Todesfälle und schwerwiegende Reaktionen	
	Untere Grenze	Obere Grenze	Untere Grenze	Obere Grenze
Kategorie				
Comirnaty	1,565	1,834	9,445	10,085
Covid19-Impfstoff Moderna	0,288	0,747	8,237	10,145
Vaxzevria (AZ)	1,256	1,766	32,953	35,347
Janssen	0,343	2,467	0,860	3,592

Tabelle 13: 95%-Konfidenzintervalle für Melderaten von Todesfällen und schwerwiegenden Reaktionen pro 100000 Impfungen (Stand 31. 5. 2021)

Schaut man sich die Ergebnisse für die Todesfallmelderaten isoliert an, sticht lediglich Moderna mit signifikant niedrigeren Raten als Comirnaty und Vaxzevria hervor. Vergleicht man die Ergebnisse mit denen des davor liegenden Berichtszeitraums, so haben die neuen zusätzlichen Fallzahlen zu einer erwartbaren Verengung des Konfidenzintervalls bei Moderna geführt. Die Werte für Comirnaty sind relativ stabil, während die für Vaxzevria deutlich ansteigen. Hier liegt ein Zusammenhang mit der geänderten Impfstrategie nahe, ist aber aufgrund der mangelnden Daten zur Altersstruktur nicht sicher aufzeigbar. Das Konfidenzintervall für Janssen ist aufgrund der geringen Fall- und relativ geringen Impfpzahlen noch sehr weit.

Die Ergebnisse für die Sammelkategorie „schwerwiegende Reaktionen und Todesfälle“, wobei die Todesfälle außer bei Janssen nur ca. 5-15% der Gesamtkategorie ausmachen, zeigen aber signifikante Unterschiede. Während die beiden mRNA-Impfstoffe etwa gleichauf liegen, weist Vaxzevria eine fast 3,5-mal höhere Rate auf. Dagegen liegen die Werte für die Intervallgrenzen für Janssen um etwa den Faktor 10 bzw. 3 unter denen der mRNA-Vakzine. Natürlich wäre gerade dieser Wert für Janssen im weiteren Verlauf zu monitoren. Die erhöhte Rate für Vaxzevria mag teilweise einer erhöhten medialen

Aufmerksamkeit zuzuschreiben sein, doch erscheint uns der faktorielle Unterschied in dieser Größenordnung zu groß, um einfach nur dadurch plausibilisiert zu werden.

Im weiteren haben wir uns die zeitliche Entwicklung der Todesfallraten noch einmal genauer angeschaut. Diese lässt sich der folgenden Tabelle 14 entnehmen:

Anzahl gemeldete Todesfälle und Melderaten pro 100000 Impfungen kumuliert (27.12.2020 bis 31.5.2021)	Meldungen gesamt bis 2.4.2021	Melderate bis 2.4.2021	Meldungen gesamt bis 29.4.2021	Melderate bis 29.4.2021	Meldungen gesamt bis 31.5.2021	Melderate bis 31.5.2021
Comirnaty	321	2,99	405	1,90	674	1,83
Covid19-Impfstoff Moderna	7	0,98	10	0,60	19	0,48
Vaxzevria (AZ)	19	0,65	48	0,83	162	1,76
Covid19-Impfstoff Janssen					5	1,06
Unbekannt	60		61		13	
Gesamt	407	2,83	524	1,82	873	1,73

Tabelle 14: Meldeergebnisse für Todesfälle (kumuliert) im zeitlichen Verlauf

Die Melderaten für Comirnaty und Moderna scheinen kontinuierlich zu sinken, während die Melderate für Vaxzevria kontinuierlich anzusteigen scheint. Für Janssen gibt es aufgrund der kurzen Einsatzdauer nur einen Messpunkt.

Diese Ergebnisse werden im Folgenden auch noch einmal grafisch dargestellt (vgl. Diagramm 6).

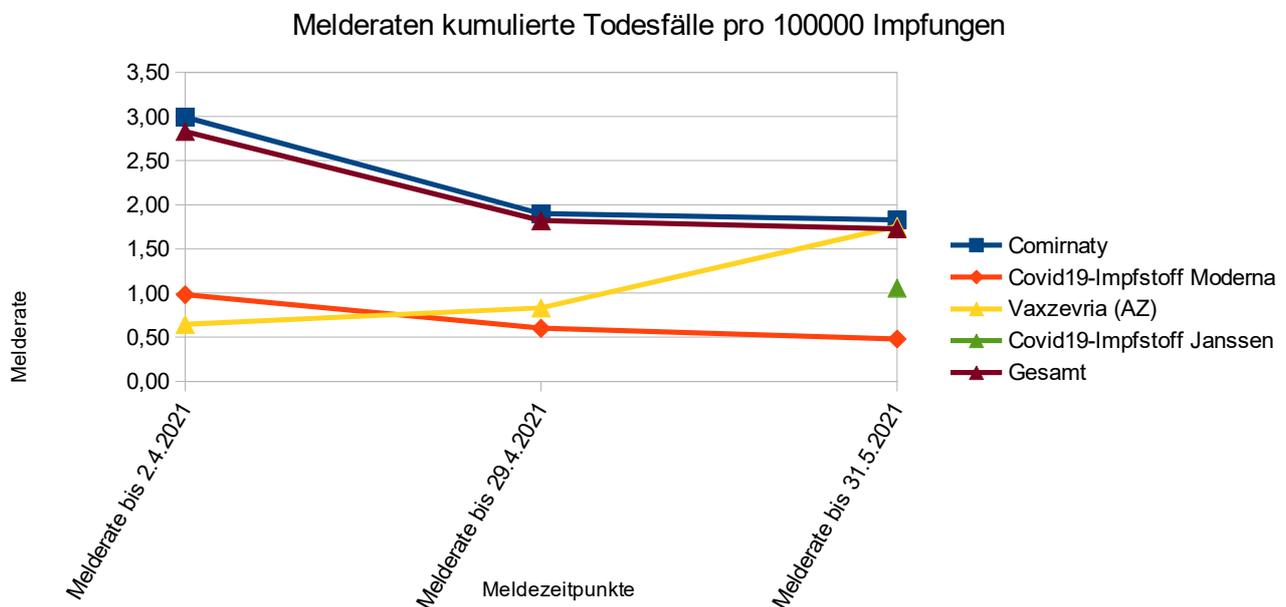


Diagramm 6: Entwicklung der kumulierten Melderaten für Todesfälle zu den Berichtszeitpunkten

Aufgrund der unterschiedlichen langen Zeitintervalle bis zum ersten Messpunkt bzw. zwischen den Messpunkten verbunden mit unterschiedlichen Impfdosenanzahlen sind diese Trends aber mit Vorsicht zu interpretieren.

Wir zeigen deshalb im Folgenden auch noch einmal die Entwicklung der inkrementellen Melderaten auf (vgl. Tabelle 15).

Anzahl gemeldete Todesfälle und Melderaten pro 100000 Impfungen per Zeitintervall zwischen 27.12.2020 bis 31.5.2021	Meldungen gesamt bis 2.4.2021	Melderate bis 2.4.2021	Meldungen gesamt vom 3.4. bis 29.4.2021	Melderate vom 3.4. bis 29.4.2021	Meldungen gesamt vom 30.4. bis 31.5.2021	Melderate vom 30.4. bis 31.5.2021
Comirnaty	321	2,99	84	0,79	269	1,73
Covid19-Impfstoff Moderna	7	0,98	3	0,31	9	0,39
Vaxzevria (AZ)	19	0,65	29	1,02	114	3,30
Covid19-Impfstoff Janssen					5	1,06
Unbekannt	60		1		-48	
Gesamt	407	2,83	117	0,81	349	1,60

Tabelle 15: Meldeergebnisse für Todesfälle (inkrementell) im zeitlichen Verlauf

Auch hier zur leichteren Übersicht die grafische Darstellung des gleichen Sachverhalts in Diagramm 7.

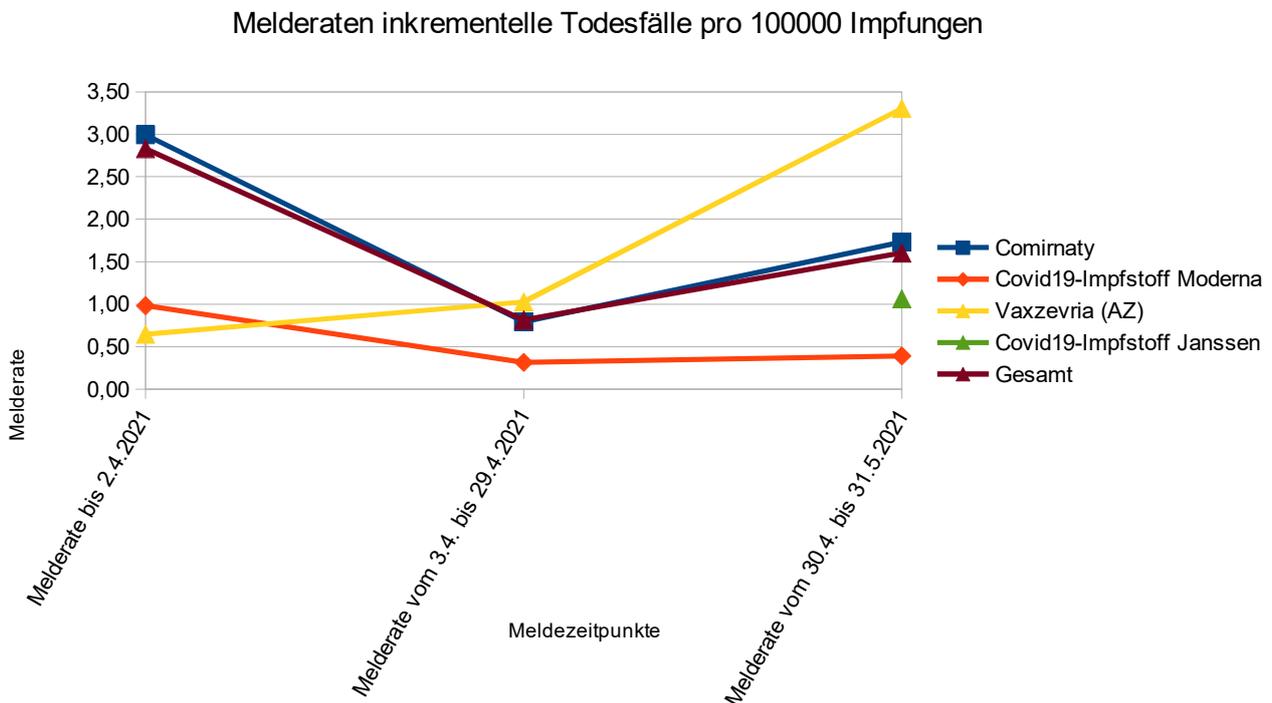


Diagramm 7: Entwicklung der inkrementellen Melderaten für Todesfälle zu den Berichtszeitpunkten

Man sieht, dass die mRNA-Impfstoffe im letzten Abschnitt wieder leicht steigende Melderaten aufweisen, die aber deutlich unter den initialen liegen und insoweit die kumulierten Werte immer noch reduzieren. Dagegen ist der Anstieg bei Vaxzevria noch ausgeprägter. Er liegt jetzt etwa auf dem gleichen Niveau wie initial bei Comirnaty. Auch die Altersstruktur der entsprechenden Teilpopulationen dürfte sich ähnlicher geworden sein. Der deutliche Abfall der inkrementellen Raten für Comirnaty gäbe Anlass zur Spekulation, dass die Änderung der Altersstruktur hin zu den Jüngeren sich positiv auf die Sterblichkeit auswirkt. Genauso könnte auch der Anstieg bei Vaxzevria und der Abfall bei Moderna interpretiert werden. Allerdings steigen die Raten für Comirnaty und insbesondere für Vaxzevria im dritten Abschnitt nochmals sehr stark an, während sie für Moderna stabil bleiben. Für weitere Untersuchungen im Zusammenhang mit der Hintergrundsterblichkeit bedürfte es detaillierter Daten zur Altersstruktur der betroffenen Geimpften, die leider nicht erhältlich waren.

Was aber auch bei diesen Betrachtungen noch nicht berücksichtigt worden ist, ist der Zeitversatz zwischen Impfung und Todesfallereignis, der außer beim anaphylaktischen Schock als auslösendem Ereignis, in der Regel bei zwei- bis vier Wochen nach der Impfung liegt, teilweise sogar bis zu 40 Tage später. Insoweit ist die oben bereits erwähnte systematische Unterschätzung durch die reportierten Melderaten hier vermutlich noch ausgeprägter. Zur weiteren Untersuchung fehlen leider detailliertere Daten. Wir wollen aber im Folgenden zumindest einen alternativ abschätzenden Ansatz illustrieren, der die Anzahl der Todesfallmeldungen nur in Relation zu Imp fzahlen des vorhergehenden Data Lock Points setzt. Damit ergeben sich folgende entsprechend adjustierte Melderaten (das Vakzin Janssen wurde wegen der geringen Fälle hier nicht betrachtet).

Anzahl gemeldete Todesfälle und berechnete Melderaten pro 100000 Impfungen auf Basis der Imp fzahlen des Vorintervalls	Meldungen gesamt bis 29.4.2021	Adjustierte Melderate (Basis 27.12.20-2.4.21)	Meldungen gesamt vom 30.4. bis 31.5.2021	Adjustierte Melderate (Basis 3.4.-30.4.21)
Comirnaty	405	3,78	674	3,16
Covid19-Impfstoff Moderna	10	1,40	19	1,14
Vaxzevria (AZ)	48	1,63	162	2,80
Unbekannt	61		13	
Gesamt	524	3,64	868	3,02

Tabelle 16: Auf Basis einer alternativen Näherung adjustierte Melderaten für Todesfälle (bezogen auf verabreichte Impfdosen des vorhergehenden Betrachtungszeitraums)

Dieses Vorgehen sollte in aller Regel zu einer Überschätzung der entsprechenden Raten führen. Grundsätzlich zeigt sich aber auch hier der gleiche Trend: Die Raten für die mRNA-Vakzine fallen etwas, während sich die für Vaxzevria deutlich erhöhen. Im Schnitt liegen sie alle etwa um den Faktor 1,5 bis 2 höher als die ursprünglichen Raten, womit sie in derselben Kategorie der üblichen Größenklassifizierung für Nebenwirkungen von Arzneimitteln bleiben.

5. Auftrittshäufigkeiten venöser Thrombosen oder Embolien

Dramatische Publizität hat die Beobachtung spezieller venöser Thrombosen bei Vaxzevria-Geimpften erhalten. Hier ist für Deutschland in erster Linie die Veröffentlichung von Greinacher et al. (2021) zu nennen, die Thrombozytopenie und insbesondere zerebrale Venenthrombosen nach einer Impfung mit AstraZeneca von Personen im Alter von 22-49 detailliert darstellt. Die Ergebnisse dieser Studie haben vermutlich maßgeblich dazu beigetragen, dass die STIKO die Impfung mit AstraZeneca für Personen unter 60 Jahren in Deutschland nicht weiter empfiehlt.

Die in diesem Zusammenhang diskutierten Hirnvenenthrombosen mit und ohne Thrombozytopenie werden im folgenden Abschnitt noch detaillierter analysiert. Hier wollen wir uns zunächst mit der Oberkategorie venöser Thrombosen oder Embolien beschäftigen, die insgesamt schwerwiegende Reaktionen bis hin zum Todesfall darstellen können. Dies sind nicht die einzigen schwerwiegenden Reaktionen mit solchen potentiellen Folgen. Wir wollen uns aber im weiteren auf diesen Komplex beschränken.

Eine detaillierte Auflistung von Fallzahlen findet sich lediglich im Sicherheitsbericht vom 9. 4. 2021 des Paul-Ehrlich-Instituts:

Anzahl gemeldeter venöser Thrombosen + Embolien (27.12.2020 bis 2.4.2021)	Anzahl Impfungen gesamt	Anzahl entsprechender Melderfälle gesamt	Anzahl Fälle pro 100000 Impfungen
Comirnaty	10.722.876	89	0,83
Moderna	713.067	4	0,56
Vaxzevria (AZ)	2.945.125	188	6,38
Gesamt	14.381.068	281	1,95

Tabelle 17: Anzahl gemeldeter Fälle und Melderaten von venösen Thrombosen und Embolien

Natürlich ist die deutlich höhere Melderate bei Vaxzevria sehr auffällig, die um den Faktor 8 bis 11 höher liegt als bei den mRNA-Vakzinen. Nicht überraschend ist dieser Unterschied auch statistisch signifikant, wie man der folgenden Tabelle der entsprechenden 95%-Konfidenzintervalle nach Clopper-Pearson entnehmen kann:

95%-Konfidenzintervalle für Melderaten von venöse Thrombosen und Embolien bis 2.4.2021	Untere Grenze pro 100000 Impfungen	Obere Grenze pro 100000 Impfungen
Comimaty	0,667	1,021
Covid19-Impfstoff Moderna	0,153	1,436
Vaxzevria (AZ)	5,504	7,364
Gesamt	1,732	2,196

Tabelle 18: 95%-Konfidenzintervalle für die Melderaten von venösen Thrombosen und Embolien (Stand 2.4.2021)

Da in der Presse vornehmlich von weiblichen Fällen berichtet wurde, wäre hier ein Vergleich der geschlechtsspezifischen Melderaten aufschlussreich. Dies ist aber erneut nur näherungsweise möglich, da wir die Geschlechterverteilung nur für alle Impfstoffe insgesamt und auch nur mit Stichtag 22. 3. 2021 aus der Primärquelle zur Verfügung haben. Unter der Annahme der Übertragbarkeit (d.h. unter der durchaus in Frage zu stellenden Annahme, dass sich die Geschlechterverteilung über alle Impfstoffe gleich und zeitlich unverändert verhält) ergäbe sich folgendes Bild:

Anzahl gemeldeter venöser Thrombosen + Embolien (27.12.2020 bis 2.4.2021)	Anzahl Impfungen gesamt	Anzahl entsprechender Melfälle gesamt	Anzahl Fälle pro 100000 Impfungen	Anzahl weiblich	Anzahl Fälle pro 100000 Impfungen (Annahme 64% weiblich, 36% männliche Impflinge)	Anzahl männlich	Anzahl Fälle pro 100000 Impfungen (Annahme 64% weiblich, 36% männliche Impflinge)
Comimaty	10.722.876	89	0,83	54	0,79	35	0,91
Moderna	713.067	4	0,56	2	0,44	2	0,89
Vaxzevria (AZ)	2.945.125	188	6,38	141	7,48	47	4,43
Gesamt	14.381.068	281	1,95	197	2,14	84	1,63

Tabelle 19: Anzahl gemeldeter Fälle und Melderaten von venösen Thrombosen und Embolien aufgeteilt nach Geschlecht

Während bei Moderna und BioNTech die Melderaten für Männer sogar etwas geringer sind, was aber an der Unschärfe der gemachten Annahme liegen kann, ist der Unterschied bei Vaxzevria zum Nachteil des weiblichen Geschlechts deutlich ausgeprägter. Auch dies kann eine Verzerrung durch die zugrundeliegende Annahme sein. Variiert man die obige Annahme dahingehend, dass jeweils 75% aller Geimpften zum Stichtag weiblich gewesen wären, so ergäbe sich eine etwa gleich hohe Melderate bei Vaxzevria für Männer und Frauen, allerdings immer noch um den Faktor neun (weiblich) bzw. mindestens fünf (männlich) höher als bei den mRNA-Vakzinen, die jetzt die Männer mit einem höheren Risiko darstellten.

6. Auftretshäufigkeiten von speziellen Hirnvenenthrombosen mit und ohne Thrombozytopenie

Insbesondere die sonst sehr seltene Hirnvenenthrombose hat als vermutete Nebenwirkung bei Vaxzevria ein großes mediales Echo gefunden. Diese Erkenntnisse haben auch bei der Ständigen Impfkommission zu einer dramatischen Revision ihrer Impfeempfehlung geführt. Wir wollen deshalb die Datenlage etwa zum Zeitpunkt dieses Strategiewechsels näher analysieren. Dazu liefert der Sicherheitsbericht vom 9. 4. 2021 des Paul-Ehrlich-Instituts die in Tabelle 20 dargestellten Daten.

Anzahl gemeldeter zentraler Venen-/Sinusvenenthrombose mit und ohne Thrombozytopenie (27.12.2020 bis 2.4.2021)	Anzahl Impfungen gesamt	Anzahl entsprechender Meldefälle gesamt	Anzahl Fälle pro 1000000 Impfungen	Anzahl mit Thrombozytopenie	Anzahl Fälle pro 1000000 Impfungen	Anzahl ohne Thrombozytopenie	Anzahl Fälle pro 1000000 Impfungen
Comirnaty	10.722.876	7	0,65	0	0,00	7	0,65
Moderna	713.067	0	0,00	0	0,00	0	0,00
Vaxzevria (AZ)	2.945.125	42	14,26	23	7,81	19	6,45

Tabelle 20: Anzahl gemeldeter Fälle und Melderaten pro 1000000 Impfungen von zentralen Venen-/Sinusvenenthrombosen mit und ohne Thrombozytopenie

Während bei Moderna sogar kein einziger Fall einer entsprechenden Thrombose auftrat, waren die Melderaten bei Comirnaty um mehr als den Faktor 20 geringer als bei Vaxzevria, was natürlich hoch signifikant ist. Bemerkenswert ist ferner, dass diese Thrombosen bei den Vaxzevria-Meldefällen nur in ca. 55% der Fälle mit einer Thrombozytopenie einhergingen. Insoweit deckt die Aussage, dass für die Fälle mit einer Thrombozytopenie keine a priori-Risikofaktoren bekannt seien, nur gut die Hälfte aller Fälle zentraler Venenthrombosen ab.

Betrachtet man jetzt nur die Meldungen für Vaxzevria und nimmt die Altersverteilung für diesen Impfstoff vom 22. 3. 2021 als näherungsweise gültig auch für die Daten bis zum 2. 4. 2021 an, so ergibt sich folgendes Bild der Verteilung der Meldefälle und -raten:

Anzahl gemeldeter zentraler Venen-/Sinusvenenthrombose für Vaxzevria (27.12.2020 bis 2.4.2021)	Anzahl Impfungen gesamt	Anzahl entsprechender Meldefälle gesamt	Anzahl Fälle pro 1000000 Impfungen
Gesamt	2.945.125	42	14,26
Anzahl unter 60 Jahre	2.532.807	40	15,79
Anzahl ab 60 Jahre	412.318	2	4,85

Tabelle 21: Anzahl gemeldeter Fälle und Melderaten pro 1000000 Impfungen von zentralen Venen-/Sinusvenenthrombosen mit und ohne Thrombozytopenie für verschiedene Altersgruppen und den Impfstoff Vaxzevria

Trotz der deutlichen Unterschiede bei den Melderaten sind diese unter den o.a. Annahmen nicht signifikant zum Niveau 95% wie die folgenden Konfidenzintervalle nach Clopper-Pearson zeigen:

95%-Konfidenzintervalle für Melderaten von zentralen Venen-/Sinusvenenthrombosen bis 2.4.2021 für Vaxzevria	Untere Grenze pro 100000 Impfungen	Obere Grenze pro 100000 Impfungen
Gesamt	1,028	1,928
Anzahl unter 60 Jahre	1,128	2,150
Anzahl ab 60 Jahre	0,059	1,752

Tabelle 22: 95%-Konfidenzintervalle für Melderaten von zentralen Venen-/Sinusvenenthrombosen mit und ohne Thrombozytopenie pro 100000 Impfungen für verschiedene Altersgruppen und den Impfstoff Vaxzevria

Auch, wenn bei Männern über 60-Jahren keine Fälle und bei Frauen über 60 Jahren nur zwei Fälle beobachtet wurden, ließe sich die STIKO-Empfehlung, die Impfung für Über-60-Jährige zuzulassen, nur durch eine entsprechend hohe Hintergrundinzidenz für diese Fälle nachvollziehen, die aber in der Begründung nicht dokumentiert wurde.

Leider wechselt das Paul-Ehrlich-Institut in seinen nachfolgenden Berichten die Betrachtungseinheiten, so dass die Ergebnisse nicht unmittelbar fortgeschrieben werden können. Dennoch sind aus den aktualisierten Zahlen weitere Erkenntnisse abzuleiten.

So wird mit Meldedatum vom 31. 5. 2021 folgende Situation für den Impfstoff Vaxzevria in Bezug auf venöse Thrombosen und Embolien, die mit einer Thrombozytopenie einhergingen, reportiert:

Anzahl gemeldeter venöser Thrombosen + Embolien mit Thrombozytopenie (27.12.2020 bis 31.5.2021)	Anzahl Impfungen gesamt	Anzahl entsprechender Meldefälle gesamt	Anzahl Fälle pro 1000000 Impfungen
TTS	9.230.103	106	11,48
davon tödliche TTS	9.230.103	21	2,28
davon Hirnvenenthrombosen	9.230.103	60	6,50
davon tödliche Hirnvenenthrombosen	9.230.103	17	1,84

Tabelle 23: Anzahl gemeldeter Fälle und Melderaten pro 1000000 Impfungen von venösen Thrombosen und Embolien mit Thrombozytopenie (TTS) für den Impfstoff Vaxzevria

In Relation zu den vergleichbaren Zahlen vom 9.4.2021 sehen wir eine leichte Abnahme (11,48 zu 14,26) für die Melderate entsprechender TTS. Dies kann ein Ergebnis der veränderten Impfstrategie sein. Insgesamt ist zu konstatieren, dass die TTS-Fälle aber

zusammen nur knapp 13% der Todesfallmeldungen bis zum 31.2021 ausmachen (vgl. Tabelle 14), d.h. das Risiko nach einer Vaxzevria-Impfung zu Tode zu kommen ist etwa acht Mal höher als durch diese Ursache zu erklären.

7. Ergebniszusammenfassung und Diskussion

In der vorliegenden Arbeit wurden die primär verfügbaren Daten zur Häufigkeit verschiedener Impfnebenwirkungen in toto und für spezielle Kategorien untersucht und für die verschiedenen eingesetzten Impfstoffe - soweit machbar - verglichen.

Zieht man zum Vergleich die Häufigkeitskategorien der Beipackzettel klassischer Medikamente heran (VFA 2021), so liegen die Melderaten für die Gesamtheit aller Meldungen für alle Vakzine in der Kategorie „gelegentlich“ (d.h. 1 bis 10 Geimpfte von 1.000). Die entsprechenden Melderaten für die Gruppe der schwerwiegenden Verdachtsfälle liegt bei gleicher Betrachtungsweise für Vaxzevria, Comirnaty und Moderna in der Kategorie „selten“ (d.h. 1 bis 10 Geimpfte von 10.000), für Janssen sogar in der Kategorie „sehr selten“ (d.h. weniger als 1 Geimpfter von 10.000).

Dennoch sind die Unterschiede statistisch signifikant. So liegt die Melderate für schwerwiegende Fälle für Janssen am niedrigsten, gefolgt von Moderna und knapp danach von Comirnaty, während Vaxzevria hier die höchste Rate aufweist.

Die Melderaten variieren im Laufe der Zeit, waren aber zu keiner Zeit in einer höheren als der oben angegebenen Kategorie.

Leider gibt es für die jüngsten Erhebungszeitpunkte keine hinreichende Aufschlüsselung der Daten nach Geschlecht und Alter der Geimpften für die jeweiligen Impfstoffe. Lediglich für den ersten Erhebungszeitpunkt liegen diese mit kleinem zeitlichen Versatz vor. Akzeptiert man diese Unschärfe kommt man zu dem nicht unerwarteten Ergebnis, dass Frauen bei allen drei Impfstoffen signifikant höhere Melderaten aufweisen (Janssen war zu diesem Zeitpunkt noch nicht verfügbar). Die Rangfolge in den Häufigkeiten blieb dabei die gleiche wie auch die jeweilige Häufigkeitskategorie.

Engt man den Fokus auf die Meldefälle mit tödlichem Ausgang oder bleibenden Schäden ein, so liegen die Melderaten für alle Vakzine in der Kategorie „sehr selten“ (d.h. weniger als 1 Geimpfter von 10.000). Allerdings gibt es auch hier signifikanten Unterschiede zwischen den Impfstoffen. Zunächst weist Comirnaty die signifikant höchste Todesmelderate auf, während Vaxzevria bei der kombinierten Kategorie von Todesfällen und bleiben Schäden die signifikant höchsten Raten aufweist.

Leider gibt das Paul-Ehrlich-Institut zu späteren Zeitpunkten keine expliziten Zahlen mehr für die Kategorie bleibender Schäden. Betrachtet man die Entwicklung der Melderaten für Todesfälle im zeitlichen Verlauf sieht man eine deutliche Zunahme der entsprechenden Raten für Vaxzevria, was zumindest im zeitlichen Zusammenhang mit der geänderten Impf-Empfehlung der STIKO zusammenfällt. Grundsätzlich kann man einen Anstieg der

Häufigkeit mit zunehmendem Alter vermuten (u.a. auch wegen der höheren Hintergrundmortalität), allerdings bleibt der Wert für Comirnaty trotz sinkenden Durchschnittsalters der Geimpften etwa konstant. Für detailliertere Analysen fehlen jedoch auch hier die aktuellen Daten zur Alters- und Geschlechterverteilung.

Darüber hinaus weisen die Daten der Sicherheitsberichte des Paul-Ehrlich-Instituts eine systematische Verzerrung auf, da die Verdachtsmeldungen (und Eintrittsdaten) den Impfterminen zeitlich nachlaufen. Die daraus resultierende Unterschätzung z.B. der Todesfallraten haben wir versucht durch zeitversetzte Bezugsgrößen abzuschätzen. Die so gewonnenen Melderaten sollten konservative Schätzer für die „wahren“ Melderaten sein und lagen i.d.R. um den Faktor 1,5 bis 2 höher, womit alle in der gleichen Häufigkeitskategorie blieben. Insgesamt bleiben also die Todesfälle sehr seltene Ereignisse im Sinne der o.a. Definition.

In den letzten Abschnitten haben wir die Auftrittshäufigkeiten für venöse Thrombosen und Embolien und die speziellen Hirnvenenthrombosen mit und ohne Thrombozytopenie untersucht. Die ersten Daten zeigten, dass es sich um sehr seltene Ereignisse nach den o.a. Maßstäben handelt, wobei die Häufigkeit bei Vaxzevria signifikant höher lag als bei den beiden mRNA-Impfstoffen. Betrachtet man nur die Daten für Vaxzevria bis zum 2.4.2021 fällt die Melderate für unter 60-Jährige zwar deutlich höher aus als für die Älteren, lässt sich aber signifikant noch nicht unterscheiden (ohne Betrachtung der Hintergrundinzidenz). Wir würden nicht ausschließen, dass sich dies mit einer größeren Vergleichsgruppe ändern kann, allerdings fehlen dazu valide Detaildaten vom Paul-Ehrlich-Institut oder anderen staatlichen Institutionen.

Fokussiert man sich weiter auf die medial stark beachteten Fälle bei Vaxzevria-Impfungen, in denen auch noch eine Thrombozytopenie (TTS) auftrat, so fallen diese mit etwa einer Meldung pro 100000 Impfungen in die Kategorie „sehr selten“ und die Anzahl der Todesfälle darunter betrifft nur ca. jeden Fünften. Dies führt insgesamt dazu, dass diese nur knapp 13% aller Todesfälle beitragen, die einer Vaxzevria-Impfung nachfolgten.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle Impfstoffe nur gelegentlich Meldeereignisse aller Art aufwiesen. Die Kategorie „schwerwiegend“ trat selten auf und die Kategorie „sehr kritische Reaktion“ sehr selten. Dabei ist die mediale Aufmerksamkeit auf einzelne Phänomene dem Gesamtensemble von möglichen unerwünschten Reaktionen nicht angemessen.

Auch wenn Vaxzevria jeweils in die gleichen Kategorien fällt wie die anderen Impfstoffe, so ist doch festzuhalten, dass es im Vergleich häufig sogar statistisch signifikant „schlechter“ abschneidet. Kombiniert man diese Erkenntnis mit der bisher angenommenen höheren Schutzwirkung der mRNA-Impfstoffe, so ist ungeachtet des sicherlich positiven Beitrags dieses Vakzins in der Gesamtbekämpfung der Pandemie für die Zukunft doch eine Ersetzung durch andere Impfstoffe naheliegend. Dies würde sicher auch das moralische Dilemma vieler Ärzt:innen auflösen, die Ihren Patienten jeweils die bestmögliche Behandlung angeheißen lassen wollen. Dies ist keineswegs eine Abqualifizierung vektorbasierter Impfstoffe gegen SARS-CoV-2 im allgemeinen! So ist zum Beispiel die Datenlage für den vektorbasierten Impfstoff Janssen in Bezug auf Meldeereignisse von

(schwerwiegenden) Nebenwirkungen bisher überwiegend sehr positiv. Wichtig erscheint aber, die weitere Entwicklung eng zu monitoren, da die Anzahl verimpfter Dosen mit dem Vakzin Janssen verglichen mit den anderen Vakzinen (noch) recht gering ist.

8. Fazit und Ausblick

Die vorliegende Arbeit konnte die für Deutschland vorliegenden Daten hinsichtlich der Nebenwirkungen der Covid-19-Impfungen unter mehreren Aspekten weiter analysieren als es die Sicherheitsberichte des Paul-Ehrlich-Instituts tun. Allerdings wurden dazu nur bestimmte Nebenwirkungskategorien betrachtet, während in der Folge der Berichte neue Nebenwirkungen auftauchten und vom Paul-Ehrlich-Institut aufgegriffen wurden. Insoweit liegt es nahe auch diese Kategorien in der Folge näher zu untersuchen.

Die zweite naheliegende Fortführung liegt darin, die zeitlichen Verläufe der Schätzwerte und Konfidenzintervalle im Verlauf der nächsten Monate zu untersuchen. In diesem Zusammenhang wäre es ausgesprochen hilfreich, wenn das Paul-Ehrlich-Institut selbst in vordefinierten Zeitabständen standardisierte Reports veröffentlichte, die die Zeitreihen kritischer Variablen darstellen und jeweils die Datenbasis vergleichbar fortschreibt, so dass exogene Einflüsse wie geänderte Impfeempfehlungen klar detektierbar werden.

Selbstverständlich müssen dazu, wie bisher auch geschehen, neu aufgetretene Phänomene in die Betrachtung einbezogen werden.

In diesem Zusammenhang ist es überaus bedauerlich, dass es in Deutschland offenbar nicht gelingt, selbst Basisinformation zu den betroffenen Impfpopulationen wie Alter- und Geschlecht mit zu erheben und anonymisiert zur Verfügung zu stellen, so wie es in anderen europäischen Ländern geschieht! Im Sinne der präventiven Prognose wären darüber hinaus auch Informationen zu Vorerkrankungen wünschenswert, um spezifische Risikofaktoren erkennen zu können. All dies kann in entsprechend anonymisierter Form erfolgen, so dass keine Datenschutzkonflikte befürchtet werden müssen. Hier ist die Situation in anderen Ländern deutlich besser, wie die Veröffentlichungen von Taquet et al. (2021) und Menni et al. (2021) eindrucksvoll belegen.

Das Vorliegen solcher Daten für Deutschland könnte Anlass für eine dritte Erweiterung dieser Arbeit geben.

Gerade im Hinblick auf die jetzt dominierende sehr aggressive Delta-Variante des Virus wäre eine weitere sinnvolle Untersuchung, ob hinsichtlich der Anfälligkeit für Impfdurchbrüche, d.h. die Infektion vollständig Geimpfter, signifikante Unterschiede zwischen den Impfstoffen bestehen.

Last but not least könnte der Vergleich der deutschland-basierten Daten mit den Ergebnissen internationaler Quellen von Interesse sein, insbesondere, wenn diese über detailliertere Datensätze verfügen.

Abschließend hoffen wir, dass in Zukunft Entscheidungen z.B. der Ständigen Impfkommision zumindest für die interessierte Öffentlichkeit so publiziert werden, dass die der Entscheidung zugrunde gelegten Studien, Daten und wesentliche Schlussfolgerungen daraus sowohl erstmalig als auch für jede Aktualisierung wohldokumentiert zugänglich sind. Diese Transparenz wäre nach unserer Ansicht ein maßgeblicher Schritt, dass Vertrauen in die Impfeempfehlungen deutlich zu erhöhen.

Literatur

Clopper, C. and Pearson, E. S. (1934). The use of confidence or fiducial limits illustrated in the case of the binomial. *Biometrika*, **26** (4), 404-413.

European Medicines Agency (2021). Signal assessment report on embolic and thrombotic events (SMQ) with COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]) – COVID-19 Vaccine AstraZeneca (Other viral vaccines). Bericht EMA/PRAC/157045/2021 des Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC).

Greinacher, A., Thiele, T., Warkentin, T.E., Weisser, K., Kyrle, P.A., and Eichinger, S. (2021). Thrombotic Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCov-19 Vaccination. *The New England Journal of Medicine* **384**, 2092-2101.

GTH - Aktualisierte Stellungnahme der GTH zur Impfung mit dem AstraZeneca COVID-19 Vakzin, Stand 22. März 2021, (veröffentlicht am 24.3.2021) durch die Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung e.V., Geschäftsstelle Haus der Verbände Köln, Gertrudenstr. 9, 50667 Köln / Germany

Hartung, J., Elpelt, B. und Klösener, K.-H. (2009). Statistik – Lehr- und Handbuch der Angewandten Statistik (15. Aufl.). Oldenbourg Verlag München.

Marshall, M., Ferguson, I.D., Lewis, P., Jaggi, P., Gagliardo, C., Collins, J.S. et al. (2021). Symptomatic Acute Myocarditis in Seven Adolescents Following Pfizer-BioNTech COVID-19 Vaccination. *Pediatrics*, to appear.

Menni, C., Klaser, K., May, A., Polidori, L., Capdevila, J., Louca, P. et al. (2021). Vaccine side-effects and SARS-CoV-2 infection after vaccination in users of the COVID Symptom Study app in the UK: a prospective observational study. *The Lancet Infectious Diseases* **21**(7), 939-949.

Meyer, H. (2021). COVID-19-Impfstoffe – Übersicht über in Europa zugelassene oder im Zulassungsprozess befindliche Impfstofftypen. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit* **12**, 20-22.

Novak, N., Tordesillas, L. and Cabanillas, B. (2021). Adverse rare events to vaccines for COVID-19: From hypersensitivity reactions to thrombosis and thrombocytopenia. *International Reviews of Immunology*.

Schultz, N.H., Sørvoll, I.H., Michelsen, A.E., Munthe, L.A., Lund-Johansen, F., Ahlen, M.T. et al. (2021). Thrombosis and Thrombocytopenia after ChAdOx1 nCoV-19 Vaccination. *The New England Journal of Medicine* **384**, 2124-2130.

Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts (2021a). Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19. Berichtszeitraum 27.12.2020 bis 2. 4. 2021, 9. 4. 2021.

Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts (2021b). Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19. Berichtszeitraum 27.12.2020 bis 30. 4. 2021, 7. 5. 2021.

Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts (2021c). Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19. Berichtszeitraum 27.12.2020 bis 31. 5. 2021, 10. 6. 2021.

Ständige Impfkommission (STIKO) (2021-a). Beschluss der STIKO zur 2. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epidemiologisches Bulletin* **5**, 3-6.

Ständige Impfkommission (STIKO) (2021-b). Beschluss der STIKO zur 3. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epidemiologisches Bulletin* **12**, 13-25.

Ständige Impfkommission (STIKO) (2021-c). Beschluss der STIKO zur 4. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. *Epidemiologisches Bulletin* **16**, 3-8.

Ständige Impfkommission (STIKO) (2021-d). Beschluss der STIKO zur 8. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die wissenschaftliche Begründung. *Epidemiologisches Bulletin* **27**, 14-31.

Taquet, M., Husain, M., Geddes, J.R., Luciano, S. and Harrison, P.J. (2021). Cerebral venous thrombosis and portal vein thrombosis: A retrospective cohort study of 537,913 COVID-19 cases. *EClinicalMedicine* **39**, to appear.

VFA - Verband Forschender Arzneimittelunternehmen, "Packungsbeilagen lesen lernen", <https://www.vfa.de/de/patienten/arzneimittelsicherheit/packungsbeilagen-lesen-lernen.html>, (Abruf 06.08.2021), 17:16 Uhr