9. März 2022

Verehrte Bundestagsabgeordnete, sehr geehrte Damen und Herren,

Sie werden bald über ein Gesetz zu einer Impfpflicht zu entscheiden haben. Durch eine Impfpflicht werden Grundrechte eingeschränkt, u.a. das Grundrecht auf körperliche Unversehrtheit mit der Gefahr einer Verletzung der Menschenwürde und der Selbstbestimmung. Wir, die 81 unterzeichnenden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler, übergeben Ihnen mit diesem Schreiben Argumente für eine verfassungskonforme Entscheidung in dieser Sache.

Eine verfassungsrechtliche Prüfung umfasst vier Fragen:

1.) Welches **Ziel** dieses Gesetzes ist verfassungskonform?
2.) Ist diese Maßnahme, d.h. eine Impfpflicht, mit Blick auf dieses Ziel **geeignet**?
3.) Ist diese Maßnahme **erforderlich**?
4.) Ist diese Maßnahme **angemessen**?

Grundsätzlich gilt dabei aus juristischer Sicht *erstens*, dass die Beweislast auf Seiten des Gesetzgebers, also bei Ihnen, liegt. Es gilt *zweitens*, dass nicht ausgeräumte triftige Bedenken in einem einzigen der vier Punkte genügen, um eine Impfpflicht als verfassungswidrig auszuweisen.

Wir zeigen im Folgenden, dass bei allen o.g. Kriterien durchgreifende Bedenken bestehen und die gesetzliche Anordnung einer Impfpflicht demnach verfassungswidrig wäre. Umfassende Nachweise zu unseren einzelnen Argumenten finden Sie in den Anlagen, auf die wir jeweils verweisen.

Ad 1.) Das grundrechtlich geschützte Selbstbestimmungsrecht verbietet es, den Einzelnen zu seinem eigenen Schutz zur Impfung zu verpflichten. Verfassungsrechtlich kommt nur das **Ziel** des Fremdschutzes infrage, wobei es nicht um den absoluten Ausschluss jeglicher Gefährdung der Gesundheit Dritter gehen darf, den der Staat auch sonst nicht garantieren kann. Zulässig erscheinen hier allein **zwei Ziele**:

a.) die Zahl der Erkrankungen mit schwerem Verlauf (Intensivpatienten und Todesfälle) auf ein Niveau zu senken, das dem anderer Infektionskrankheiten entspricht;
b.) eine signifikante Überlastung des Gesundheitswesens zu verhindern.

Ad 2.) Die **Geeignetheit** einer Impfpflicht ist **zweifelhaft**, weil die verfügbaren COVID-Impfstoffe keine ausreichende Immunität und damit keinen ausreichenden Fremdschutz erzeugen:

a) Nach wenigen Wochen hat die Impfung nicht nur keinen positiven Effekt mehr auf die Wahrscheinlichkeit einer Infektion, sondern kann diese Wahrscheinlichkeit sogar erhöhen – wie aktuell Omikron zeigt [**Anlage 1: Abschnitt 4.**];
b) Die Impfung hat nur einen geringen Effekt auf die Schwere der Erkrankung, der in kurzer Zeit abnimmt [**Anlage 1: Abschnitte 2. und 3.**];

c) Menschen mit Impfung[1] sind bei einer Infektion nicht weniger ansteckend als Personen ohne Impfung. Also kann die Impfung keine Infektionsketten unterbrechen [**Anlage 1: Abschnitt 7.**].

Ad 3.) Die **Erforderlichkeit** einer allgemeinen Impfpflicht ist zu **verneinen**, weil

a) die besondere Gefährlichkeit von COVID-19 nicht mehr gegeben ist. Mit dem Auftreten der Omikron-Variante gilt, dass die Zahl der Erkrankungen mit schwerem Verlauf das Niveau einer normalen saisonalen Grippe erreicht hat [**Anlage 1: Abschnitt 1.**];

b) die Impfung nicht alternativlos ist, denn es stehen hochwirksame Therapien sowie präventive Maßnahmen zur Verfügung [**Anlage 2**];

c) eine signifikante Überlastung des Gesundheitswesens nicht stattgefunden hat [**Anlage 3**].

Ad 4.) Eine Impfpflicht ist **nicht angemessen,** denn die verfügbaren Impfstoffe sind nicht nur nicht sicher, sondern haben ein bisher nie dagewesenes Risikopotential:

a) gemessen daran, dass es sich bei den COVID-19-Impfstoffen um unter besonderen Bedingungen bedingt zugelassene neuartige Medikamente handelt, deren mittel- oder langfristiges Risikopotential nicht hinreichend untersucht wurde;

b) gemessen an der Gefährlichkeit und Häufigkeit der vom Paul-Ehrlich-Institut dokumentierten Nebenwirkungen der Impfung;

c) gemessen an einer begründeten Abschätzung nicht erfasster Nebenwirkungen von mindestens 80% [**Anlage 4**];

d) gemessen an einer unerklärt hohen Anzahl von Todesfällen insbesondere in den mittleren Altersgruppen bis ins Jugendalter hinein, die im zeitlichen Zusammenhang mit den Impfungen steht [**Anlage 5**];

e) gemessen an dem sich abzeichnenden breiten Spektrum der Nebenwirkungen, deren Ausmaß an Gefährdung sich erst langfristig abschätzen lässt [**Anlage 6**].

Ein Gesetz für eine Impfpflicht – auch auf Vorrat –, so das Ergebnis, darf nicht verabschiedet werden, da es zur Erreichung des verfolgten Ziels nicht geeignet, nicht erforderlich, nicht angemessen und damit verfassungswidrig ist.

In dem Wissen, wie sehr die Diskussion unsere Gesellschaft in den vergangenen Monaten erschüttert und gespalten hat, bitten wir Sie, die Debatte um die Impfpflicht als Möglichkeit zu nutzen, andere, für unsere Demokratie heilende und versöhnende Wege einzuschlagen.

[1] Die Bezeichnung „ungeimpft/geimpft“ ist mehrdeutig. Wir sprechen daher von Menschen mit bzw. ohne COVID-19-Impfung; wenn sachlich nötig, wird die Anzahl der Impfungen angegeben.

Unterzeichnende:

Prof. Dr. Jessica Agarwal
Prof. Dr. Thomas Aigner
Prof. Dr. Ralf Alleweldt
Prof. Dr. Dr. h.c. Kai Ambos
Prof. Kerstin Behnke
Prof. Dr. Ralf B. Bergmann
Prof. Dr. Andreas Brenner (CH)
Prof. Dr. Klaus Buchenau
Dr. Matthias Burchardt
Prof. Dr. med. Paul Cullen
Prof. Dr. Viktoria Däschlein-Gessner
Ass.-Prof. Dr. theol. Jan Dochhorn
Prof. Dr. Ole Döring
Prof. Dr. Gerald Dyker
Dr. Alexander Erdmann
Prof. Dr. Michael Esfeld (CH)
Dr. Claas Falldorf
Dr. Matthias Fechner
Dr. med. Johann Frahm
Prof. Dr. Katrin Gierhake
Prof. Dr. Frank Göttmann
Prof. Dr. Ulrike Guérot
Prof. Dr. Lothar Harzheim
Prof. em. Dr. med. habil. Karl Hecht
Prof. Dr. Saskia Hekker
Prof. Dr. Martina Hentschel
Prof. Dr. med. Sven Hildebrandt
Prof. Dr. Detlef Hiller
Prof. Dr. Oliver Hirsch
Prof. em. Dr. med. Dr. Georg Hörmann
Prof. Dr. Thomas Sören Hoffmann
Dr. Agnes Imhof
Dr. René Kegelmann
Prof. Dr. theol. Martin Kirschner
Dr. Sandra Kostner
Prof. Dr. Boris Kotchoubey
Prof. Dr. Klaus Kroy
Prof. Dr. Christof Kuhbandner
PD Dr. Axel Bernd Kunze
Dr. Norbert Lamm
Prof. Dr. Salvatore Lavecchia
Dr. Christian Lehmann
Dr. h. c. theol. Christian Lehnert
Prof. Dr. Normann Lorenz
Prof. Dr. Stephan Luckhaus
PD Dr. Stefan Luft
Prof. Dr. Jörg Matysik
Dr. Christian Mézes
Prof. Dr. Klaus Morawetz
Prof. Dr. Gerd Morgenthaler
Prof. Dr. Ralph Neuhäuser
Dagmar L. Neuhäuser
Dr. med. Sven Gerhard Nevermann
Dr. Henning Nörenberg
Prof. Dr. Gabriele Peters
Prof. Dr. Christian Pietsch
Dr. med. Steffen Rabe
Prof. Dr. Konrad Reif
Prof. Dr. Günter Reiner
Prof. Dr. Matthias Reitzner
Prof. Dr. Markus Riedenauer
Prof. Dr. Günter Roth
Prof. Dr. Andreas Schnepf
Prof. em. Dr. med. Wolfram Schüffel
Prof. Prof. Dr. med. Klaus-Martin Schulte
Dr. Jens Schwachtje
Prof. Dr. Harald Schwaetzer
Prof. Dr. Henrieke Stahl
Prof. Dr. Anke Steppuhn
Prof. Dr. Wolfgang Stölzle (CH)
Prof. Dr. Lutz Stührenberg
Dr. med. Henrik Ullrich
Prof. Dr. Tobias Unruh
Dr. med. Hans-Jürgen Vogel
Dr. habil. Ulrich Vosgerau
Dr. Christine Wehrstedt
Dr. Jan Christoph Wehrstedt
Prof. Dr. Christin Werner
Prof. Dr. Martin Winkler (CH)
Dr. med. Jens Wurster (CH)
Prof. Dr. Christina Zenk

Anlagen

Seite:

Anlage 1: Wirksamkeit der COVID-19-Impfungen 5

Anlage 2: Jenseits der Impfung: wirksame Interventionen gegen COVID-19 17

Anlage 3: Intensivbetten (ICU) Belegung, Kapazität und Auslastung in Deutschland 26

Anlage 4: Erfasste und unerfasste Nebenwirkungen der COVID-19-Impfstoffe 29

Anlage 5: Die erhöhte Sterblichkeit im Jahr 2021 46

Anlage 6: Risikopotential der COVID-19-mRNA-Impfstoffe aus molekularbiologischer Sicht 55

Anlage 1:
Wirksamkeit der COVID-19-Impfungen

Eine Empfehlung pro oder kontra für eine Impfung gegen eine Erkrankung hängt vom Verhältnis dreier Faktoren ab: der *Gefährlichkeit der Erkrankung*, der *Wirksamkeit der Impfung* und der *Gefährlichkeit der Impfung* (Impfnebenwirkungen). Für die Impfung würde sprechen, wenn - symbolisch gesprochen - das Produkt der ersten zwei Faktoren größer ist als der dritte Faktor:

Impfempfehlung =
(Gefährlichkeit der Erkrankung) x (Wirksamkeit der Impfung)
– (Nebenwirkungen der Impfung).

Daraus folgt, ist die Wirksamkeit gleich Null, wird die Impfempfehlung immer negativ, d.h. von einer Impfung wird abgeraten unabhängig von den anderen Faktoren. Wir zeigen im Folgenden, dass die Wirksamkeit der verfügbaren COVID-19-Impfstoffe nicht in hinreichendem Maß gegeben ist.

1. Gefährlichkeit einer Infektion mit tödlichem Ausgang

Nach bekannten WHO-Daten lag die Sterblichkeitsrate unter den SARS-Cov-2-Infizierten (infection fatality rate, IFR) 2020 im Weltdurchschnitt bei ca. 0,2%.[1] Diese Zahl variiert allerdings zwischen Ländern und Regionen, und für Europa können höhere Zahlen (0,25-0,4%) angenommen werden. Diese Zahlen basieren auf Seroprävalenzstudien und differenzieren nicht zwischen den Sterbefällen „an“ und „mit“ Corona. Viele Übersichtsarbeiten zu diesem Thema verzerren die Datenlage dadurch, dass Studien mit wenigen Sterbefällen als „unzuverlässig“ ausgeschlossen werden.[2] Damit kann die IFR stark überschätzt werden.

Altersunterschiede in der Sterblichkeit sind sehr groß. Die gleichen Seroprävalenzstudien zeigen bei Übersiebzigjährigen eine IFR von bis zu 5,5%, die allerdings entgegen den Medienberichten in Altersheimen im Allgemeinen niedriger ist (ca. 2,4%). Für 60-69 Jahre wurde die IFR von 0,6% errechnet, für 50-59 Jahre 0,27%, für 40-49 Jahre 0,082%, für 30-39 Jahre 0,031%, für 20-29 Jahre 0,014% und für 0-19 Jahre unter 0,003% (drei Todesfälle pro 100 000 Infizierte) [3]. Dabei muss berücksichtigt werden, dass der Großteil der Verstorbenen mindestens eine ernsthafte Vorerkrankung hatte.

Mit 1,5-2 Milliarden Infizierten (bis einschließlich Februar 2021) ergeben sich Zahlen von 2,5 bis 3 Millionen Opfern, d.h. 0,032%-0,039% der Weltbevölkerung. Da die ab Mitte 2021

[1] Ioannidis JPA. Infection Fatality Rate of COVID-19 Inferred from Seroprevalence Data, Bull World Health Org 2021, 99, Nr. 1, https://doi.org/10.2471/BLT.20.265892

[2] Ioannidis JPA. Reconciling Estimates of Global Spread and Infection Fatality Rates of COVID-19: An Overview of Systematic Evaluations. Europ J Clin Invest 2021, 51, Nr. 5, https://doi.org/10.1111/eci.13554

[3] Axfors C, Ioannidis JPA. Infection fatality rate of COVID-19 in community-dwelling populations with emphasis on the elderly: An overview. https://doi.org/10.1101/2021.07.08.21260210

verbreitete Delta-Variante im Vergleich mit dem Wuhan-Stamm eine deutlich niedrigere Sterberate (1/5) hatte,[4] und die Omikron-Variante wiederum etwa 10 mal weniger gefährlich (in Bezug auf die Sterblichkeit) ist als Delta[5], kann man für das zweite Pandemiejahr eine Gesamtsterblichkeit von ca. 0,005%-0,007% der Weltbevölkerung erwarten. Eine durchschnittliche saisonale Grippe fordert jährlich ca. 300.000-600.000 Opfer (0,0036%-0,0077% der Weltbevölkerung). Davon zu unterscheiden sind schwere Grippeepidemien, bei denen bis zu 0,1% (Hongkong-Grippe 1968) oder sogar bis zu 0,14% der Weltbevölkerung (asiatische Grippe 1957) zu Tode kamen.[6]

Die Todeslast im ersten Epidemiejahr („an" und „mit" Corona) lag relativ hoch, aber immer noch unterhalb der schweren Influenza-Pandemien der Nachkriegszeit (1957-58 und 1968-69). Die geschätzte Anzahl der Gestorbenen im zweiten Epidemiejahr entspricht ungefähr einer jährlichen saisonalen Grippeepidemie.

2. Anfängliche Wirkung der Impfstoffe

Alle verfügbaren Impfstoffe wurden gegen das SARS-CoV-2-Virus aus Wuhan entwickelt. Zu ihrer Wirkung gleich zu Beginn der Impfkampagne (d.h. gegen denselben Wuhan-Stamm) bestehen unterschiedliche Angaben. Die Zulassungsstudie zum Impfstoff Biontech/Pfizer[7] berichtet zwar eine hohe (70 bis 95%) relative Wirksamkeit. In den absoluten Zahlen gesehen erweisen sich jedoch dieselben Daten als bescheiden: Es müssen 119 Personen geimpft werden, um einen leichten COVID-Fall (einfache Erkältungssymptome) zu verhindern. Dieselben Symptome sind allerdings auch nach der Impfung üblich; in anderen Worten bekommt man 1-2 Tage Fieber und Frösteln nach der Impfung, um 1-2 Tage Fieber und Frösteln nach SARS-Cov-2-Ansteckung zu vermeiden. Zum Vermeiden einer schweren COVID-Erkrankung müssen laut den Daten aus derselben Studie (Supplement Tabelle S5) schon 1356 Menschen geimpft werden. Die entsprechenden Daten aus den Zulassungsstudien für andere in Deutschland bedingt zugelassene Impfstoffe ergeben für Moderna und Johnson & Johnson jeweils 84 Personen, für AstraZeneca 77 Personen, deren Impfung einen Fall einer leichten Erkrankung verhindert.

Ähnliches gilt für die wahrscheinlich größte publizierte Studie von Dagan et al.[8] mit mehr als einer Million untersuchten Personen (ca. 40 Mal mehr als bei Polack et al.). Die Studie wird oft als Nachweis der hohen anfänglichen Wirksamkeit von Impfstoffen zitiert. Doch die absoluten Zahlen, soweit man sie aus den supplementären Tabellen extrahieren kann, ergeben

[4] Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 21. 20 August 2021, Tabelle 3 auf Seite 15. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1012644/Technical_Briefing_21.pdf

[5] Lewnard JA, Hong VX, Patel MM, Kahn R, Lipsitch M, Tartof SY. Clinical outcomes among patients infected with Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant in southern California. https://doi.org/10.1101/2022.01.11.22269045

[6] https://en.wikipedia.org/wiki/Influenza_pandemic#cite_note-nfp:0-37

[7] Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, Absalon J, Gurtman A, Lockhart S, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine. N Engl J Med 2020;383:2603–2615, DOI:10.1056/NEJMoa2034577

[8] Dagan N, Barda N, Kepten E, Miron O, Perchik S, Katz MA, u. a. BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine in a Nationwide Mass Vaccination Setting. N Engl J Med 2021;384:1412–1423.

auch hier wieder ein moderates Bild: Erst 490 erfolgreiche Impfungen verhindern einen Fall einer erkältungsartigen COVID-Erkrankung, und etwa 5000 Impfungen sind notwendig, um eine einzige schwere Erkrankung zu verhindern. Zur Verhinderung eines Todesfalls müssen schon über 25 000 Menschen geimpft werden (Abb. 1).

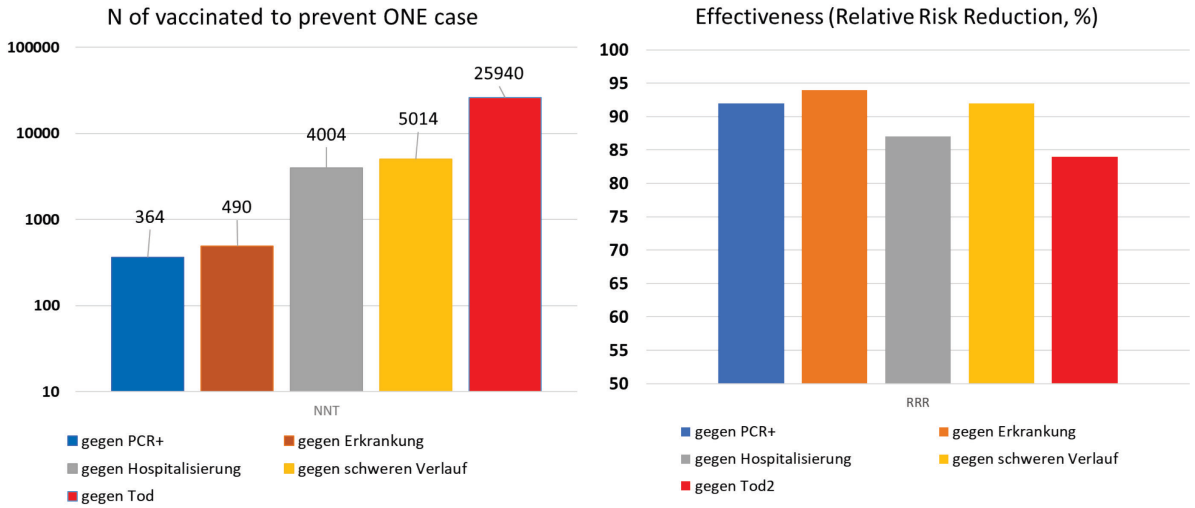


Abb. 1: Wirksamkeitsdaten aus der größten Studie von Dagan et al. (Ref.8). Links: Number Needed to Treat (NNT), d.h. die Anzahl von Personen, die geimpft werden müssen, um einen einzigen Fall mit einem bestimmten Outcome zu verhindern. Die Outcomes sind symptomfreie Ansteckung (blau), leichte Erkrankung (braun), Hospitalisierung (grau), schwerer Verlauf (gelb) und Tod (rot). Rechts: Dieselben Daten in Form der relativen Risikoreduktion (RRR), wie im Artikel angegeben. Als Fazit muss man feststellen, dass die relative Risikoreduktion (RRR) in der Darstellung die realen Unterschiede verzerrt und eine höhere Wirksamkeit suggeriert, als tatsächlich statistisch gegeben ist.

Bereits die anfängliche Wirksamkeit kann nur als relativ gering betrachtet werden: Da die Wahrscheinlichkeit für den Einzelnen, durch die Impfung geschützt zu werden, sehr gering ist, muss sie unbedingt gegen die Risiken der Impfung abgewogen werden; eine einfache Aussage „die Impfung ist wirksam“ stimmt in dieser Form schon für die anfängliche Wirksamkeit nicht.

3. Zeiteffekt

Diese anfängliche Wirksamkeit nimmt im Laufe der Zeit ab, unter anderem wegen des Aufkommens immer neuer Varianten. Die Impfkampagnen gegen den Wuhan-Stamm starteten in den meisten Ländern im Dezember 2020, und gleichzeitig (Ende Dezember) begann schon die Verbreitung einer sog. Beta-Mutante, die allmählich den ursprünglichen Stamm verdrängte. In der 2. Hälfte 2021 wuchs die Zahl der „Durchbrüche“ (COVID-Erkrankungen unter den Zweifachgeimpften) in Deutschland schneller als die Impfquote.[9] Eine weitere Studie wies

[9] Kampf G. The epidemiological relevance of the COVID-19-vaccinated population is increasing. Lancet Regional Health – Eur, 2021, 11, https://doi.org/10.1016/j.lanepe.2021.100272; die Originaldaten sind vom Robert-Koch-Institut, https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenbericht_2021-07-22.pdf?__blob=publicationFile

4 Monaten nach der Impfung ein 2,26fach höheres Risiko einer COVID-Erkrankung im Vergleich mit dem ersten Monat auf.[10] Diesen statistischen Daten entsprechen auch immunologische Befunde, die darauf hinweisen, dass das Niveau der Immunoglobulinantikörper schon in den ersten 3 Monaten nach der Impfung steil abfällt und in den darauffolgenden 3 Monaten weiter langsam abnimmt.[11]

Keehner et al.[12] fanden eine Abnahme der relativen Wirksamkeit in Kalifornien von 90% im März 2021 auf 65% im Juli (wegen fehlender Daten im Bericht kann die absolute Wirksamkeit nicht ausgerechnet werden). Verglichen mit der anfänglichen relativen Wirksamkeit gegen leichte Erkrankungen nahm diese nach 5-6 Monaten in verschiedenen Studien um ca. 10%[13], ca. 45%[14] oder sogar um ca. 80%[15] ab. Die größte Studie dieser Art wurde mit fast 1 700 000 Teilnehmern in Schweden ausgeführt.[16] In den ersten 2 Wochen nach der vollständigen Immunisierung müssten 195 Personen geimpft werden, um eine leichte Erkrankung zu verhindern sowie 7395 Personen, um eine schwere Erkrankung zu verhindern, was ungefähr den Daten der Zulassungsstudien und anderen Berichten entspricht. Nach zwei Wochen nahmen aber diese Zahlen stark zu und ab 120 Tagen nach der vollständigen Impfung brauchte man schon 1510 Impfungen zum Verhindern einer leichten sowie 13 820 zum Verhindern einer schweren Infektion. Spätestens nach 180 Tagen konnte keine Schutzwirkung mehr nachgewiesen werden.

[10] Mizrahi B, Lotan R, Kalkstein R, et al. Correlation of SARS-CoV-2-breakthrough infections to time-from-vaccine. Nat Comm 2021, https://doi.org/10.1038/s41467-021-26672-3

[11] Levin EG, Lustig Y, Cohen C, Fluss R, et al. Waning Immune Humoral Response to BNT162b2 COVID-19 Vaccine over 6 Months. New Eng J Med 2021, 385:e84.

[12] Keehner J, Horton LE, Binkin NJ, Laurent LC, Pride D, Longhurst CA, et al. Resurgence of SARS-CoV-2 Infection in a Highly Vaccinated Health System Workforce. N Engl J Med 2021;385:1330–1332

[13] Thomas SJ, Moreira ED, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA COVID-19 Vaccine through 6 Months. New England Journal of Medicine 2021, https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110345

[14] Tartof SY, Slezak JM, Fischer H, et al. Effectiveness of mRNA BNT162b2 COVID-19 vaccine up to 6 months in a large integrated health system in the USA: a retrospective cohort study. Lancet 2021, doi:10.1016/S0140-6736(21)02183-8

[15] Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, et al. Waning of BNT162b2 Vaccine Protection against SARS-CoV-2 Infection in Qatar. New England Journal of Medicine 2021, doi:10.1056/NEJMoa2114114

[16] 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. Lancet (preprint), https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3949410, aufgerufen am 10.02.2022

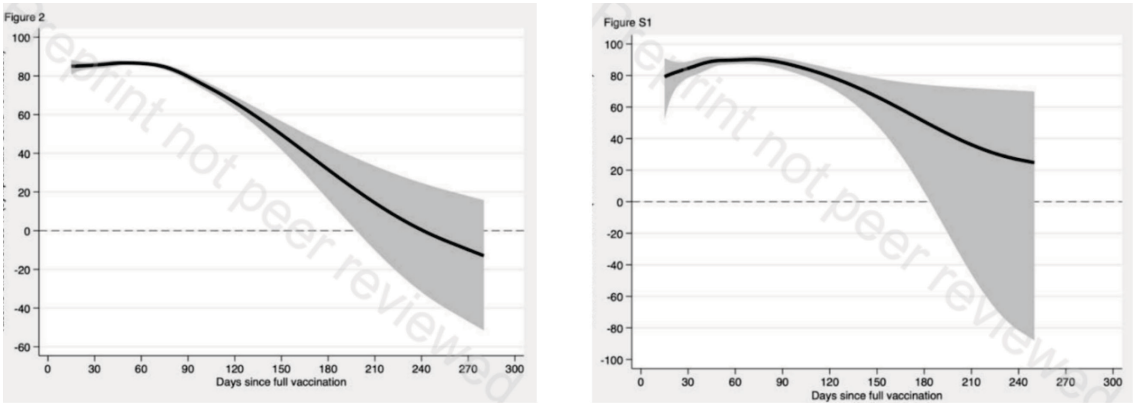


Abb.2: Die Veränderung der relativen Risikoreduktion gegen leichte Erkrankungen (links Abbildung 2 aus Ref.16) und schwere Verläufe (rechts Abbildung S1 aus Ref. 16). Die Dynamik wurde modelliert (in der Originalstudie) mit kubischen Splines. Graue Fläche: Konfidenzintervall.

Auch die Auffrischungen lösen das Problem offensichtlich nicht. Die absolute Risikoreduktion für einen schweren COVID-Verlauf durch den Booster betrug in einer Studie aus Israel 0,18% für über 60jährige Patienten bei einem Beobachtungszeitraum von nur einem Monat.[17] Später berichtete diese Gruppe für das gleiche Alter eine hohe relative Wirksamkeit der 4. Dosis gegen einen schweren Verlauf, aber die Personen wurden in einer sehr kurzen Beobachtungsspanne von nur 7 Tagen nach dem mutmaßlichen Erreichen der optimalen Schutzwirkung erfasst.[18]

Eine CDC-geführte Studie, die ausschließlich Patienten untersuchte, welche in US-amerikanischen Notfallstationen erschienen, zeigte eine schnellere Wirksamkeitsabnahme nach der 3. Impfung während der Omikron-Welle im Vergleich mit der COVID-Welle, die v.a. vom Delta-Stamm ausgelöst wurde.[19]

Eine israelische Studie mit einer Stichprobe gemischten Alters fand keinen signifikanten Schutzeffekt der 4. Dosis.[20] Zugleich steigt mit der Mehrfachimpfung das Risiko einer Immunschwächung sowie von schwerwiegenden Nebenwirkungen (vgl. Anlage 6). Prof. Yaakov Jerris, Leiter der Coronavirus-Abteilung des Ichilov-Krankenhauses im Tel Aviv Sourasky Medical Center, erklärte in einem Interview mit dem israelischen Sender Channel 13, dass 80 Prozent der schweren COVID-Fälle auf seiner Abteilung bei vollständig geimpften Patienten aufträten. Da-

[17] Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Freedman L, et al. Protection of BNT162b2 Vaccine Booster against COVID-19 in Israel. N Engl J Med 2021;385:1393–1400.

[18] Bar-On YM, Goldberg Y, Mandel M, Bodenheimer O, Amir O, et al. Protection by 4th dose of BNT162b2 against Omicron in Israel. https://doi.org/10.1101/2022.02.01.22270232

[19] Ferdinands JM, Rao S, Dixon BE, et al. Waning 2-Dose and 3-Dose Effectiveness of mRNA Vaccines Against COVID-19–Associated Emergency Department and Urgent Care Encounters and Hospitalizations Among Adults During Periods of Delta and Omicron Variant Predominance — VISION Network, 10 States, August 2021–January 2022. MMWR, 2022, 77(7), 255-263. Viele Autoren dieser Studie haben Interessenverflechtungen mit großen Pharma-Unternehmen angegeben.

[20] Regev-Yoshai G, Gohen T, Gilboa M, Mandelboim M, Indenbaum V, et al. 4th Dose COVID mRNA Vaccines' Immunogenicity & Efficacy Against Omicron VOC. https://doi.org/10.1101/2022.02.15.22270948

raus ziehe er den Schluss, dass der Corona-Impfstoff "keine Bedeutung für schwere Erkrankungen" habe[21]. Die vollständig geimpften, aber schwer an COVID erkrankten Patienten wiesen die gleichen Eigenschaften auf (v.a. hohes Alter, hoher Blutdruck, Diabetes, Nierenerkrankungen usw.) wie auch andere (ungeimpfte) COVID-Schwerkranke.[22]

4. Omikron

Die Omikron-Variante unterscheidet sich virusgenetisch viel stärker von dem ursprünglichen Wuhan-Stamm als die Beta- und Delta-Varianten. Somit ist nicht verwunderlich, dass nach mehreren Berichten[23,24,25] die relative Wirksamkeit gegen Ansteckung bei der heute vorherrschenden Omikron-Variante direkt nach der Impfung nur noch 50-60 % der ursprünglichen Wirksamkeit beträgt und sich innerhalb weniger Wochen in das Gegenteil verkehrt, so dass geimpfte Menschen sich dann häufiger anstecken als Personen ohne Impfung. Im Gegensatz dazu fanden Collie et al.[26] bei Omikron zwar einen im Vergleich mit Delta abgeschwächten, aber immer noch vorhandenen Schutz gegen schwere Verläufe (Hospitalisierungen) in Südafrika. Dieser Befund ist aber von eingeschränkter Bedeutung, da, bezogen auf das Risiko zu sterben, Omikron nur ein Zehntel so gefährlich ist wie das vorherige Delta[27], das wiederum weniger als ein Fünftel so gefährlich war als das ursprüngliche Wuhan-Virus.[28]

Die von Anfang an nur relative Schutzwirkung nimmt im Laufe von wenigen Monaten stark ab, was sowohl mit der Schwächung des Impfeffekts als auch mit der Entstehung neuer Virusvarianten zusammenhängt. Zuverlässige Effekte der Auffrischung wurden nicht nachgewiesen.

[21] https://www.israelnationalnews.com/news/321674

[22] Brosh-Nissimov T, Orenbuch-Harroch E, Chowers M, et al. BNT162b2 vaccine breakthrough: clinical characteristics of 152 fully vaccinated hospitalized COVID-19 patients in Israel. Clin Microbiol Inf 2021, https://doi.org/10.1016/j.cmi.2021.06.036.

[23] Hansen CH, Schelde AB, Moustsen-Helm IR, Emborg HD, et al. Vaccine effectiveness against SARS-CoV-2 infection with the Omicron or Delta variants following a two-dose or booster BNT162b2 or mRNA-1273 vaccination series: A Danish cohort study. https://doi.org/10.1101/2021.12.20.21267966

[24] RKI Wochenberichte, 14. Dezember 2021 und 6. Januar 2022.

[25] Lyngse FP, Mortensen LH, Denwood MJ, Christiansen LE, et al. SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households. https://doi.org/10.1101/2021.12.27.21268278

[26] Collie S, Champion J, Moultrie H, Bekker L-G, Gray G, Effectiveness of BNT162b2 Vaccine against Omicron Variant in South Africa. N Engl J Med 2022; 386:494-496

[27] Lewnard JA, Hong VX, Patel MM, Kahn R, Lipsitch M, Tartof SY. Clinical outcomes among patients infected with Omicron (B.1.1.529) SARS-CoV-2 variant in southern California. Doi: 10.1101/2022.01.11.22269045

[28] Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England. Technical briefing 21. 20 August 2021, Tabelle 3 auf Seite 15. https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1012644/Technical_Briefing_21.pdf

5. Regionenvergleich

Eine hohe Schutzwirkung der Impfung sollte sich in einer negativen Korrelation zwischen der Impfquote einerseits und den epidemiologischen Variablen (Inzidenz, Sterblichkeit) andererseits ausdrücken. Der Aufruf zur unbedingten Erhöhung der Impfquote hat natürlich nur dann einen Sinn, wenn mit einer höheren Impfquote auch eine niedrigere Ansteckungsrate und / oder niedrigere Sterblichkeit einhergeht. Genau das aber tritt im Fall der COVID19-Impfstoffe nicht ein.

Subramanian und Kumar verglichen 2947 Landkreise (counties) in den USA und fanden keinen Zusammenhang zwischen der Impfquote und der Dynamik des Infektionsgeschehens. Beim Vergleich zwischen 68 Ländern fand sich eine schwache (0,25), aber statt einer negativen, die Schutzwirkung anzeigenden Relation, vielmehr eine statistisch nominal signifikant positive Korrelation: Je höher die Impfquote im Land, umso höher war der Anstieg der Infektionen innerhalb einer Woche im September 2021. Beispielweise hatten Länder mit sehr hohen Impfquoten wie Israel, Island und Portugal wesentlich mehr Neuinfektionen als Vietnam und Südafrika mit < 10% Impfquote.[29]

Beattie[30] analysierte das Infektionsgeschehen in 145 Ländern der Welt im Laufe des Jahres 2021 mit Hilfe einer Bayesian Causal Impact Analyse. In seinem Artikel präsentiert er alle Rohdaten sowie die exakte Beschreibung der Kalkulationsmethoden einschließlich des Skripts im Statprogramm R. Die Inzidenzrate (Anzahl der COVID-Fälle pro Million) nahm nach dem Beginn der Impfkampagne in 105 Ländern (72%) signifikant zu, in 16 Ländern (11%) signifikant ab und blieb unverändert in 24 Ländern (17%). Die COVID-Sterblichkeit nahm nach dem Beginn der Impfkampagne in 115 Ländern (79%) signifikant zu, in 13 Ländern (9%) signifikant ab und blieb unverändert in 17 Ländern (12%), siehe Abb.3. Das größte unter den wenigen Ländern, in denen sowohl die COVID-Inzidenz als auch die COVID-Sterblichkeit mit Impfungen signifikant abnahmen, ist China, das keine genbasierten Impfstoffe verwendet. Wie auch bei Subramanian und Kumar wurde in dieser Arbeit eine positive Korrelation (0,36) zwischen der Impfquote (Anzahl der verwendeten Impfdosen pro Bevölkerungseinheit) und der Inzidenzrate festgestellt.

[29] Subramanian SV, Kumar A. Increases in COVID-19 are unrelated to levels of vaccination across 68 countries and 2947 counties in the United States. Europ J Epidemiol 2021, https://doi.org/10.1007/s10654-021-00808-7

[30] Beattie KA. Worldwide Bayesian Causal Impact Analysis of Vaccine Administration on Deaths and Cases Associated with COVID-19: A Big Data Analysis of 145 Countries. DOI:10.13140/RG.2.2.34214.65605

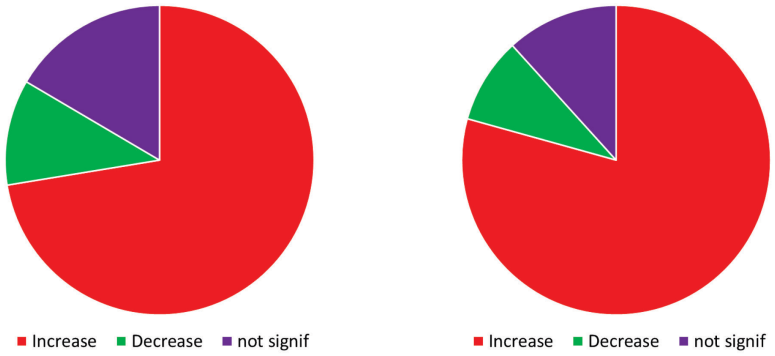


Abb.3: Zusammenfassung der Ergebnisse aus Ref.30: Der Anteil der 145 Länder, in denen die COVID-Inzidenz (Anzahl der gemeldeten Fälle pro Million, links) und die COVID-Sterblichkeit (Anzahl der COVID-Toten pro Million, rechts) mit dem Beginn der Impfkampagne signifikant zunahmen (rot), signifikant abnahmen (grün) oder sich nicht signifikant veränderten (violett).

Neil et al.[31] stellten in der UK-Statistik Sterblichkeitswellen unter Ungeimpften und Einmalgeimpften jeweils nach den Erst- und Zweitimpfungen fest. Paradox erschien dabei, dass diese Wellen der erhöhten Non-COVID-Sterblichkeit genau die Altersgruppe betrafen, die in diesem Zeitintervall geimpft wurde. Die Autoren wiesen nach, dass dies ein künstliches Phänomen war, das durch falsche Zuordnung von Personen in die Kategorien von Geimpften und Ungeimpften bzw. Einmal- versus Doppelgeimpften entstand. Nach der entsprechenden Korrektur fand sich in den Daten kein Unterschied mehr in der allgemeinen Sterblichkeit zwischen Geimpften und Ungeimpften.

Die Aussage „je höher die Impfquote, umso geringer die Verbreitung des und die Rate der Sterblichkeit an dem Virus“ ist hochwahrscheinlich falsch. Das Gegenteil ist aufgrund der vorhandenen Daten eher plausibel.

6. Natürliche Immunität nach einer Infektion

Im Vergleich mit den Impfungen war die absolute Risikoreduktion (ARR) durch eine vorangegangene Infizierung für den ursprünglichen (Alpha) Virusstamm etwa 10 mal höher bezüglich der Ansteckung und mindestens 50 mal höher bezüglich einer symptomatischen Infektion.[32] Die entsprechende Schutzwirkung hielt mindestens 8 Monate. Wichtig ist zu unterstreichen, dass „vorangegangene Infizierung“ als Befund eines positiven PCR-Tests definiert wird. Man muss nicht wirklich krank, sondern nur einmal (auch asymptomatisch) angesteckt werden, um einen mindestens 8-monatigen Immunitätsschutz zu genießen.

Es wäre zu erwarten, dass Mutationen diesen Schutz brechen könnten. Dennoch wurde bei der Ansteckung mit dem Delta-Stamm nach einer Vorinfizierung mit Alpha die gleiche absolute

[31] Neil M, et al. Latest Statistics on England Mortality Data Suggest Systematic Mis-Categorisation of Vaccine Status and Uncertain Effectiveness of COVID-19 Vaccination, https://doi.org/10.13140/RG.2.2.14176.20483

[32] Sheehan MM, Reddy AJ, Rothberg MB. Reinfection Rates among Patients who Previously Tested Positive for COVID-19: a Retrospective Cohort Study. https://doi.org/10.1101/2021.02.14.21251715

Risikoreduktion (sowohl für eine Infektion als auch für eine Erkrankung) gefunden wie bei der Ansteckung mit Alpha nach Alpha.[33] In einer Analyse ab 90 Tagen nach dem Ereignis wurde unter den 11 186 einst angesteckten Personen ein positiver PCR-Test in 81 Fällen (0,7%) festgestellt, unter den 141 000 nicht angesteckten Personen in 7167 Fällen (5,1%). Die Dauer der Immunität war mindestens 13 Monate. Eine israelische Studie zeigte, dass kurz nach der Impfung (oder Infektion mit Delta-Virus) die Geimpften ein sechsfach höheres Risiko einer COVID-Erkrankung haben im Vergleich mit den vorinfizierten Ungeimpften; nach einigen Monaten betrug das Verhältnis zwischen den Risikoraten für Vorinfizierte und Geimpfte schon 1:13.[34]

Wegen starker genetischer Unterschiede zwischen der Omikron-Variante und den vorangegangenen Virusstämmen könnte man erwarten, dass bei Omikron sowohl die Impfung als auch die Vorinfektion noch schwächere Effekte haben. Die ARR durch Impfung gegen eine schwere Omikron-Erkrankung liegt unter 1%, oft unter 0,5%. Eine neuere Studie zeigte aber keine Unterschiede zwischen verschiedenen Virusvarianten in der Wirkung der Vorinfektion. Für ungeimpfte Vorinfizierte lag eine absolute Risikoreduktion (ARR) gegen Reinfektion mit der Alpha-Variante bei 17%, mit der Beta-Variante bei 14,4%, mit Delta bei 17,9% und mit Omikron bei 18,3%. Interessant ist, dass diese Zahlen offensichtlich nicht vom Impfstatus abhingen, weil sie in der gemischten Gruppe (Geimpfte + Ungeimpfte) fast gleich waren: 15,7% für Alpha, 14,6% für Beta, 18,9% für Delta und 16,6% für Omikron. Die Daten über die ARR gegen schwere Erkrankung wurden in der Studie nur für die Gruppe mit gemischtem Impfstatus angegeben, und zwar 11,9% für Alpha, 15,9% für Beta, 20,4% für Delta und 24,7% für Omikron.[35] „For a Person who has already had a primary infection, the risk of having a severe reinfection is only approximately 1% of the risk of a previously uninfected person."[36]

Immunität nach einer früheren SARS-Cov-2-Infizierung ist im Vergleich mit der Immunität nach einer Impfung (a) um Größenordnungen effektiver, (b) dauert wesentlich länger an und (c) ist übertragbar auf Virusvarianten.

[33] Kim P, Gordon SM, Sheehan MM, Rothberg MB. Duration of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 Natural Immunity and Protection Against the Delta Variant: A Retrospective Cohort Study, Clin Infect Dis 2021;20:1–6.

[34] Gazit S, Shlezinger R, Perez G, Lotan R, et al. Comparing SARS-CoV-2 natural immunity to vaccine-induced immunity: reinfections versus breakthrough infections. https://doi.org/10.1101/2021.08.24.21262415

[35] Altarawneh H, Chemaitelly H, Tang P, Hasan MR, et al. Protection afforded by prior infection against SARS-CoV-2 reinfection with the Omicron variant. https://doi.org/10.1101/2022.01.05.22268782, Daten aus der Tab.3.

[36] Abu-Raddad, LJ, Chemaitelly H, Bertollini R. Severity of SARS-CoV-2 Reinfections as Compared with Primary Infections. New Eng J Med 2021, 385:2487–2489, https://doi.org/10.1056/NEJMc2108120

7. Viruslast und Ansteckbarkeit

Aktuelle Studien zeigen, dass sich weder die Viruslast noch die Anzahl der Personen, an welche die Infektion weitergegeben wird, zwischen Geimpften und Ungeimpften unterscheiden (z.B.[37]). Geimpfte sind demnach genauso ansteckend wie Ungeimpfte und können gleichermaßen zur Verbreitung der Erkrankung beitragen[38] [39] [40]. Kuhlmann et al. beschreiben sieben jüngere (25-40 Jahre) Deutsche, die nach vollständiger Impfung und Boosterung Südafrika besucht haben; alle sind dort an COVID erkrankt, zwar in einer für dieses Alter typischen leichten Form, aber mit einer hohen Virenlast.[41]

Diese Ergebnisse wurden durch eine große Bevölkerungsstudie von Public Health England bestätigt: Sowohl bei Infektionen mit der Alpha- als auch mit der Delta-Variante finden sich bei Geimpften und Ungeimpften die gleichen PCR-Ct-Werte.[42] Auch Riemersma und Mitarbeiter, die 310 vollgeimpfte mit 389 ungeimpften Personen mit einem positiven PCR-Befund verglichen, fanden keinen Unterschied in der Viruslast zwischen den zwei Gruppen.[43] Die Autoren schlussfolgern, dass Geimpfte und Ungeimpfte, falls PCR positiv, etwa die gleichen Chancen haben, andere Personen zu infizieren. Der Befund der ähnlich hohen Viruslast zwischen infizierten Geimpften und Ungeimpften wurde in einer größeren Studie repliziert.[44] Diese Arbeit zeigte, dass die Wahrscheinlichkeit, mit der COVID-Infizierte andere Menschen anstecken, die mit ihnen im gleichen Haushalt leben, weder vom Impfstatus der Ansteckenden („primäre Infizierte“) noch von dem der Angesteckten („sekundäre Infizierte“) abhängt. Die Häufigkeit, mit der mindestens Zweifachgeimpfte andere Menschen anstecken, nimmt mit der Zeit seit der Vollimpfung zu. Anders als in dieser Studie zeigte eine dänische Arbeit, die ebenfalls primäre und sekundäre Infektionen im gleichen Haushalt verglich, einen zunächst signifikanten Unter-

[37] Acharya CB, Schrom J. Mitchell AM, et al. No significant difference in viral load between vaccinated and unvaccinated, asymptomatic and symptomatic groups infected with SARS-CoV-2 delta variant. https://doi.org/10.1101/2021.09.28.21264262

[38] Hagan LM, McCormick DW, Lee C, et al. Outbreak of SARS-CoV-2 B.1.617.2 (delta) variant infections among incarcerated persons in a federal prison—Texas, July–August 2021. Morb Mortal Wkly Rep 2021, 70: 1349-1354

[39] Bergwerk M, Gonen T, Lustig Y, et al. COVID-19 breakthrough infections in vaccinated health care workers. N Engl J Med 2021, 385: 1474-1484

[40] Wilder-Smith A. What is the vaccine effect on reducing transmission in the context of the SARS-CoV-2 delta variant? Lancet Infect Dis 2021, https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00690-3

[41] Kuhlmann C, Mayer CK, Claassen M, et al. Breakthrough infections with SARS-CoV-2 omicron despite mRNA vaccine booster dose. Lancet 2022, 399, P625-626

[42] Public Health England. SARS-CoV-2 variants of concern and variants under investigation in England – Technical Briefing 20 [Internet]. 2021 https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/1009243/Technical_Briefing_20.pdf, aufgerufen am 13.02.2022

[43] Riemersma KK, Grogan BE, Kita-Yarbro A, Halfmann PJ, et al. Shedding of Infectious SARS-CoV-2 Despite Vaccination. https://doi.org/10.1101/2021.07.31.21261387

[44] Singanayagam A, Hakki S, Dunning J, Madon KJ, et al. Community transmission and viral load kinetics of the SARS-CoV-2 delta (B.1.617.2) variant in vaccinated and unvaccinated individuals in the UK: a prospective, longitudinal, cohort study. Lancet Infect Dis, 2021, https://doi.org/10.1016/S1473-3099(21)00648-4

schied zugunsten der Geimpften (und noch mehr zugunsten der Geboosterten) in der Übertragung des Delta-Virusstammes. Allerdings war dieser Effekt für Omikron nicht mehr signifikant, „demonstrating strong evidence of immune evasiveness of the Omicron VOC".[45]

Die Impfung büßt innerhalb weniger Monate ihre Schutzwirkung nicht nur für den Impfling selbst, sondern auch für seine Mitmenschen ein.

8. Allgemeine Zusammenfassung

Wenn man Indizien möglicher Datenfälschung[46] ignoriert, findet man in der Literatur Hinweise auf einen gewissen, sehr moderaten Impfschutz gegen das ursprüngliche Wuhan-Virus. Diese Schutzwirkung nimmt im Laufe der Zeit schnell ab, was sowohl mit der Dauer als solcher als auch mit der Entstehung neuer Virusstämme (Beta-, Delta-) zusammenhängt. Bei der Omikron-Variante ist diese Schutzwirkung praktisch nicht mehr erkennbar. Das gilt nicht nur für den individuellen Schutz der Geimpften, sondern auch für die Übertragbarkeit des Virus auf andere Menschen, was das sogenannte Solidaritätsargument widerlegt. Die Immunabwehr nach einer Infektion (auch in einer asymptomatischen Form) ist um Größenordnungen stärker und zeitlich stabiler als nach einer Impfung.

Wie in der Wissenschaft völlig normal, ist die Datenlage nicht homogen. In diesem Fall sind aber zwei Momente auffällig. Erstens werden die meisten Berichte mit besseren Ergebnissen in einer und derselben Zeitschrift (New Eng J Med) veröffentlicht, was Zweifel an der Replizierbarkeit dieser Befunde aufkommen lässt. Zweitens vergleichen alle größeren Studien Geimpfte mit Ungeimpften retrospektiv, was insgesamt eine niedrige Evidenz darstellt. Das sieht man u.a. an der Tatsache, dass die Kategorie der „Ungeimpften" aus völlig verschiedenen Gruppen besteht wie (a) prinzipielle Impfgegner; (b) zufällig Ungeimpfte („habe keine Zeit gefunden"); (c) Menschen, die wegen bestimmter Krankheiten nicht geimpft werden dürfen; (d) Ausländer, die nicht geimpft werden, weil ihre Heimatländer keine entsprechenden Verträge mit Impfstoffherstellern haben; (e) Geimpfte nach der 1.Dosis; (f) Geimpfte in den ersten zwei Wochen nach der 2.Dosis; u.v.a. Allein diese Zusammenlegung senkt erheblich den wissenschaftlichen Wert aller Wirksamkeitsstudien.

Zuverlässige Daten könnten aus den streng kontrollierten prospektiven Kohortenstudien oder – noch besser – aus randomisierten kontrollierten Studien gewonnen werden, aber diese gibt es nicht.

[45] Lyngse FP, Mortensen LH, Denwood MJ, Christiansen LE, et al. SARS-CoV-2 Omicron VOC Transmission in Danish Households. https://doi.org/10.1101/2021.12.27.21268278

[46] Thacker PD. COVID-19: Researcher blows the whistle on data integrity issues in Pfizer's vaccine trial. Brit Med J 2021, 375:n2635

Angesichts des niedrigen Evidenzniveaus der unterstützenden Studien ist zu resümieren, dass es im Augenblick keine strenge wissenschaftliche Evidenz für die Schutzwirkung der bedingt zugelassenen Stoffe gibt, und zwar sowohl den Fremd- als auch den Selbstschutz betreffend. Die Beweislast für eine Wirksamkeit dieser Impfstoffe liegt bei dem Gesetzgeber, der eine Impfpflicht mit diesen Impfstoffen erlassen will.

(Aus der AG Statistik)

Anlage 2:
Jenseits der Impfung: wirksame Interventionen gegen COVID-19

Für die Behandlung von COVID-19 sind seit kurzem hoch wirksame, sichere, zugelassene Medikamente verfügbar. Es liegen belastbare Daten vor: Paxlovid reduziert Hospitalisierung und Sterblichkeit an COVID erheblich, hat kaum Nebenwirkungen und vermindert hochwahrscheinlich auch die Übertragung des Virus an Dritte. Paxlovid steht in dieser Hinsicht den verfügbaren Impfstoffen nicht nach, wie umfangreiche wissenschaftliche Daten belegen. Molnupiravir (Lagevrio) ist ähnlich wirksam. Eine durch subkutane Einmal-Verabreichung verfügbare Kombination monoklonaler Antikörper (Casirivimab und Imdevimab) ist therapeutisch wirksam, nebenwirkungsarm, vermindert Virustiter und Transmission, ist aber derzeit noch nicht zugelassen.

Zur wirksamen und nebenwirkungsarmen Behandlung von COVID-19 können auch anderweitig bereits verwendete und zugelassene Medikamente erfolgreich herangezogen werde. Hierhin zählen Kortikosteroide, Heparin, Remdesivir, Fluvoxamine und Immunglobulin-Präparate.

Es gibt also nachhaltig wirksame Medikamente, deren Verwendung bei Infizierten ohne Impfung eine ähnliche Reduktion der Hospitalisierung und Sterblichkeit herbeiführt, wie die gängigen Impfungen. Die Medikamente können auch im Falle einer erneuten pandemischen Welle einer Überlastung des Gesundheitssystems effektiv entgegenwirken. Medikamente komplementieren die bevölkerungsweite Strategie, indem sie sicheren und effektiven Schutz für die bieten, die nicht geimpft werden können oder wollen. Dabei reduzieren diese Medikamente die Viruslast, wodurch Dritte geschützt werden können.

Ferner weisen die Medikamente gegenüber den Impfungen Vorzüge auf:

- **Erstens gibt es für die genannten Medikamente keine Hinweise auf einen Wirkungsverlust bei neuen Virusvarianten, wie es dagegen für die Impfpräparate der Fall ist.**
- **Zweitens reduziert die Bedarfsfall-Verabreichung dieser Medikamente im Vergleich zur flächendeckenden Impfung das Risiko für Schädigungen durch Nebenwirkungen in erheblichem Maß.**
- **Drittens gibt es begründete Hinweise darauf, dass die Medikamente die Virusreplikation so hemmen, dass Infektionsketten unterbrochen werden könnten, während dagegen die Impfung die Viruslast nicht in dem Ausmaß reduziert, dass Infektionsketten unterbrochen werden könnten (vgl. Anlage 1.7.).**

Es ist dringlich angezeigt, diese Vorzüge antiviraler Medikamente gegenüber den Impfstoffen in großen Studien durch Kopf-an-Kopf-Vergleich detailliert nachzuweisen.

1. Einleitung

Die Sterblichkeit an COVID-19 hat sich seit Beginn der Pandemie erheblich gewandelt. Ein besseres Verständnis der Erkrankung und der anzuwendenden allgemeinen Behandlungsmethoden haben hierzu ebenso beigetragen, wie der Erregerwandel.

Die SARS-CoV-2 B.1.1.529 Variante Omikron etwa ist nicht nur erheblich weniger vermehrungsfähig, sondern verursacht im Tiermodell auch dramatisch weniger Lungenschäden.[1] Dies führt auch zu einer sichtbaren Reduktion der beobachteten Hospitalisierungsrate und Sterblichkeit seit Omikron zur dominanten Virus-Variante wurde.[2] Die Beobachtung ist insofern erheblich, als die Infektion mit Omikron, ganz anders als bei Delta-Varianten, bei vielen Patienten überhaupt kein behandlungswürdiges Ereignis mehr ist. Wir behandeln also heute eine andere Erkrankung als zu Beginn der Pandemie. Und wir behandeln sie besser.

Eine COVID-19-Erkrankung ist also wegen der geringeren Virulenz der Erreger und der besseren Behandlungsergebnisse 2022 weniger gefährlich, als sie es noch 2021 war. Dies gilt ggf. unabhängig von Impferfolgen (siehe Anlage 1 zur „Wirksamkeit“ der Impfungen). Zu den medizinischen Fortschritten tragen vier Faktoren bei:

1.) die Verwendung neuer COVID-spezifischer Medikamente,

2.) die Verwendung von Medikamenten, die zuvor bereits für andere Erkrankungen zugelassen wurden und jetzt bei COVID-19 Wirkung zeigen,

3.) die Verbesserung der Beatmungsstrategien,

4.) die bessere Erkennung des Risikoprofils und der gezielte Einsatz risikobezogener Präventions- und Behandlungsstrategien.

2. Die Behandlungsformen: Neue COVID-spezifische Medikamente (ad 1.) und zuvor für andere Erkrankungen zugelassene Medikamente (ad 2.)

Es folgen kurze Ausführungen zu den in der internationalen medizinisch-wissenschaftlichen Literatur durch erstklassige Evidenz erwiesenen Behandlungsformen: vgl. ad 1.) und ad 2.).

Der Begriff randomisiert-kontrollierte Studie (RKS) identifiziert aussagekräftige klinische Versuche am Menschen, die den Goldstandard klinischer Evidenz darstellen. Große RKS mit klaren Ergebnissen werden als Evidenz-Stufe 1 bewertet, kleine RKS mit weniger klaren Ergebnissen sind Evidenz-Stufe 2. Wir haben hier durchgehend Studien der Evidenz-Stufe 1 aufgeführt; wo verfügbar, haben wir systematische Übersichten und Meta-Analysen von RKS angeführt, die in dieser Klasse der Datenauswertung eine Evidenz der Stufen 1 und 2 darstellen.

[1] Shuai, H., et al., Attenuated replication and pathogenicity of SARS-CoV-2 B.1.1.529 Omicron. Nature, 2022.

[2] Gorji, H., et al., Projection of Healthcare Demand in Germany and Switzerland Urged by Omicron Wave (January-March 2022). medRxiv, 2022: p. 2022.01.24.22269676.

Ad 1.) Verwendung neuer COVID-spezifischer Medikamente

Eine Meta-Analyse der Effizienz und der Sicherheitsdaten von Molnupiravir, Fluvoxamine and Paxlovid belegt, dass diese Medikamente die Hospitalisierung wegen und die Sterblichkeit an COVID um zwei Drittel senken[3], wobei in manchen Studien überhaupt keine Todesfälle mehr beobachtet werden. Damit sind die Medikamente etwa so wirksam für den Verlauf einer Omikron-Erkrankung wie eine Dreifach-Impfung. Bei Delta-Infektionen ist die Senkung der Sterblichkeit durch Medikamente deutlich besser als der Effekt der Impfung: Bei Personen mit Impfung lag die Sterblichkeit hospitalisierter Patienten bei 13.2% und damit sogar etwas höher als in der Gruppe der Personen ohne Impfung, wo sie 11.8% betrug (siehe Tabelle 2 in Lauring et al.[4]). Die Ergebnisse zur Reduktion der Sterblichkeit sind für die Medikamente zumindest vergleichbar mit diesbezüglichen Ergebnissen der Impfung in großen Feldstudien.[5] COVID-spezifische Medikamente reduzieren die Viruslast schnell um einen Faktor 10 und beeinflussen so effektiv den für Ansteckung und damit Krankheitsverbreitung zentralen Parameter.

Paxlovid

Nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid™) ist ein effektives und sicheres antivirales orales Medikament, das die Hauptprotease (M(pro)), d.h. die 3CL protease, des SARS-CoV-2 Virus hemmt[6]. Paxlovid reduziert die Hospitalisierungsrate etwa um den Faktor 8,[7] und reduziert die Mortalität erheblichst. Insbesondere führt Paxclovid in RKS zu einer raschen Reduktion der Viruslast um den Faktor 10 [8], und beeinflusst so einen zentralen Parameter der Übertragung von COVID-19 und die Übertragung von COVID zwischen Personen [9].

---

[3] Wen, W., et al., Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 : a meta-analysis. Ann Med, 2022. 54(1): p. 516-523.

[4] Lauring, A.S., et al., Clinical Severity and mRNA Vaccine Effectiveness for Omicron, Delta, and Alpha SARS-CoV-2 Variants in the United States: A Prospective Observational Study. medRxiv, 2022. Feb 7 2022.02.06.22270558. doi: 10.1101/2022.02.06.22270558

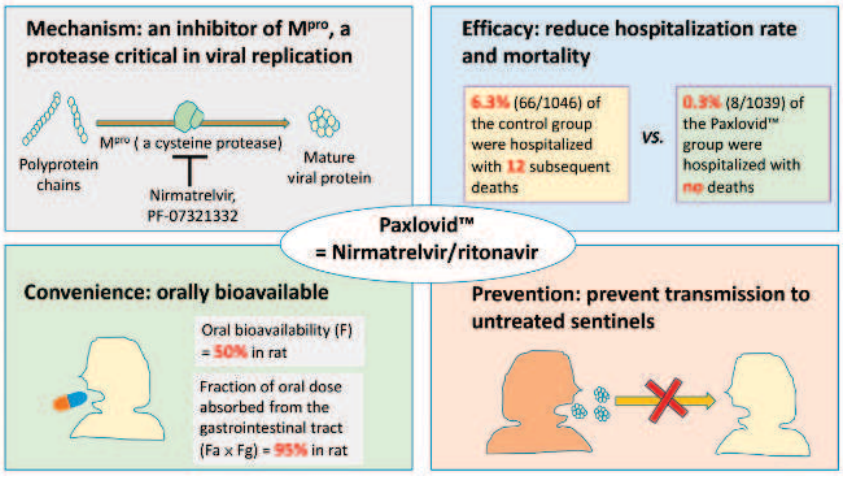
[5] Johnson, A.G., et al., COVID-19 Incidence and Death Rates Among Unvaccinated and Fully Vaccinated Adults with and Without Booster Doses During Periods of Delta and Omicron Variant Emergence - 25 U.S. Jurisdictions, April 4-December 25, 2021. MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 2022. 71(4): p. 132-138.

[6] Wang, Z. and L. Yang, In the age of Omicron variant: Paxlovid raises new hopes of COVID-19 recovery. J Med Virol, 2021. Dec 22. doi: 10.1002/jmv.27540
Eng, H., et al., Disposition of PF-07321332 (Nirmatrelvir), an Orally Bioavailable Inhibitor of SARS-CoV-2 3CL Protease, across Animals and Humans. Drug Metab Dispos, 2022. Feb 13; DMD-AR-2021-000801. doi: 10.1124/dmd.121.000801

[7] Hammond, J., et al., Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with COVID-19. New England Journal of Medicine, 2022. Feb 16. doi: 10.1056/NEJMoa2118542. Online ahead of print.

[8] Siehe Fussnote 7 und Hung, Y.P., et al., Oral Nirmatrelvir/Ritonavir Therapy for COVID-19: The Dawn in the Dark? Antibiotics (Basel), 2022. Feb 9;11(2):220. doi: 10.3390/antibiotics11020220

[9] Jones T.C., et al., Estimating infectiousness throughout SARS-CoV-2 infection course. Science 2021 Vol. 373 Issue 6551 Pages eabi5273 DOI: doi:10.1126/science.abi5273
Wang, C.C., et al., Airborne transmission of respiratory viruses. Science 2021 Vol. 373 Issue 6558 Pages eabd9149 doi:10.1126/science.abd9149



[10]©Hung et al

Paxlovid leistet damit das, was von den Impfungen zu fordern ist, was diese aber nicht erfüllen: den Fremdschutz.

Paxlovid ist auch bei Hochrisikopatienten 89% effektiv.[11] Nebenwirkungen sind meist mild,[12] und es gibt nur wenige Kontraindikationen.[13] In den USA wurde Paxlovid am 22. Dezember 2021 von der FDA zugelassen.[14] In Deutschland und der EU ist Paxlovid seit dem 25. Februar 2022 bedingt zugelassen, und für Deutschland sind bereits 1 Mio Dosen bestellt. Auch in den USA ist Paxlovid, neben anderen Therapeutika, ein klar identifiziertes Element der Nationalen Anti-COVID-Strategie.[15] Führende Stimmen im Feld sehen in Paxlovid eine substantielle Bereicherung des Repertoires im Kampf gegen COVID.[16] Die Verwendung des Medi-

[10] © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (https:// creativecommons.org/licenses/by/ 4.0/). Hung Y.P., et al., Oral Nirmatrelvir/Ritonavir Therapy for COVID-19: The Dawn in the Dark? Antibiotics (Basel) 2022 Vol. 11 Issue 2 Accession Number: 35203821 PMCID: PMC8868411 DOI: 10.3390/antibiotics11020220

[11] Mahase, E., COVID-19: Pfizer's paxlovid is 89% effective in patients at risk of serious illness, company reports. BMJ, 2021. 375: p. n2713.

[12] COVID-19 updates: NIH outpatient treatment guidelines. Med Lett Drugs Ther, 2022. 64(1644): p. 32.

[13] Bonner, L., Here's what we know about FDA-authorized COVID-19 antivirals. Pharmacy Today, 2022. 28(2): p. 18-19.

[14] Food, U. and D. Administration, Fact sheet for healthcare providers: emergency use authorization for Paxlovid.

[15] Borio, L.L., R.A. Bright, and E.J. Emanuel, A National Strategy for COVID-19 Medical Countermeasures: Vaccines and Therapeutics. JAMA, 2022. 327(3): p. 215-216.

[16] Gandhi, R.T., P.N. Malani, and C. Del Rio, COVID-19 Therapeutics for Nonhospitalized Patients. JAMA, 2022. 327(7): p. 617-618.
Burki, T.K., The role of antiviral treatment in the COVID-19 pandemic. The Lancet Respiratory Medicine, 2022. Feb;10(2):e18. doi: 10.1016/S2213-2600(22)00011-X. Epub 2022 Jan 13.

kaments ist bei Eintritt der Erkrankung, nicht aber bei prophylaktischer Verwendung kosteneffizient.[17] Paxlovid ist, im Unterschied zu den verfügbaren Impfstoffen, hochwirksam auch bei Omikron.[18]

Damit steht mit Paxlovid ein sicheres, effektives und zugelassenes Medikament zur Verfügung, das nicht nur den einzelnen Erkrankten vor einem schweren oder tödlichen Verlauf der Erkrankung schützt (Selbstschutz), sondern hochwahrscheinlich auch die Bevölkerung durch Minderung der Übertragung. Die Verwendung von Paxlovid im Falle der Erkrankung realisiert also für das Kollektiv der Menschen ohne Impfung ggf. das Ziel, welches durch die Impfpflicht erfüllt werden soll, aber durch die Impfung nicht erreicht wird: den Fremdschutz. Hierzu sind Studien dringlich.

Molnupiravir Lagevrio(®)

Molnupiravir ist ein Basenanalogon, das durch Einbau eines Fehlers die Vermehrung der viralen RNA hemmt.[19] Schon die Dosisfindungsstudien zeigten gute Verträglichkeit.[20] Molnupiravir reduziert die Rate von Hospitalisierung oder Tod durch COVID um 50%.[21] Auch Molnupiravir reduziert die Übertragung von COVID-19 erheblich, und zwar auch für die neuen Varianten.[22] Eine große Phase III RKS zeigte eine Reduktion der Hospitalisierungsrate um etwa ein Drittel und die Reduktion der Sterblichkeit um den Faktor 9.[23] Nebenwirkungen sind rar.[24]

Molnupiravir ist seit dem 4. November 2021 im Vereinigten Königreich von Großbritannien und Nordirland zugelassen[25] und kann in Deutschland seit dem 3. Januar 2022 verschrieben werden. Damit stellt Molnupiravir ein weiteres Mittel dar, das Personen ohne Impfung ähnlich

[17] Morrison Ponce, D., L.K. Kitchen, and J.J. Devlin, Cost–Benefit Analysis of Novel Antiviral Ritonavir in the Active Duty US Military Population. Military Medicine, 2022.

[18] Li, P., et al., SARS-CoV-2 Omicron variant is highly sensitive to molnupiravir, nirmatrelvir, and the combination. Cell Res, 2022: p. 1-3.

[19] Khiali, S., et al., Comprehensive review on molnupiravir in COVID-19: a novel promising antiviral to combat the pandemic. Future Microbiol, 2022. Mar;17:377-391. doi: 10.2217/fmb-2021-0252. Epub 2022 Feb 24.
Malone, B. and E.A. Campbell, Molnupiravir: coding for catastrophe. Nat Struct Mol Biol, 2021. 28(9): p. 706-708.

[20] Khoo, S.H., et al., Optimal dose and safety of molnupiravir in patients with early SARS-CoV-2: a Phase I, open-label, dose-escalating, randomized controlled study. J Antimicrob Chemother, 2021. 76(12): p. 3286-3295.

[21] Mahase, E., COVID-19: Molnupiravir reduces risk of hospital admission or death by 50% in patients at risk, MSD reports. BMJ, 2021. 375: p. n2422.

[22] Schöning, V., et al., Effectiveness of Antiviral Therapy in Highly-Transmissible Variants of SARS-CoV-2: A Modeling and Simulation Study. Front Pharmacol, 2022. 13: p. 816429.

[23] Jayk Bernal, A., et al., Molnupiravir for Oral Treatment of COVID-19 in Nonhospitalized Patients. N Engl J Med, 2022. 386(6): p. 509-520.

[24] Wen, W., et al., Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19 : a meta-analysis. Ann Med, 2022. 54(1): p. 516-523.
Arribas, J.R., et al., Randomized trial of molnupiravir or placebo in patients hospitalized with COVID-19. NEJM Evidence, 2022. 1(2): p. EVIDoa2100044.

[25] Syed, Y.Y., Molnupiravir: First Approval. Drugs, 2022: p. 1-6.

effektiv wie die Impfung schützen kann. Die Kombination mit anderen bereits etablierten antiviralen Medikamenten wie Remdesivir verspricht weiteren Erfolg.[26] Kombinatorische Verwendung antiviraler Mittel hat auch im Falle anderer RNA-Viren, wie etwa bei HIV, langfristig deren Wirksamkeit erhalten.

Casirivimab und Imdevimab (C&I)

C&I sind monoklonale Antikörper, die das SARS-CoV-2 Spike-Protein neutralisieren und so den Eintritt des Virus verhindern. Sie werden im frühen Infektionsverlauf, nämlich nach Exposition zu einem erheblichen Infektionsrisiko, unter die Haut gespritzt und vermindern in RKS das Risiko des Eintrittes einer COVID-Erkrankung sowie deren Dauer ganz erheblich. Dabei reduzieren sie vor allem auch die Zeitdauer eines hohen Virustiters in den Nasenschleimhäuten um fast die Hälfte[27] und vermindern so die Transmission, d.h. bieten ebenfalls Fremdschutz. Dabei treten kaum Nebenwirkungen auf.[28] Selbst die Gabe nach Hospitalisierung reduziert in RKS (RECOVERY) die Sterblichkeit um etwa 20%.[29] Das Medikament hat noch keine Zulassung, aber großes Potential.

Ad 2.) Für andere Erkrankungen zugelassene Medikamente

Remdesivir Veklury

Remdesivir wurde für die Behandlung von Hepatitis C und Ebola entwickelt. Während es anfangs zu den kontroversen Medikamenten gehörte,[30] zählt es heute zu den Medikamenten mit erwiesener Wirksamkeit bei COVID-19,[31] ausdrücklich auch bei neueren Virusvarianten und bei Omikron.[32]

[26] Schultz, D.C., et al., Pyrimidine inhibitors synergize with nucleoside analogues to block SARS-CoV-2. Nature, 2022. Feb 7. doi: 10.1038/s41586-022-04482-x. Online ahead of print.

[27] O'Brien, M.P., et al., Effect of Subcutaneous Casirivimab and Imdevimab Antibody Combination vs Placebo on Development of Symptomatic COVID-19 in Early Asymptomatic SARS-CoV-2 Infection: A Randomized Clinical Trial. JAMA, 2022. Feb 1;327(5):432-441. doi: 10.1001/jama.2021.24939

[28] Ibidem.

[29] Abani, O., et al., Casirivimab and imdevimab in patients admitted to hospital with COVID-19 (RECOVERY): a randomised, controlled, open-label, platform trial. The Lancet, 2022. 399(10325): p. 665-676.

[30] Zhang, C., et al., Controversial treatments: an updated understanding of the Coronavirus Disease 2019. J Med Virol, 2020. Sep;92(9):1441-1448. doi: 10.1002/jmv.25788
Okoli, G.N., et al., Remdesivir for coronavirus disease 2019 (COVID-19): a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis of randomized controlled trials. Infect Dis (Lond), 2021. 53(9): p. 691-699.

[31] Lee, T.C., et al., Outpatient Therapies for COVID-19: How Do We Choose? Open Forum Infect Dis, 2022. 9(3): p. ofac008.

[32] Vangeel, L., et al., Remdesivir, Molnupiravir and Nirmatrelvir remain active against SARS-CoV-2 Omicron and other variants of concern. Antiviral Res, 2022. 198: p. 105252.

Die Wirksamkeit von Remdesivir wurde insbesondere durch eine große RKS bestätigt, die zeigte, dass die Einnahme für COVID-infizierte mit einem hohen Risiko einer schweren Erkrankung das Risiko der Hospitalisierung und des Todes um 87% verringerte.[33] In der Studie verstarb kein Patient.[34] Eine Kohortenstudie kam zu ähnlichen Ergebnissen.[35] Das Medikament zeigt wenig Nebenwirkungen.

Eine populationsweite Studie in Kanada, die an die WHO-Studien Solidarity und CATCO anschließt, zeigte unter Remdesivir eine Halbierung der Beatmungsrate und eine deutlich niedrigere Sterblichkeit.[36] Remdesivir hat eine bedingte Zulassung für die Behandlung von COVID-19 bei Jugendlichen und Erwachsenen durch die EMA[37] und ist seit dem 22. Okt. 2020 durch die FDA für die Behandlung von COVID-19 zugelassen.

Steroide

COVID-19 ist eine durch entzündliche Mechanismen vermittelte Erkrankung. Die Hemmung der Entzündung kann deshalb ganz unabhängig vor der verursachenden Infektion eine deutliche Besserung herbeiführen. Corticosteroide sind die „klinischen Lasttiere" der Entzündungshemmung. Sie sind bewährt, billig, weitum verfügbar und fast universell wirksam. So auch bei COVID.

Dexamethason verbessert die Behandlungsergebnisse bei schwerkranken Patienten signifikant.[38] Dasselbe gilt für inhalierte Steroide, die in vielen Studien RKS geprüft wurden.[39]

Heparin

COVID-19 führt u.a. zu einer Störung der Blutgerinnung und erhöht auch so das Sterblichkeitsrisiko. Die Gabe des weltweit verwendeten und gut bekannten Blutverdünners Heparin führt zu einem signifikanten Nutzen im Sinne der Minderung der Sterblichkeit auf dem Niveau von RKS und systematischem Review.[40] Studien mit inhaliertem Heparin sind im Gange.[41]

---

[33] Gottlieb, R.L., et al., Early remdesivir to prevent progression to severe COVID-19 in outpatients. N Engl J Med, 2022. 386(4): p. 305-315.

[34] Ibidem.

[35] Grein, J., et al., Compassionate Use of Remdesivir for Patients with Severe COVID-19. N Engl J Med, 2020. Jun 11;382(24):2327-2336. doi: 10.1056/NEJMoa2007016

[36] Remdesivir for the treatment of patients in hospital with COVID-19 in Canada: a randomized controlled trial. CMAJ, 2022. 194(7): p. E242-e251.

[37] https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/veklury

[38] Granholm, A., et al., Dexamethasone 12 mg versus 6 mg for patients with COVID-19 and severe hypoxaemia: a pre-planned, secondary Bayesian analysis of the COVID STEROID 2 trial. Intensive care medicine, 2022. 48(1): p. 45-55.

[39] Karampela, I., et al., Could inhaled corticosteroids be the game changers in the prevention of severe COVID-19? A review of current evidence. Panminerva Med, 2021. Dec 3. doi: 10.23736/S0031-0808.21.04595-X. Online ahead of print.

[40] Giossi, R., et al., A Systematic Review and a Meta-Analysis Comparing Prophylactic and Therapeutic Low Molecular Weight Heparins for Mortality Reduction in 32,688 COVID-19 Patients. Front Pharmacol, 2021. Sep 2;12:698008. doi: 10.3389/fphar.2021.698008. eCollection 2021.

[41] van Haren, F.M.P., et al., Can nebulised HepArin Reduce morTality and time to Extubation in patients with COVID-19 Requiring invasive ventilation Meta-Trial (CHARTER-MT): Protocol and statistical analysis plan for an

Tocilizumab und Anakinra

Tocilizumab ist ein Zytokin-Antagonist, der das entzündungstreibende Zytokin interleukin 6 IL-6 hemmt. IL-6 spielt bei COVID-19 eine zentrale Rolle. Tocilizumab wird in der Dauerbehandlung chronischer rheumatischer Erkrankungen weltweit verwendet und hat kaum Nebenwirkungen. Meta-Analysen und deren Re-Analysen zeigen einen erheblichen Nutzen der Verwendung von Tocilizumab bei hospitalisierten COVID-19 Patienten, wo es die Sterblichkeit erheblich senkt.[42]

Ähnliche Ergebnisse werden in RKS zu dem IL-1 Antagonisten Anakinra berichtet, doch sind diese noch nicht bestätigt[43] und in Meta-Analysen nicht beständig[44]. Interferon-β ist vor allem bei Kombination mit anderen Mitteln wirksam.[45]

Fluvoxamine

Fluvoxamine ist ein lang etabliertes und weltweit zugelassenes orales Medikament mit weiter Verwendung in der Behandlung psychiatrischer Erkrankungen.[46] Fluvoxamine wirkt über eine Reihe von Mechanismen,[47] von denen sein Einfluss auf die Reifung von Proteinen möglicherweise für COVID-19 den Hauptmechanismus darstellt.[48]

Eine kleinere Beobachtungsstudie zeigte 2021 einen Nutzen bei intensiv-medizinisch betreuten Patienten mit COVID-19,[49] der jedoch noch nicht sicher bestätigt ist.[50] Eine große RKS

---

investigator-initiated international meta-trial of prospective randomised clinical studies. Br J Clin Pharmacol, 2022. Feb 1. doi: 10.1111/bcp.15253. Online ahead of print.

[42] Albuquerque, A.M., et al., Mortality Rates Among Hospitalized Patients With COVID-19 Infection Treated With Tocilizumab and Corticosteroids: A Bayesian Reanalysis of a Previous Meta-analysis. JAMA Netw Open, 2022. 2022 Feb 1;5(2):e220548. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.0548

Belletti, A., et al., Efficacy and safety of IL-6 inhibitors in patients with COVID-19 pneumonia: a systematic review and meta-analysis of multicentre, randomized trials. Ann Intensive Care, 2021. Oct 26; 11(1):152. doi: 10.1186/s13613-021-00941-2

Conti, V., et al., Effect of Tocilizumab in Reducing the Mortality Rate in COVID-19 Patients: A Systematic Review with Meta-Analysis. J Pers Med, 2021. 11(7).

[43] Kharazmi, A.B., et al., A randomized controlled clinical trial on efficacy and safety of anakinra in patients with severe COVID-19. Immunity, Inflammation and Disease, 2022. 10(2): p. 201-208.

[44] Davidson, M., et al., Interleukin-1 blocking agents for treating COVID-19. Cochrane Database Syst Rev, 2022. 1(1): p. Cd015308.

[45] Kumar, S., et al., Efficacy of Interferon-β in Moderate-to-Severe Hospitalised Cases of COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. Clin Drug Investig, 2021. 41(12): p. 1037-1046.

[46] Mueller, J.K., P. Riederer, and W.E. Müller, Neuropsychiatric Drugs Against COVID-19: What is the Clinical Evidence? Pharmacopsychiatry, 2022. 55(1): p. 7-15.

Hashimoto, Y., T. Suzuki, and K. Hashimoto, Old drug fluvoxamine, new hope for COVID-19. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci, 2022. 272(1): p. 161-163.

[47] Hashimoto, Y., T. Suzuki, and K. Hashimoto, Mechanisms of action of fluvoxamine for COVID-19: a historical review. Mol Psychiatry, 2022: p. 1-10.

[48] Glebov, O.O., Low-Dose Fluvoxamine Modulates Endocytic Trafficking of SARS-CoV-2 Spike Protein: A Potential Mechanism for Anti-COVID-19 Protection by Antidepressants. Front Pharmacol, 2021. 12: p. 787261.

[49] Calusic, M., et al., Safety and efficacy of fluvoxamine in COVID-19 ICU patients: An open label, prospective cohort trial with matched controls. Br J Clin Pharmacol, 2021. Nov 1;10.1111/bcp.15126. doi: 10.1111/bcp.15126

[50] Trkulja, V., Fluvoxamine for COVID-19 ICU patients? Br J Clin Pharmacol, 2022. Feb 7. doi: 10.1111/bcp.15166. Online ahead of print.

zeigte sodann, dass die Behandlung mit Fluvoxamin (100 mg 2x täglich oral für 10 Tage) die Hospitalisierungsrate bei COVID-19 Erkrankung erheblich senkte,[51] wobei die Resultate als solide angesehen werden.[52] Die Daten reichen noch nicht zur Empfehlung einer weiten Verwendung,[53] doch sind Studien hierzu im Gange.

Wegen seiner geringen Kosten und sicheren Verwendbarkeit ist Fluvoxamin gerade auch als Kombinationspräparat von großem Interesse.

Konvaleszenten-Plasma (KP) und Intravenöse Immunglobuline (IVIG)

KP wird gewonnen, indem zuvor Erkrankten Blut (Plasma) entnommen wird, um so die gegen COVID-19 gebildeten Antikörper zu gewinnen, die Infizierten injiziert werden. Es handelt sich um eine der ältesten Formen der passiven Immunisierung. Eine große Zahl von RKS und deren Meta-Analysen belegen, dass KP wirksam die Sterblichkeit an COVID-19 senkt,[54] wobei allerdings noch Unsicherheiten bezüglich des Ausmaßes bestehen.[55]

Die Gabe von Antikörpern, die LIGHT neutralisieren (CERC-002), führt in RKS zu einer erheblichen Senkung, nämlich der Halbierung, der Mortalität.[56] Die Verwendung polyklonaler Immunoglobuline dagegen ist erfolglos.[57]

(Aus der AG Molekularbiologie und Medizin)

[51] Reis, G., et al., Effect of early treatment with fluvoxamine on risk of emergency care and hospitalisation among patients with COVID-19: the TOGETHER randomised, platform clinical trial. Lancet Glob Health, 2022. 10(1): p. e42-e51.

[52] Berwanger, O., Fluvoxamine for outpatients with COVID-19: where do we stand? Lancet Glob Health, 2022. 10(1): p. e2-e3.

[53] Dodds, M.G., et al., Fluvoxamine for the treatment of COVID-19. Lancet Glob Health, 2022. 10(3): p. e332.

[54] Franchini, M., et al., Safety and Efficacy of Convalescent Plasma in COVID-19: An Overview of Systematic Reviews. Diagnostics (Basel), 2021. 11(9).
van den Berg, K., et al., Convalescent plasma in the treatment of moderate to severe COVID-19 pneumonia: a randomized controlled trial (PROTECT-Patient Trial). Scientific Reports, 2022. 12(1): p. 1-11.

[55] Janiaud, P., et al., Association of Convalescent Plasma Treatment With Clinical Outcomes in Patients With COVID-19: A Systematic Review and Meta-analysis. Jama, 2021. 325(12): p. 1185-1195.

[56] Perlin, D.S., et al., Randomized, double-blind, controlled trial of human anti-LIGHT monoclonal antibody in COVID-19 acute respiratory distress syndrome. The Journal of clinical investigation, 2022. 132(3).

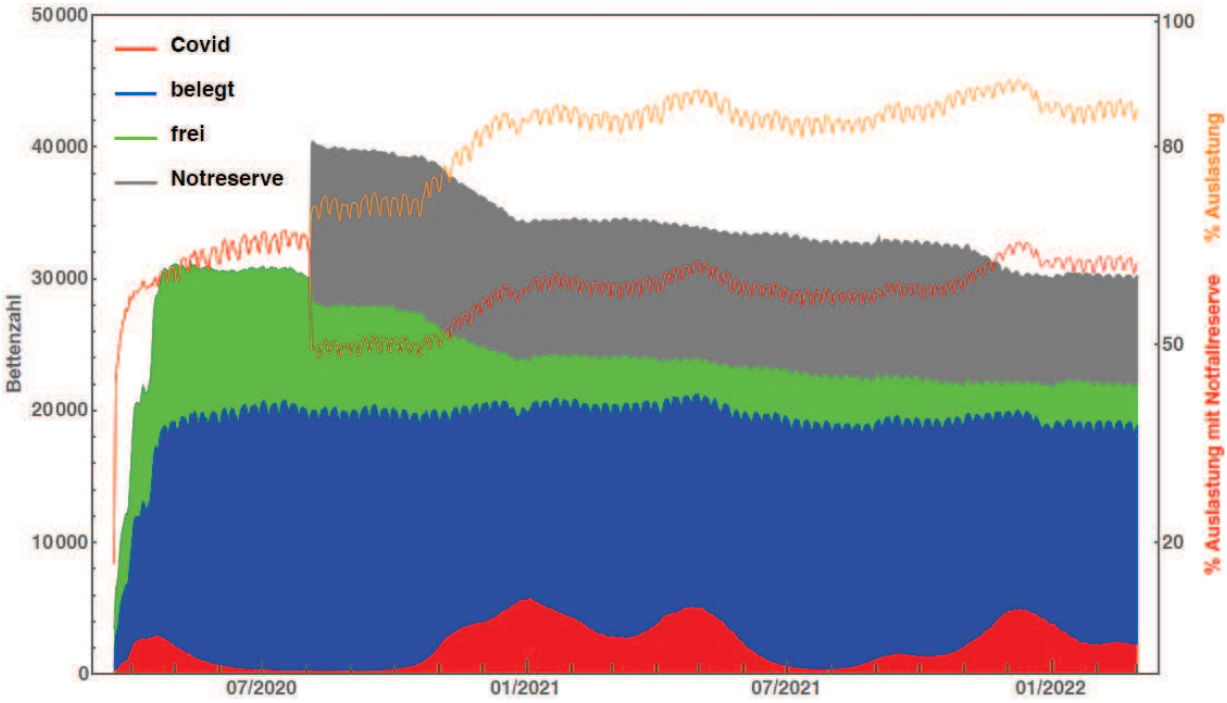
[57] Focosi, D., et al., Efficacy of High-Dose Polyclonal Intravenous Immunoglobulin in COVID-19: A Systematic Review. Vaccines (Basel), 2022. 10(1).

Anlage 3:
Intensivbetten (ICU) Belegung, Kapazität und Auslastung in Deutschland

Die Zeitreihen des DIVI Registers am RKI werden ausgewertet und der zeitliche Verlauf der Belegung der Intensivbetten dargestellt. Die mittlere Belastung der Intensivbetten mit COVID-Patienten betrug 9,5% mit einer maximalen Spitzenbelastung von 16,1% im Dezember 2021. Durch lokale Engpässe wurden in den letzten 2 Jahren insgesamt nur 115 Patienten über das Kleeblattsystem in andere Bundesländer verlegt.

1. Zeitreihen

Die folgende Zusammenstellung ist den Zeitreihen des DIVI-Intensivregister[1] des Robert Koch-Instituts entnommen. Der zeitliche Verlauf der Intensivbettenbelegung zeigt folgendes Bild:



[1] 2.3.2022, https://www.intensivregister.de/#/aktuelle-lage/zeitreihen

Die Auslastung ohne Notfallreserve lag bis zum 26. Oktober 2020 deutlich unter 75%. Seit der Einführung der Entlastungszahlungen im Rahmen des Krankenhausentlastungsgesetzes wurde die gemeldete Bettenzahl so reduziert, dass durchweg die 75%-Grenze überschritten wurde. Die Reduktion innerhalb der letzten 2 Jahre betrug 29,3%, wie in der Tabelle ersichtlich:

durchschnittliche Auslastung 20.3.2020 - 2.3.2022	79% (59% mit Reserve)
Kapazität am 1.05.2020	31.140
Kapazität am 1.05.2021	23.726
Kapazität am 2.03.2022	22.002
abgebaute Bettenkapazität 1.5.2020-1.5.2021	7.414 (23,8%)
abgebaute Bettenkapazität 1.5.2020-2.3.2022	9.138 (29,3 %)

Im Jahresmittel vom 20.3.2020-2.3.2022 betrug die COVID-Belegung 11,6% (9,5% der Gesamtbetten, 7,0% mit Notfallreserve) und erreichte die höchste Auslastung am 9.12.2021 mit 24,6% der belegten Betten oder 16,1% der Gesamtbetten. Im gesamten Zeitraum waren trotz Bettenreduzierung 21,1% der Intensivbetten frei. Hätte die Bettenzahl mit dem Stand 1.5.2020 gehalten werden können, läge die mittlere Auslastung nur bei 62,0% und damit unter der wirtschaftlich erforderlichen Auslastung von ca. 80%. Wirtschaftliche Aspekte scheinen hier ein entscheidender Faktor zu sein.

Die Gesamtbelegung blieb im gesamten Zeitraum nahezu konstant und zeigte keinerlei Reaktion auf die wellenförmig auftretenden Belastungen durch COVID-19-Patienten. Es entsteht der Eindruck, dass die COVID-19-Intensivpatienten ein normaler Anteil der ICU-Belegung sind.

Das steht scheinbar im Widerspruch zu den dramatischen Meldungen[2], dass z.B. in München dringende Operationen abgesagt werden mussten, da die Kapazitäten für Corona-Patienten gebunden waren, oder dass die Zahl der Operationen an der Universitätsklinik Leipzig um mehr als 30 Prozent verringert worden ist.[3] Zum einen konnten viele Kliniken ihre Intensivkapazitäten aufgrund eines Mangels an Pflegepersonal nicht vollumfänglich betreiben, u.a. wegen Kündigungen, Arbeitszeitverkürzungen und internen Stellenwechseln. Zum anderen wurden diese lokalen Engpässe an einzelnen Kliniken durch Verlegung der länderübergreifenden Steuerungsgruppe, des so genannten Kleeblattsystems zur Patientenverteilung bei regionaler Überlastung, behoben[4]. So zählte der zuständige Single Point of Contact (SPoC) bereits bis Mitte Januar 2021 insgesamt 41 Verlegungen in andere Kleeblätter. Innerhalb des Kleeblatts Ost gab es bis dahin mehr als 73 Verlegungen im Rahmen des Konzepts, teilte ein Sprecher des Ministeriums für Inneres und Sport des Landes Sachsen-Anhalt in Magdeburg auf Anfrage mit. Dort ist der SPoC angesiedelt. Über die 41 Fälle hinaus seien innerhalb der fünf Länder rund

[2] SZ, 26.11.2021: Notstand in den Kliniken erreicht historische Dimension

[3] Badische Neueste Nachrichten, 13. Nov. 2021: Kliniken bereiten Patientenverlegungen vor

[4] Tagesschau 24.11.2011: Länder bereiten Verlegung von Patienten vor

200 andere Verlegungen durchgeführt worden, allerdings ohne Beteiligung der Kleeblatt-Strukturen. Diese Größenordnung, so der Sprecher weiter, entspreche im Wesentlichen dem, was auch vor der Corona-Pandemie üblich war. Weitere kleeblattübergreifende Verlegungen habe es bundesweit bis dahin nicht gegeben.[5]

Insgesamt sind bisher über das Kleeblattsystem bundesweit **115** Patienten verlegt worden. Hiervon 49 aus Bayern (Kleeblattbereich Süd) und 66 aus dem Kleeblattbereich Ost, davon 33 aus Sachsen, 30 aus Thüringen und 3 aus Brandenburg. Das teilte das Strategische Steuerungsgremium „Kleeblatt" mit. Mitglieder sind Vertreter der SPoCs, des Arbeitskreises V der Innenministerkonferenz, des Bundesgesundheitsministeriums, des Bundesinnenministeriums, des Bundesministeriums der Verteidigung, des BBK, der Fachgruppe COVRIIN und der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden. Aktuell sind keine weiteren Verlegungen angemeldet.[6]

Fazit: Trotz lokaler Engpässe kann aus den Daten zu keiner Zeit eine Überlastung der deutschen Krankenhäuser abgelesen werden. Dies deckt sich mit der früheren Einschätzung des Bundesministeriums für Gesundheit vom 30.4.2021.[7]

(Aus der AG Statistik)

[5] https://www.kma-online.de/aktuelles/medizin/detail/strategische-patientenverlegung-ueber-das-kleeblattkonzept-a-45004

[6] https://www.bbk.bund.de/DE/Infothek/Fokusthemen/Corona-Pandemie/Kleeblattkonzept/Neuigkeiten-Kleeblatt/neuigkeiten-kleeblatt_node.html

[7] Analysen zum Leistungsgeschehen der Krankenhäuser und zur Ausgleichspauschale in der Corona-Krise. Ergebnisse für den Zeitraum Januar bis Dezember 2020. Im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/presse/pressemitteilungen/2021/2-quartal/corona-gutachten-beirat-bmg.html

Anlage 4:
Erfasste und unerfasste Nebenwirkungen der COVID-19-Impfstoffe

In diesem Kapitel werden Informationen aus deutschen und europäischen Datenbanken analysiert, um die Häufigkeit des Auftretens von Nebenwirkungen der COVID-19-Impfstoffe zu untersuchen, die Vollständigkeit dieser Meldungen abzuschätzen und das Nebenwirkungspotential der COVID-19-Impfstoffe in Relation zu dem der Grippeschutzimpfung zu setzen. Außerdem werden die Krankenhaus-Falldaten Deutschlands, die das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK GmbH) veröffentlicht, auf Fälle mit Impfnebenwirkungsdiagnosen untersucht und mit den Meldedaten für Verdachtsfälle des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) verglichen, um zu evaluieren, ob diese von Verdachtsfallmeldesystemen unabhängige Datengrundlage zur Erfassung von Nebenwirkungen sinnvoll nutzbar ist. Anhand einer bekannten Nebenwirkungserkrankung soll dann wiederum die Vollständigkeit der erfassten Nebenwirkungsmeldungen eingeschätzt werden.

In den Abschnitten 1 und 2 untersuchen wir die Meldungen der Nebenwirkungen in der Europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (EudraVigilance) und setzen sie ins Verhältnis zur Gesamtanzahl verabreichter Impfstoffdosen laut dem ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control). In Abschnitt 3 vergleichen wir diese Daten mit den entsprechenden Informationen zur Grippeschutzimpfung. In Abschnitt 4 werden alle hospitalisierten Fälle Deutschlands mit der Angabe einer Impfnebenwirkung anhand der InEK-Datenbank zeitlich aufgelöst und über die Altersgruppen untersucht. In Abschnitt 5 werden die hospitalisierten Fälle mit einer Myokarditis und Perikardits in der InEK-Datenbank zeitlich aufgelöst untersucht und in Abschnitt 6 altersgruppenspezifisch und in zeitlicher Korrelation mit den Impfungen dargestellt. In Abschnitt 7 werden die Ergebnisse aus der InEK-Datenbank mit dem Sicherheitsbericht des PEI verglichen und ihr Mehrwert für das Sicherheitsmonitoring der COVID-19-Impfstoffe diskutiert.

Auf der Basis des Vergleichs mit den Niederlanden und Island vermuten wir, dass in Deutschland mindestens 80% der Nebenwirkungen nicht gemeldet werden.

Die Häufigkeit schwerer Nebenwirkungen einer einzelnen Dosis COVID-19-Impfstoffs ist nach unserer Schätzung um einen Faktor 20 höher als bei der Grippeschutzimpfung, das einer tödlichen Nebenwirkung um einen Faktor 16.

Im Jahr 2021 sind in den Krankenhäusern Deutschlands über 22.700 Fälle mehr mit Diagnosen für Impfkomplikationen erfasst worden als 2019 und 2020, die im Jahresverlauf zeitlich korreliert mit den Impfungen verschiedener Altersgruppen auftraten und vorrangig jüngere Patienten betrafen. Knapp 2400 zusätzliche Fälle von Myo-/Perikarditis sind in Deutschlands Krankenhäusern behandelt worden, wovon über 70% unter 40 Jahre alt waren.

Der altersgruppenspezifische Anstieg der Myo-/Perikarditis-Fälle ist zeitlich eng mit den steigenden Impfzahlen assoziiert. Die Fallzahlen bleiben aber auch Wochen nach Rückgang der Anzahl der Impfungen stark erhöht.

Die erhöhten Myo-/Perikarditis-Fallzahlen in den Krankenhäusern entsprechen weitgehend der altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Verteilung für impfinduzierte Myo-/Perikarditis-Fälle aus Datenbanken für Nebenwirkungsverdachtsfälle und zeigen, dass Krankenkassenabrechnungen eine sinnvolle Hilfe bei der Erfassung von Nebenwirkungen sein können.

Für 40% der im Jahr 2021 zusätzlich auftretenden Myo-/Perikarditis-Fälle wurde eine Diagnose für Impfnebenwirkungen gestellt, allerdings weisen sowohl die zeitliche Korrelation ihres Auftretens mit den Impfungen als auch die altersgruppenspezifische Erhöhung der Fallzahlen auf einen noch größeren Zusammenhang des Anstiegs der Myo-/Perikarditis-Fälle mit der Impfung hin. *Dies stellt einen Hinweis dar, dass die Anzahl der impfinduzierten, hospitalisierungsbedürftigen Myo-/Perikarditis-Fälle zu weniger als der Hälfte als impfinduziert erkannt wurden.*

1. Registrierte Nebenwirkungen und verabreichte COVID-19-Impfstoffdosen im EWR

Laut dem ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) wurden bis zum 15.2.2022 im Europäischen Wirtschaftsraum (EWR) 841.917.823 Dosen von in der EU bedingt zugelassenen Impfstoffen gegen COVID-19 verimpft (davon 72.0% Pfizer/Biontech, 17,4% Moderna, 8,2% Astrazeneca und 2,3% Johnson&Johnson).[1]

Zum gleichen Datum waren in der Europäischen Datenbank gemeldeter Verdachtsfälle von Arzneimittelnebenwirkungen (EudraVigilance)[2] insgesamt 1.070.605 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen einer COVID-19-Impfung registriert, von denen 233.671 als schwerwiegend ("serious") und 9.845 als tödlich ("fatal") eingestuft wurden.

[1] https://vaccinetracker.ecdc.europa.eu/public/extensions/COVID-19/vaccine-tracker.html#uptake-tab

[2] https://www.adrreports.eu/de/search_subst.html#

Tabelle 1: Anzahl verabreichter Impfstoffdosen und gemeldeter Verdachtsfälle auf Nebenwirkungen aufgeschlüsselt nach Schweregrad und Hersteller.

	Pfizer/Biontech	**Moderna**	**Astrazeneca**	**Johnson& Johnson**	**Alle Impfstoffe**
Verabreichte Impfstoffdosen	606.966.663	146.673.243	68.996.932	19.280.985	841.917.823
Gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen					
Alle Fälle	616.428	161.187	252.048	42.118	1.070.605
Schwerwiegend	142.191	27.171	53.856	10.453	233.671
Tödlich	7.190	879	1.488	288	9.845
Gemeldete Verdachtsfälle pro Million verabreichter Impfdosen					
Alle Fälle	1.016	1.099	3.653	2.184	1.272
Schwerwiegend	234	185	781	542	278
Tödlich	12	6	22	15	12
Anteil schwerwiegender bzw. tödlicher Nebenwirkungen an den gemeldeten Fällen					
Schwerwiegend	23.1%	16.9%	21.4%	24.8%	21.8%
Tödlich	1.2%	0.5%	0.6%	0.7%	0.9%

Aus der EudraVigilance-Datenbank ergeben sich pro Million verabreichter COVID-19-Impfdosen 1.272 Verdachtsfälle auf Nebenwirkungen, davon 278 schwerwiegend und 12 tödlich.

2. Abschätzung einer Untergrenze für die Melde-Dunkelziffer aus Ländervergleich

Zur Anzahl der verabreichten Impfstoffdosen und zu gemeldeten Verdachtsfällen von Nebenwirkungen liegen in den o.g. Quellen Daten aus den einzelnen Ländern des EWR vor (allerdings nicht zur Anzahl schwerwiegender und tödlicher Fälle pro Land). Diese Daten sind in Abb. 1 graphisch dargestellt, wiederum in Form von gemeldeten Verdachtsfällen pro Million verabreichter Impfstoffdosen (im Folgenden als "NW-Inzidenz" bezeichnet). Es ist eine starke Schwankung von bis zu einem Faktor 100 der gemeldeten NW-Inzidenzen zwischen einzelnen Ländern zu beobachten. (Die vertikale Achse in Abb. 1 ist logarithmisch skaliert.) Die in Tabelle 1 errechneten Durchschnittswerte sind in Abb. 1 als gestrichelte Linien eingetragen und entsprechen ungefähr den Werten der bevölkerungsreichen Länder Deutschland und Frankreich, deren NW-Inzidenzen sich auch ungefähr im mittleren Bereich bewegen. Da es plausibel scheint, dass die Wirkung und Nebenwirkungen der Impfstoffe sich in allen Ländern ähnlich verhalten, kann angenommen werden, dass die starken Schwankungen aus unterschiedlichem Meldeverhalten resultieren.

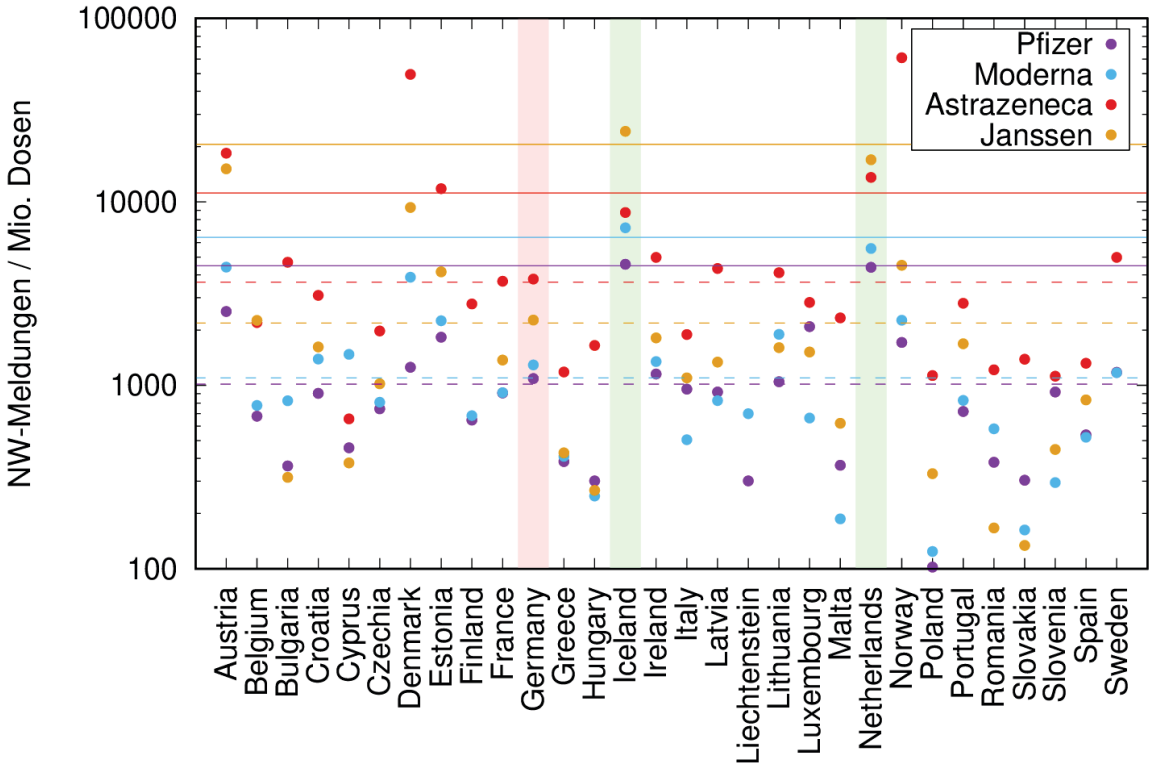


Abb. 1: Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle pro Million Impfdosen, aufgeschlüsselt nach EWR-Land und Hersteller. Die gestrichelten Linien stellen jeweils den in Tabelle 1 angegebenen EWR-Durchschnitt dar. Die durchgezogenen Linien zeigen die jeweiligen Mittelwerte der beiden Länder mit den höchsten gemeldeten Fallzahlen, den Niederlanden und Island.

Mit Hilfe dieser Annahme kann man eine Abschätzung der Dunkelziffer nicht gemeldeter NW-Verdachtsfälle für einzelne Länder vornehmen, wenn man die jeweils gemeldeten NW-Inzidenzen mit denen derjenigen Länder vergleicht, die die höchste NW-Inzidenz aufweisen. Bei

Betrachtung aller Impfstoffe sind dies die Niederlande und Island (obwohl Dänemark und Norwegen für AstraZeneca noch höhere NW-Inzidenzen aufweisen).

Wenn man weiter annimmt, dass diese beiden Länder (deren gemittelte NW-Inzidenzen in Abb. 1 als durchgezogene Linien dargestellt sind) alle Verdachtsfälle tatsächlich an die EudraVigilance-Datenbank melden, lässt sich sowohl für den EWR-Durchschnitt als auch für Deutschland ableiten, dass nur ca. ein Fünftel aller NW-Verdachtsfälle an EudraVigilance gemeldet wird, d.h. dass mindestens 80% der Verdachtsfälle nicht gemeldet werden. Wenn man weiter annimmt, dass sich die Dunkelziffer auf alle Schweregrade von Nebenwirkungen gleichermaßen auswirkt, ist EWR-weit mit mindestens 50.000 Fällen des Verdachts tödlicher Nebenwirkungen zu rechnen. Hinzu kommt, dass auch in den Niederlanden und Island wahrscheinlich eine gewisse Untererfassung der Nebenwirkungsverdachtsfälle besteht, so dass die wahre Dunkelziffer auch für den EWR und Deutschland noch größer sein dürfte.

Der Vergleich mit den Niederlanden und Island legt nahe, dass die Gesamtzahl aller Nebenwirkungsverdachtsfälle von COVID-19-Impfungen inklusive der Dunkelziffer mindestens fünf Mal so hoch ist wie die gemeldete Anzahl, d.h. höchstens 20% werden gemeldet, mindestens 80% nicht gemeldet.

Eine hohe Dunkelziffer legen auch Patientendaten der ca. 11 Millionen Versicherten der Betriebskrankenkassen (BKK) nahe. Die Anzahl der BKK-Versicherten, die wegen Impfnebenwirkungen in den ersten siebeneinhalb Monaten des Jahres 2021 einen Arzt aufgesucht haben, ist vergleichbar mit der Zahl aller dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) gemeldeten Verdachtsfälle für die Gesamtbevölkerung für den gesamten Zeitraum der Impfkampagne[3,4]. Daraus ergibt sich für die Daten des PEI eine Untererfassung von ca. einem Faktor 14[5,6]. Werden die Ergebnisse aus den BKK-Daten auf Deutschland hochgerechnet, ist davon auszugehen, dass in Deutschland ca. 3 Millionen Personen aufgrund von Nebenwirkungen der COVID-19-Impfung einen Arzt aufgesucht haben, d.h. ungefähr jede zwanzigste Person. Ein Grund für unterlassene Meldungen an das PEI könnte im zeitaufwendigen, aber für Ärzte nicht vergüteten Meldeverfahren liegen. Eine weitergehende Auswertung der BKK-Daten durch das PEI ist geplant[7].

Patientenabrechnungsdaten der BKK deuten darauf hin, dass jeder zwanzigste Versicherte wegen Impfnebenwirkungen einen Arzt aufgesucht hat und dass nur jeder vierzehnte dieser Fälle (7%) an das Paul-Ehrlich-Institut gemeldet wurde.

[3] https://www.welt.de/bin/brief%20PEI_bin-237107021.pdf

[4] https://web.archive.org/web/20220226143058/https://bkk-provita.de/aktuelles/erlaeuternde-auswertungen-zum-schreiben-an-das-paul-ehrlich-institut/

[5] https://www.welt.de/bin/brief%20PEI_bin-237107021.pdf

[6] https://web.archive.org/web/20220226143058/https://bkk-provita.de/aktuelles/erlaeuternde-auswertungen-zum-schreiben-an-das-paul-ehrlich-institut/

[7] https://www.bkk-dachverband.de/presse/pressemitteilungen/statement/statement-des-bkk-dachverbands

3. Vergleich der COVID-19-Impfstoffe mit der Grippeschutzimpfung

Um die Nebenwirkungsinzidenzen der COVID-19-Impfstoffe in Relation zu anderen Impfstoffen zu setzen, bietet sich ein Vergleich mit der Grippeschutzimpfung an, da diese ebenfalls vorwiegend an Erwachsene verabreicht wird, mit dem Ziel, ältere und vulnerable Personen zu schützen. Die Zahl der gemeldeten Nebenwirkungsverdachtsfälle kann auch für die Grippeschutzimpfung der EudraVigilance-Datenbank entnommen werden. Für die folgende Betrachtung wurden Eintragungen zu drei Gruppen von Influenza-Vaccinen gewählt: “Live attenuated, nasal”, “Split virion, inactivated” und “Surface antigen, inactivated”.

Die Zahl der im EWR verabreichten Impfdosen kann auf Basis des letzten vorhandenen Berichts zur saisonalen Grippe[8] abgeschätzt werden. Dieser Bericht ist vom 18.12.2018 datiert und bezieht sich auf die Saisons 2015/16 und 2016/17. In diesem Bericht (Tabelle 8 in Annex 6) sind für einen Teil der EWR-Länder die Zahl der verabreichten bzw. ersatzweise der an medizinische Dienstleister verteilten Impfstoffdosen angegeben. Die Bevölkerung der im Bericht berücksichtigten Länder umfasst ca. 30% der Gesamtbevölkerung des EWR.[9,10] In Ermangelung besserer Daten kann daher die gesamte, im EWR verabreichte Anzahl Impfstoffdosen abgeschätzt werden, indem die aufgeführte Anzahl verabreichter Impfstoffdosen durch 0,3 geteilt wird.

Die Nebenwirkungsverdachtsmeldungen für die jeweilige Saison werden im Folgenden jeweils für den Zeitraum August bis Juli betrachtet, da im August typischerweise die geringste Zahl an Meldungen vorlag.

Über beide Saisons gemittelt ergeben sich 0.75 Verdachtstodesfälle pro Million verabreichter Impfstoffdosen, was um einen Faktor 16 geringer ist als für die COVID-19-Impfstoffe ermittelt. Für schwere Nebenwirkungen finden sich 14 Verdachtsfälle pro Million Impfungen, um einen Faktor 20 geringer als bei COVID-19-Impfstoffen.

Wenn hinzukommt, dass COVID-19-Impfungen mehrfach im Jahr durchgeführt werden, erhöht sich das Risiko einer Nebenwirkung pro geimpfter Person entsprechend.

[8] https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/seasonal-influenza-vaccination-antiviral-use-eu-eea-member-states

[9] https://countryeconomy.com/countries/groups/european-economic-area

[10] https://www.nrscotland.gov.uk/statistics-and-data/statistics/scotlands-facts/population-of-scotland

Tabelle 2: Verabreichte Impfstoffdosen und gemeldete Nebenwirkungsverdachtsfälle für die Grippeschutzimpfung in den Saisons 2015/16 und 2016/17.

	Live attenuated, nasal		**Split virion, inactivated**		**Surface antigen, inactivated**		**Alle Impfstoffgruppen**	
Saison	15/16	16/17	15/16	16/17	15/16	16/17	2015/16	2016/17
Verabreichte Impfdosen in Berichtsländern[11]							19.694.558	20.470.605
Hochgerechnet auf gesamten EWR							64.668.020	67.216.207
Gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen								
Alle Fälle	215	147	849	627	585	375	1649	1149
Schwerwiegend	205	137	391	442	339	351	935	930
Tödlich	1	3	11	28	11	41	23	72
Gemeldete Verdachtsfälle pro Million verabreichter Impfdosen								
Alle Fälle							25	17
Schwerwiegend							14	14
Tödlich							0.4	1.1

Aus europäischen Daten schätzen wir, dass das Risiko einer schweren Nebenwirkung einer einzelnen Dosis COVID-Impfstoffs gegenüber der Grippeschutzimpfung um einen Faktor 20 erhöht ist, das Risiko für eine tödliche Nebenwirkung um einen Faktor 16. Hinzu kommt ggf. das kumulierte Risiko bei einer mehrfachen Verabreichung.

Einen noch größeren Unterschied zwischen Grippeschutz- und COVID-19-Impfungen findet Montano (2022)[12]. Diese Studie kommt zu dem Ergebnis, dass schwere und tödliche Nebenwirkungen in Europa rund 40-50 mal häufiger für COVID-19-Impfungen gemeldet werden als für die Grippeschutzimpfung. Für die Meldungen in den USA liegt dieses Verhältnis demnach sogar in der Größenordnung von 200-300.

[11] Denmark, Estonia, Finland, Hungary, Iceland, Ireland, Italy, Latvia, Lithuania, Luxemburg, Malta, Netherlands, Norway, Portugal, Romania, Slovakia, Slovenia, UK-Scotland

[12] Montano (2022), Frontiers in Public Health, https://doi.org/10.3389/fpubh.2021.756633

4. Hospitalisierte Fälle mit Impfnebenwirkungsdiagnose in Deutschland

Neben den Datenbanken über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen kann man die Auswirkungen der Impfungen auch in den Krankenhaus-Falldaten Deutschlands untersuchen, die das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus GmbH (InEK GmbH) für alle hospitalisierten Fälle veröffentlicht[13]. Die hospitalisierten Fälle (ein Fall entspricht der Krankenhausaufnahme einer Person bis zur ihrer Entlassung) lassen sich nach den für sie gestellten Diagnosen (kodiert nach ICD-10 Schlüsseln) über die Jahre 2019-2021 analysieren.

Die Anzahl der hospitalisierten Fälle, bei denen eine Komplikation durch Impfstoffe als Neben- oder Hauptdiagnose (Tab. 3) angegeben ist, hat sich im Jahr 2021 im Vergleich zu den beiden Vorjahren um den Faktor 11 erhöht (von ~2.300 auf 25.000 Fälle). Bei Kindern unter 10, die im Jahr 2021 kaum gegen COVID-19 geimpft wurden, ist die Zahl an Nebenwirkungsfällen über alle drei Jahre relativ konstant (863, 891 und 934 Fälle in den Jahren 2019, 2020, 2021). Die Erhöhung ist bei allen Altersgruppen über 10 Jahren zu beobachten (Abb. 2). Bei über 10-Jährigen hat sich die Fallzahl 2021 gegenüber 2019/2020 sogar um den Faktor 17 erhöht (1.384, 1.382 und 24.075 Fälle in den Jahren 2019, 2020, 2021).

Tabelle 3: Verwendete ICD-10 Codes, deren Bezeichnung sowie ihr relativer Anteil an den Fallzahlen (summiert aus jährlichen Abfragen aller 4 Codes gemeinsam als Haupt- und dann als Nebendiagnosen abzüglich der Fälle mit Angabe in Haupt- und Nebendiagnose (Schnittmenge); Diagnosen können mehrfach bei einem Fall auftreten).*

ICD-10	Code Bezeichnung	2019	2020	2021
T88.0	Infektion nach Impfung [Immunisierung]	7%	5%	2%
T88.1	Sonstige Komplikationen nach Impfung [Immunisierung], anderenorts nicht klassifiziert	47%	53%	28%
Y59.9	Komplikationen durch Impfstoffe oder biologisch aktive Substanzen	48%	46%	13%
U12.9	Unerwünschte Nebenwirkungen bei der Anwendung von COVID-19-Impfstoffen, nicht näher bezeichnet	-	-	62%
	Anzahl Fälle	**2.247**	**2.273**	**25.009**
	davon mit Intensiv-Aufenthalt	283	336	2.776
	davon im Krankenhaus verstorben	19	31	279

* Fälle einer Datenlieferung mit Aufnahme im Vorjahr wurden im dem entsprechenden Zeitraum im Vorjahr zugerechnet um eine korrekte Aufnahmestatistik zu erhalten.

[13] https://datenbrowser.inek.org/ (Daten für 2021 sind bis Mai 2022 nur aus einer unterjährigen Datenlieferung verfügbar und damit noch unvollständig, v.a. am Jahresende.)

Die Fallzahlen verlaufen zeitlich sehr genau parallel zu der Anzahl der verabreichten Dosen von COVID-19-Vakzinen, mit Ausnahme der überproportional erhöhten Fallzahlen von Frauen in KW 10-14, die sich auch in der Altersgruppe der 18-59-Jährigen wiederfinden und somit auf Mitarbeiterinnen im Gesundheitswesen als Betroffene hinweisen könnte (Abb. 2). Zu Beginn des Jahres steigen die weiblichen Fallzahlen generell stärker als die männlichen, was mit der Impfpriorisierung zusammenhängen könnte, wodurch zunächst vorrangig von Frauen dominierte Alters- und Berufsgruppen geimpft wurden.

Der Verlauf der Impfkampagne lässt sich auch über die Altersgruppen erkennen. Der Anstieg der Fälle bei über 80-Jährigen geht dem bei Personen zwischen 60 und 80 Jahren voraus und dieser dem Hauptanstieg in der Altersgruppe 18-59. Über alle Altersgruppen bestätigt sich, dass sich im Verlauf des Jahres 2021 die Maximalwerte der hospitalisierten Fälle mit Impfnebenwirkung stufenweise von den ältesten über die mittleren zu den jungen Altersgruppen verschieben (Abb. 2, heatmap).

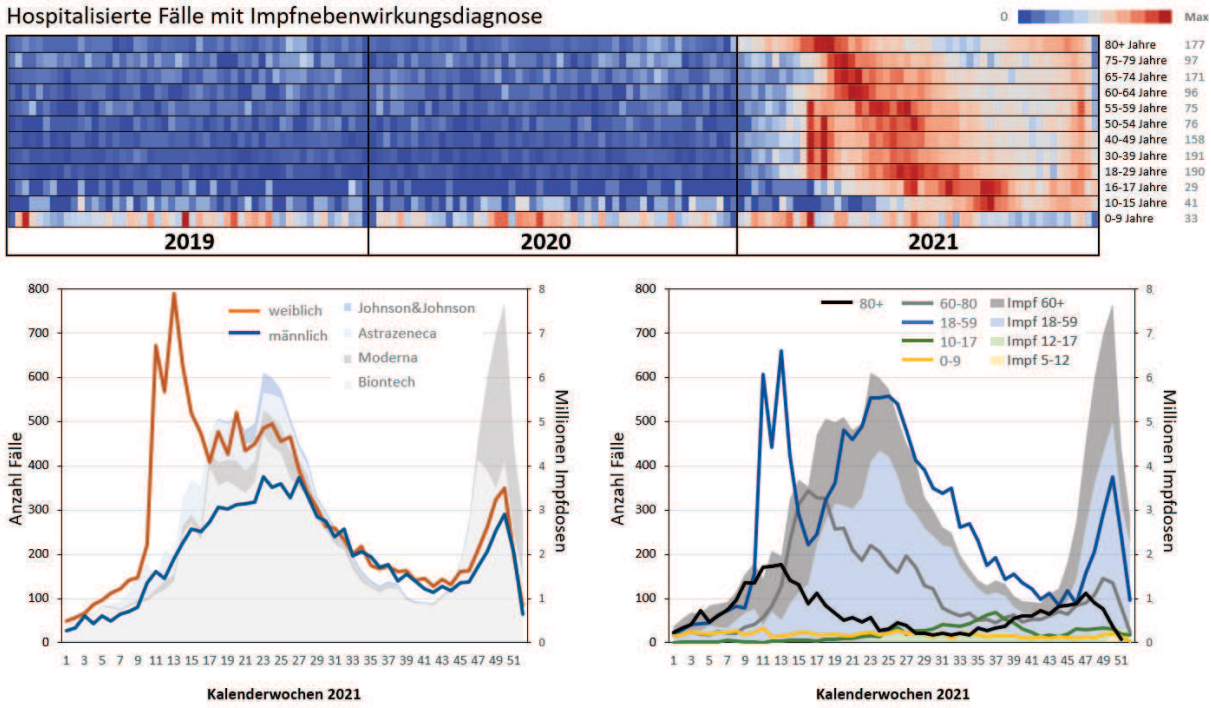


Abb. 2: Anzahl von hospitalisierten Fällen mit Impfkomplikationen/-nebenwirkungen (ICD-10: T88.0, T88.1, Y59.9, U12.9 in Neben- oder Hauptdiagnose) in der InEK Datenbank[7] über die Kalenderwochen der Jahre 2019-2021 (oben heatmap mit altersgruppenspezifischer Skalierung). Fälle einer Datenlieferung mit Aufnahme im Vorjahr wurden im dem entsprechenden Zeitraum im Vorjahr zugerechnet um eine korrekte Aufnahmestatistik zu erhalten. Untere Diagramme mit den Fallzahlen pro Woche des Jahres 2021 als Linie unterschieden nach Geschlecht (links) bzw. in fünf Altersgruppen (rechts) und hinterlegt mit gestapelten Flächen für die verimpften Dosen der vier COVID-19 Vakzine[14] bzw. die verabreichten Dosen pro Altersgruppe[15].

[14] https://impfdashboard.de/static/data/germany_vaccinations_timeseries_v2.tsv

[15] https://github.com/robert-koch-institut/COVID-19-Impfungen_in_Deutschland/blob/master/Archiv/2022-02-15_Deutschland_Landkreise_COVID-19-Impfungen.csv

Im Jahr 2021 sind in den Krankenhäusern Deutschlands gemäß der Krankenkassenabrechnungen (InEK Datenbank) gegenüber 2019/2020 über 22.700 Fälle mehr mit Impfkomplikationsdiagnosen erfasst worden, und diese nehmen über die Altersgruppen im Jahresverlauf 2021 von älteren nach jüngeren Patienten zu (entsprechend der Impfpriorisierung der COVID-19-Impfkampange). Über 60% der hospitalisierten Fälle mit Impfnebenwirkungsmeldungen sind unter 60 Jahre alt.

Die Fälle der InEK-Datenbank lassen sich nur bedingt mit den beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI) gemeldeten Verdachtsfällen für Impfnebenwirkungen der COVID-19 Impfstoffe vergleichen, zum einen, da es sich ausschließlich um hospitalisierte Fälle handelt, und zum anderen werden Personen, die mehrfach in einem Jahr in einem Krankenhaus aufgenommen werden oder in ein anderes Krankenhaus verlegt werden, mehrfach als Fall erfasst. Dennoch zeigt ein solcher Vergleich, dass die im Jahr 2021 zusätzlich registrierten Hospitalisierungsfälle mit Diagnosen für Impfkomplikationen ca. 87% der beim PEI gemeldeten Verdachtsfällen mit schwerwiegenden Impfnebenwirkungen der COVID-19 Impfstoffe entspricht[16]. Dies deutet für schwerwiegende Fälle eine relativ gute Erfassung an, aber es bleibt zu bedenken, dass es eher unwahrscheinlich ist, dass alle in der InEK Datenbank erfassten Fälle auch beim PEI gemeldet wurden und auch dass für alle Verdachtsfälle auch eine Krankenhausaufnahme erfolgt und mit einer Diagnose für Impfnebenwirkungen in den Abrechnungen für die Krankenkassen angegeben ist. Aus der Kombination hospitalisierter und ambulanter Falldaten wäre eine bessere Abschätzung der Erfassungsrate möglich. Für ambulante Fälle sind keine Daten öffentlich zugänglich, aber Daten der BKK (s.o. Abschnitt 2.) legen nahe, dass gerade in diesem Bereich mit einer erheblichen Untererfassung der Verdachtsfälle beim PEI zu rechnen ist.

Auch in den Daten der InEK-Datenbank kann eine Dunkelziffer an hospitalisierten Fällen vermutet werden, bei denen eine Impfnebenwirkung nicht diagnostiziert wurde. So ist es wahrscheinlich, dass viele Ärzte, wie das PEI in seinem Sicherheitsberichten darlegt, nur dann von einem ursächlichen Zusammenhang zwischen einer Symptomatik und der Impfung ausgehen, wenn sie in einem zeitlich engen Zusammenhang mit der Impfung auftritt. In dieser Hinsicht kann eine Betrachtung der Gesamtfallzahlen für bestimmte Diagnosen, die im Verdacht stehen mit den COVID-19-Impfungen in Zusammenhang zu stehen, Aufschluss geben, wie wir das im Folgenden am Beispiel der Myo- und Perikarditis tun.

[16] https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/dossiers/sicherheitsberichte/sicherheitsbericht-27-12-20-bis-31-12-21.pdf?__blob=publicationFile&v=5

5. Hospitalisierte Fälle mit der Hauptdiagnose Myokarditis und Perikarditis in Deutschland

Eine der bekanntesten Nebenwirkungen der mRNA-Impfstoffe gegen COVID-19 ist das Auftreten von Myokarditis und Perikarditis, die vor allem jüngere Altersgruppen und männliche Impflinge betreffen. Diese Herzerkrankungen können langfristige Schäden hinterlassen (Muskelfasern regenerieren nicht) und zum Tod führen (auch nach längerer Zeit). Von den beim PEI registrierten Verdachtsfällen einer impfbedingten Myo-/Perikarditis im Jahr 2021 sind entsprechend des Sicherheitsberichts vom 7.2.2022 nur 14% als „wiederhergestellt" gemeldet (Abb. 3).

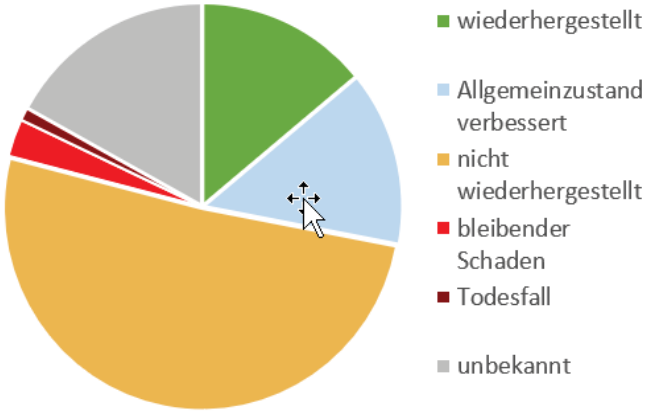


Abb. 3: Ausgang der gemeldeten Fälle einer Myo-/Perikarditis nach COVID-19-Impfstoff-Gabe Quelle: PEI Sicherheitsbericht vom 07.02.2022 über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne.

Im Folgenden werden die in der InEK-Datenbank gemeldeten Fallzahlen mit einer Hauptdiagnose für eine akute Myokardits und Perikarditis betrachtet, wobei alle Diagnosen einbezogen sind, die nicht im Zusammenhang mit chronischen Erkrankungen, Rheuma oder Infektionen stehen. Die Anzahl der hospitalisierten Fälle mit solchen Hauptdiagnosen (ICD-10: I30.0, I30.8, I30.9, I40.1, I40.8, I40.9, I51.4) ist im Jahr 2021 im Vergleich zum Jahr 2020 um ca. 40% angestiegen (von 5528 auf über 7700). Dieser Anstieg vollzieht sich vor allem in der zweiten Jahreshälfte des Jahres 2021 und betrifft ähnlich dem Anstieg der Fälle mit Impfkomplikationen ebenfalls im Jahresverlauf zunehmend jüngere Altersgruppen wie eine Auflösung über die Kalenderwochen zeigt (s.u. Abb. 4). Myokarditis und Perikarditis können auch als Auswirkung einer COVID-19-Erkrankung auftreten, jedoch steigen die hospitalisierten Fälle mit einer Myo-/Perikarditis-Hauptdiagnose in einem Zeitraum (Sommer 2021) an, in dem die SARS-Cov2 Inzidenz extrem niedrig war (Vergleich der Heatmaps in Abb. 4).

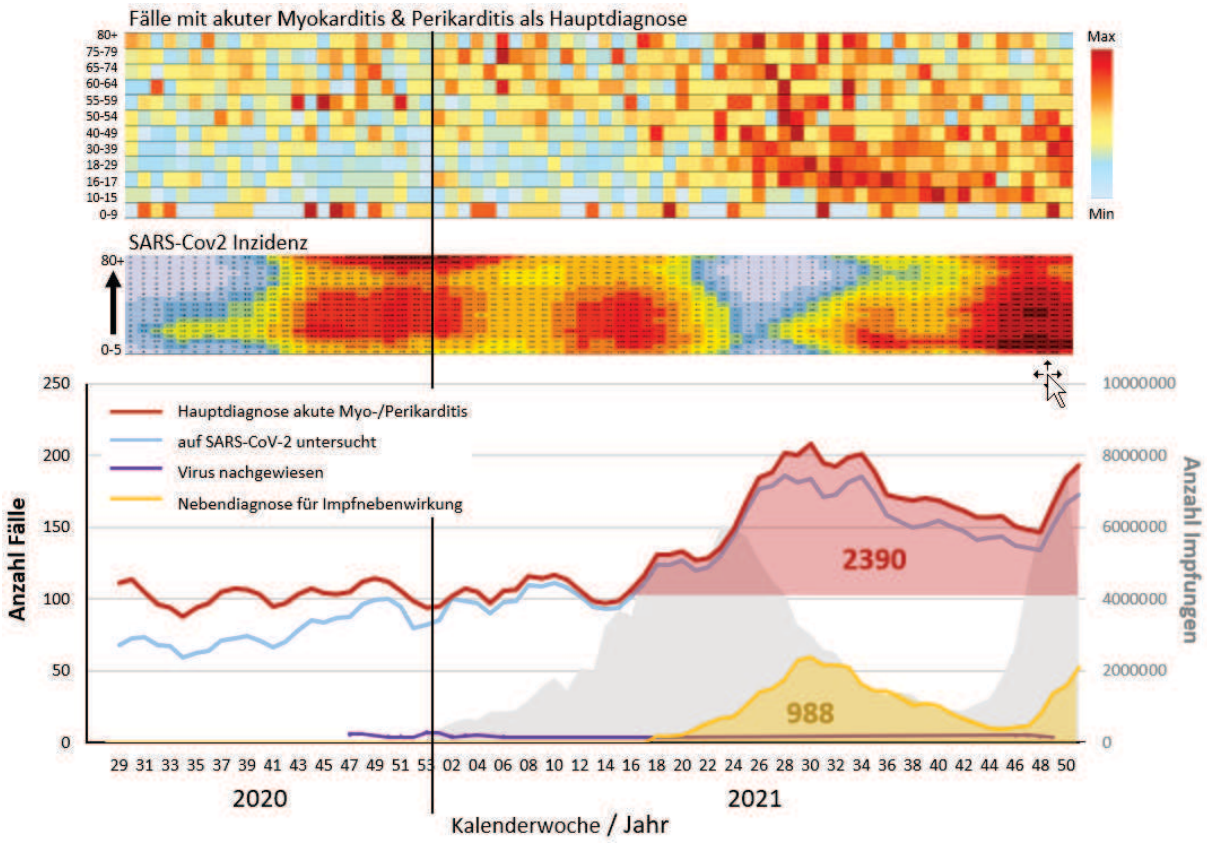


Abb. 4: Wöchentliche Fallzahl mit akuter Myo-/Perikarditis (Hauptdiagnosen I30.0, I30.8, I30.9, I40.1, I40.8, I40.9, I51.4) in der InEK Datenbank[13] für die zweite Jahreshälfte 2020 und bis Kalenderwoche 51 des Jahres 2021. Oben: Heatmap über die Fallzahlen in verschiedenen Altersgruppen (Farbverlauf Minimum bis Maximum pro Altersgruppe) und darunter die Heatmap der SARS-Cov2 Inzidenz über verschiedene Altersgruppen aus den RKI Wochenberichten[17]. Unten: Gleitender 3-Wochen-Durchschnitt der Myo-/Perikarditis Fallzahlen (rot) und davon die Fälle, die auf SARS-Cov2 untersucht (blau, U99.0 in der Nebendiagnose) und bei denen das Virus nachgewiesen wurde (violett, ICD-10: U07.1 in der Nebendiagnose). Außerdem sind die Myo-/Perikarditis Fälle mit Angabe einer Impfnebenwirkung (gelb, ICD-10: U12.9, T88.1, Y59.9 in der Nebendiagnose) ebenfalls als gleitender 3-Wochen-Durchschnitt und die Anzahl der verabreichten Impfdosen[15] entsprechend der rechten Achse dargestellt (grau-schattiert). Der Anteil der Myo-/Perikarditis-Fälle, der über dem wöchentlichen Durchschnitt in 2020 liegt (geschätzte zusätzliche Fälle), ist rot und zum Vergleich der Anteil, der bei dem eine Impfnebenwirkung angegeben ist, gelb schattiert (mit den entsprechenden Gesamtzahlen über alle Wochen).

Außerdem wurde bei nur 0,4% der Fälle SARS-CoV-2 nachgewiesen, obwohl mind. 92% der Fälle auf das Virus untersucht wurden (violette und blaue Linie als Anteil der Gesamtfallzahlen pro Woche dargestellt in der roten Linie). Der Anstieg der Myo-/Perikarditis-Fälle fällt in die Kalenderwochen, in denen die meisten Impfdosen gegen COVID-19 (grau schattierte Fläche) verabreicht wurden. Gleichzeitig mit dem Anstieg der Fallzahlen ist für einen zunehmenden Anteil der Fälle eine Nebendiagnose für Impfnebenwirkungen gestellt (gelbe Kurve, ab Kalenderwoche 18 durchschnittlich jeder 6. Fall).

[17] https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Wochenbericht/Wochenberichte_Tab.html

Der Anteil an Myo-/Perikarditis-Fällen mit Impfnebenwirkungsdiagnose (988) entspricht ca. 40% der im Vergleich zu 2020 zusätzlich auftretenden Fälle (2390, Vergleich der gelb und rot schattierten Fläche in Abb. 4) und läuft relativ parallel zu den Fallzahlen und steigt wie diese zum Jahresende wieder an, was mit dem erneuten Anstieg der Impfungen (Booster) zusammenfällt. Dieser Anteil ist in den Kalenderwochen 21 bis 32 mit über 60% besonders hoch und fällt danach ab; in den Kalenderwochen 40 bis 47 liegt er unter 30%. Dies ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass eine Impfnebenwirkung vor allem dann in Betracht gezogen wird, wenn die Myo-/Perikarditis in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung auftritt.

Im Jahr 2021 sind in den Krankenhäusern Deutschlands knapp 2400 zusätzliche Fälle von Myo-/Perikarditis (nur Hauptdiagnose) behandelt worden, davon über 70% bei unter 40-Jährigen. Für 40% der zusätzlichen Myo-/Perikarditis-Fälle wurde eine Impfnebenwirkung in der Nebendiagnose angegeben.

Der Anstieg der Myo-/Perikarditis-Fallzahlen ist in Relation zum Anstieg der Impfungen um Wochen verzögert, was der Annahme widersprechen könnte, dass die Impfungen nur in engem zeitlichen Zusammenhang Myo-/Perikarditis auslösen würden. Andererseits könnte es auch daran liegen, dass die Myo-/Perikarditis-Fallzahlen vor allem in jüngeren Altersgruppen auftreten, die ja später geimpft wurden, weswegen man einen Zusammenhang zwischen den Impfungen und dem Anstieg der Myo-/Perikarditis-Fallzahlen altersgruppenspezifisch untersuchen sollte.

6. Altersgruppenspezifische Myo-/Perikarditis-Fallzahlen über das Jahr 2021

Eine altersgruppenspezifische Untersuchung ist nur in begrenztem Maße möglich, da zeitlich aufgelöste Daten für die Impfungen nur für 4 grobe Altersgruppen öffentlich zugänglich sind, wobei die Gruppe der 5-11-Jährigen im Jahr 2021 noch fast gar nicht geimpft wurde. Die am besten aufgelösten Altersgruppen sind die unter 18 Jahren. Bei den 10-17-Jährigen zeigt sich dann auch die größte Parallelität im Anstieg der Zahl der Impfungen und der Zahl an Myo-/Perikarditis-Fälle (Abb. 5).

Für die Zahl der Impfungen bei Erwachsenen ist über den Jahresverlauf lediglich eine Unterscheidung in unter (>50% der Bevölkerung) und über 60-Jährige verfügbar. Diese großen Altersgruppen sind sowohl in Bezug auf das Auftreten einer Myo-/Perikarditis als auf die Zeiträume, in denen sie hauptsächlich geimpft wurden, sehr heterogen. Dennoch folgt der Anstieg der Myo-/Perikarditis-Fälle bei den 18-59-Jährigen der Zahl der Impfungen in dieser Altersgruppe mit nur ca. 2 Wochen Verzögerung (Abb. 5). Lediglich bei den stark schwankenden Fallzahlen der über 60-Jährigen ist eine solche Parallelität nicht erkennbar.

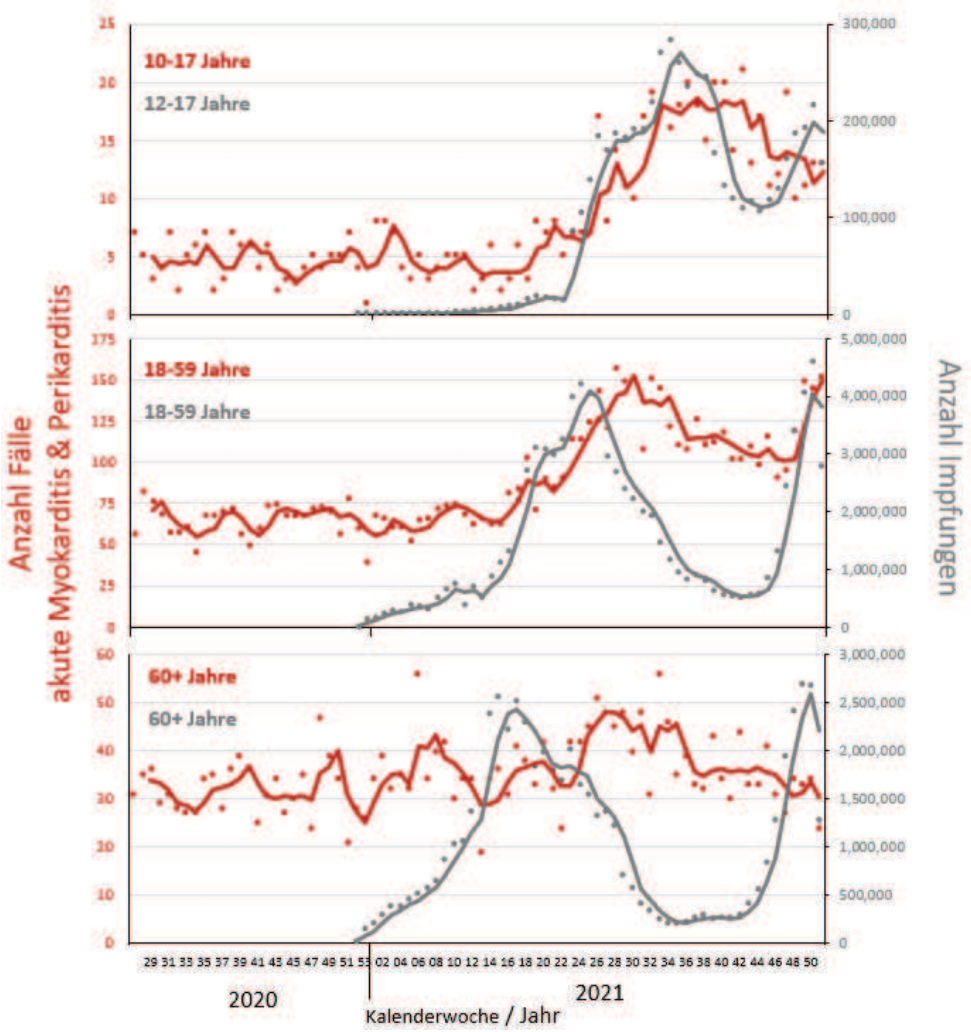


Abb. 5: Altersgruppenspezifische Anzahl von Fällen mit akuter Myo-/Perikarditis als Hauptdiagnose (ICD-10: I30.0, I30.8, I30.9, I40.1, I40.8, I40.9, I51.4) in der InEK Datenbank[13] über die Kalenderwochen der zweiten Jahreshälfte 2020 und des Jahres 2021 und dazu die Anzahl der Impfungen in den relevanten Altersgruppen[14]. Die Linien stellen den gleitenden Mittelwert über 3 Wochen über die Myo-/Perikarditis Fälle pro Woche (rote Punkte) bzw. über die Impfungen pro Woche (graue Punkte) dar.

Der altersgruppenspezifische Anstieg der Myo-/Perikarditis-Fälle ist zeitlich eng mit den steigenden Impfzahlen assoziiert. Die Fallzahlen bleiben aber auch Wochen nach Rückgang der Anzahl der Impfungen stark erhöht.

7. Vergleich der InEK Daten mit Meldedatenbanken für Myo-/Perikarditis-Verdachtsfälle

Die anhand der Hauptdiagnosen für Myo-/Perikardits ermittelten Fallzahlen (aus der InEK Datenbank) in deutschen Krankenhäusern spiegeln die Verdachtsfallzahlen des PEI für diese bekannte Impfnebenwirkung sehr gut wider[16]. Die knapp 1000 Myo-/Perikarditis-Fälle mit einer Diagnose für Impfnebenwirkungen entsprechen ca. 2/3 der ca. 1550 Myo-/Perikarditis-Verdachtsfälle, die beim PEI für Impfnebenwirkungen der mRNA-basierten COVID-19 Impfstoffe gemeldet sind, was auf eine relativ große Schnittmenge hindeutet.

Allerdings entsprechen die Myo-/Perikarditis-Fälle mit Diagnose für Impfnebenwirkungen nur ca. 40% der Fälle, die im Vergleich zu 2020 zusätzlich in der InEK Datenbank zu finden sind. Dass das ‚Auftauchen' dieser zusätzlichen Fälle mit den Impfungen in den Altersgruppen zeitlich zusammenfällt, ist in Abschnitt 6 dargestellt. Dass ein kausaler Zusammenhang hier wahrscheinlich ist, zeigt sich auch, wenn man die zusätzlichen Fallzahlen für Myo-/Perikarditis nach Altersgruppen stratifiziert berechnet (in jeder Altersgruppe wird der wöchentliche Mittelwert der Fallzahlen in 2020 von denen in den Wochen 2021 auftretenden Myo-/Perikarditis-Fällen abgezogen) und sich die Altersverteilung der zusätzlichen Fälle anschaut. Die Altersverteilung von allen Fällen zusammen genommen unterscheidet sich im Jahr 2020 und auch im Jahr 2021 erheblich von der Altersverteilung der beim PEI gemeldeten Verdachtsfälle, wo der Anteil der unter 30-Jährigen 45 % (36 % + 9 %) der Fälle ausmacht (Tabelle 4). Ganz anders die Altersverteilung der in 2021 zusätzlich auftretende Fälle: diese stimmt recht genau mit der Altersverteilung der beim PEI gemeldeten Fälle überein).

Tabelle 4: Altersgruppenspezifische Anteile der Myo-/Perikarditis-Fälle in der InEK Datenbank[13] in den Jahren 2020 & 2021 (ICD-10: I30.0, I30.8, I30.9, I40.1, I40.8, I40.9, I51.4), der beim PEI8[16] als Verdachtsfälle und der im Jahr 2021 in der InEK Datenbank zusätzlich aufgetretenen Fälle (berechnet für jede KW pro Altersgruppe, indem von den gemeldeten Fallzahlen der Wochendurchschnitt im Jahr 2020 abgezogen wurde und dann für das Jahr 2021 zusammengenommen).

Altersgruppe	2020 InEK	2021 InEK	PEI Versdachtsfälle	2021 zusätzliche Fälle
10-17 J.*	4%	7%	9%	12%
18-29 J.	21%	27%	36%	41%
30-39 J.	16%	16%	18%	18%
40-49 J.	13%	11%	11%	9%
50-59 J.	17%	14%	12%	7%
60-79 J.	23%	20%	8%	10%
80+ J.	6%	5%	1%	2%

Zur Verdeutlichung nimmt die Rotschattierung der Zellen in der Intensität mit der Höhe der prozentualen Werte (von der Gesamtzahl über alle Altersgruppen) zu. J. = Jahre
* Für die beim PEI gemeldeten Verdachtsfälle ist nur die Altersgruppe 12-17 Jahre verfügbar.

Die altersgruppenspezifische Berechnung der in 2021 gegenüber 2020 zusätzlich zu beobachtenden Fälle zeigt für die jüngeren Altersgruppen sogar noch höhere Anteile auf als die beim PEI gemeldeten Verdachtsfälle. Dass dies möglicherweise auf eine Untererfassung in den jüngeren Altersgruppen hinweisen könnte, zeigt ein Vergleich mit den bei der US-amerikanischen Datenbank VAERS gemeldeten Myo-/Perikarditis-Verdachtsfälle[18]. Entsprechend einer aktuellen Studie zu diesen Daten waren sogar 73% der Verdachtsfälle unter 30 und 33% unter 21 Jahre alt.

Auch bei einer geschlechtsspezifischen Betrachtung der Fallzahlen liegt der Anteil männlicher Fälle mit 77% der zusätzlichen Myo-/Perikarditis-Fälle über dem Anteil der knapp 70% männlicher Verdachtsfälle, die beim PEI gemeldet sind, wobei die in der VAERS Datenbank gemeldeten Fälle sogar zu 82% männlich sind[14].

Die Vergleiche der InEK Daten für die bekannte Nebenwirkung Myo-/Perikarditis mit Datenbanken für Nebenwirkungs-Verdachtsfälle zeigen, dass die Datenbanken der Krankenkassen anhand der gestellten Diagnosen zuverlässig Nebenwirkungen abbilden können. Sie könnten auch ein hilfreiches Mittel sein, um Sicherheitssignale zu detektieren und so auch weniger bekannte Nebenwirkungen der aufgrund der schnellen Zulassung nur kurzfristig auf Nebenwirkungen untersuchten COVID-19 Impfstoffe aufzudecken.

Die erhöhten Myo-/Perikarditis-Fallzahlen in den Krankenhäusern entsprechen weitgehend der altersgruppen- und geschlechtsspezifischen Verteilung für impfinduzierte Myo-/Perikarditis Fälle aus Datenbanken für Nebenwirkungsverdachtsfälle. Dies zeigt, dass Krankenkassenabrechnungen eine sinnvolle Hilfe bei der Erfassung von Nebenwirkungen sein können, die von den Meldesystemen unabhängig genutzt werden können.

Aber auch hinsichtlich der bekannten Nebenwirkung einer Myo-/Perikarditis nach COVID-19-Impfung können die Daten helfen, mögliche Untererfassungen von Nebenwirkungen aufzudecken. So ist beispielsweise in den InEK-Daten generell auffällig, dass die Myo-/Perikarditis-Fallzahlen nach dem Absinken der Anzahl an Impfungen nur langsam wieder sinken und stets deutlich über den Fallzahlen vor der Impfung bleiben. Dies fällt bereits bei den Gesamtzahlen auf (Abb. 5), aber wie in Abschnitt 6 bereits dargelegt, sollte der zeitliche Zusammenhang zwischen Impfungen und den Fallzahlen möglichst altersgruppenspezifisch sein. In den Wochen nach dem ‚Impfpeak' in der entsprechenden Altersgruppe sind die Fallzahlen 2021 bei den 10-17-Jährigen weiterhin um über 300% (Abb. 5, KW 40-46) und bei den 18-39-Jährigen um über 200% erhöht (KW 39-45) und bei den weniger stark betroffenen 40-59-Jährigen noch ~30% erhöht (KW39-45).

Diese langanhaltende Erhöhung der Myo-/Perikarditis-Fallzahlen erhärtet den Verdacht, dass die Erkrankungssymptomatik, entgegen der im PEI-Sicherheitsbericht geäußerten Erwartung, auch erst Wochen nach der Impfung auftreten kann.

[18] https://jamanetwork.com/journals/jama/fullarticle/2788346

In diesem Zusammenhang ist es interessant, dass eine aktuelle Studie Impf-mRNA und Spike-Protein bis zu 6 Wochen nach der Impfung in Immunzellen der Lymphknoten nachweisen konnte[19].

Im PEI-Sicherheitsbericht[14] wird ein Zusammenhang zwischen Impfung und Myo-/Perikarditis-Fällen, die erst wenige Wochen danach auftreten, als fraglich bezeichnet und darauf hingewiesen, dass bei der Hälfte der gemeldeten Verdachtsfälle für Myo-/Perikarditis als Impfnebenwirkung das Zeitintervall von Impfung bis zur Reaktion unter 5 Tagen liegt. Da in den Krankenhäusern aber auch viele Wochen nach den Impfungen überdurchschnittlich mehr Myo-/Perikarditis-Fälle aufgetreten sind, ist es wahrscheinlich, dass gerade bei längeren Zeitabständen nach der Impfung eine höhere Untererfassung, selbst bei dieser bekannten Nebenwirkung der Impfungen, vorliegt, eben weil ein Zusammenhang mit der Impfung dann seltener in Betracht gezogen wird.

Für 40% der zusätzlichen Myo-/Perikarditis-Fälle wurde eine Impfnebenwirkungsdiagnose gestellt, allerdings weisen sowohl die zeitliche Korrelation mit den Impfungen als auch die altersgruppenspezifische Erhöhung der Fallzahlen auf einen noch größeren Zusammenhang des Anstiegs der Myo-/Perikarditis-Fälle mit der Impfung hin. Dies deutet darauf hin, dass die Anzahl der impfinduzierten, hospitalisierungsbedürftigen Myo-/Perikarditis-Fälle zu weniger als der Hälfte als impfinduziert erkannt wurden.

Die hier ausgewerteten Daten beziehen sich auf Fälle, in denen Myokardits und Perikarditis als Hauptdiagnose angegeben wurden. Es ist festzuhalten, dass sich für dieselben Diagnosen noch knapp 4500 Fälle im Jahr 2021 in der InEK Datenbank finden lassen, in denen diese ausschließlich als Nebendiagnosen geführt sind (wobei Nebendiagnose nicht weniger relevant sind als Hauptdiagnosen).

Außerdem sind 2021 im Jahresvergleich zu 2019 und 2020 auch diverse andere Diagnosen für Herzerkrankungen wie z.B. verschiedene Herzinsuffizienzen erhöht. Diese Daten sollten ebenfalls auf mögliche Zusammenhänge mit den Impfungen untersucht werden. Da die InEK-Datenbank nur hospitalisierte Fälle enthält, sollte das PEI auch Datenbanken mit ambulanten Fällen für eine umfassende Aufklärung möglicher Sicherheitsrisiken der so umfassend verimpften COVID-19 Impfstoffe hinzuziehen, wie auch das Beispiel der kürzlich veröffentlichten Daten zu Impfnebenwirkungsdiagnosen in der Datenbank der BKK zeigt (s.o. Abschnitt 2).

(Aus der AG Statistik)

[19] Röltgen *et al*. (2022). Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. DOI:https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.018

Anlage 5:
Die erhöhte Sterblichkeit im Jahr 2021

1. Zusammenfassung

Aus statistischer Sicht stehen die COVID-Impfungen im begründeten Verdacht, Ursache für die starke Zunahme unerwarteter Todesfälle im Jahr 2021 bis in die jungen Altersgruppen hinein zu sein. Solange nicht überzeugend auf der Grundlage solider wissenschaftlicher Untersuchungen ausgeschlossen werden kann, dass die beobachtete Zunahme unerwarteter Todesfälle im Zusammenhang mit den COVID-Impfungen steht, halten wir jede Form der Impfpflicht für unverantwortlich.

In den letzten beiden Jahren wurde die Anzahl der „COVID-19"-Todesfälle heftig diskutiert, sowohl was das Ausmaß der Pandemie betrifft als auch die Wirksamkeit von Maßnahmen wie den COVID-Impfungen. Ein Problem dabei ist, dass bei der Zählung von „COVID-19-Todesfällen" nicht zwischen „an oder mit" einer SARS-CoV-2-Infektion Verstorbenen unterschieden wurde,[1] was wissenschaftlich valide Aussagen erschwert.

Eine der plausibelsten Möglichkeiten zur Lösung dieses Problems besteht darin, die Anzahl der im Zeitraum der Corona-Pandemie über alle Todesursachen hinweg aufgetretenen Todesfälle mit der Anzahl an Todesfällen zu vergleichen, die ausgehend von den Sterbefallzahlen vor der Corona-Pandemie eigentlich zu erwarten war. Da die Verbreitung eines neuen gefährlichen Virus zu einer Erhöhung der Sterbefallzahlen über die erwarteten Sterbefallzahlen führen sollte, kann mit dieser Methode die von einem neuen Virus ausgehende Gefahr sowie die Eindämmung dieser Gefahr durch ergriffene Maßnahmen abgeschätzt werden: Je höher die Anzahl unerwarteter Todesfälle, umso mehr Schaden hat das neue Virus angerichtet; je stärker der im Zuge einer Maßnahme zu beobachtende Rückgang der Anzahl unerwarteter Todesfälle, umso wirksamer ist eine Maßnahme.

In der folgenden Untersuchung wird diese Methode genutzt, um den Effekt der COVID-Impfungen festzustellen. Zu diesem Ziel werden die Pandemiejahre 2021 und 2020 verglichen. Da im Verlauf des Jahres 2021 ein Großteil der Bevölkerung geimpft wurde, wäre im Falle eines wirksamen und zugleich sicheren Impfstoffs zu erwarten, dass im Jahr 2021 weniger unerwartete Todesfälle zu beobachten sind als im Jahr 2020.

Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass überraschenderweise das Gegenteil der Fall ist: Während im Pandemiejahr 2020 (ohne Impfungen) nur eine vergleichsweise geringe Zahl unerwarteter Todesfälle zu verzeichnen war, die nicht über die üblichen Schwankungen der Vorjahre hinausgeht, zeigte sich im Pandemiejahr 2021 (mit Impfungen) eine ungewöhnlich hohe Zahl unerwarteter Todesfälle. Überraschend ist weiterhin, dass die hohe Zahl unerwarteter Todesfälle im Jahr 2021 nicht auf ein erhöhtes Versterben in den Altersgruppen über

[1] https://www.thelancet.com/journals/lanepe/article/PIIS2666-7762(22)00023-0/fulltext

80 Jahre zurückgeht. Stattdessen ist ein erhöhtes Versterben in allen Altersgruppen unter 80 Jahren bis hinein ins Jugendalter zu beobachten. Die Höchstwerte werden in der Altersgruppe 40-49 erreicht, wo ein Anstieg der Sterbefallzahlen zu beobachten ist, der um neun Prozent höher als die erwarteten Werte ausfällt.

Diese Altersverteilung lässt eine Reihe von möglichen Erklärungen für die hohe Zahl an unerwarteten Todesfällen im Jahr 2021 unplausibel erscheinen. Dieses Muster steht im Kontrast zum Risikoprofil bei COVID-19-Erkrankungen, so dass eine Erklärung durch COVID-bezogene Faktoren wenig wahrscheinlich erscheint. Unplausibel sind auch weitere mögliche Erklärungen wie verschobene Operationen oder Long-COVID-Effekte, weil solche Effekte auch und vor allem die älteren Altersgruppen betreffen müssten.

Hinweise auf eine mögliche Erklärung liefert eine Analyse der Sterbefallzahlen im Jahresverlauf. Es zeigt sich, dass eine erhöhte Anzahl an unerwarteten Todesfällen nicht kontinuierlich über das Jahr hinweg zu beobachten ist. Stattdessen ist eine massive Zunahme unerwarteter Todesfälle im April und erneut im Oktober zu beobachten, welche zeitlich mit der Zunahme der Erstimpfungen bzw. der Zunahme der Booster-Impfungen zusammenfallen. Angesichts der hohen Anzahl der beim Paul-Ehrlich-Institut gemeldeten Verdachts-Todesfälle und der Tatsache, dass die Existenz impfbedingter Todesfälle inzwischen in publizierten Fallstudien nachgewiesen ist, erscheint es demnach wahrscheinlich, dass die hohe Zahl unerwarteter Todesfälle im Jahr 2021 im Zusammenhang mit den COVID-Impfungen stehen könnte.

Im Folgenden sollen diese Ergebnisse und die zugrundeliegende mathematische Methode genauer vorgestellt werden.

2. Bestimmung des Anstiegs der unerwarteten Todesfälle: Methodenbeschreibung

In Deutschland steigt die jährliche Anzahl der Verstorbenen seit ca. 12 Jahren an. Dies liegt an der Veränderung der Altersverteilung (der Bevölkerungspyramide): Da die Anzahl der älteren Menschen von Jahr zu Jahr steigt und ältere Menschen mit einer höheren Wahrscheinlichkeit versterben, steigt von Jahr zu Jahr auch die Gesamtanzahl an Verstorbenen. Diesem Effekt wirkt aber die sogenannte Sterblichkeitsverbesserung entgegen: Aufgrund der zunehmend besser werdenden medizinischen Versorgung und zunehmenden Lebensqualität in Deutschland steigt seit Jahren die Lebenserwartung bzw. sinken die Sterbewahrscheinlichkeiten. Um zu bestimmen, ob in einem Jahr mehr Menschen als eigentlich erwartet verstorben sind, muss man dementsprechend beide Effekte statistisch miteinrechnen.

Methodisch wird das dadurch gemacht, dass man die für ein bestimmtes Jahr erwartete Anzahl der Verstorbenen anhand der erwarteten Sterberaten bzw. Sterbewahrscheinlichkeiten berechnet, die für jedes Alter angeben, wieviel Prozent eines Jahrgangs innerhalb dieses Jahres versterben werden. In diese Wahrscheinlichkeiten ist die Sterblichkeitsverbesserung bereits eingerechnet. Multipliziert man diese Wahrscheinlichkeiten mit der in diesem Jahr vorhandenen Anzahl der Personen in der entsprechenden Altersgruppe, erhält man die erwartete Anzahl der Verstorbenen, unter Einrechnung der Veränderung der Anzahl der Personen in dieser Altersgruppe.

Im Folgenden wird für die Jahre 2020 (Pandemiejahr ohne Impfungen) und 2021 (Pandemiejahr mit Impfungen) berechnet, ob – aufgeschlüsselt nach verschiedenen Altersgruppen – mehr Menschen als erwartet verstorben sind. Als Datenbasis werden die Daten des statistischen Bundesamtes (Sterbetafel 2017/19[2], Sterbefälle[3], Bevölkerungsstand[4], jeweils per 21.2.2022) sowie die Sterblichkeitsverbesserung nach Schätzungen der DAV (Zieltrend DAV2004R[5]) verwendet. Methodisch sind die Berechnungen aktuarieller Standard und folgen damit u.a. auch im Wesentlichen den Methoden der CODAG-Gruppe der LMU München.[6]

In Deutschland sind insgesamt 985.572 Personen im Jahr 2020 verstorben und 1.020.702 (nach vorläufigen Berechnungen) im Jahr 2021. Die beobachtete Anzahl der Verstorbenen wird im Folgenden – aufgeschlüsselt nach verschiedenen Altersgruppen – mit der statistisch erwarteten Anzahl an Verstorbenen in jeder Altersgruppe verglichen. Diese wird, wie beschrieben, anhand der erwarteten Sterbewahrscheinlichkeiten pro Altersgruppe (aktuelle Sterbetafel des statistischen Bundesamtes 2017/19 im letzten Jahr vor der Corona-Pandemie) und anhand der Bevölkerungsgröße pro Altersgruppe (vom statistischen Bundesamt veröffentlichte Zahlen zur Bevölkerungsgröße zu Beginn eines Jahres) bestimmt.

Im Unterschied zu den Methoden der CODAG-Gruppe der LMU München[7] erfolgt eine genauere Bestimmung der Sterbewahrscheinlichkeit für die Altersgruppe größer 90 Jahre anhand der in der Sterbetafel enthaltenen Sterbewahrscheinlichkeiten bis ins sehr hohe Alter, weiterhin wird für eine bessere Abbildung der Säuglingssterblichkeit der Zugang im Alter 0 modifiziert. Um die steigende Lebenserwartung über die Jahre hinweg einzurechnen, wurde zusätzlich die von der Deutschen Aktuarvereinigung (DAV) vorgeschlagene Sterblichkeitsverbesserung bei der Schätzung der für ein Jahr erwarteten Anzahl an Todesfällen berücksichtigt.[8]

[2] https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/Publikationen/Downloads-Sterbefaelle/periodensterbetafel-erlaeuterung-5126203197004.html

[3] https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Sterbefaelle-Lebenserwartung/Tabellen/sonderauswertung-sterbefaelle.html

[4] https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1646064287156&code=12411#abreadcrumb

[5] https://www.aktuar.de: Sterbetafel der Deutschen Aktuarvereinigung DAV 2004R; Der Zieltrend der Sterblichkeitsverbesserung wird zur Hälfte berücksichtigt, da in den letzten Jahren ein Abflachen der Sterblichkeitsverbesserung zu beobachten ist.

[6] https://link.springer.com/article/10.1007/s11943-021-00297-w

[7] Die Frage, mit welcher Methode die erwartete Sterbewahrscheinlichkeit am besten abgeschätzt wird, kann nicht abschließend beantwortet werden. Die Schätzungen hängen vom zugrundeliegenden mathematischen Modell ab, weiterhin existieren verschiedenste Sterbetafeln, die alle jeweilige Vor- und Nachteile haben. Allerdings sind die im Folgenden vorgestellten Ergebnissen und die daraus abgeleiteten Fragen grundsätzlich unabhängig von der konkreten Schätzmethode. So entsprechen beispielsweise die im nächsten Abschnitt beschriebenen Sterblichkeitsveränderungen zwischen den Jahren 2020 und 2021 den Berechnungen der CODAG-Gruppe der LMU München (mit minimalen Abweichungen).

[8] Die methodischen Details zur Berechnung sind unter folgendem Link verfügbar: https://osf.io/nyx3w/

3. Die Anzahl unerwarteter Todesfälle im Jahr 2020 und 2021 in verschiedenen Altersgruppen

Die folgende Tabelle zeigt die Ergebnisse. Für die verschiedenen Altersgruppen wird für die Jahre 2020 und 2021 jeweils die erwartete Anzahl an Todesfällen, die beobachtete Anzahl an Todesfällen sowie der Prozentsatz, mit dem die beobachtete Anzahl der Verstorbenen von der erwarteten Anzahl abweicht, angegeben.

Tabelle 1: Die für die verschiedenen Altersgruppen laut den Vorjahren für die Jahre 2020 und 2021 erwartete Anzahl an Todesfällen, die beobachtete Anzahl an Todesfällen sowie der Prozentsatz, mit dem die beobachtete von der erwarteten Anzahl abweicht.

	2020				2021		
Alter	erwartet	beobachtet	rel. Diff.		erwartet	beobachtet	rel. Diff.
0-14	3.521	3.306	-6,11 %		3.479	3.477	-0,07 %
15-30	3.933	3.844	-2,26 %		3.817	3.945	3,36 %
30-39	6.607	6.668	0,92 %		6.585	6.923	5,13 %
40-49	15.303	15.507	1,33 %		14.877	16.219	9,02 %
50-59	58.481	57.331	-1,97 %		57.705	59.292	2,75 %
60-69	117.111	118.460	1,15 %		118.456	126.340	6,66 %
70-79	197.847	201.957	2,08 %		190.335	203.908	7,13 %
80-89	377.425	378.406	0,26 %		392.535	396.831	1,09 %
>90	201.161	200.093	-0,53 %		205.003	203.767	-0,60 %
Gesamt	981.389	985.572	0,43 %		993.792	1.020.702	2,81 %

Nach diesen Berechnungen wurden im Jahr 2020 (Pandemiejahr ohne Impfungen) 4.183 Todesfälle mehr beobachtet als erwartet. Die Anzahl der beobachteten Todesfälle lag demnach relativ nahe an der Anzahl der statistisch erwarteten Anzahl an Todesfällen, was die Ergebnisse anderer Studien bestätigt.[9,10] Zur Einordnung der Abweichung sollte man berücksichtigen, dass in den letzten 12 Jahren die durchschnittliche Abweichung vom erwarteten Wert bei ca. 13.000 Todesfällen lag und die maximale Abweichung bei ca. 25.000 Verstorbenen.

Im Jahr 2021 (Pandemiejahr mit Impfungen) war die Gesamtsterblichkeit dagegen stärker erhöht, insgesamt waren 26.910 Todesfälle mehr zu beobachten als eigentlich erwartet. Eine genauere Betrachtung der Anzahl unerwarteter Todesfälle in den verschiedenen Altersgruppen offenbart, dass die im Jahr 2021 beobachtete hohe Anzahl unerwarteter Todesfälle fast

[9] https://link.springer.com/article/10.1007/s11943-021-00297-w

[10] https://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0255540

vollständig auf eine überdurchschnittliche Zunahme der Todesfälle in den Altersgruppen zwischen 15 und 79 Jahre zurückgeht, in denen teilweise auffällig hohe Abweichungen der beobachteten Sterbefallzahlen vom erwarteten Wert beobachtet werden.

Die Höchstwerte werden in der Altersgruppe 40-49 erreicht, wo ein Anstieg der Sterbefallzahlen zu beobachten ist, der um neun Prozent höher als die erwarteten Werte ausfällt.

Dieser Befund wird in der folgenden Abbildung 1 noch einmal veranschaulicht.

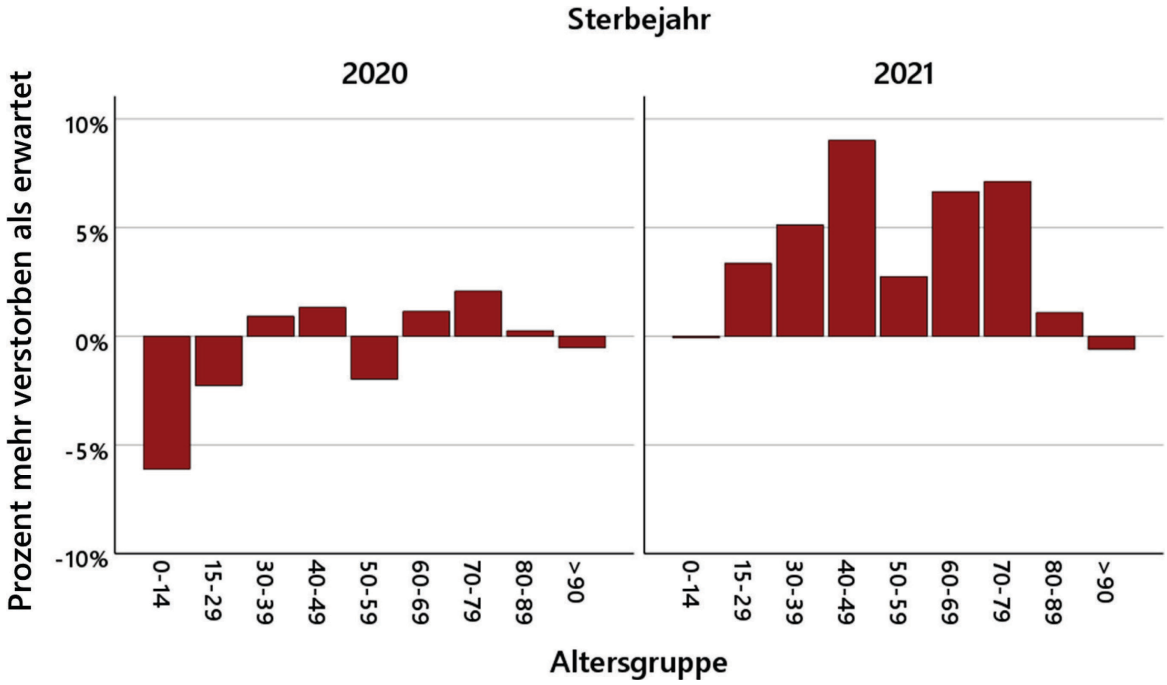


Abb. 1: Prozentuale Abweichung der im Jahr 2020 (Pandemiejahr ohne Impfungen) und 2021 (Pandemiejahr mit Impfungen) beobachteten Anzahl der Todesfälle von der laut den Vorjahren eigentlich erwarteten Anzahl der Todesfälle in den verschiedenen Altersgruppen.

4. Mögliche Erklärungen des Anstiegs der unerwarteten Todesfälle im Jahr 2021

Die Beobachtung, dass die hohe Anzahl unerwarteter Todesfälle im Jahr 2021 nicht auf eine Zunahme der Sterblichkeit in den höheren Altersgruppen über 80 zurückgeht, sondern auf ein erhöhtes Versterben in den darunter liegenden Altersgruppen bis ins Jugendalter hinein, steht im Kontrast zum bekannten Risikoprofil von COVID-19, demnach das Risiko einer schweren Erkrankung stetig mit dem Alter ansteigt.[11] Es ist demnach unplausibel, dass die Zunahme der unerwarteten Todesfälle im Jahr 2021 auf COVID-19 zurückgehen könnte.

[11] https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Risikogruppen.html

Auch weitere häufig genannte mögliche Erklärungen der hohen Anzahl unerwarteter Todesfälle im Jahr 2021 erscheinen laut den vorliegenden Befunden unplausibel. Vom statistischen Bundesamt wurden als mögliche Erklärungen die zeitliche Verschiebung von Sterbefällen aufgrund der ausgefallenen Grippewelle oder die möglichen Folgen verschobener Operationen und Vorsorgeuntersuchungen genannt.[12] Vom Mortalitätsforscher Dmitri Jdanov vom Max-Planck-Institut für Demografische Forschung wurde die Vermutung geäußert, dass womöglich Long-COVID-Effekte die Zunahme der unerwarteten Todesfälle erklären könnten, indem Menschen, die an COVID-19 erkrankt, aber nicht verstorben sind, nun an den Langzeitfolgen der Erkrankung versterben würden.[13] Allerdings sollten solche Effekte auch insbesondere die höheren Altersgruppen betreffen und nicht schwerpunktmäßig die mittleren Altersgruppen, was solche Erklärungen nicht plausibel erscheinen lässt.

5. Die COVID-Impfungen als mögliche Erklärung

Einen Hinweis auf eine mögliche Erklärung der ungewöhnlich hohen Zahl unerwarteter Todesfälle im Jahr 2021 liefert eine Analyse der Anzahl unerwarteter Todesfälle im Jahresverlauf. Die nachfolgende Abbildung 2 zeigt oben für die Altersgruppe 15-79 Jahre, für welche eine Zunahme unerwarteter Todesfälle zu beobachten war, die relative monatliche Abweichung der tatsächlichen Anzahl der Verstorbenen von der erwarteten Anzahl. Die Daten sind bereits um unterjährige Trends[14], die Sterblichkeitsverbesserung, als auch um die Bevölkerungsentwicklung bereinigt. Darunter wird die Anzahl der Erstimpfungen, Zweitimpfungen und Booster-Impfungen pro Monat gezeigt (alle Altersgruppen[15]).

[12] https://www.destatis.de/DE/Presse/Pressemitteilungen/2022/01/PD22_014_126.html

[13] https://www.br.de/nachrichten/wissen/was-steckt-hinter-der-uebersterblichkeit-im-september,Sn7heCB

[14] Todesfälle treten bekanntlich nicht über das Jahr gleichverteilt auf, der Unterjährigkeitstrend wurde aus Daten der Jahre 2016-2019 geschätzt.

[15] Da vom RKI die Zahlen zu den Impfungen nur sehr grob nach Alter aufgelöst verfügbar gemacht werden (Altersgruppen: 5-11, 12-17, 18-59, >60), ist hier eine Darstellung für die Altersgruppe 15-80 nicht möglich.

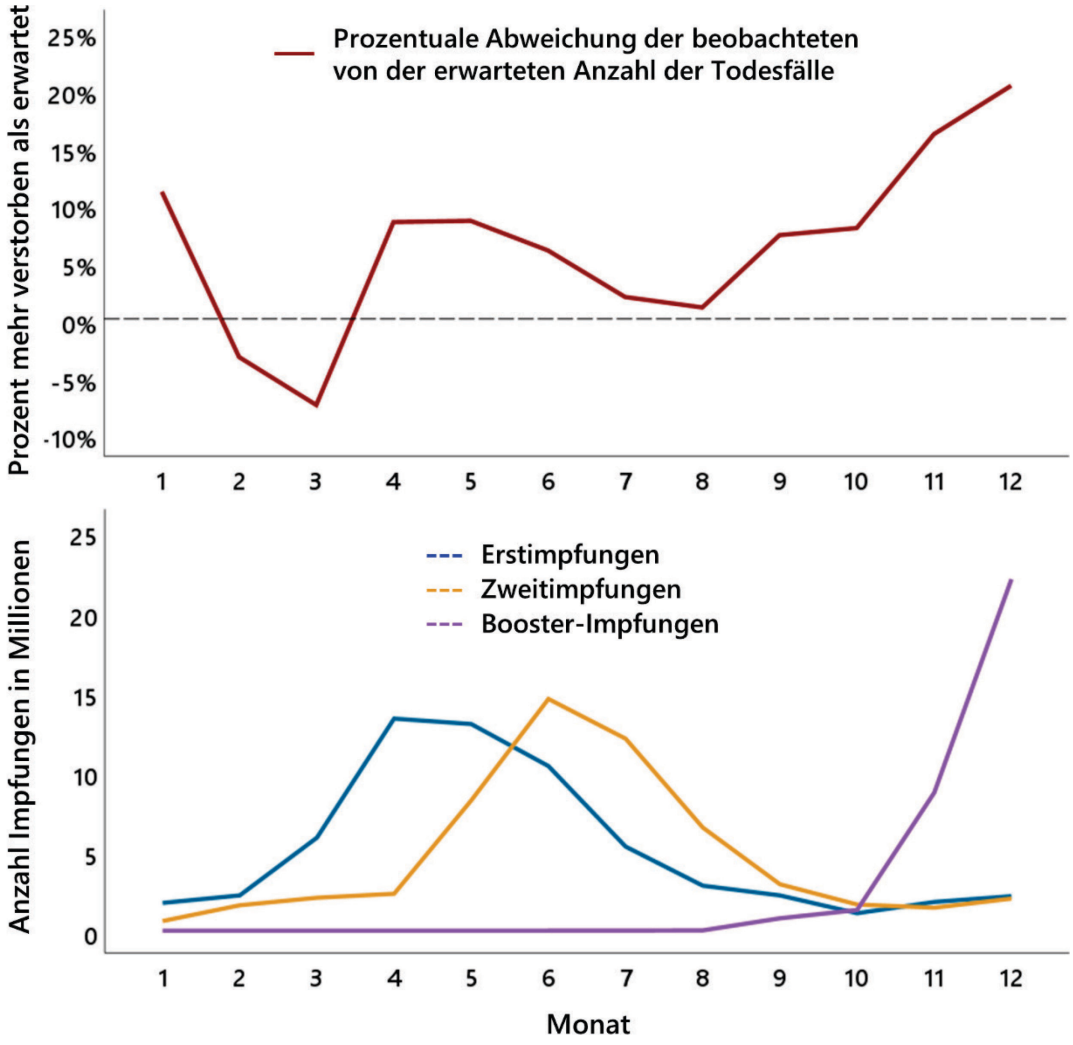


Abb. 2: Die obere Graphik zeigt die Zunahme unerwarteter Todesfälle im Jahr 2021 in der Altersgruppe 15-79 im Verlauf des Jahres (prozentuale Abweichung der beobachteten von der eigentlich erwarteten Anzahl der Todesfälle pro Monat). Die untere Graphik zeigt den Verlauf der Anzahl der Erst-, Zweit- und Booster-Impfungen (Anzahl der Impfungen pro Monat in Millionen).

Wie die obere Graphik in der Abbildung 2 zur Zunahme unerwarteter Todesfälle im Jahresverlauf zeigt, folgen der hohen Zahl an unerwarteten Todesfällen im Januar zwei Monate, in denen weniger Personen als erwartet verstorben sind, so dass von Januar bis März in etwa die statistisch erwartete Zahl an Personen verstorben ist. Ein solches Muster spricht dafür, dass vulnerable Personen im Januar vorzeitig verstorben sind, was zu einem Absinken der Sterbefallzahlen in den Folgemonaten geführt hat (sogenannter Vorzieh-Effekt).

Im April nimmt die Anzahl unerwarteter Todesfälle plötzlich sprunghaft zu. Nach einem kurzen Plateau sinkt die Anzahl unerwarteter Todesfälle dann wieder etwas ab. Anders als zu Beginn des Jahres bleiben die Sterbefallzahlen aber auch in den Folgemonaten höher als erwartet, ein Vorzieh-Effekt ist nicht zu erkennen. Ab Oktober nimmt die Anzahl unerwarteter Todesfälle dann erneut massiv zu, im Dezember liegen die Sterbefallzahlen um über 20 Prozent höher als erwartet.

Die Tatsache, dass der Trend hin zu einer ungewöhnlich hohen Zahl unerwarteter Todesfälle im Jahr 2021 nicht kontinuierlich verläuft, ist ein weiterer Befund, der gegen die oben

genannten Erklärungsmöglichkeiten spricht, weil es keinen ersichtlichen Grund gibt, warum die Effekte von verschobenen Operationen und Vorsorgeuntersuchungen oder Long-COVID-Effekte zu sprunghaft verlaufenden Sterbefallzahlen führen sollten.

Eine Betrachtung des zeitlichen Zusammenhangs des Verlaufs der Zunahme unerwarteter Todesfälle (obere Graphik in Abbildung 2) und des Verlaufs der Anzahl der COVID-Impfungen (untere Graphik in Abbildung 2) legt eine weitere Erklärungsmöglichkeit nahe: Es zeigt sich, dass der sprunghafte Anstieg unerwarteter Todesfälle im April sowie der erneute Anstieg ab Oktober zeitlich mit dem Beginn der Impfkampagne bzw. mit dem Beginn der Booster-Impfungen zusammenfällt. Eine solche Beobachtung legt die Vermutung nahe, dass die ungewöhnlich hohe Zahl unerwarteter Todesfälle im Jahr 2021 mit den im Jahr 2021 zum ersten Mal eingesetzten und bevölkerungsweit verabreichten COVID-Impfungen in Zusammenhang stehen könnte.

Dass die COVID-Impfungen zu Todesfällen führen können, ist inzwischen in zahlreichen Obduktions-Studien bestätigt.[16] Dass die COVID-Impfungen bereits im Jugendalter bei Personen ohne Vorerkrankungen zu Todesfällen führen können, ist ebenfalls durch Fallstudien belegt. So zeigen die kürzlich in der peer-reviewten Fachzeitschrift *Archives of Pathology & Laboratory Medicine* veröffentlichten Obduktionsergebnisse von zwei kurz nach der Impfung an einer Herzmuskelentzündung verstorbenen Jugendlichen ohne Vorerkrankungen, dass es sich um untypische Katecholamin-induzierte Herzmuskelentzündungen handelte, was auf einen kausalen Effekt der Impfungen hinweist.[17] Auch längerfristige negative Effekte sind inzwischen in Fallstudien bestätigt. So ist inzwischen in einer in der peer-reviewten Fachzeitschrift *Frontiers in Medicine* publizierten Fallstudie belegt, dass die COVID-Impfungen zumindest bei bestimmten Krebsarten zu einer Beschleunigung des Wachstums von Tumoren führen können.[18]

Dass die Größenordnung der durch COVID-Impfungen bedingten Todesfälle möglicherweise in der Tat entsprechend groß sein könnte, belegen die beim Paul-Ehrlich-Institut (PEI) gemeldeten Verdachts-Todesfälle. Laut aktuellem Sicherheitsbericht wurden 2.255 Verdachts-Todesfälle nach COVID-Impfungen bis Ende des Jahres 2021 gemeldet. Bei den Meldungen ist mit einer größeren Dunkelziffer an nicht gemeldeten Verdachts-Todesfällen zu rechnen. So legen die kürzlich von den BKK Krankenkassen veröffentlichten Zahlen zu den von Ärzten abgerechneten Arztbesuchen aufgrund von Impfnebenwirkungen nahe, dass weniger als ein Zehntel der Impfnebenwirkungen beim PEI gemeldet wurden.[19] Studien zur Meldehäufigkeit von Nebenwirkungen bei Impfungen vor der Corona-Pandemie legen nahe, dass der Anteil gemeldeter Nebenwirkungen von Impfungen womöglich sogar nur bei einem Zwanzigstel liegen könnte.[20] Sollte eine Meldequote von zehn Prozent auch auf die gemeldeten Verdachts-

[16] https://www.mdpi.com/2077-0383/10/24/5876/htm#B28-jcm-10-05876

[17] https://meridian.allenpress.com/aplm/article/doi/10.5858/arpa.2021-0435-SA/477788/Autopsy-Histopathologic-Cardiac-Findings-in-Two

[18] https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fmed.2021.798095/full; siehe auch Anlage 6 zu molekularbiologischen Erklärungen einer möglichen kanzerogenen Wirkung der COVID-Impfstoffe.

[19] https://www.welt.de/politik/deutschland/plus237106177/Coronavirus-Impf-Nebenwirkungen-deutlich-mehr-als-bisher-bekannt.html

[20] https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/wiss-publikationen-volltext/bundesgesundheitsblatt/2002/2002-auswertung-impfkomplikationen-infektionsschutzgesetz.pdf

Todesfälle zutreffen, würde die wahre Anzahl an Verdachts-Todesfällen bei in etwa 23.000 Verdachts-Todesfällen liegen, bei einer Meldequote von nur fünf Prozent bei 46.000 Verdachtstodesfällen.

Allerdings ist anzumerken, dass bisher nicht valide abzuschätzen ist, bei wie vielen Verdachts-Todesfällen in der Tat ein kausaler Effekt der Impfungen vorliegt. In einem Bericht im Ärzteblatt wird basierend auf ersten Obduktionsergebnissen geschätzt, dass das in etwa bei 30-40 Prozent der Verdachts-Todesfälle der Fall ist.[21] Legt man diese Abschätzung zugrunde, wäre mit 6.900 bis 18.400 impfbedingten Todesfällen zu rechnen, die einen nicht unerheblichen Teil der unerwarteten Todesfälle ausmachen würden. Anzumerken ist hier, dass ein solcher impfbedingter Anstieg unerwarteter Todesfälle vor dem Hintergrund zu bewerten ist, dass im Jahr 2020 (Pandemiejahr ohne Impfungen) nur eine vergleichsweise geringe Anzahl unerwarteter Todesfälle im Zuge der Corona-Pandemie zu beobachten war.

6. Schlussfolgerungen

Anders als im Jahr 2020 (Pandemiejahr ohne Impfungen) ist im Jahr 2021 (Pandemiejahr mit Impfungen) eine vergleichsweise hohe Zahl unerwarteter Todesfälle von knapp 27.000 Todesfällen über den erwarteten Sterbefällen zu beobachten. Die hohe Zahl unerwarteter Todesfälle geht fast ausschließlich auf ein erhöhtes Versterben in den Altersgruppen zwischen 15 und 80 Jahre zurück. Die Zunahme unerwarteter Todesfälle tritt nicht kontinuierlich im Jahresverlauf auf, sondern die Anzahl unerwarteter Todesfälle steigt sprunghaft im April und erneut ab Oktober jeweils im zeitlichen Zusammenhang mit dem Anstieg der COVID-Impfungen.

Ein solches Muster ist nur äußerst schwer durch COVID-bedingte Effekte zu erklären, weil diese insbesondere auch die Altersgruppen über 80 betreffen, wo aber praktisch keine Zunahme an unerwarteten Todesfällen zu beobachten ist. Ebenso erscheinen verschobene Operationen und Vorsorgeuntersuchungen oder Long-COVID-Effekte als Erklärung unplausibel, weil solche Effekte alle Altersgruppen gleichermaßen betreffen und kontinuierlich über das Jahr hinweg zu beobachten sein sollten, was nicht der Fall ist. Stattdessen steigt die Anzahl der unerwarteten Sterbefälle im zeitlichen Zusammenhang mit den COVID-Impfungen.

Solange nicht überzeugend auf der Grundlage solider wissenschaftlicher Untersuchungen ausgeschlossen werden kann, dass die hohe Anzahl unerwarteter Todesfälle im Jahr 2021 bis in die jungen Altersgruppen hinein im Zusammenhang mit den COVID-Impfungen steht, halten wir jede Form der Impfpflicht für unverantwortlich.

(Aus der AG Statistik)

[21] https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/126061/Heidelberger-Pathologe-pocht-auf-mehr-Obduktionen-von-Geimpften

Anlage 6:
Risikopotential der COVID-19-mRNA-Impfstoffe aus molekularbiologischer Sicht

Neue Studien und Auswertungen von Gesundheitsdaten finden viele Sicherheitssignale, die darauf hinweisen, dass die Impfstoffe gegen COVID-19 (SARS-CoV-2) ein erhebliches Risikopotenzial haben. Es ist dringend erforderlich, dass die zuständigen Behörden, wie das Paul-Ehrlich-Institut und das Robert Koch-Institut, diesen Hinweisen nachgehen und eine Neubewertung der Sicherheit vornehmen.

In dieser Anlage geht es vorrangig um die mRNA-Impfstoffe, die in Deutschland zu über 90% verimpft werden[1] und von denen die Bundesregierung über 400 Mio. Impfdosen bestellt hat.[2]

Neueste molekularbiologische Studien sprechen dafür, dass das Spektrum der Nebenwirkungen der mRNA-Impfstoffe vielgestaltiger ist, als bisher angenommen wird (I.). Dies beinhaltet Erkrankungen, die auch erst nach längerer Zeit auftreten oder gewöhnlich nicht mit einer Impfung assoziiert werden (II.).[3]

I. Molekularbiologische Erklärungsansätze für Nebenwirkungen

Erklärungsansätze zum Verständnis für Nebenwirkungen der COVID-19-Impfstoffe bietet die neueste Forschung zur Wirkweise der genbasierten Impfstoffe und zur Spezifik der Spike-Proteine.

[1] Coronavirus-Impfungen nach Hersteller 2021 | Statista: https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1197550/umfrage/impfungen-gegen-das-coronavirus-nach-hersteller/

[2] Deutscher Bundestag - Rund 554 Millionen Impfdosen bestellt: https://www.bundestag.de/presse/hib/kurzmeldungen-878074

[3] Zu mittlerweile bekannten und anerkannten schwerwiegenden Nebenwirkungen gehören die Herzmuskel- und Herzbeutelentzündungen, Thrombosen (Lungenembolien, Schlaganfälle, Herzinfarkte, sonstige Blutgerinnsel und Blutungen), Mangel an Blutplättchen (Thrombozytopenie, Blutungen), Vasculitis bzw. Gefäßentzündungen, Myelitis bzw. Rückenmarksentzündungen, neurologische Ausfälle mit Lähmungserscheinungen (speziell Bell's Palsy), Ganzkörperlähmung (Guillain-Barré-Syndrom), Augenerkrankungen auch mit Erblindungen, Lymph- und Adenopathien und nicht zuletzt schwere allergische Reaktionen (Anaphylaxie; insbesondere gegen Polyethylenglycol (PEG), sowie weitere allergische Reaktionen). Hinzu kommen noch weitgehend unerforschte Erkrankungen und Schädigungen infolge der Impfung, wie eine antikörperabhängige Verstärkung von Entzündungsprozessen bei erneuter Infektion (Antibody-dependent-enhancement [ADE], s.u. Abschnitt II.1.), impfinduzierte Immunsystemschwächung (VAIDS), Autoimmunerkrankungen, Krebs, Leukämie, Epilepsie sowie die Beeinträchtigung von Schwangerschaften und der Fruchtbarkeit. Diese Schäden werden gewöhnlich nicht mit einer Impfung assoziiert, können aber aufgrund deren neuartiger Funktionsweise direkt oder indirekt durch die Impfung ausgelöst werden. Sie können auch um Monate bzw. Jahre zeitversetzt nach der Impfung auftreten (Kostoff et al. 2021, 1671ff.) und entsprechend mit großem Zeitabstand zur Impfung die Lebenszeit verkürzen.

I.1. Der Wirkmechanismus der mRNA-Impfstoffe

Die mRNA-Impfstoffe von Biontech und Moderna basieren auf einem neuen Wirkmechanismus, der bisher nur unzureichend für die Anwendung beim Menschen getestet wurde. Es wurden bisher keine langfristigen randomisierten kontrollierten Kohortenstudien, die auch Mehrfachimpfungen (> 2 mal) berücksichtigen, durchgeführt. Daher kann es noch keine nach höchsten medizinischen Standards gesicherten Erkenntnisse über Nebenwirkungen geben.

Die Impf-Präparate schleusen ein stark abgewandeltes Gen (mRNA), das für das Spike-Protein des SARS-CoV-2-Virus kodiert, in den Zellstoffwechsel ein, so dass körpereigene Zellen dieses Protein herstellen und es dann an der Zelloberfläche dem Immunsystem präsentieren.

Die im Impfstoff von Biontech/Pfizer enthaltene modifizierte mRNA wurde so verändert, dass sie besonders langlebig und effizient ist (5´-Cap, 5´- und 3´- UTRs, modifizierte polyA-Kette, Codon-Optimierung). Der Austausch von Uracil durch Pseudouracil in der mRNA-Sequenz führt außerdem dazu, dass die mRNA nicht mehr von zelleigenen Rezeptoren (TLR 7 und 8) als fremdartig erkannt wird, was normalerweise zu einem schnellen Abbau führen würde. Durch diese Modifikationen bleibt die mRNA stabiler und kann über einen längeren Zeitraum abgelesen werden als zelleigene mRNA. Das Ziel dabei ist, in der Zelle eine möglichst große Menge an Spike-Proteinen zu erzeugen. Laut Biontech-Website[4] sollte die RNA nach wenigen Tagen vollständig abgebaut sein. In einer neuen Studie wurde aber nachgewiesen, dass Impf-mRNA und Spike-Proteine bis zu 6 Wochen in Immunzellen der Lymphknoten nachweisbar sind.[5]

Darüber hinaus sind die Nanopartikel der Lipidhülle des Impfstoffes so ausgelegt, dass dieser von der Einstichstelle in die Lymphknoten wandert und dort seine Ladung, die mRNA, an Zellen des Immunsystems abgibt. Vorrangige Zielorte sind die dendritischen Zellen, die die erste Kontaktebene des Immunsystems mit Krankheitserregen darstellen. Diese beabsichtigte Einwanderung des Impfstoffes in Lymphknoten wurde vom Biontech-Gründer Sahin auf einem Symposium der Helmholtz-Gesellschaft erläutert.[6] Studien an Tiermodellen haben aber ergeben, dass sich der Impfstoff sehr wohl im ganzen Körper verbreitet und sich dabei in bestimmten Organen, z.B. in der Milz und in der Leber, ansammelt.[7]

Die Pharmakokinetik, also die Verteilung, die Verweildauer und der Abbau der Impfstoffbestandteile im Körper, sind noch nicht ausreichend untersucht. Der EMA (European Medicine

[4] https://mrnaverstehen.biontech.de/mrna-wird-vollstaendig-abgebaut

[5] Röltgen et al. 2022.

[6] https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/121745/Biontech-Nanopartikel-sind-schwieriger-herzustellen-als-mRNA

[7] Pardi et al. 2015, https://www.docdroid.net/xq0Z8B0/pfizer-report-japanese-government-pdf.

Agency), die die Impfstoffe zulässt, liegen dazu bisher keine ausreichenden Daten vor. Biontech beruft sich darauf, dass solche Studien für die Zulassung von Impfstoffen formal nicht erforderlich seien.[8]

Insbesondere die Mehrfachimpfung (> 2 Dosen) wurde in den verkürzten Zulassungsstudien von Pfizer/Biontech und Moderna (beide mit mRNA) nicht untersucht, ebenso wenig die kombinierte Gabe verschiedener Impfstoffe, so dass weiterhin von einer experimentellen Impfung gesprochen werden kann. Darüber hinaus wurden in den letzten Monaten auch Zweifel an der Qualität der Daten aus den Zulassungsstudien von Pfizer (Tozinameran/Comirnaty) und Moderna (Spikevax) geäußert.[9] Bei einem Pressebriefing im Januar 2022 warnte die EMA davor, dass mehrere Auffrischungsimpfungen (Booster) in zu kurzen Abständen (unter 4 Monaten) zu einer Verschlechterung der Immunantwort gegen SARS-CoV-2 führen und das Immunsystem erschöpfen können.[10]

I.2. Toxizität der Spike-Proteine und Exosome

Durch die mRNA-Impfungen bilden Zellen ein virenähnliches Spike-Protein, um es dem Immunsystem zu präsentieren. Die Wirkungsweise des Spike-Proteins auf den menschlichen Zellstoffwechsel ist nur teilweise verstanden. Erwiesen aber ist die Toxizität des Spike-Proteins.

Alle bisher in der EU bedingt zugelassenen COVID-19-Impfstoffe fokussieren auf ein Protein des Virus, das Spike-Protein. Die Wirkungen dieses Proteins auf den menschlichen Zellstoffwechsel sind bis heute nicht vollständig verstanden und wurden von Impfstoffherstellern offensichtlich unterschätzt. Eine toxische bzw. pathogene Wirkung ist nachgewiesen:[11] Diese Wirkungen sind für schwere COVID-19-Krankheitsverläufe mitverantwortlich, wenn das Virus oder auch das Spike-Protein in den Blutkreislauf oder in das Lymphsystem gelangt, nachdem es die Barriere des Lungenepithels überwunden hat.[12]

Genau dieselben Gefahren wie bei einem schweren COVID-Verlauf ergeben sich auch für die mit dem Spike-Protein arbeitenden Impfstoffe, denn das infolge der Impfung generierte Spike-Protein kann sich im gesamten Organismus verteilen.[13] Vielmehr könnte die durch die Impfung angeregte Produktion des Spike-Proteins im Fall der genbasierten Impfstoffe das Ge-

[8] https://www.welt.de/politik/deutschland/plus236965309/Corona-Impfungen-Fragezeichen-beim-mRNA-Impfstoff.html

[9] Thacker 2021; Doshi 2021; Classen 2021.

[10] https://www.ema.europa.eu/en/events/ema-regular-press-briefing-covid-19-11

[11] Kostoff et al. 2021

[12] Lei et al. 2020.

[13] Ogata et al. 2021.

fahrenspektrum sogar erhöhen. Hierfür spricht etwa der begründete Verdacht, dass eine Impfung Long COVID auslösen kann.[14] Daher hat das PEI - wie auch amerikanische Behörden - kürzlich bekannt gegeben, diese Frage untersuchen zu wollen.[15]

Die Spike-Proteine, die außen an der Hülle von SARS-CoV-2 sitzen, ermöglichen die Bindung an ACE2-Rezeptoren, die beim Menschen auf den Oberflächen unterschiedlicher Zellen vorkommen. Dem Binden an diese Rezeptoren folgt, nach wenigen Zwischenschritten, wie zum Beispiel der Aktivierung des Spike-Proteins durch die Serin-Protease TMPRSS2, das Verschmelzen der Virenhülle mit der Zellmembran, so dass das Virus seine Fracht (RNA und Proteine) in die Zelle geben kann. Aktuelle Forschung hat ergeben, dass allein das Binden des Spike-Proteins an den ACE2-Rezeptor Signalketten in den Zellen aktiviert und dann zum Abbau des Rezeptors führt.[16] Das Spike-Protein kann auch an andere Zell-Rezeptoren binden (z.B. TLR4) und Entzündungsreaktionen auslösen.[17] Es besteht aufgrund der Daten aus der Pfizer-Zulassungsstudie der begründete Verdacht, dass diese Impf-Spikes genauso an den ACE2-Rezeptor binden können, wie das Virus-Spike, und in Blutgefäßen, Immunzellen und Nervenzellen Entzündungsreaktionen auslösen können.[18] Das Problem der Spike-Toxizität besteht sehr wahrscheinlich auch für den soeben neu bedingt zugelassenen Proteinimpfstoff Novavax.

Es wurde mehrfach beobachtet, dass die Spike-Proteine, die durch die Impfung von körpereigenen Zellen gebildet werden, nicht nur an den Zelloberflächen präsentiert werden, sondern sich auch davon lösen können und für einige Tage bis Wochen im Blut nachweisbar sind.[19] Dabei kommt es auch zur Bildung von Exosomen (Vesikeln), die aus einer Lipidmembran bestehen (analog zum Impfstoff, aber aus körpereigenen Membran-Lipiden) und in denen Spikes, mRNA und microRNA enthalten sind.[20] Diese Vesikel können sich im ganzen Körper verteilen und wiederum mit Zellen verschmelzen. Die Folge können Entzündungsreaktionen in unterschiedlichen Geweben, unter anderem in Zellen des Nervengewebes sein. Wie die SARS-CoV-2 Spike-Proteine des Virus können auch die impfinduzierten Spikes die Blut-Hirn-Schranke destabilisieren und so den Eintritt in das Nervengewebe ermöglichen.[21] Durch Binden an Endothelzellen (an der Innenwand der Blutgefäße) können dort Entzündungsreaktionen aktiviert werden.[22] Diese spike-bedingten Entzündungsprozesse können der Grund für eine ganze Reihe an Nebenwirkungen sein, entsprechend der jeweils von der Entzündung betroffenen Organe.

[14] https://www.science.org/content/article/rare-cases-coronavirus-vaccines-may-cause-long-covid-symptoms

[15] stern-Recherche zu Impfnebenwirkungen | STERN.de: https://www.stern.de/gesundheit/stern-recherche-zu-impfnebenwirkungen-31645428.html

[16] Suzuki et al. 2021.

[17] Zhao et al. 2021.

[18] Suzuki et al. 2021.

[19] Ogata et al. 2021.

[20] Mishra et al. 2021.

[21] Reynolds et al. 2020, Rhea et al. 2021, Buzhdygan et al. 2020.

[22] Lei et al. 2020.

I.3. Toxizität des Nano-Lipids ALC-0315

Für die im mRNA-Impfstoff enthaltenen Nano-Lipide sind Genotoxizität sowie krebserregende Wirkung nicht auszuschließen.

Die neuartigen Impfstoffe enthalten sogenannte Nano-Lipide, die die Impfstoff-mRNA umhüllen und die für deren Aufnahme in die Zelle notwendig sind (Transfektion). Diese neu entwickelten Nano-Lipide (ALC 0315 und ALC 0159) sind im Impfstoff von Biontech enthalten und waren bisher noch nicht für den Einsatz beim Menschen zugelassen. Sie wurden aber von der EMA im Zuge der bedingten Zulassung der Impfstoffe mitgenehmigt. Zu diesen Stoffen liegt bis heute keine Pharmakokinetik vor; es besteht der Verdacht, dass sie allergische Reaktionen auslösen können: Der Hilfsstoff ALC-0315 ist ein ionisierbares Lipid, das für die Bindung an mRNA bzw. für die Zellaufnahme des Impfstoffs optimiert wurde und daher vermutlich auch an DNA binden kann. Genotoxizität, also eine Schädigung des Erbguts, ist demnach nicht sicher auszuschließen. In den Sicherheitsdatenblättern von Firmen wie MedChemExpress[23] wird ALC-0315 als „hautreizend", „stark augenreizend" und von „nicht vollständig untersuchter Toxizität" bezeichnet. Studien deuten darauf hin, dass Lipid-Nanopartikel Krebswachstum durch Immunsuppression und Angiogenese fördern können.[24] Es ist ferner dringend angezeigt, eine mögliche krebserzeugende Wirkung von ALC-0315 zu untersuchen, wie sie z.B. für DOTAP (Dioleoyl-3-Trimethylammonium-Propan) beobachtet wurde. DOTAP ist eine quartenäre Ammoniumverbindung, die ebenfalls als Transfektions-Agens verwendet werden kann und erhöhte DNA-Strangbrüche hervorrufen kann. Aufgrund der Ähnlichkeit von DOTAP mit protonierten tertiären Aminen wie ALC-0315 deutet dieser Befund auf eine in vivo Toxizität auch von ALC-0315 hin.[25] Weiterhin ist bekannt, dass Lipidnanopartikel, die ionisierbare Lipide, wie auch ALC-0315 eines ist, enthalten, starke Entzündungen auslösen können.[26]

[23] https://file.medchemexpress.com/batch_PDF/HY-138170/ALC-0315-SDS-MedChemExpress.pdf

[24] https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S154996341400433X?via%3Dihub

[25] https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1549963414004274?via%3Dihub

[26] https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103479

II. Molekularbiologische Erklärungsansätze für ausgewählte Nebenwirkungen

Reaktionen des Immunsystems auf die Impfung weichen substanziell von den Reaktionen auf eine natürliche Infektion ab.[27] Die COVID-19-Impfungen stehen im begründeten Verdacht, unerwünschte bzw. unerwartete Reaktionen des Immunsystems auszulösen oder zu einer allgemeinen Schwächung des Immunsystems zu führen. Eine Folge davon wäre, dass diverse Erkrankungen mit der Impfung in Zusammenhang stehen können, die bisher nicht als Nebenwirkungen erkannt und gemeldet wurden, z.B. bisher vom Immunsystem beherrschte Erkrankungen oder Krankheitsdispositionen. Diese neu beobachteten Effekte müssen dringend untersucht werden.

Im Folgenden wird eine Auswahl solcher Nebenwirkungen angeführt, die in begründetem Verdacht stehen, eine Folge der COVID-19-Impfung zu sein. Es werden drei plausible Mechanismen vorgestellt, die zum Teil schon von anderen Impfungen bekannt sind. Dieses Kapitel wird aufgrund der zurzeit stark wachsenden Zahl von Veröffentlichungen zu Nebenwirkungsmechanismen regelmäßig ergänzt.

II.1. Antibody dependent enhancement (ADE), Autoimmunreaktionen und Schwächung des Immunsystems

Die Antikörper gegen das Virus, die durch die Impfung gebildet werden, können unerwünschte Wirkungen haben:

1.) sie können eine Virusinfektion verstärken,

2.) sie können Autoimmunreaktionen auslösen,

3.) ferner besteht der Verdacht, dass das Immunsystem durch die Impfung geschwächt wird, mit der Folge einer erhöhten Krankheitsanfälligkeit und der Verstärkung vorhandener Krankheitsdispositionen.

II.1.1. ADE

ADE (antibody dependent enhancement, Antikörper-abhängige Verstärkung) ist ein seit den 60er Jahren bekanntes Phänomen, das eine verstärkte Virus-Infektion hervorruft und seither für viele virale Krankheitserreger, wie z. B. SARS-CoV-1 und MERS-CoV, aber auch für viele unerwünschte Impfstoff-Effekte beschrieben wurde.[28] Die effektivsten Antikörper des Immunsystems haben die Eigenschaft, ein Virus zu neutralisieren: Das Virus kann nicht mehr an Zellen andocken, wenn die neutralisierenden Antikörper selbst an die Regionen des Virus binden, die für eine Bindung an menschliche Zellen notwendig sind. So verhindern die Antikörper das Anbinden des Virus an die Wirtszellen und damit dessen Vermehrung. Diese hochwirksame Strategie des Immunsystems wird dann eingeschränkt, bzw. durch ADE ins Gegenteil

[27] Ivanova et al. 2021; Assis et al. 2021.

[28] Khandia et al. 2018; Karthik et al. 2020.

verkehrt, wenn die Bindungsfähigkeit der neutralisierenden Antikörper schwächer wird, z.B. durch Mutationen des Virus oder wenn die Anzahl der Antikörper abnimmt.[29] Dann kann es dazu kommen, dass das Virus mithilfe der Antikörper besser in Immunzellen eindringen kann, denn Antikörper haben die entsprechenden Bindungsstellen.

ADE war bereits bei der – gescheiterten - Entwicklung von verschiedenen früheren Corona-Impfstoffen ein wiederkehrendes Problem.[30] Die bisherige Datenlage macht es plausibel, dass auch bei SARS-CoV-2 eine ADE durch Spike-erzeugte Antikörper zu erwarten sein kann, und zwar entweder durch eine Infektion oder durch eine Impfung.

Im Jahr 2014 wurde bei Untersuchungen zu SARS-CoV-1 gezeigt, dass die Infektion des Coronavirus über Antikörper verstärkt werden kann.[31] Insbesondere die Antikörper gegen das Spike-Protein des Virus sind an diesem Vorgang beteiligt.[32] Fällt der Antikörperspiegel unter eine bestimmte Konzentration, verstärkt sich die Infektion und Zellschäden nehmen zu. Die Autoren sahen das als kritisches Signal für die Entwicklung von Impfstoffen, die über das Spike-Protein funktionieren. Es ist bekannt, dass ADE bei Impfstoffen auftreten kann, die auf der ursprünglichen Spike-Sequenz des Wuhan-Stamms basieren, obwohl das Virus mittlerweile vielfach mutiert ist – weshalb dringend zur Anpassung der Impfstoffe geraten wird.[33] Weitere aktuelle Studien zu SARS-CoV-2 weisen darauf hin, dass Antikörper gegen das Spike-Protein ursächlich für ADE sein können.[34]

Es sind mehrere Mechanismen bekannt, die schwere Infektionsverläufe durch ADE-Entzündungsreaktionen auslösen können:[35] Zum einen können Antikörper eine verstärkte Aufnahme des Virus in Immunzellen unterstützen und so paradoxerweise die Vermehrung des Virus verstärken, wie es zum Beispiel beim Dengue-Virus dokumentiert ist. Zum anderen können Antikörper die Immunantwort übermäßig verstärken und zu Entzündungsreaktionen beitragen (dokumentiert für Masern-Viren und RSV). In beiden Fällen sind Antikörper beteiligt, die das Virus, bzw. dessen Bindung an Zellrezeptoren, nicht vollständig neutralisieren können. Dies wurde bei Mutationen des Virus beobachtet, die für die Entstehung neuer Serotypen verantwortlich sind,[36] wie es aktuell auch bei Omikron der Fall ist.

Detaillierte Studien dazu müssen dringend von den dafür verantwortlichen Behörden, wie z.B. dem PEI, durchgeführt werden, um den Verdacht, dass eine Spike-Protein-basierte Impfung zu ADE führen kann, gegebenenfalls auszuräumen oder aber zu bestätigen. Vorher kann eine umfassende und medizinisch fundierte Risikoabschätzung für eine Impfung nicht vorgenommen werden.

[29] Karthik et al. 2020.

[30] Ricke 2021; Kelleni 2021.

[31] Wang 2014.

[32] Wan et al. 2020.

[33] Yahi et al.; Kelleni 2021.

[34] Wang, Z. 2020.

[35] Lee et al. 2020; Xu et al. 2021; Ricke 2021.

[36] Xu et al. 2021.

II.1.2. Autoimmunreaktionen

Weitere Studien werfen die Frage auf, ob die Immunisierung über das Spike-Protein unerwünschte autoimmune Reaktionen auslösen kann.[37] Es wurde nachgewiesen, dass Teile des Spike-Proteins große Ähnlichkeit (Sequenzhomologie) zu körpereigenen Proteinen aufweisen.[38] Bildet das Immunsystem Antikörper gegen diese homologen Virus-Antigene, kann es zu Autoimmunreaktionen kommen, bei denen die Auto-Antikörper an körpereigene Proteine oder andere Moleküle binden, die dann vom Immunsystem angegriffen werden. Die Neigung des Immunsystems, vermehrt Auto-Antikörper zu bilden, ist zum Teil genetisch bedingt, kann aber durch Antigene (z. B. Virusproteine) verstärkt werden. Autoimmunreaktionen waren auch die Ursache für Narkolepsie, eine schwere unerwartete Nebenwirkung des Impfstoffes gegen die Schweinegrippe H1N1, Pandemrix. Es wurde auch beobachtet, dass Auto-Antikörper Immunzellen direkt angreifen können und dabei die Bildung von INFα hemmen, einem zentralen Botenstoff in der Immunreaktion (siehe Abschnitt II.1.3.). Es ist schon länger bekannt, dass Auto-Antikörper nach einer Virusinfektion Herzmuskelzellen angreifen können und dadurch Myokarditis auslösen.[39] Eine Vielzahl von Auto-Antikörpern wurde mittlerweile auch bei COVID-19-Patienten gefunden,[40] so dass hier – wie von vielen Wissenschaftlern gefordert - dringender Forschungsbedarf besteht: **Es ist notwendig zu klären, welche Antikörper durch die Impf-Spike-Proteine erzeugt werden, wie häufig Autoimmunreaktionen sind und ob diese im Zusammenhang mit Mehrfachimpfungen stehen, und welche Personengruppen durch Auto-Antikörper besonders gefährdet sind. Vorher kann eine umfassende und medizinisch fundierte Risikoabschätzung für eine Impfung nicht vorgenommen werden.**

II.1.3. Unerwünschte Veränderungen des Immunsystems

Es mehren sich Hinweise, dass die Impfungen zu unerwünschten Veränderungen des Immunsystems führen. Ein wichtiger Faktor dabei ist eine verringerte Ausschüttung von Typ I-Interferon (INFα). Diese Signalstoffe (aus der Gruppe der Zytokine) sind an der Entwicklung von B-Lymphozyten zu Plasmazellen beteiligt, die durch Abgabe von Antikörpern einen zentralen Teil der erworbenen Immunreaktion darstellen[41] und ebenso an der Entwicklung von T-Immunzellen beteiligt sind.[42]

Es ist auch schon länger bekannt, dass Impfungen unerwünschte Effekte auf das angeborene Immunsystem haben können. So wurde gezeigt, dass die mRNA-Impfung diesen angeborenen Teil des Immunsystems, der auch zu einem gewissen Grad lernfähig ist, umprogrammieren kann.[43] Dies hängt ebenfalls mit der verminderten Produktion von Typ I-Interferonen zusammen und kann dazu führen, dass Virusinfektionen in den Schleimhäuten der Atemwege schlechter abgewehrt werden können.

---

[37] Segal / Shoenfeld 2018; Khamsi 2021.

[38] Vojdani et al. 2020; Ehrenfeld et al. 2020.

[39] Paque / Miller 1991.

[40] Zuo et al. 2020; Wang, E. et al. 2021; Murphy / Longo 2021.

[41] Jego et al. 2003

[42] Graalmann et al. 2021.

[43] Föhse et al. 2021.

Seneff *et al.*[44] beschreiben in einer sehr detaillierten Meta-Studie, wie es durch die Impfung zu einer Verringerung von Typ I-Interferonen (INFα) kommen kann. Diese Störung kann eine Schwächung des Immunsystems auslösen, so dass Krankheiten, die bisher vom Immunsystem unter Kontrolle gehalten wurden (z.B. Herpesviren[45], Tumorzellen, aber auch die Folgen von Auto-Immunreaktionen[46]) wieder oder neu ausbrechen können. Dies kann auch dazu führen, dass Erkrankungen als Nebenwirkung auftreten, welche bisher selten oder gar nicht mit der Impfung in Zusammenhang gebracht und deswegen übersehen wurden. Dazu zählt auch Krebs; so enthält die amerikanische Datenbank VAERS für 31 Jahre (1990-2021) 368 gemeldete Krebsfälle durch alle Impfungen, jedoch für die COVID-19-Impfungen allein in einem Jahr 735. Seneff *et al.*[44] erklären, weshalb aufgrund der Abnahme der Typ I-Interferone durch die COVID-Impfstoffe Tumorzellen aktiviert werden können.

II.2. Myokarditis, Thrombosen und Thrombozytopenien

Die Spike-Proteine, die durch die Impfung erzeugt werden, sind auch an Nebenwirkungen wie Myokarditis und Thrombose beteiligt.

Impfinduzierte Spike-Proteine können sich von der Zelloberfläche lösen und in Vesikeln bzw. Exosomen (siehe oben Abschnitt I.2.) oder frei im Blutkreislauf oder im Lymphsystem vorkommen.[47] An den Zellen, die den ACE2-Rezeptor exprimieren, kann das Spike-Protein binden. Das kann mehrere Signalketten auslösen, die zu Entzündungsreaktionen, Thrombosen und Thrombozytopenien führen, unter anderem weil das Angiotensin-Renin-System gestört wird.[48] Dieses System wird durch ACE2 reguliert, wobei ACE2 hier als Enzym fungiert, das Angiotensin II in $Angiotensin_{1\text{-}7}$ umwandelt. In diesen Regelkreislauf greift man beispielsweise mit Blutdrucksenkern ein, die das Enzym ACE hemmen, das für die Bildung von Angiotensin II zuständig ist. Kommt es durch Spike-Bindung an ACE2 zu einer Blockade bzw. zum Abbau von ACE2, steigt der Angiotensin II-Spiegel. Es ist bekannt, dass dadurch Thrombosen, Entzündungen, Gefäßverengungen und Fibrose gefördert werden.[49]

Insbesondere für junge Männer gilt aufgrund der hohen Kapillardichte des Herzmuskels ein erhöhtes Risiko für Myo-/Perikarditis, das durch einen kurzen Abstand zwischen den Impfungen gesteigert wird (daher empfiehlt die amerikanische Impfkommission einen Mindestabstand von zwei Monaten). Die realen Fallzahlen dürften gegenüber den Meldungen beim PEI (2011 gemeldete Fälle, 18 Todesfälle) um ein Vielfaches höher liegen. Hierauf deutet der massive und durch Studien belegte Anstieg von kardiovaskulären Hospitalisierungen hin. So weist

[44] Seneff et al. 2022.

[45] Oftmals aktivieren die Impfungen Herpes Zoster (Varicella zoster virus) sowie Herpes simplex, vgl. etwa: Fathy et al.

[46] Vgl. z.B. zum Graves Disease / Basedow Syndrom (Autoimmun-Krankheit, die durch eine Überfunktion der Schilddrüse hervorgerufen wird): Vera-Lastra et al. 2021.

[47] Angeli et al. 2021.

[48] Suzuki et al. 2021.

[49] Verdecchia et al. 2020.

eine Studie in Hongkong nach, dass das Risiko junger Männer zwischen 12 und 17 Jahren bei 1/2700 liegt[50] (die STIKO hingegen gibt an: 1/13.000). Studien aus den USA kommen ebenfalls auf ein Risiko von 1/2650 für Jungen im Alter von 12-17 Jahren resp. 1/1860 für junge Männer zwischen 18 und 24.[51] Die Herzentzündungen werden oftmals nicht bemerkt, können aber bei Punktbelastung des Herzens zum plötzlichen Herztod führen.[52] Ein akuter viral/immunologisch induzierter Entzündungsvorgang kann in einigen Fällen in eine chronische Verlaufsform übergehen, welche im Falle der akuten Myokarditis letztlich erst nach Monaten oder Jahren zu einer „dilatativen Kardiomyopathie" und im weiteren Verlauf zum Herzversagen führen kann.[53] Inwieweit eine immunologische Reaktion dies im Einzelnen begründet, ist sehr schwer nachzuweisen, da allein wiederholte Herzmuskelbiopsien zum Nachweis geeignet sind. Diese werden aus Sicherheitsgründen typischerweise nicht vorgenommen.

Auch Blutplättchen tragen den ACE2-Rezeptor. Es konnte gezeigt werden, dass nach Binden des Spike-Proteins die Plättchenaggregation aktiviert wurde, was ebenfalls zu Thrombosen führen kann.[54] In Makrophagen (Fresszellen), die ein wichtiger Bestandteil des angeborenen Immunsystems sind, kann das Spike-Protein über einen anderen Rezeptor, TLR4, entzündungsfördernde Signale auslösen, sowohl durch die Aktivierung von Signalketten als auch durch die Bildung von Cytokinen.[55] Das Spike-Protein kann über den Rezeptor CD147 an Zellen des Herzbeutels binden und deren Funktion stark beeinträchtigen.[56] Grundsätzlich muss auch in Betracht gezogen werden, dass übersehene Mikrothrombosen Gewebsteile in vielen Organen schädigen können.

Eine neue Studie hat im Maus-Modell nachgewiesen, dass intravenöse Injektion der Impf-mRNA zu starken Schäden an Herzmuskelzellen und zu Herzmuskelentzündung führt, was durch eine zweite Gabe verstärkt wurde.[57] Da die Verletzung eines Blutgefäßes bei der Impfung in den menschlichen Oberarmmuskel nicht ausgeschlossen werden kann und somit immer das Risiko besteht, dass ein Teil der Impfdosis direkt in den Blutkreislauf gerät, wird von den Autoren empfohlen, bei der Impfung zu aspirieren. Dabei wird nach dem Einstich die Spritze kurz aufgezogen, um zu kontrollieren, ob Blut zu sehen ist, was auf eine Verletzung eines Blutgefäßes hindeutet. Auch die STIKO empfiehlt seit Mitte Februar 2022 neuerdings die Aspiration bei der Impfung.[58]

[50] Chua et al. 2021.

[51] Sharff et al. 2021

[52] Asatryan et al. 2021.

[53] Blauwet / Cooper 2010; Schultheiss et al. 2021.

[54] Zhang et al. 2020

[55] Shirato / Kizaki 2021.

[56] Avolio et al. 2021.

[57] Li et al. 2020

[58] https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/Ausgaben/07_22.pdf?__blob=publicationFile

II.3. Die „original antigenic sin“ / Ursprungs-Antigen-Sünde

Das Gedächtnis des Immunsystems merkt sich die Eigenschaften eines neuen Virus. Wenn das Virus mutiert, produziert das Immunsystem trotzdem weiterhin Antikörper gegen das Virus vom Erstkontakt. Das Gleiche gilt auch, wenn der erste Kontakt mit einem Impfstoff war. Dies kann die nachlassende Wirkung der Impfung erklären und führt zu einem Wettrennen zwischen Mutationsrate des Virus und einer rechtzeitigen Impfstoffanpassung.

Ein Phänomen, das bei verschiedenen Infektionskrankheiten beobachtet wurde, ist die sogenannte „original antigenic sin“ (Ursprungs-Antigen-Sünde).[59] Die Virus-Proteine, zum Beispiel das Spike-Protein, werden als Antigene bezeichnet („antigen“, kurz für „antibody generating“, also Antikörper-auslösend). Das Immunsystem lernt beim ersten Kontakt mit einem neuen Virus dessen Antigene kennen und bildet dagegen Antikörper. In den B-Gedächtniszellen wird diese Information gespeichert, so dass im Falle einer weiteren Infektion mit diesem Virus sofort passende Antikörper zur Verfügung stehen. Die „original antigenic sin“ bezeichnet die Eigenschaft des Immunsystems, bei einer späteren Infektion mit mutierten Viren wieder diejenigen Antikörper herzustellen, die zur originalen Virusvariante passen, mit der der Erstkontakt stattgefunden hat. Diese Immunantwort ist auch dann zu beobachten, wenn der Erstkontakt mit einer Impfung stattgefunden hat und das Immunsystem später durch ein mutiertes Virus wieder aktiviert wird. Auch bei SARS-CoV-2 konnten beide Phänomene beobachtet werden.[60] Das heißt, wenn der Erstkontakt eine Infektion mit einer frühen Virusvariante war, wurden bei einer folgenden Infektion mit einer späteren Variante (z. B. Alpha oder Delta) diejenigen Antikörper hergestellt, die zur früheren Variante passen. Allerdings ist diese natürliche Immunisierung robuster, weil das Immunsystem das ganze Virus zur Bildung von Antikörpern zur Verfügung hat und nicht nur das Spike-Protein. Mutationen fallen so weniger ins Gewicht. Wenn der Erstkontakt des Immunsystems mit dem Spike-Protein des Impfstoffes war, hat das Immunsystem bei späteren Virusinfektionen vor allem die Antikörper gegen das Antigen aus dem Impfstoff (Spike-Protein) hergestellt und nicht gegen die vielen anderen Proteine, aus denen das Virus besteht. Bisher sind alle Impfstoffe gegen das Spike-Protein des Ursprungsvirus aus Wuhan (Wuhan-Hu1) ausgerichtet. Dieses Virus ist aber seit Sommer 2020 nicht mehr nachgewiesen worden, weil es von erfolgreicheren Varianten verdrängt wurde (Alpha, Beta, Delta, Omikron). Ein großer Nachteil der aktuellen mehrfach verabreichten Spike-Impfstoffe ist folglich, dass die Wirksamkeit der Antikörper gegen neue Virus-Varianten nachlässt, was mittlerweile auch vielfach dokumentiert ist.

Ein angepasster Impfstoff gegen den neuen Serotyp Omikron hätte bestenfalls Anfang Dezember 2021 zur Verfügung gestanden, als die Omikron-Welle an Fahrt aufnahm (erste Meldungen von Omikron gab es Anfang November). Heute (Anfang März 22) steht immer noch kein angepasster Impfstoff zur Verfügung, und die Testphase ist noch nicht beendet. Biontech erklärt, dass die Anpassung des mRNA-Impfstoffes auf neue Varianten 6 Wochen dauere, und

[59] Arevalo et al. 2020; Zhang et al. 2019

[60] Röltgen et al. 2022.

die Impfstoffproduktion weitere 6 Wochen.[61] Da bis heute kein an den neuen Virus-Serotyp Omikron angepasster Impfstoff vorliegt, ist grundsätzlich zu bezweifeln, ob eine sinnvoll einsetzbare Strategie der Impfstoffanpassung zu erwarten ist – zumal das Virus schneller mutiert, als von Virologen erwartet. Prof. Drosten erklärte im November letzten Jahres im ZDF zu Omikron, er sei „überrascht, so viele Mutationen in dem Virus zu sehen."[62] Insbesondere in dem Teil des Virengenoms, das für das Spike-Protein kodiert, sind sehr viele Mutationen aufgetreten[63], die zu einer sogenannten „immune escape"-Variante geführt haben.[64] An neue Varianten angepasste Impfstoffe können also nur mit größerer Verzögerung hergestellt werden und die – wie im Falle Omikron – sprunghafte Virusevolution kann in diesem Wettrennen schnell die erhofften Impfwirkungen zunichtemachen.

Literatur

Angeli, F. et al., 2021, SARS-CoV-2 vaccines: Lights and shadows. In: European Journal of Internal Medicine 88, 1–8. doi.org/10.1016/j.ejim.2021.04.019

Arevalo, C.P. et al., 2020. Original antigenic sin priming of influenza virus hemagglutinin stalk antibodies. In:PNAS 117, 17221–17227.

Asatryan, B. et al., 2021. Inflammation and Immune Response in Arrhythmogenic Cardiomyopathy: State-of-the-Art Review. In: Circulation. 2021;144:1646–1655. Originally published 15 Nov 2021. https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.121.055890

Assis, R. et al., 2021. Distinct SARS-CoV-2 antibody reactivity patterns elicited by natural infection and mRNA vaccination. In: npj Vaccines 6, 132. https://doi.org/10.1038/s41541-021-00396-3

Avolio, E. et al., 2021. The SARS-CoV-2 Spike protein disrupts human cardiac pericytes function through CD147 receptor-mediated signalling: a potential non-infective mechanism of COVID-19 microvascular disease. In: Clin Sci (Lond) (2021) 135 (24): 2667–2689. https://doi.org/10.1042/CS20210735

Blauwet, L. A. / Cooper, L. T., 2010. Myocarditis. In: Prog Cardiovasc Dis 2010;52:274–88. https://doi.org/10.1016/j.pcad.2009.11.006

Buzhdygan, T.P. et al., 2020.The SARS-CoV-2 spike protein alters barrier function in 2D static and 3D microfluidic in-vitro models of the human blood–brain barrier. In: Neurobiology of Disease 146. doi.org/10.1016/j.nbd.2020.105131

Chua, G.T. et al., 2021. Epidemiology of Acute Myocarditis/Pericarditis in Hong Kong Adolescents Following Comirnaty Vaccination. In: Clinical Infectious Diseases, 2021; ciab989, https://doi.org/10.1093/cid/ciab989

Classen, B. 2021. US COVID-19 Vaccines Proven to Cause More Harm than Good Based on Pivotal Clinical Trial Data Analyzed Using the Proper Scientific Endpoint, "All Cause Severe Morbidity". Trends Int Med. 2021; 1(1): 1-6.

Doshi, P. 2021. Does the FDA think these data justify the first full approval of a covid-19 vaccine? https://blogs.bmj.com/bmj/2021/08/23/does-the-fda-think-these-data-justify-the-first-full-approval-of-a-covid-19-vaccine/

[61] Virusmutationen: Impfstoffe lassen sich schnell an Mutationen anpassen - Forschung & Lehre (forschung-und-lehre.de); https://mrnaverstehen.biontech.de/anpassung-von-mrna-impfstoffen-sars-cov-2-varianten

[62] Drosten zu Omikron: "Ich bin schon ziemlich besorgt" - ZDFheute: https://www.zdf.de/nachrichten/panorama/corona-drosten-omikron-booster-100.html

[63] https://nextstrain.org/ncov/gisaid/global?m=div.

[64] Wang R et al 2021.

Ehrenfeld, M. et al., 2020. COVID-19 and autoimmunity. In: Autoimmunity Reviews 19 102597. https://doi.org/10.1016/j.autrev.2020.102597

Fathy, R. A. et al., 2021. Varicella zoster virus and herpes simplex virus reactivation after vaccination with COVID-19: review of 40 cases in an international dermatologic registry. In: J Eur Acad Dermatol Venereol. 2022 Jan;36(1):e6-e9. Epub 2021 Oct 5. https://doi.org/10.1111/jdv.17646

Föhse, F.K. et al., 2021. The BNT162b2 mRNA vaccine against SARS-CoV-2 reprograms both adaptive and innate immune responses. medRxiv preprint May 6, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.05.03.21256520

Graalmann, T. et al., 2021. B cell depletion impairs vaccination-induced CD8+ T cell responses in a type I interferon-dependent manner. In: Annals of the Rheumatic Diseases 2021;80:1537-1544. http://dx.doi.org/10.1136/annrheumdis-2021-220435

Ivanova, E.N. et al., 2021. Discrete immune response signature to SARS-CoV-2 mRNA vaccination versus infection. medRxiv preprint April 21, 2021. https://doi.org/10.1101/2021.04.20.21255677.

Jego, G. et al., 2003. Plasmacytoid Dendritic Cells Induce Plasma Cell Differentiation through Type I Interferon and Interleukin 6. In: Immunity, Vol. 19, 225–234.

Kelleni, M.T. 2021. SARS CoV-2 Vaccination Autoimmunity, Antibody Dependent COVID-19 Enhancement and Other Potential Risks: Beneath the Tip of the Iceberg. In: Int J Pul & Res Sci. 2021; 5(2): 555658. https://doi.org/10.19080/IJOPRS.2021.05.555658

Khamsi, R. 2021. Rogue antibodies could be driving severe COVID-19. In: Nature 590, 29-31 (2021). https://www.nature.com/articles/d41586-021-00149-1.

Khandia, R. et al., 2018. Modulation of Dengue/Zika Virus Pathogenicity by Antibody-Dependent Enhancement and Strategies to Protect Against Enhancement in Zika Virus Infection. In: Front. Immunol., 23 April 2018. https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.00597

Khartik, K. et al., 2020. Role of antibody-dependent enhancement (ADE) in the virulence of SARS-CoV-2 and its mitigation strategies for the development of vaccines and immunotherapies to counter COVID-19. In: HUMAN VACCINES & IMMUNOTHERAPEUTICS 2020, VOL. 16, NO. 12, 3055–3060.
https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1796425

Kostoff, R. N. et al., 2021. Why are we vaccinating children against COVID-19? In: Toxicology Reports, Volume 8, 2021, Pages 1665-1684. https://doi.org/10.1016/j.toxrep.2021.08.010

Kuba, K. et al., 2005. A crucial role of angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) in SARS coronavirus–induced lung injury. In: Nature Medicine volume 11, pages875–879 (2005). https://doi.org/10.1038/nm1267

Lee, W. Sh. et al., 2020, Antibody-dependent enhancement and SARS-CoV-2 vaccines and therapies. In: Nature Microbiology volume 5, pages 1185–1191 (2020). https://doi.org/10.1038/s41564-020-00789-5.

Lei, Y. et al., 2020. SARS-CoV-2 Spike Protein Impairs Endothelial Function via Downregulation of ACE2. Preprint bioRxiv. https://doi.org/10.1101/2020.12.04.409144

Li, D. et al., 2021. Plasmacytoid Dendritic Cells Induce Plasma Cell Differentiation through Type I Interferon and Interleukin 6. In: Cell 184, 4203–4219. https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.06.021

Mishra, R. et al., 2021. SARS-CoV-2 Spike Targets USP33-IRF9 Axis via Exosomal miR-148a to Activate Human Microglia. In: Front. Immunol., 14 April 2021. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.656700

Murphy, W. J. / Longo, D. L. 2021. A Possible Role for Anti-idiotype Antibodies in SARS-CoV-2 Infection and Vaccination. In: N Engl J Med 386;4. https://doi.org/10.1056/NEJMcibr2113694

Ogata, A.F. et al., 2021. Circulating SARS-CoV-2 Vaccine Antigen Detected in the Plasma of mRNA-1273 Vaccine Recipients. In: Clin Infect Dis. 2021 May 20;ciab465. https://doi.org/10.1093/cid/ciab465

Paque, R. E. / Miller, R. 1991. Autoanti-Idiotypes Exhibit Mimicry of Myocyte Antigens in Virus-Induced Myocarditis. In: J Virol. 1991 Jan;65(1):16-22. https://doi.org/10.1128/JVI.65.1.16-22.1991

Reynolds, J. L., / Mahajan, S. D. 2020. SARS-COV2 Alters Blood Brain Barrier Integrity Contributing to Neuro-Inflammation. In: Journal of Neuroimmune Pharmacology. https://doi.org/10.1007/s11481-020-09975-y

Rhea, E.M. et al., 2021. The S1 protein of SARS-CoV-2 crosses the blood–brain barrier in mice. In: Nat Neurosci 24, 368–378. https://doi.org/10.1038/s41593-020-00771-8

Ricke, D. O. 2021. Two Different Antibody-Dependent Enhancement (ADE) Risks for SARS-CoV-2 Antibodies. In: Front. Immunol., 24 February 2021. https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.640093

Röltgen, K. et al., 2022. Immune imprinting, breadth of variant recognition, and germinal center response in human SARS-CoV-2 infection and vaccination. https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.01.018

Schultheiss, H.-P. et al., 2021. Viral Myocarditis-From Pathophysiology to Treatment. In: J Clin Med 2021 Nov 11;10(22):5240 (25 pages). https://doi.org/10.3390/jcm10225240

Segal, Y. / Shoenfeld, Y. 2018. Vaccine-induced autoimmunity: the role of molecular mimicry and immune cross-reaction. In: Cell Mol Immunol 15(6):586–94. https://doi.org/10.1038/cmi.2017.151

Seneff, St. et al., 2022. Innate Immune Suppression by SARS-CoV-2 mRNA Vaccinations: The role of G-quadruplexes, exosomes and microRNAs. In: Authorea. January 21, 2022. https://doi.org/10.22541/au.164276411.10570847/v1

Sharff, K.A. et al., 2021. Risk of Myopericarditis following COVID-19 mRNA vaccination in a Large Integrated Health System: A Comparison of Completeness and Timeliness of Two Methods. In: Medrixv.org preprint. https://doi.org/10.1101/2021.12.21.21268209

Shirato, K. / Kizaki, T. 2021. SARS-CoV-2 spike protein S1 subunit induces pro-inflammatory responses via toll-like receptor 4 signaling in murine and human macrophages. In: Heliyon, (2):e06187. https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06187

Suzuki, Y. J. et al., 2021, SARS-CoV-2 Spike Protein Elicits Cell Signaling in Human Host Cells: Implications for Possible Consequences of COVID-19 Vaccines. In: Vaccines 2021, 9, 36. https://doi.org/10.3390/vaccines9010036

Thacker, P. D. 2021. COVID-19: Researcher blows the whistle on data integrity issues in Pfizer's vaccine trial. In: BMJ 2021;375:n2635. https://doi.org/10.1136/bmj.n2635

Vera-Lastra, O. et al., 2021. Two Cases of Graves' Disease Following SARS-CoV-2 Vaccination: An Autoimmune/Inflammatory Syndrome Induced by Adjuvants. In: Thyroid 31(9): 1436-1439. https://doi.org/10.1089/thy.2021.0142

Verdecchia, P. et al., 2020. The pivotal link between ACE2 deficiency and SARS-CoV-2 infection. In: European Journal of Internal Medicine 76 (2020) 14–20. https://doi.org/10.1016/j.ejim.2020.04.037

Vojdani, A. et al., 2021. Reaction of Human Monoclonal Antibodies to SARS-CoV-2 Proteins With Tissue Antigens: Implications for Autoimmune Diseases. In: Front. Immunol. 11:617089. https://doi.org/10.3389/fimmu.2020.617089

Wan, Y. et al., 2020. Molecular Mechanism for Antibody-Dependent Enhancement of Coronavirus Entry. In: J Virol.94(5):e02015-19. Print 2020 Feb 14. https://doi.org/10.1128/JVI.02015-19

Wang, Sh.-F. et al., 2014. Antibody-dependent SARS coronavirus infection is mediated by antibodies against spike proteins. In: Biochemical and Biophysical Research Communications. 451(2) (22 August 2014) 208-214. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.07.090

Wang, Z. 2020. ACE2 can act as the secondary receptor in the FcγR-dependent ADE of SARS-CoV-2 infection. In: iScience 25(1): 103720. https://doi.org/10.1016/j.isci.2021.103720

Wang, E.Y., et al., 2021. Diverse functional autoantibodies in patients with COVID-19. In: Nature 595 (2021) 283-288. https://doi.org/10.1038/s41586-021-03631-y

Wang, R. et al., 2021. Mechanisms of SARS-CoV-2 Evolution Revealing Vaccine-Resistant Mutations in Europe and America. In: The Journal of Physical Chemistry Letters. 12(49) (2021) 11850-7. https://doi.org/10.1021/acs.jpclett.1c03380

Xu, L. et al., 2021. Antibody dependent enhancement: Unavoidable problems in vaccine development. In: Advances in Immunology. Volume 151. https://doi.org/10.1016/bs.ai.2021.08.003

Yahi, N. et al., 2021. Infection-enhancing anti-SARS-CoV-2 antibodies recognize both the original Wuhan/D614G strain and Delta variants. A potential risk for mass vaccination? In: J Infect. Nov; 83(5) (2021) 607-635. https://doi.org/10.1016/j.jinf.2021.08.010

Zhang, S. et al., 2020. SARS-CoV-2 binds platelet ACE2 to enhance thrombosis in COVID-19. In: J Hematol Oncol 13, 120. https://doi.org/10.1186/s13045-020-00954-7

Zhang, A. et al. 2019. Original antigenic sin: how first exposure shapes lifelong anti–influenza virus immune responses. In: J. Immunol. 202, 335-340. https://doi.org/10.4049/jimmunol.1801149

Zhao, Y. et al., 2021. SARS-CoV-2 spike protein interacts with and activates TLR41. In: Cell Research 31:818–820; https://doi.org/10.1038/s41422-021-00495-9

Zuo, Y. et al., 2020. Prothrombotic autoantibodies in serum from patients hospitalized with COVID-19. In: SCIENCE TRANSLATIONAL MEDICINE. 18 Nov 2020, Vol 12, Issue 570. https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd3876

(Aus der AG Molekularbiologie und Medizin)