

Aus dem Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene
der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar
Direktor: Prof. Dr. med. Dr. phil. Sören L. Becker

**Evaluation von Impfreaktionen und
-nebenwirkungen nach Impfung mit unterschiedlichen SARS-CoV-2-
Impfstoffen am Universitätsklinikum des Saarlandes**

Dissertation zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2024

Vorgelegt von:

Katharina Rau

Geb. am: 19.09.1997

in: Pforzheim

2024

Tag der Promotion: 17. Dezember 2024

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. dent. M. Hannig

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Dr. phil. Sören L. Becker

Prof. Dr. med. Thomas Volk

Inhalt

1. Zusammenfassung	4
1.1 Zusammenfassung	4
1.2 Summary	5
2. Einleitung	7
2.1 SARS-CoV 2.....	7
2.1.1 Epidemiologie.....	7
2.1.2 Erregerbiologie und Pathophysiologie.....	9
2.1.2 Definition und Verlauf von COVID-19.....	11
2.1.3 Diagnostik	12
2.1.4 Behandlungsansätze und Prävention.....	13
2.1.5 Komplikationen und Mortalität	18
2.2 Impfungen und deren Reaktogenität.....	19
2.3 Wirkprinzipien der SARS-CoV-2-Impfstoffe.....	22
2.3.1 mRNA-Impfstoffe	22
2.3.2 Vektor-basierte Impfstoffe	25
2.4 Impfreaktionen und Impfnebenwirkungen.....	27
2.4.1 Allgemeine Impfreaktionen.....	27
2.4.2 Impfreaktionen bei mRNA-Impfstoffen	29
2.4.3 Impfreaktionen bei Vektorimpfstoffen.....	30
2.5 Aktuelle STIKO-Impfempfehlungen in Bezug auf SARS-CoV-2.....	32
2.6 Zielsetzung dieser Arbeit	34
3. Material und Methodik	35
3.1 Studiendesign	35
3.2 Studien-Fragebogen.....	36
3.3 Studienablauf.....	37
3.4 Statistische Analyse.....	39
4. Ergebnisse	40
4.1 Altersverteilung.....	41
4.2 Geschlechterverteilung.....	41
4.3 Auswertung nach Impfstoff.....	42
4.3.1 Homologes Impfschema mit BNT162b2/BNT162b2 - UKS und POLIZEI	42

4.3.2 Homologes Impfschema mit ChAdOx1 nCoV-19/ChAdOx1 nCoV-19 – UKS	46
4.3.3 Heterologes Impfschema mit ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 – UKS	48
4.3.4 Heterologes Impfschema mit ChAdOx1 nCoV-19/mRNA-1273 – UKS	50
5. Diskussion	52
6. Literaturverzeichnis.....	57
7. Abbildungsverzeichnis.....	62
8. Publikationen	63
9. Dank.....	64
10. Lebenslauf.....	65

1. Zusammenfassung

1.1 Zusammenfassung

Einleitung: Die Pandemie durch das neue Atemwegsvirus SARS-CoV-2 mit der daraus resultierenden Erkrankung COVID-19 erforderte ab dem Auftreten der ersten Fälle zum Jahreswechsel 2019/2020 ein rasches Handeln zur Eindämmung der Infektionskrankheit und eine effektive Prävention der Erkrankung. Ein wichtiger Ansatzpunkt hierfür stellte die schnelle und sichere Herstellung eines geeigneten Impfstoffes dar. Mit Beginn des Jahres 2021 wurden weltweite Impfkampagnen gestartet, die jedoch aufgrund der schnellen Entwicklung der Impfstoffe sowie der teilweise neuen Wirkprinzipien zu großer Skepsis innerhalb unterschiedlicher Bevölkerungsanteile führten. Es herrschte große Unsicherheit hinsichtlich des Auftretens und des Ausmaßes der zu erwartenden Impfreaktionen bei den beiden Gruppen der mRNA- (BNT162b2 und mRNA-1273) und vektorbasierten Impfstoffe (ChAdOx1 nCoV-19). Ziel dieser Arbeit war daher eine Untersuchung zur Erfassung der Reaktogenität der SARS-CoV-2-Schutzimpfungen bei Gesundheitsfachpersonal im Vergleich zu Polizeibeamten im Saarland.

Methodik: Zwischen März und Mai 2021 führten wir bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens am Universitätsklinikum des Saarlandes und bei Beamten des Polizeiärztlichen Dienstes in Saarbrücken eine Studie zur Reaktogenität der oben genannten SARS-CoV-2-Impfstoffe durch. Die Studienteilnehmer wurden im Rahmen der Impfkampagnen über die Studie informiert und erhielten per Mail einen Fragebogen, den sie entweder in Papierform oder mithilfe einer ausfüllbaren PDF-Datei an das Studienteam übermitteln konnten. Die subjektiv wahrgenommenen Impfreaktionen wurden in einem Fragebogen dokumentiert und ausgewertet. Insgesamt wurden fünf Zeitpunkte erfasst, von denen schließlich drei (5 Tage nach Erst-, 5 Tage nach Zweit- und 40 Tage nach Zweitimpfung) in die finale Auswertung eingingen. Aufgrund der dynamischen Entwicklung hinsichtlich der verfügbaren Impfstoffe wurden die Teilnehmer in homologe und heterologe Impfschemata -bestehend aus einer Erstimpfung mit ChAdOx1 nCoV-19 und einer Zweitimpfung mit einem mRNA-Impfstoff- unterteilt. Die Auswertung der Impfreaktionen erfolgte nach Impfschema, Alter, Geschlecht. Anschließend wurden die Kohorten miteinander verglichen.

Ergebnisse: Die finale Studienkohorte bestand aus 2176 Teilnehmern. Hiervon erhielten 71,8% (1564/2176) zwei Impfungen nach einem homologen Schema und 28,1% (612/2176) nach einem heterologen Schema. Am Universitätsklinikum des Saarlandes waren 75% der Teilnehmenden weiblich, wohingegen das männliche Geschlecht bei den Polizeibeamten überwog (70%). Als häufigste Reaktionen in sowohl homologer als auch heterologer Haupt- und Kontrollgruppe wurden lokal Schmerzen an der Injektionsstelle (77,9%; 1696/2176) und

systemisch Müdigkeit (51,8%; 1126/2176) angegeben. Im Gesamten wurden diese Reaktionen allerdings häufiger am Universitätsklinikum des Saarlandes bei Mitarbeitern des Gesundheitswesens dokumentiert. Schmerzen an der Injektionsstelle traten beispielsweise bei 82,4% (688/835) der UKS-Mitarbeiter im Rahmen der Erstimpfung mit dem mRNA-Impfstoff BNT162b2 auf, bei den Polizeibeamten waren es 72,3% (399/552).

Diskussion: Die vorliegende Studie untersuchte das Ausmaß der Reaktogenität der COVID-Impfstoffe im Rahmen einer Impfkampagne bei unterschiedlichen Berufsgruppen, welche zur sogenannten „kritischen Infrastruktur“ gehörten (Gesundheitspersonal und Polizeibeamte). Die Art und die Intensität der berichteten Impfreaktionen divergierten zwischen den unterschiedlichen Gruppen. Die Ergebnisse zeigen, dass sich hieraus ein Ansatz für zukünftige Gesundheitskampagnen ergeben kann, insbesondere hinsichtlich einer zielgruppenspezifischen Kommunikation bei der Aufklärung über Impfungen und deren Verträglichkeit.

1.2 Summary

Introduction: The pandemic caused by the new respiratory virus SARS-CoV-2 with the resulting COVID-19 disease required rapid action to contain the infectious disease and effective prevention of the disease from the first cases at the turn of the year 2019/2020. An important starting point for this was the rapid and safe production of a suitable vaccine. Vaccination campaigns were launched worldwide at the beginning of 2021, but the rapid development of vaccines and the sometimes new modes of action led to great skepticism among different sections of the population. Initially, there was great uncertainty regarding the occurrence and extent of the expected vaccination reactions for the two groups of mRNA (BNT162b2 and mRNA-1273) and vector-based vaccines (ChAdOx1 nCoV-19). The aim of this study was therefore to investigate the reactogenicity of SARS-CoV-2 vaccinations in healthcare professionals compared to police officers.

Methodology: Between March and May 2021, we conducted a study on the reactogenicity of the above-mentioned SARS-CoV-2 vaccines among healthcare workers at Saarland University Hospital and among officers of the police medical service in Saarbrücken. The study participants were informed about the study as part of the vaccination campaigns and received a questionnaire by e-mail, which they could submit to the study team either in paper form or using a writable PDF file. The vaccination reactions were subjectively documented and evaluated in a questionnaire specially designed for the study. A total of five time points were

recorded, three of which (5 days after the first, 5 days after the second and 40 days after the second vaccination) were included in the final evaluation. Due to the dynamic development of available vaccines, the participants were divided into homologous and heterologous vaccination regimens - consisting of a primary vaccination with ChAdOx1 nCoV-19 and a secondary vaccination with an mRNA vaccine. The vaccination reactions were evaluated using Microsoft Excel according to vaccination schedule, age, gender and finally the two cohorts were compared with each other.

Results: The final study cohort consisted of 2176 participants. Of these, 71.8% (1564/2176) received two vaccinations according to a homologous schedule, whereas 28.1% (612/2176) were immunized heterologous. At the university hospital, 75% of the participants were female, whereas the male sex predominated among the police officers (70%). The most common reactions reported in both homologous and heterologous main and control groups were local pain at the injection site (77.9%; 1696/2176) and systemic fatigue (51.8%; 1126/2176). Overall, however, these reactions were documented more frequently among healthcare workers at Saarland University Hospital. Pain at the injection site, for example, occurred in 82.4% (688/835) of UKS employees during the first vaccination with the mRNA vaccine BNT162b2, compared to 72.3% (399/552) of police officers.

Discussion: This study investigated the occurrence of reactogenicity of COVID vaccines during the vaccination campaign in different occupational groups belonging to the so-called "critical infrastructure". In this case, healthcare personnel and police officers. This study revealed that the reactogenicity and intensity of the vaccines can diverge between different population groups and may provide an approach for future studies. Among other things, future studies could focus on target group-specific communication. Better communication and more open education with a willingness to discuss could have led to a higher vaccination rate or willingness to be vaccinated during the pandemic.

2. Einleitung

2.1 SARS-CoV 2

2.1.1 Epidemiologie

Coronaviren sind schon lange als Erkältungsviren bekannt. Eine saisonale Häufung wurde bislang im Winter festgestellt, hier gehören sie mit den Influenzaviren und anderen respiratorischen Viren (z.B. RSV, Metapneumoviren, Rhinoviren) zu den verantwortlichen Erregern der Erkältungs- und Grippezeit. Besondere Aufmerksamkeit wurde der Familie der Coronaviridae erstmals im Jahre 2003 zuteil, als das RNA-Virus SARS (Severe Acute Respiratory Syndrome; SARS-CoV-1) ein größeres Infektionsgeschehen in China in der chinesischen Provinz Guangdong¹ und anderen Ländern verursachte.² Mit MERS (Middle East Respiratory Syndrome) wurde ein weiterer Ausbruch im Jahr 2012 in Saudi-Arabien publik, bei dem es sich ebenfalls um ein neues Coronavirus handelte.² Seit dem Ausbruch in Saudi-Arabien wurden laut Angaben der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organisation, WHO) bisher Fälle aus 27 Ländern gemeldet.³ Nach aktuellem Forschungsstand infiziert MERS die Epithelzellen des unteren Respirationstraktes und löst häufig pulmonale Krankheitszeichen aus.⁴ Diese reichen von einfachen grippalen Symptomen über Pneumonien bis hin zu einem Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS).³ Zum jetzigen Zeitpunkt ist noch keine spezifische Therapie verfügbar, jedoch stuft die WHO das Risiko einer Übertragung von Mensch zu Mensch als eher gering ein. Nichtsdestotrotz werden auch bei einer Infektion mit MERS isolierende Maßnahmen empfohlen, als gefährdete Gruppe hebt die WHO vor allem das Gesundheitspersonal hervor.³

Sowohl bei SARS-CoV-1 als auch MERS handelt es sich um anthroozoonotische Erkrankungen. Bei MERS wurde das Dromedar als Wirt identifiziert, wohingegen bei SARS-CoV-1 die Fledermaus der ursprüngliche Wirt war.² Beide Coronaviren breiteten sich rasch über den Kontinent durch Reisende aus den Endemiegebieten aus und führten zu nosokomialen Ausbrüchen.² Die SARS-CoV-1-Pandemie forderte 774 Todesopfer in 27 Ländern, bei MERS waren es 624 Todesfälle in ebenfalls 27 Ländern.²

SARS-CoV-2 wurde erstmals am 30. Dezember 2019 in der chinesischen Stadt Wuhan isoliert, nachdem zuvor ein bis dato unbekanntes Virus Infektionen der Atemwege hervorgerufen hatte.⁵ Nach Isolation zeigten Genomuntersuchungen, dass es sich um ein Virus aus der Familie der Coronaviren handelte.⁶

Das neuartige Virus zeigte große Ähnlichkeiten zu einem Coronavirus, das zuvor vor allem bei Fledermäusen in Erscheinung getreten war.² Allgemein gelten Fledermäuse als großes Reservoir für unterschiedliche Typen aus der Familie der Coronaviridae.² Abschließend ist die Herkunft von SARS-CoV-2 aber auch nach mehreren Jahren nicht definitiv geklärt. Die WHO

führte diesbezüglich eine aufwendige Studie in China durch, um den Ursprung von SARS-CoV-2 festzustellen. Während der mehrmonatigen Mission konnten folgende Erkenntnisse erlangt werden: Genomuntersuchungen belegten, dass sowohl Fledermäuse als auch Schuppentiere oder Nerze als Reservoir für Coronaviren dienen, die eine genetische Ähnlichkeit zu SARS-CoV-2 aufweisen.⁷ Jedoch konnten auf dem Markt von Huanan, der lange Zeit als Ursprungsort des Ausbruchsgeschehens gehandelt wurde, keine infizierten Tiere festgestellt werden. Zusätzlich untersuchte die WHO die Theorie, das neuartige Coronavirus fände seinen Ursprung im Wuhan Institute of Virology. Hier wurde in einem Analabstrich einer Laborfledermaus das Virus CoV RaTG13 extrahiert, welches SARS-CoV-2 mit einer Übereinstimmung von 96,2% genetisch am ähnlichsten ist. Schlussendlich konnte jedoch weder dem Markt in Huanan noch dem Institut in Wuhan eine entscheidende Rolle für das Ausbruchsgeschehen von SARS-CoV-2 zugeschrieben werden.⁷

Eine pandemische Ausbreitung des neuartigen Coronavirus SARS-CoV-2 konnte zu Beginn des Jahres 2020 nicht verhindert werden, sodass bereits einen Monat nach offiziellem Bekanntwerden der Erkrankung, am 30. Januar 2020, die WHO die Infektion zu einem globalen Gesundheitsfall und schließlich am 11. März 2020 zur Pandemie erklärte.⁵ Weltweit infizierten sich laut offiziellen Zahlen bis Juni 2021 über 180 Millionen Menschen mit SARS-CoV-2 und mehr als 3,8 Millionen starben an oder im Zusammenhang mit COVID-19.⁵

2.1.2 Erregerbiologie und Pathophysiologie

Bei SARS-CoV-2 handelt es sich um ein behülltes ssRNA-Virus (= single strand Ribonukleinsäure), welches etwa 80-160 nm groß ist.⁸

Charakteristisch für dieses Virus, aber auch für seine Familie, ist die markante Oberfläche, durch welche das Virus seinen Namen erhalten hat. Auf seiner Hülle besitzt das Coronavirus sogenannte Spikeproteine, die an eine Kronenform erinnern (lat. Corona = Krone).⁸

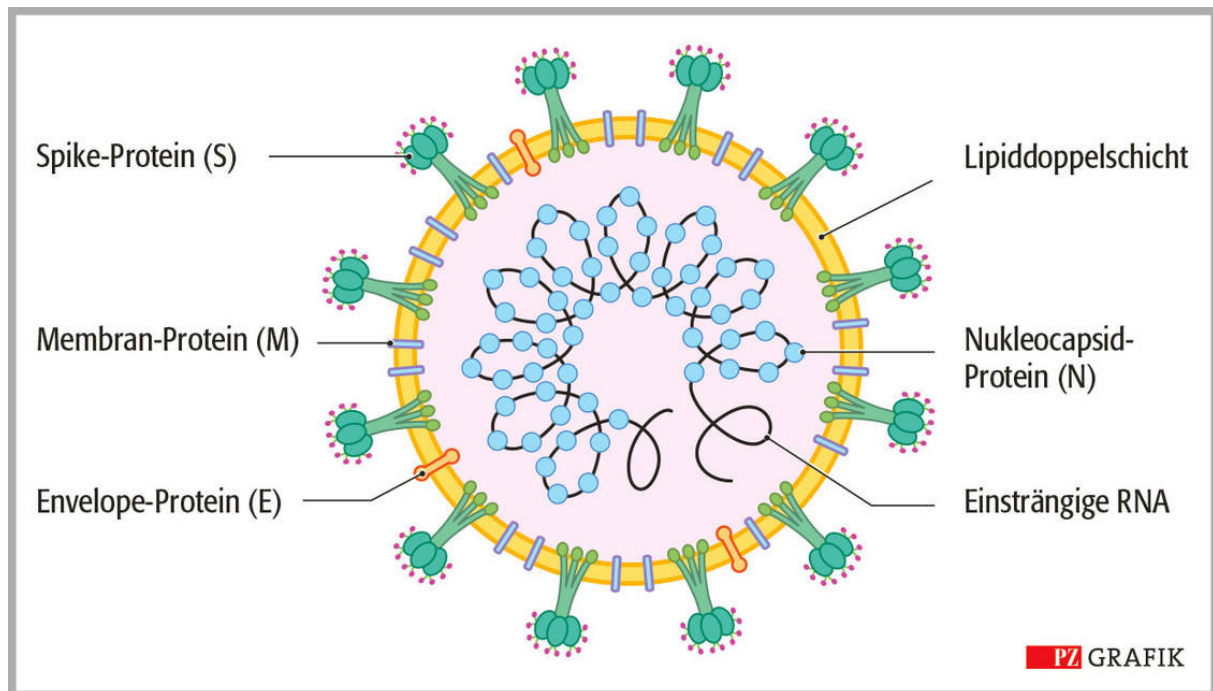


Abbildung 1: Aufbau von SARS-CoV-2, Quelle: [Stoffliche Eigenschaften: Das macht SARS-CoV-2 aus | PZ – Pharmazeutische Zeitung \(pharmazeutische-zeitung.de\)](#) Stand: 26.08.2021

Spikeproteine spielen eine Schlüsselrolle bei der Infektion der Wirtszelle. Das Virus bindet mithilfe des Spikeproteinanteiles RRAR, einer Mehrbasen-Furinstelle, die unter anderem durch Plasmin gespalten werden kann⁹, an den hACE 2 (Angiotensin-converting enzyme 2) - Rezeptor. Dieser findet sich sehr häufig auf den Typ-II-Pneumozyten oder auch in den Epithelien der oberen Atemwege, wodurch die Affinität des Virus zum respiratorischen Trakt bedingt ist. Membran-vermittelt oder alternativ durch rezeptorvermittelte Endozytose gelangt die virale RNA ins Zellinnere und bewirkt nach Freisetzung der Viruspartikel die Produktion neuer Viren.⁸

Durch eine Verminderung der Präsenz von hACE 2-Rezeptoren an der Oberfläche nach Befall durch SARS-CoV-2 wird die Produktion von Angiotensin-2 angekurbelt. Dieses bewirkt eine erhöhte Durchlässigkeit der Pulmonalgefäße, wodurch das Lungengewebe leichter geschädigt werden kann.⁸

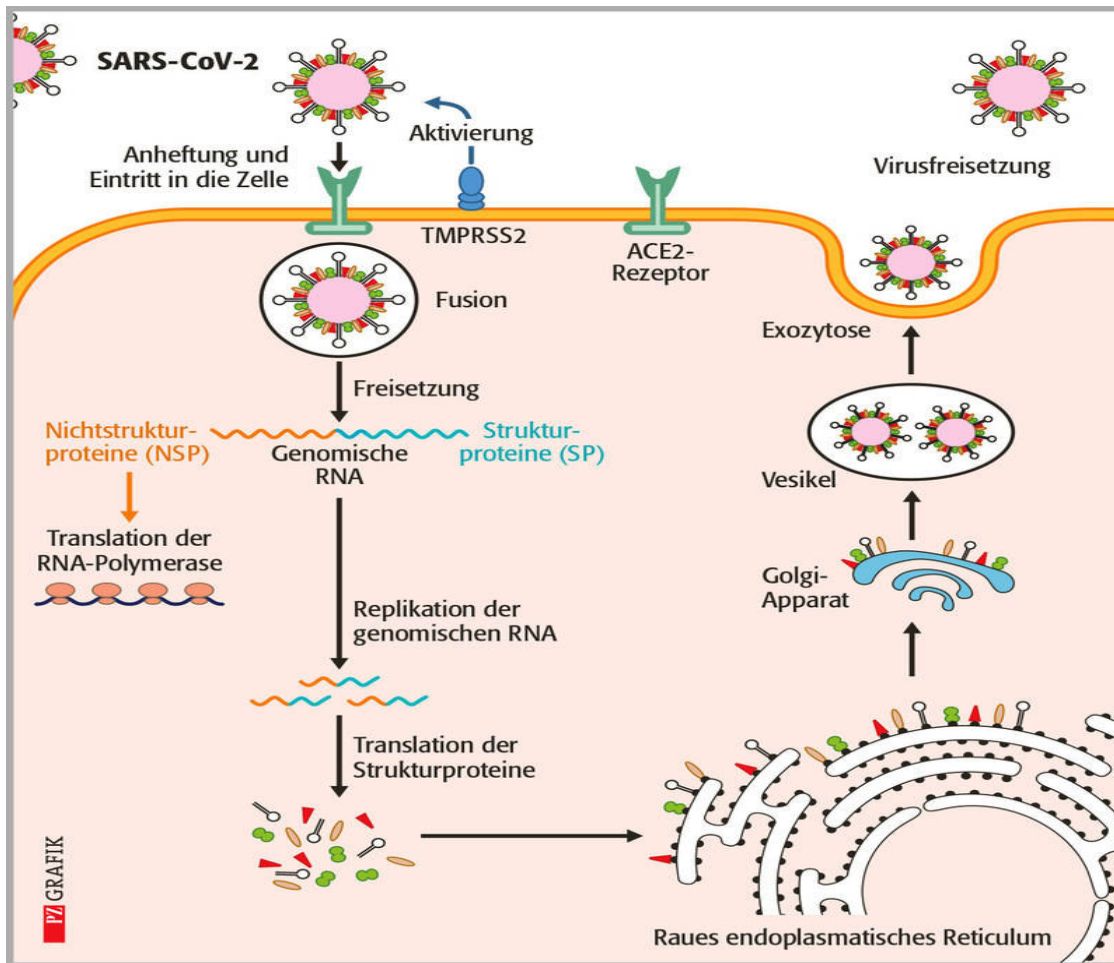


Abbildung 2: Darstellung der Aufnahme und Freisetzung von SARS-CoV-2 in humanen Zellen (pharmazeutische-zeitung.de) Stand: 25.08.2021

Allerdings ist eine Infektion nicht nur der oberen und unteren Atemwege möglich, sondern auch potenziell anderer Organsysteme, hier entstehen Schädigungen jedoch vor allem indirekt über immunologische Phänomene. Durch Befall von antigenpräsentierenden Zellen und die darauffolgende Präsentation an dendritischen Zellen werden Makrophagen aktiviert. Daraus resultiert eine Freisetzung von Chemokinen und vor allem Zytokinen, welche weitere Immunreaktionen hervorrufen. In einigen Fällen kommt es zu einer massiven Freisetzung von Zytokinen, einem sog. Zytokinsturm, wodurch besonders schwere Reaktionen des Immunsystems hervorgerufen werden.⁸

Die freigesetzten Zytokine und auch Chemokine schädigen im Verlauf Epithelzellen und gelangen dadurch in die Blutbahn. Einmal ins Blut gelangt, werden die Zytokine in praktisch jedes Organ bzw. Organsystem transportiert, wo sie Schäden anrichten können.⁸ Denn auch an den Endothelzellen des olfaktorischen Systems befinden sich ACE2-Rezeptoren, die eine Eintrittspforte für SARS-CoV-2 bilden.¹⁰ Hier verschafft sich das Virus, vermutlich über axonale Transportmechanismen über den Nervus olfactorius, Zutritt zum Gehirn¹⁰ und verursacht häufig eine olfaktorische oder auch gelegentlich gustatorische Dysfunktion.¹¹ Neben dem

neurologischen System können unter anderem auch die Haut in Form von Urtikaria oder Vaskulitiden¹¹ oder auch der Gastrointestinaltrakt mit Symptomen wie Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhö betroffen sein.¹²

Durch Eindringen des Erregers in das Epithel des pulmonalen Gewebes finden dort morphologische Veränderungen der Zellen statt. Neben Abtragung des Epithels waren auch Verluste der Zilien an der Oberfläche des respiratorischen Epithels sowie eine Metaplasie des Gewebes festzustellen.¹³ Dies führte im weiteren Verlauf zur Schädigung der Alveolen, was beim Fortschreiten der Infektion schlussendlich in einer immer stärker werdenden Atemnot des Betroffenen resultierte.¹⁴ Diese basiert vor allem auf einem eingeschränkten Gasaustausch mit konsekutiv erfolgreicher Hyperventilation des Patienten als Ausgleichsreaktion.¹⁴ Vermutlich korreliert der ausgeprägte Lungenschaden mit einer hohen Viruslast zu Beginn der Infektion, welche dann im Verlauf für den Zytokinsturm und der darauffolgenden Hyperinflammation verantwortlich ist.¹³

Im Laufe der Pandemie kam es immer wieder zum Auftreten neuer Virusvarianten, die auf unterschiedliche Weise das Infektionsgeschehen beeinflussten. Sowohl der Wildtyp Alpha als auch die nachfolgenden Varianten Beta, Gamma und Delta beeinflussten das Infektionsgeschehen hinsichtlich des Verlaufs der Infektion und Ausbreitungsdynamik relativ unterschiedlich, jedoch bildete die Omikron-Variante hier eine besondere Ausnahme. Bei den Varianten Beta, Gamma und Delta wurden steigende Hospitalisierungs- und Mortalitätsraten im Vergleich zum Wildtyp verzeichnet, wohingegen sich Omikron eher durch eine verminderte Infektionsschwere auszeichnet.¹⁵ Die Varianten entstehen durch Rekombination, einem Adaptionsmechanismus des Virus gegenüber seinem Wirt¹⁵ und unterscheiden sich unter anderem in ihrer Virulenz, ihrer Bindungsaffinität an den ACE 2- Rezeptor oder aber auch in ihrer Immunreaktion, die beim Wirt ausgelöst wird, wodurch sich eine stark variierende Symptomatik ergibt.¹¹

2.1.2 Definition und Verlauf von COVID-19

Nach erstmaligem Auftreten einer Pneumonie unbekanntem Ursprungs⁵ und darauffolgender Isolation von SARS-CoV-2 als Ursache der Infektion⁶ konnte schnell durch weltweite Datenerhebung COVID-19 als neue Krankheitsentität beschrieben werden.

Ermittelt wurde eine mittlere Inkubationszeit von durchschnittlich fünf bis sechs Tagen mit Varianz in Abhängigkeit von Alter, Geschlecht und Zustand des Immunsystems.

Zu den häufigsten Symptomen zählten Husten (60-86%)¹⁶, ggf. im Zusammenhang mit Auswurf, Kurzatmigkeit und Fieber. Des Weiteren können Kopfschmerzen, Hals- und Gliederschmerzen sowie Atemlosigkeit auftreten. Eher selten kamen gastrointestinale

Beschwerden wie Übelkeit, Erbrechen oder Durchfall hinzu oder auch ein Engegefühl in der Brust.⁸ Besonders typisch und charakteristisch war der Geruchs- und Geschmacksverlust (64-80%)¹⁶.

Bei stationär aufgenommenen Patienten mit Verdacht auf COVID-19 wird standardmäßig neben der körperlichen Untersuchung in Abhängigkeit der Symptome auch eine radiologische Diagnostik mittels Röntgen-Thorax oder auch eine Computertomografie (CT) des Thorax durchgeführt.¹⁷ Im CT-Befund bei Patienten mit einer Pneumonie, ausgelöst durch SARS-CoV-2, zeigen sich typischerweise bilaterale Milchglatrübungen.¹⁷

Zur weiteren Standarddiagnostik wird das Ausmaß der systemischen Entzündungsreaktion mittels Bestimmung des C-Reaktiven Proteins (CRP) erhoben sowie ein Differentialblutbild zur Abklärung einer Lympho-, Thrombozyto- oder Leukopenie.¹⁷

Ein schwerer Infektionsverlauf geht mit einem akuten Lungenversagen einher, welches im Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) gipfeln kann.¹⁴

Durch Schädigung der Typ-II-Pneumozyten wird die Oberflächenspannung herabgesetzt und es sammelt sich Flüssigkeit in den Alveolen. Ein alveoläres Lungenödem entsteht, welches weiter ursächlich für die auftretende Hypoxie des Patienten ist.

Eine relativ häufig beschriebene Langzeitkomplikation der COVID 19-Infektion sind anhaltende Symptome, die unter dem Begriff „Long COVID“ zusammengefasst werden. Die Weltgesundheitsorganisation definiert „Long COVID“ folgendermaßen: „Sie ist definiert als das Fortbestehen oder die Entwicklung neuer Symptome drei Monate nach der ersten SARS-CoV-2-Infektion, wobei diese Symptome mindestens zwei Monate lang anhalten, ohne dass eine andere Erklärung vorliegt.“¹⁸ Weltweit wurden bisher 65 Millionen Fälle beschrieben, von denen die meisten Patienten zwischen 36 und 50 Jahre alt sind und lediglich einen moderaten Krankheitsverlauf ohne Notwendigkeit einer stationären Behandlung aufwiesen.¹⁹ Eindeutig geklärt ist der Grund dieser Langzeitfolgen noch nicht, jedoch werden einige Ansätze und Hypothesen wie beispielsweise die Persistenz von SARS-CoV-2 im Gewebe oder eine Dysregulation des Immunsystems beschrieben. Häufig beteiligte Organsysteme sind der Gastrointestinaltrakt mit Übelkeit, das pulmonale System mit Dyspnoe, das Zentrale Nervensystem mit Fatigue oder Vergesslichkeit oder aber auch das Reproduktionssystem mit erektiler Dysfunktion oder irregulären Menstruationen.¹⁹

2.1.3 Diagnostik

Aufgrund der pandemischen Lage gehörte eine schnelle und zielgerichtete Diagnostik zu den wichtigsten Maßnahmen, um eine Kontrolle der Situation erreichen zu können. Schnell wurde nach Entwicklung entsprechender Tests eine Antigentestung mit Material der oberen Atemwege (Sputum, Nasen-Rachen-Abstrich in Abhängigkeit des genutzten Testkits)

durchgeführt. Fiel dieser positiv aus, wurde ggf. zur weiteren Abklärung ein PCR-Test (PCR = Polymerasekettenreaktion) durchgeführt, bei hinreichendem Verdacht wurde häufig sofort eine PCR-Untersuchung bevorzugt. Bei positivem PCR-Ergebnis erhielt der/die Infizierte in den ersten zwei Jahren der Pandemie vom zuständigen Gesundheitsamt die Aufforderung, sich umgehend in häusliche Isolation zu begeben. Diese wurde anfangs für 14 Tage verfügt. Im Mai 2022 erfolgte laut angepasstem Infektionsschutzgesetz die Verkürzung der Isolationspflicht auf 5 Tage nach positivem Testergebnis. In der Krankenversorgung, sowohl im ambulanten als auch im stationären Setting, wurde weiterhin ein Antigentest auf SARS-CoV-2 bei symptomatischen Personen empfohlen, bei positivem Testergebnis im Anschluss auch eine PCR-Testung. Treten 2 oder mehr Fälle in räumlichem Zusammenhang auf, so ist dieser Ausbruch dem Gesundheitsamt zu melden.²⁰

2.1.4 Behandlungsansätze und Prävention

Die Behandlung der durch SARS-CoV-2 hervorgerufenen Erkrankung COVID-19 gestaltete sich vor allem zu Beginn der Pandemie äußerst schwierig, da man grundsätzliche Therapieregime erst herausfinden musste.

Aufgrund des Verdachtes auf eine respiratorisch übertragene Infektion wurden bei klinischem Verdacht auf eine COVID-19-Infektion Isolationsmaßnahmen durchgeführt. Bei Verdacht auf eine Infektion mit SARS-CoV-2 hatte sich die betroffene Person in häusliche Isolation zu begeben. Nach Bestätigung der Infektion mittels PCR-Test wurden die Infizierten laut Infektionsschutzgesetz von der restlichen Bevölkerung abgesondert. (IfSG § 30) Da es sich bei SARS-CoV-2 um ein Virus handelt, das sich vorzugsweise über Tröpfchen und Aerosole überträgt⁵, wurde außerdem schon sehr früh der Einsatz eines Mund-Nasen-Schutzes empfohlen.²¹ Weiterhin effektiv zeigten sich Hygienemaßnahmen wie das regelmäßige Händewaschen, das Einhalten von 1,5 m Abstand zu anderen Personen, Verbote von Großveranstaltungen sowie das Vermeiden von Reisen in Risikogebiete.²² Niesen und Husten sollte nur in die Armbeuge erfolgen, Händeschütteln oder andere körperliche Kontakte sollten reduziert werden und auch regelmäßiges Lüften in geschlossenen Räumen, vor allem in Wintermonaten, wurden empfohlen.

Nach der Beendigung der Coronapandemie-Schutzmaßnahmen laut IfSG am 1. März 2023 entfiel die Test- sowie Maskenpflicht in Deutschland, sodass nun keine weiteren Maßnahmen mehr ergriffen wurden.²³ Das Robert-Koch-Institut empfiehlt Erkrankten mit Symptomen einer Atemwegsinfektion jedoch auch zum aktuellen Zeitpunkt eine Kontaktreduktion von 3-5 Tagen, eine Isolation oder Quarantäne seitens des Gesundheitsamtes wird nicht mehr verhängt.²⁴

Bei besonders gefährdeten Gruppen wird zusätzlich zu einer Impfung gegen Influenza und Pneumokokken geraten.^{22,25} Patienten mit Vorerkrankungen sind aufgrund eines

geschwächten Immunsystems anfälliger für Infektionen mit Influenza und Pneumokokken sowie auch durch diese Erreger ausgelöste schwere Verläufe.

Bei ca. 40% der Infizierten zeigten sich keine Symptome, jedoch waren diese dennoch infektiös. Ein SARS-CoV-2-Infizierter steckte durchschnittlich drei weitere Personen an, wodurch die Reproduktionszahl R_0 auf 3,0 geschätzt wurde.²² Durch die dynamische Entwicklung des Infektionsgeschehens beeinflusst durch unterschiedliche Virusvarianten kommt es jedoch abhängig von der jeweiligen Variante zu einer stark variierenden Symptomatik.¹¹ Während die Delta-Variante mit einem schlechteren Outcome assoziiert ist, wird die Omikron-Variante mit einer höheren Transmissionsrate als Delta beschrieben. Zusätzlich besitzt Omikron die Eigenschaft, dem Immunsystem auch nach vorangegangener Infektion zu entgehen.¹⁶

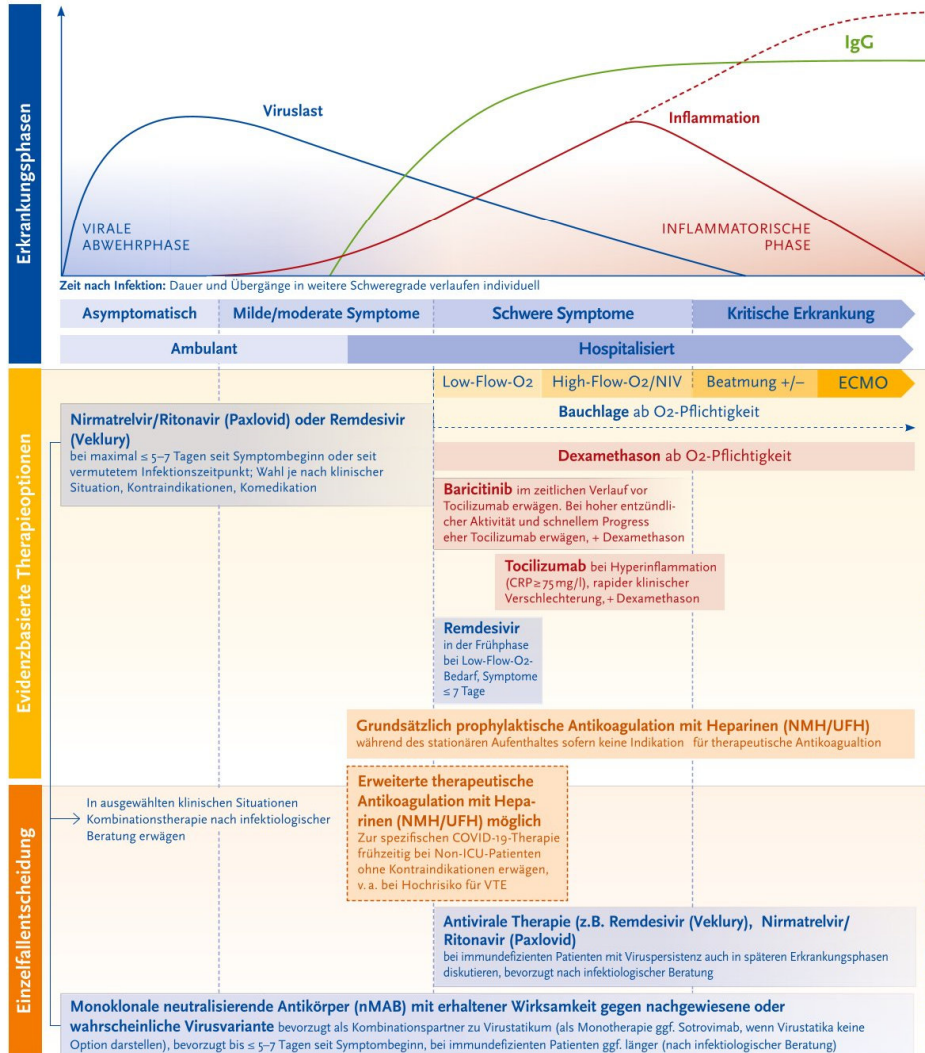
Bei notwendiger stationärer Behandlung aufgrund eines schweren Infektionsverlaufes stand initial nur eine symptomorientierte Behandlung zur Verfügung. Rasch zeigte sich als eine Komplikation die Ausbildung von Thrombosen im Rahmen von COVID-19, sodass eine hinreichende Thromboseprophylaxe beachtet werden muss.²⁶ In Abhängigkeit der Oxygenierung muss eine Sauerstoffsupplementierung regelmäßig reevaluiert werden²⁶.

D-Dimere haben einen wichtigen Stellenwert in der Diagnostik der thromboembolischen Ereignisse, sind jedoch bei häufig unspezifisch vorkommender Erhöhung, beispielsweise aufgrund systemischen Inflammationsreaktionen, nur eingeschränkt zu interpretieren.²² Nach initialer Statuserhebung empfiehlt sich die Kontrolle von Entzündungsparametern, Leber- und Gerinnungswerten sowie der Nierenfunktionsparameter, um eine bakterielle Superinfektion oder ein Organversagen wie ein akutes Nierenversagen frühzeitig detektieren zu können.^{22, 26}

Bei Vorliegen eines schweren Verlaufes mit einem Sauerstoffpartialdruck kleiner oder gleich 55 mmHg oder einer Atemfrequenz größer oder gleich 30/Minute ist eine Sauerstoffgabe indiziert. Bei weiterer Verschlechterung der Sauerstoffsättigung unter 92 % bzw. 88% bei COPD-Vorerkrankten sollte nach fachärztlicher Einschätzung ggf. eine Therapie mit CPAP (continuous positive airway pressure) oder NIV (nicht-invasive Beatmung), adaptiert nach Notwendigkeit, erwogen werden. Eine Intubation mit mechanischer Beatmung ist dann indiziert, wenn der Patient sich im Verlauf weiter respiratorisch verschlechtert¹⁴, wie unter anderem in Abbildung 4 dargestellt. Des Weiteren kann die Atmung des Patienten mit einer erhöhten Lagerung des Oberkörpers um 45° sowie einer intermittierenden Bauchlagerung unterstützt werden, da dies vorbeugend gegen die Bildung von Atelektasen wirkt.²²

COVID-19: Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieempfehlungen nach Erkrankungsphase

Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte



Weitere Informationen: Diese Übersicht ordnet die aktuell etablierte Therapie von COVID-19 im Kontext der Erkrankungsphase und stellt weitere Therapieoptionen für Einzelfallentscheidungen vor. Dabei wurden nur Substanzen bzw. Maßnahmen ausgewählt, für die eine positive Empfehlung anhand der vorliegenden Evidenz oder Expertenmeinung ausgesprochen werden kann. Details zu Empfehlungen für einzelne Substanzen und Erkrankungsphasen siehe Therapie-Tool: „COVID-19-Therapieempfehlungen: Interaktive Orientierungshilfe für Ärztinnen und Ärzte“ unter www.dgin.de/covriin/index.html



Impressum: Robert Koch-Institut, ZBSY@rki.de; Text: COVRIIN@rki.de; Grafik: Goebel-Cremer.de, DOI: 10.25646/9141.5

Abbildung 3: [https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges Coronavirus/COVRIIN_Dok/Infografik-Therapieempfehlungen.pdf?blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/COVRIIN_Dok/Infografik-Therapieempfehlungen.pdf?blob=publicationFile) Stand: 18.04.2023

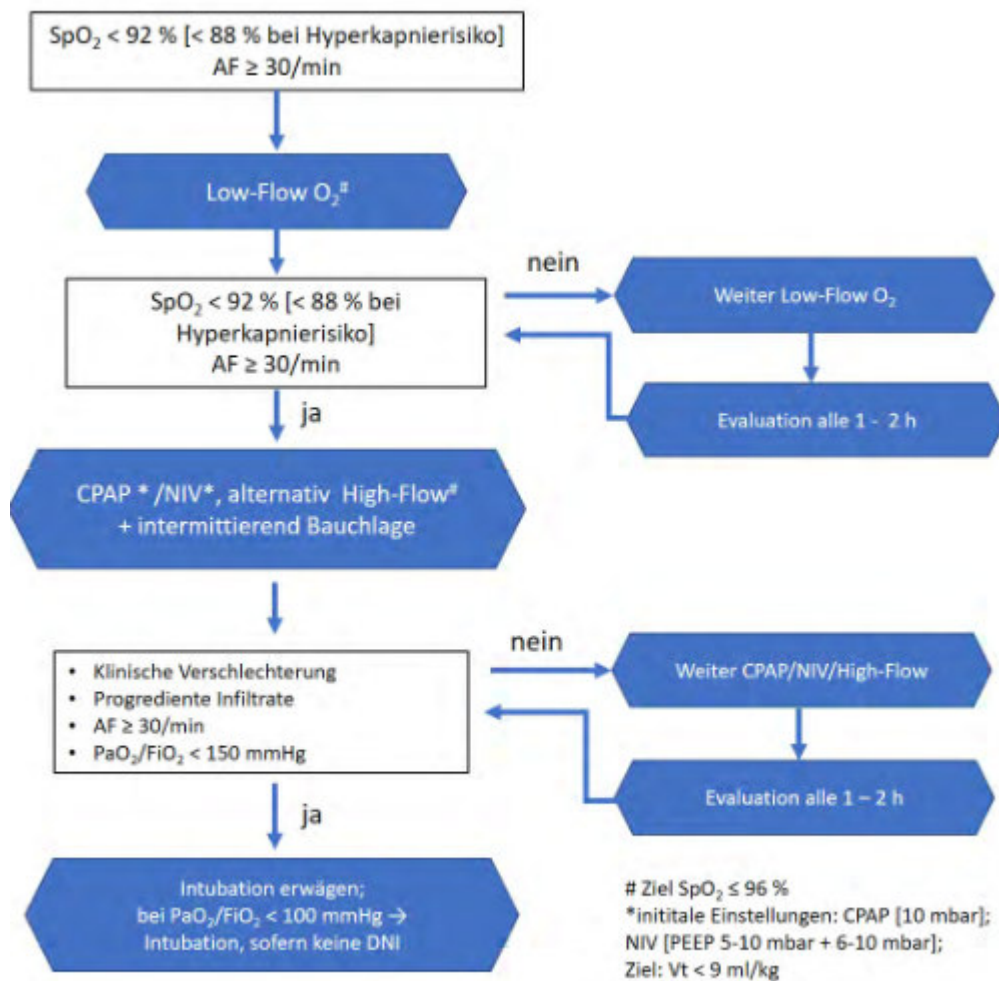


Abbildung 4: Mögliche apparative Therapieeskalation bei akuter respiratorischer Insuffizienz infolge COVID-19. (AF = Atemfrequenz, O₂ = Sauerstofftherapie, CPAP = Continuous Positive Airway Pressure, NIV = Nichtinvasive Beatmung, DNI = Do not intubate); S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19, Stand 02.03.2023

Bei Eintreten eines ARDS mit besonders schwieriger Beatmungssituation, wie es gehäuft bei COVID-19-Infektionen aufgetreten ist, kann der Einsatz einer ECMO (Extrakorporale Membranoxygenierung) lebenserhaltend sein.²⁶ Diese Maschine extrahiert außerhalb des Körpers überschüssiges Kohlenstoffdioxid und reichert das Blut wieder mit Sauerstoff an, bevor es in den Körper zurückgeführt wird. Damit ersetzt es die Funktion der Lunge für einen zeitlich beschränkten Zeitraum von bis zu mehreren Wochen mit zusätzlichem Hämolyserisiko.²²

Um jedoch auf einen schweren Verlauf angemessen zu reagieren, können diverse Medikamente zusätzlich zu einer Gabe von Sauerstoff über die Nasensonde in Betracht gezogen werden. Neben einer Thromboseprophylaxe und der Verwendung von Antikoagulantien wurde der Einsatz von Remdesivir nach der FDA (Food and Drug Administration)-Notfallzulassung kontrovers diskutiert.²² Laut WHO konnte kein positiver Effekt

zur Reduktion der Mortalität festgestellt werden. Allerdings wurde dieses antivirale Medikament dennoch bei Patienten unter Sauerstoffgabe eingesetzt, sofern sie sich in einem Zeitfenster innerhalb der ersten sieben Tage nach Symptombeginn befinden. Unter Remdesivir muss eine stetige Kontrolle der Leber- und Nierenwerte erfolgen, da das Medikament sich negativ auf eben genannte Organsysteme auswirken kann.²⁶ Die aktuell S3-Leitlinie empfiehlt ebenfalls einen Einsatz des antiviralen Medikaments Remdesivir „bei Patienten mit COVID-19 und Risikofaktoren für einen schweren Verlauf innerhalb der ersten 7 Tage nach Symptombeginn“, jedoch sollte ein Anwendung bei invasiver Beatmung vermieden werden.²⁷

Positiven Einfluss zur Reduktion der Mortalität zeigte der Einsatz eines Kortikosteroids, allen voran Dexamethason. Der größte Effekt wurde bei invasiv beatmeten Patienten mit einer Krankheitsdauer von mehr als sieben Tagen erzielt. Eingesetzt wird das Medikament ab einem Alter von 12 Jahren, einem Mindestgewicht von 40 kg und der gleichzeitigen Gabe von Sauerstoff. Ohne O₂-Gabe oder invasive Beatmung ist die Verabreichung eines Kortikosteroids nicht zu veranlassen.²⁶ Laut S3-Leitlinie wird in Deutschland derzeit eine systemische Dexamethason-Gabe mit 6mg per os oder intravenös für insgesamt 10 Tage empfohlen, sofern der COVID-19-Patient gleichzeitig eine Low- oder High-Flow-Sauerstofftherapie erhält.²⁷

Weitere Medikamente werden aktuell noch in Studien evaluiert, unter anderem SARS-CoV-2-neutralisierende, monoklonale Antikörper wie Bamlanivimab oder ein Interleukin-6-Rezeptor-Antagonist. Ebenfalls diskutiert wurde der Einsatz von Rekonvaleszenten-Plasma, das aber laut S3-Leitlinie, ebenso wenig wie Ivermectin oder Azithromycin, nicht für die Behandlung von COVID-19-Patienten empfohlen wird.²⁷ Die Gabe eines Antibiotikums ist nur bei vorherrschender bakteriellen Superinfektion oder einer Sepsis indiziert und sollte keinesfalls prophylaktisch angeordnet werden.²⁶ Zusätzlich wird in Deutschland der Einsatz von Molnupiravir nicht mehr empfohlen und auch eine Kombination von Tocilizumab, einem IL6-Antagonisten, und JAK-Kinase-Inhibitoren (Janus-Kinase-Inhibitoren) wie Baricitinib sollte nicht erfolgen.²⁷

Zu Beginn der Pandemie wurden große Hoffnungen auf den Einsatz von Chloroquin bzw. Hydroxychloroquin gesetzt. Die Solidarity-Studie der WHO beschäftigte sich im Mai 2020 mit dem Einsatz und Nutzen unterschiedlicher Medikamente, unter anderem auch Chloroquin, im Rahmen einer COVID 19-Therapie, welche jedoch diesbezüglich schon im Juni desselben Jahres gestoppt wurde.²⁸ Chloroquin wird seit 70 Jahren erfolgreich zur Therapie von Malaria eingesetzt und weist zudem antivirale Wirkkomponenten auf. Als dessen Derivat wird Hydroxychloroquin unter anderem zur Behandlung von Autoimmunerkrankungen wie beispielsweise Rheumatoider Arthritis verwendet. In vielen klinischen Studien, wie auch in

der Solidarity-Studie der WHO, konnten keine Vorteile bei der erfolgreichen Behandlung von COVID-19 festgestellt werden, sodass die FDA die Zulassung der beiden Medikamente hinsichtlich der Therapie von COVID-19 im Juni 2020 wieder zurückgezogen hatte.²⁸

Eine signifikante Senkung der Mortalitätsrate konnte jedoch bei dem Einsatz der antiviralen Medikamente Nirmatrelvir und Ritonavir, in Kombination als Paxlovid bezeichnet, verzeichnet werden.²⁹ Nach der FDA-Zulassung im Dezember 2021²⁹ wird das Medikament auch in der aktuellen deutschen S3-Leitlinie im Einsatz gegen COVID-19 empfohlen, jedoch nur bei Patienten mit „schwerem Verlauf innerhalb der ersten 5 Tage nach Symptombeginn“.²⁷ Voraussetzung für den Einsatz von Paxlovid sind unter anderem eine Glomeruläre Filtrationsrate über 30 ml/min, der Ausschluss einer schweren Leberinsuffizienz sowie einer Schwangerschaft, keine akute Sauerstoffgabe sowie das Vorliegen von einem oder mehr Risikofaktoren für einen schweren Verlauf von COVID-19, wie z.B. das Bestehen einer relevanten Vorerkrankung.³⁰

Eine medikamentöse Prophylaxe gegen die Erkrankung ist aktuell noch nicht bekannt.

2.1.5 Komplikationen und Mortalität

Unterschiedliche Faktoren, unabhängig voneinander oder auch in Kombination, können Prädiktoren für einen erschwerten bis schweren Verlauf einer COVID-19-Erkrankung sein. Hierzu zählen neben dem männlichen Geschlecht und einem Alter über 50 Jahren auch die Persistenz von Fieber (Temperatur oral gemessen über 38°C) und einer ausgeprägten Dyspnoe. Kritisch zu sehen sind persistierend erhöhte Werte des CRP, D-Dimer, Laktatdehydrogenase und Troponin.²⁶ Bei 20% der Infizierten wird im Verlauf in Abhängigkeit der Variante ein stationärer Aufenthalt nötig, bei 5% sogar eine Verlegung auf die Intensivstation.²² Das Hospitalisierungs- und Letalitätsrisiko steigt bei bestimmten Bevölkerungsgruppen wie Senioren, adipösen Personen oder auch Rauchern an.²² Ein Großteil der Verstorbenen litt vor Infektion an einer anderen chronischen Erkrankung. Hierunter fallen arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, zerebrovaskuläre Erkrankungen sowie Herzleiden.³¹ Neben einem ARDS kann als Spätfolge einer COVID-19-Infektion auch eine irreversible Lungenfibrose entstehen. Vorbestehende pulmonale Erkrankungen sowie Alkoholabusus gelten als Risikofaktoren und verschlechtern nachweislich das Outcome des Patienten.²²

Die häufigste Todesursache im Zusammenhang mit COVID-19 stellt das respiratorische Versagen infolge der durch SARS-CoV-2 ausgelösten Pneumonie dar, gefolgt von Sepsis oder/und Multiorganversagen, Herz- und Nierenversagen.³¹ Eine Beeinträchtigung der Leber- und Nierenfunktion bis hin zur Dialysepflicht, Kardiomyopathien, neurologische Symptome oder thromboembolische Ereignisse können den Verlauf der Infektion erschweren und verkomplizieren.²⁶ Eine hohe Mortalitätsrate findet sich bei Patienten mit

Hyperinflammationssyndrom nach Zytokinsturm. Aber auch bei weniger dramatischem Verlauf können Symptome der Infektion über Monate hinweg noch persistieren.²⁶

Beim Großteil der durch SARS-CoV-2 verstorbenen Patienten trat im Laufe der Infektion, bei der drei oder mehr Organe bzw. Organsysteme geschädigt wurden, ein Multiorganversagen auf.³¹

Die Aktivität der Immunzellen, wie CD3- und CD8-T-Lymphozyten wird drastisch herunterreguliert und die des Interleukin-6 steigt hingegen stark an. Dadurch finden sich bei diesen Patienten in den letzten 24 Stunden ihres Lebens eine Verminderung der Neutrophilen- und Lymphozytenzahl sowie auch eine verminderte Anzahl an Thrombozyten. Durch die verminderte Aktivität der Immunzellen kann das Immunsystem nicht mehr angemessen auf das Virus reagieren. Gleichzeitig aktiviert das IL-6 die Entzündungsreaktion im Körper deutlich, wodurch sich der Zustand des Patienten weiter verschlechtert. Geringe Thrombozytenzahlen begünstigen weiter das Entstehen von thromboembolischen Ereignissen. Die durchschnittliche Dauer bis zum Eintritt des Todes nach Infektion bzw. Symptombeginn mit SARS-CoV-2 beträgt circa 15 Tage.³¹

In einer Auswertung aus dem Sommer 2023 lag die Mortalitätsrate durch das neuartige Coronavirus in Deutschland bei 0,45%, jedoch in anderen Ländern der Welt mit höheren Infektionszahlen und schlechterem Zugang zu medizinischer Versorgung deutlich höher, wie beispielsweise in Mexiko mit 4,63%.³²

2.2 Impfungen und deren Reaktogenität

Impfungen sind schon seit vielen Jahrzehnten ein wirksames Mittel zur Prävention von Infektionen. Exemplarisch zeigte sich dies durch die Ausrottung von Pocken. Der „Gründervater“ der modernen Schutzimpfungen, Edward Jenner, erkannte im Jahr 1796, dass die Inokulation von niedrig pathogenen Kuhpocken einen Schutz für die echten Pocken generierte.³³ Das Prinzip der Impfung beruht auf der Auslösung der körpereigenen Immunabwehr nach künstlichem Kontakt mit einem Antigen, welche der Reaktion auf eine natürlich Infektion entspricht. Hierbei exprimieren Antigen-präsentierende Zellen das fremde Antigen an ihrer Oberfläche. Nach Prozessierung erkennen T-Lymphozyten an sog. MHC – Molekülen (Major-histocompatibility-complex) diese und lösen eine zytokinvermittelte Immunkaskade aus, welche schlussendlich eine humorale Immunantwort generiert.³³

Prinzipiell wird zwischen aktiver und passiver Immunisierung unterschieden.

Bei der passiven Immunisierung werden dem Patienten Immunglobuline, überwiegend vom IgG-Typ, verabreicht, die entweder vom Menschen (homolog) oder vom Tier (heterolog)

gewonnen werden. Eine relevante Nebenwirkung dabei können allergische Reaktionen sein, da der menschliche Körper ein fremdes Protein detektiert. Entstehen kann durch eine heftige Reaktion auf das tierische Produkt eine sogenannte Serumkrankheit. Allerdings bewirken die Immunglobuline keine dauerhafte Immunisierung, da die T-Gedächtniszellen nicht aktiviert werden und die Globuline auch nach kurzer Zeit vom menschlichen Körper abgebaut werden. Anwendung findet dieses Prinzip zum Beispiel bei potentiell Kontakt von Ungeimpften zu Tollwutviren oder auch in Kombination mit einer aktiven Immunisierung bei Neugeborenen einer Hepatitis B-positiven Mutter.²⁵

Die Impfstoffe zur aktiven Immunisierung werden in Tot- und Lebendimpfstoffe unterteilt. Gemeinsam ist hier, dass das Immunsystem aktiviert und somit eine aktive Immunantwort generiert wird. Voraussetzung für den Impferfolg ist daher ein funktionsfähiges Immunsystem.²⁵

Die Totimpfstoffe enthalten einen inaktiven und nicht mehr vermehrungsfähigen Erreger bzw. einen Anteil eines Erregers, wohingegen die Lebendimpfstoffe prinzipiell vermehrungsfähige Erreger erhalten, die aber abgeschwächt (attenuiert) sind. Das heißt, der Erreger hat pathogene Viruseigenschaften verloren. Anders als die Totimpfstoffe aktivieren die Lebendimpfstoffe jedoch auch die Gedächtniszellen des Immunsystems und rufen dadurch eine zelluläre Immunantwort hervor. Vorteil hiervon ist eine langanhaltende, teils lebenslängliche Immunität. Neben Gelbfieber, welches nicht zu den in Deutschland regelhaft durchgeführten Impfungen im Kindesalter gehört, zählen Impfstoffe gegen Mumps, Masern und Röteln sowie Varizellen und Rotaviren zu den Lebendimpfstoffen.²⁵ Diese können allerdings in 5-10% der Fälle eine sogenannte „Impfkrankheit“ etwa ein bis drei Wochen nach der Lebendimpfung auslösen, bei denen Symptome ähnlich der Infektion mit den Erregern von Mumps, Masern und Röteln auftreten können.³³

Nach Gabe eines Totimpfstoffes werden neben den T-Helferzellen auch die B-Lymphozyten des Immunsystems aktiviert, wodurch in erster Instanz IgM-Globuline gebildet werden. Erst im Verlauf bilden sich IgG-Globuline, welche längere Zeit im Körper persistieren. Nicht stimuliert werden hingegen die CD8-positiven T-Lymphozyten, womit durch eine solche Immunisierung keine Gedächtniszellen gegen den entsprechenden Erreger gebildet werden.²⁵ Dieser Sachverhalt legt also nahe, dass in regelmäßigen Abständen eine Auffrischung der Impfung erfolgen muss. Nach mehrmaliger Grundimmunisierung sowie einer Auffrischimpfung (=Boosterimpfung) im Kindesalter erfolgt dann bei einigen Totimpfstoffen im entsprechend vorgesehenen Abstand die erneute Auffrischung für die entsprechenden Erreger bzw. Toxine. Hierzu zählen allen voran Immunisierungen gegen Tetanus, Diphtherie und Pertussis nach 10 Jahren.³⁴ Im Gegensatz hierzu wird eine wiederholte Immunisierung bei Influenza jährlich nötig, da sich die Wildtypen durch Antigen shift bzw. -drift regelmäßig verändern.²⁵ Um die

Impfreaktionen zu verstärken, wird einigen Totimpfstoffen ein sogenanntes Adjuvans hinzugefügt. Hierbei handelt es sich zum Beispiel um Aluminiumhydroxid, welches seit Jahrzehnten erfolgreich verwendet wird.³³ Bei Kindern unter zwei Jahren sollte weiterhin kein Polysaccharidimpfstoff, wie er beispielsweise gegen Pneumo- oder Meningokokken eingesetzt wird, verwendet werden, da vom jungen Immunsystem der Kinder kein IgG produziert wird.²⁵ Daher wird für Kinder unter zwei Jahren ein sog. Konjugatimpfstoff für die beiden eben genannten Erreger verwendet. Die Polysaccharide werden hier an eine Trägersubstanz, wie beispielsweise das Tetanustoxoid, gekoppelt, um eine gute Immunantwort zu generieren.³⁵

Tabelle 1 | Impfkalender (Standardimpfungen) für Säuglinge, Kinder, Jugendliche und Erwachsene; 2024

Impfung	Alter in Wochen	Alter in Monaten										Alter in Jahren							
		6	2	3	4	5-10	11 ^a	12	13-14	15	16-23	2-4	5-6	7-8	9-14	15-16	17	ab 18	ab 60
		U4			U5			U6				U7a/U8		U9	U10	U11/J1		J2	
Rotaviren		G1 ^a		G2	(G3)														
Tetanus ^b			G1		G2					G3 ^d				A1		A2			A'
Diphtherie ^b			G1		G2					G3 ^d				A1		A2			A'
Pertussis ^b			G1		G2					G3 ^d				A1		A2			A3 ^f
Hib ^b – <i>H. influenzae</i> Typ b			G1		G2					G3 ^d									
Poliomyelitis ^a			G1		G2					G3 ^d					A1				
Hepatitis B ^b			G1		G2					G3 ^d									
Pneumokokken ^b			G1		G2					G3 ^d									S
Meningokokken B ^b			G1		G2					G3 ^d									
Meningokokken C										G1									
Masern										G1									S ^g
Mumps, Röteln										G1									
Varizellen										G1									
HPV – Humane Papillomviren															G1 ^h	G2 ^h			
Herpes zoster																			G1 ⁱ G2 ⁱ
Influenza																			S (jährlich) ^k
COVID-19																			G1 ^j , G2 ^j , G3 ^j S (jährlich) ^k

Empfohlener Impfzeitpunkt

Nachholimpfzeitraum für Grund- bzw. Erstimmunisierung aller noch nicht Geimpften bzw. für Komplettierung einer unvollständigen Impfserie

Erläuterungen

- G Grundimmunisierung (in bis zu 3 Teilimpfungen G1–G3)
- A Auffrischimpfung
- S Standardimpfung

- a Erste Impfstoffdosis bereits ab dem Alter von 6 Wochen, je nach verwendetem Impfstoff 2 bzw. 3 Impfstoffdosen im Abstand von mind. 4 Wochen
- b Frühgeborene: zusätzliche Impfstoffdosis im Alter von 3 Monaten, d. h. insgesamt 4 Impfstoffdosen; Säuglinge (inkl. Frühgeborene) werden mit PCV13 oder PCV15 geimpft
- c Gemäß Fachinformation besteht die Impfserie im Alter von 2–23 Monaten aus 3 Impfstoffdosen, ab dem Alter von 24 Monaten aus 2 Impfstoffdosen
- d Mindestabstand zur vorangegangenen Impfstoffdosis: 5 Monate
- e Zwei Impfstoffdosen im Abstand von mind. 5 Monaten, bei Nachholimpfung beginnend im Alter ≥ 15 Jahre oder bei einem Impfabstand von < 5 Monaten zwischen 1. und 2. Impfstoffdosis ist eine 3. Impfstoffdosis erforderlich
- f Td-Auffrischimpfung alle 10 Jahre. Nächste fällige Td-Impfung 1-malig als Tdap- bzw. bei entsprechender Indikation als Tdap-IPV-Kombinationsimpfung
- g Eine Impfstoffdosis eines MMR-Impfstoffs für alle nach 1970 geborenen Personen ≥ 18 Jahre mit unklarem Impfstatus, ohne Impfung oder mit nur einer Impfung in der Kindheit
- h Impfung bis die Anzahl der für die Basisimmunität erforderlichen ≥ 3 SARS-CoV-2-Antigenkontakte (davon mindestens 1 Impfung) erreicht ist. Mindestimpfabstand zwischen G1 und G2 ≥ 4 bis vorzugsweise 12 Wochen, und zwischen G2 und G3 ≥ 6 Monate
- i Impfung mit PCV20
- j Zwei Impfstoffdosen des adjuvantierten Herpes-zoster-Totimpfstoffs im Abstand von mindestens 2 bis maximal 6 Monaten
- k Jährliche Impfung im Herbst
- l Impfungen können auf mehrere Impftermine verteilt werden. MMR und V können am selben Termin oder in 4-wöchigem Abstand gegeben werden

Abbildung 5: Impfkalender der Ständigen Impfkommission, Stand: 25.01.2024

2.3 Wirkprinzipien der SARS-CoV-2-Impfstoffe

Nachdem die pandemische Lage ausgerufen wurde, war die Entwicklung eines effektiven und sicheren Impfstoffes eine der Zielmaßnahmen in der Bekämpfungsstrategie. Nachfolgend werden die wichtigsten Impfstoffe während der COVID-19-Pandemie kurz vorgestellt.

2.3.1 mRNA-Impfstoffe

Bei den beiden zugelassenen Impfstoffen der Firma BioNTech/Pfizer (BNT162b2) und der Firma Moderna (mRNA-1273) befindet sich die einsträngige mRNA in einer Hülle aus Lipidnanopartikeln.^{36,37} Diese wurde in-vitro nach entsprechender DNA-Matrize transkribiert und codiert nur für das Spike-Protein, welches eine maßgebende Rolle bei der Infektion mit SARS-CoV-2 spielt.³⁶ Die europäische Zulassung für BNT162b2 erfolgte am 21. Dezember 2020³⁸ und mRNA-1273 folgte am 6. Januar 2021.³⁸

Der große Vorteil der mRNA-Impfstoffe liegt in der hohen Flexibilität, immunologische Anpassungen durchzuführen³⁹, welche natürlich von enormer Wichtigkeit bei der Wirksamkeit

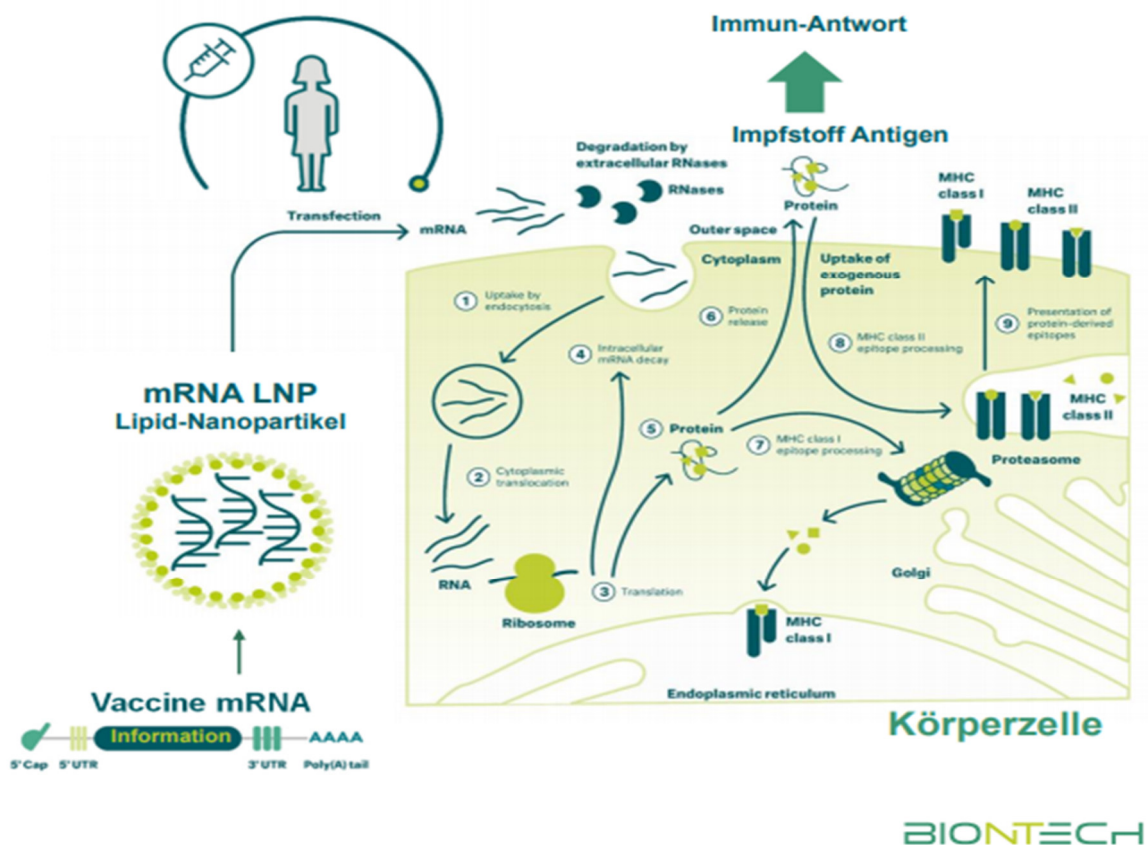


Abbildung 6: Wirkweise von mRNA-Impfstoffen, Quelle: [PowerPoint-Präsentation \(pei.de\)](https://www.pei.de)
Stand: 26.08.2021

gegen Mutationen des Wildtyps ist. Seit den frühen 1990er Jahren wird intensiv am Prinzip der mRNA-basierten Impfung geforscht⁴⁰, aktuell wird dieser Ansatz auch aktiv in der Forschung bezüglich Krebserkrankungen und Infektionskrankheiten wie HIV verfolgt.⁴¹

Nach intramuskulärer Injektion gelangt der Impfstoff in die Zellen der Injektionsstelle sowie zusätzlich in die entsprechenden drainierenden Lymphknoten. Beide Teile nehmen die Partikel, in denen sich der Impfstoff befindet, auf. Angekommen in der Wirtszelle folgt schließlich die Freisetzung aus der Lipidkapsel und die mRNA befindet sich nun unbehüllt im Zytoplasma. Es erfolgt durch Einsatz der Organellen in der Wirtszelle die Transkription des Viruspartikels, welches durch die mRNA codiert wurde. Im Fall von SARS-CoV-2 ist dies das Spikeprotein, welches maßgeblich für die Infektiosität des Virus ist.³⁷

Hierbei gelangt die mRNA-Matrize zu keiner Zeit in den Zellkern der Wirtszelle und interagiert somit auch nicht mit dem menschlichen Genom. Sie wird nur vorübergehend exprimiert und ist nicht-replizierend, wodurch allerdings zum jetzigen Zeitpunkt noch keine Aussage über die Dauer der Immunreaktion bzw. Immunität getroffen werden kann. Nach erfolgreicher Transkription wird das Spikeprotein membrangebunden exprimiert und als körperfremd vom Immunsystem erkannt.^{36,37}

Die Expression erfolgt vorübergehend in dendritischen Zellen und subkapsulären Sinusmakrophagen und im Nachfolgenden wird sowohl eine T-Zell-vermittelte Immunreaktion als auch eine B-Zell-vermittelte Antwort hervorgerufen, welche zur Produktion von neutralisierenden Antikörpern führt.³⁷ Die mRNA-Matrize wird anschließend über physiologische Zellprozesse wieder abgebaut, sodass es nicht zu einer toxischen Akkumulation kommen kann.⁴¹

Nach erfolgreicher Gabe einer zweiten Dosis ist mit einem vollständigen Schutz durch BNT162b2 sieben Tage nach Zweitimpfung zu rechnen³⁶, bei mRNA-1273 erst 14 Tage nach der zweiten Dosis.³⁹

Nach der Injektion eines der mRNA-Vakzine sollten die Geimpften für mindestens 15 Minuten überwacht werden, um im Falle einer sehr selten auftretenden Anaphylaxie bestmöglich medizinisch versorgt zu werden.^{37,36} Zudem sollte keine Gabe einer zweiten Dosis erfolgen, sofern bei der Erstimpfung eine anaphylaktische Reaktion aufgetreten ist sowie auch keine Mischung mit anderen Coronavirus-Impfstoffen erfolgen. Die Impfreihe sollte mit dem Impfstoff komplettiert werden, mit dem auch die Erstimpfung erfolgt war.^{36,37}

Bei 36.523 Teilnehmern der Zulassungsstudie der Firma BioNTech/Pfizer wurde vor Studienbeginn keine Infektion festgestellt. Sieben Tage nach der Zweitimpfung wurden die Teilnehmer auf COVID-19 getestet und es zeigten sich 8 positive Fälle in der Impfgruppe (Verumgruppe) und 162 in der Placebogruppe, wodurch sich eine Effektivität des Impfstoffes

von 95% ergab. Zwischen der Applikation von Erst- und Zweitdosis wurden 39 positive Fälle in der Verumgruppe vermerkt und 82 in der Placebogruppe. Daraus ergab sich eine Effektivität von 52% nach Verabreichung der ersten Impfung und ein früher Schutz vor Covid-19, der sich 12 Tage nach der Erstimpfung verzeichnen lässt.⁴²

Bei dem Impfstoff mRNA-1273 wurden 11 positive COVID-19 Fälle in der Verumgruppe verzeichnet und 185 in der Placebogruppe, wodurch sich hier eine Effektivität von 94,1 % bei der Verhinderung einer symptomatischen Infektion ergab.³⁹

In Tierexperimenten konnte bei keinem der beiden mRNA-Impfstoffe nach Applikation vor oder während der Gravidität negative Auswirkungen auf das trächtige Weibchen oder den Fötus festgestellt werden.^{36,37} Zudem konnten neutralisierende Antikörper sowohl beim Muttertier als auch beim Fötus und den Nachkommen nachgewiesen werden. Allerdings gibt es noch keine umfangreichen Daten zum Transfer des mRNA-Vakzins über die Plazenta oder eine Weitergabe über die Muttermilch.³⁶

Im Verlauf der Zulassungsstudien von BNT162b2 sind zwei Teilnehmer der Verumgruppe verstorben und vier weitere in der Placebogruppe, bei denen jedoch kein Zusammenhang mit Impfstoff oder Placebo festgestellt werden konnte.⁴²

Bei BNT162b2 wurden zwei Dosen im Abstand von drei Wochen intramuskulär in den Musculus deltoideus verabreicht.³⁶ Einer Impfstoffpackung können nach Verdünnung mit 1,8 ml 0,9%-iger Natriumchloridlösung etwa sechs Dosen à 0,3 ml entnommen werden. Eine Dosis enthält somit 30 Mikrogramm an Impfstoff, welcher in Lipid-Nanopartikeln gebunden ist.³⁶ Tiefgefroren kann der Impfstoff bei -90 bis -60 °Celsius für sechs Monate gelagert werden, nach dem Auftauen jedoch nur für 24 Stunden bei -3 bis +2 °C oder 4 Stunden bei 8 bis 30 °C.³⁶

Der mRNA-Impfstoff mRNA-1273 wurde in den Zulassungsstudien bei Probanden ab 18 Jahren eingesetzt, wobei auch hier eine Lipid-Nanokapsel genutzt wurde. Dieser Impfstoff wird zweimal im Abstand von 28 Tagen verimpft.³⁹ Im Gegensatz zu BNT162b2 muss dieses Vakzin nicht verdünnt werden und es ergeben sich maximal 10 Dosen á 0,5 ml (100 Mikrogramm Wirkstoff³⁹) aus einem Vial. ³⁹ In den Studien des Unternehmens wurde außerdem eine 100%-ige Verhinderung eines schweren Krankheitsverlaufes nach einer Infektion festgestellt. Es ergaben sich insgesamt 30 Fälle schwerwiegender Infektion mit einem Todesfall, die sich allesamt in der Placebogruppe ereignet hatten.³⁹

Da es sich bei einem mRNA-Vakzin um einen Totimpfstoff handelt, wird der Einsatz bei Immunsupprimierten nach derzeitigen Erkenntnissen als bedenkenlos angesehen.⁴³

Initial war aufgrund der Zulassungsstudien BNT162b2 nur ab 16 Jahren zugelassen.⁴² Nach mehrmaliger Aktualisierung hatte die Ständige Impfkommission in Deutschland BNT162b2 zunächst für Kinder und Jugendliche zwischen 12 und 17 Jahren empfohlen,⁴⁴ später dann auch für Kinder ab 6 Monaten.⁴⁵

Im weiteren Pandemieverlauf empfahl die STIKO angepasst an das Infektionsgeschehen dann auch eine dritte Dosisgabe, eine sogenannte Boosterimpfung. Im März 2022 folgte dann die Empfehlung für eine an Omikron angepasste vierte Impfung.²³

2.3.2 Vektor-basierte Impfstoffe

Das Prinzip der Vektorimpfstoffe ist prinzipiell kein so neues Verfahren wie die mRNA-Technologie. Wie bereits beschrieben, wird bei beiden Vektorvakzinen ein Adenovirus verwendet, um das Spikeprotein des Coronavirus in den menschlichen Körper zu transportieren.⁴⁶

Hierbei wird das Adenovirus als Vektor, also als eine Art Transportsystem, verwendet. Der Vektor wird in der Hinsicht unschädlich gemacht, als dass keine Infektion mehr durch ihn ausgelöst werden kann. Nun wird das Adenovirus gentechnisch noch weiter verändert, indem mittels rekombinanter DNA-Technologie ein Abschnitt beispielsweise aus SARS-CoV-2 hergestellt wird, der für das Auslösen einer Immunreaktion von großer Bedeutung ist: in diesem Fall das Spikeprotein S.⁴⁷ Im Falle des Vektorimpfstoffes des britisch-schwedischen Pharmakonzerns AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19) war dieser Vektor ein Schimpansen-Adenovirus. Dieser Vektorimpfstoff kodiert, wie auch die mRNA-Vakzine, für das pathogene Spikeprotein des neuartigen Coronavirus. Dieses Protein wurde zuvor in gentechnisch veränderten, humanen embryonalen Nieren 293-Zellen hergestellt.⁴⁶

Das nicht mehr vermehrungsfähige, gentechnisch veränderte Adenovirus wird mittels intramuskulärer Injektion in den menschlichen Körper eingebracht.⁴⁸ Ähnlich wie beim mRNA-Vakzin gelangt der Vektor vor Ort in die menschlichen Muskelzellen und anschließend in Zellen des Immunsystems im entsprechenden Bereich.

Auch hier wird der Abschnitt für das Spikeprotein im Fall von SARS-CoV-2 von der Wirtszelle entschlüsselt und durch die eigene Proteinbiosynthese hergestellt. Das Protein an sich reicht nicht aus, um eine handfeste Infektion auszulösen. Das synthetisierte Protein wird jedoch vom Immunsystem als „fremd“ bzw. nicht körpereigen registriert.⁴⁸ Im Anschluss binden Zellen des Immunsystems an die antigenpräsentierenden Zellen und es wird eine Immunreaktion ausgelöst. Neben den T-Zellen der menschlichen Abwehr, die vor allem für die zelluläre Immunantwort zuständig sind, werden auch die B-Zellen auf den Plan gerufen. Nach deren Aktivierung zu Plasmazellen beginnen sie mit der Produktion von Antikörpern, die spezifisch auf das Spikeprotein des neuartigen Coronavirus ausgelegt sind.

Im Vereinigten Königreich wurden zur Wirkweise sowie zur Wirksamkeit von ChAdOx1 nCoV-19 die initialen Studien durchgeführt. Hierfür wurde ab einer Woche nach der Erstimpfung mit ChAdOx1 nCoV-19 bei den Studienteilnehmern wöchentlich ein Nasen-Rachen-Abstrich entnommen. Dies konnte von geschultem Personal oder auch in Eigenregie mit einem Selbsttest durchgeführt werden. Ziel dieses Vorgehens war es, frühzeitig asymptomatische Infektionen zu detektieren. Des Weiteren sollten sich die Teilnehmer bei der Studienleitung bei Auftreten einer COVID-19-Symptomatik melden. Hierzu wurden folgende Kriterien festgelegt: Fieber über 37,8 °C, Kurzatmigkeit, Husten sowie Geschmacks- und/oder Geruchsverlust. Bei diesen Probanden wurde neben einem Corona-Abstrich auch eine Blutprobe angeordnet.

Im Verlauf der Studie zeigte sich eine Effektivität von 62,1% bei einer zweimaligen Gabe der Standarddosis von ChAdOx1 nCoV-19. Nach mindestens 21 Tagen befanden sich 10 Teilnehmer der Placebogruppe im Krankenhaus, zwei davon mit schwerem Verlauf und einem folgenden Todesfall. Zudem traten vier COVID-unabhängige Todesfälle auf, drei davon in der Placebo- und einer in der Verumgruppe, wovon aber keiner in einem Zusammenhang mit der Impfung stand.⁴⁹

Ein Abstand von 4 bis 12 Wochen sollte zwischen Verabreichung der beiden Dosen eingehalten werden.⁴⁶ Die Ständige Impfkommission in Deutschland empfahl jedoch bei zweimaliger Applikation von ChAdOx1 nCoV-19 einen Abstand von 9 bis 12 Wochen.⁴⁴ Sollte nach Gabe der Erstimpfung eine anaphylaktische Reaktion auftreten, so wird von einer zweiten Impfung mit dem Impfstoff ChAdOx1 nCoV-19 abgeraten.⁴⁶ Die Lagerung des Vakzins gestaltet sich deutlich einfacher und unkomplizierter als bei den mRNA-Impfstoffen, da das Vektorvakzin bei einer Temperatur von 2 °C bis 8 °C für sechs Monate gelagert werden kann. Dadurch gestaltet sich der Gebrauch von ChAdOx1 nCoV-19 im allgemeinen Praxisalltag anwendungsfreundlicher als bei einem der beiden mRNA-Stoffen. Das Vakzin ChAdOx1 nCoV-19 wurde schließlich am 29. Januar 2021 für Personen ab 18 Jahre zugelassen.⁴⁶

Am 11. März 2021 wurde ein weiteres vektorbasiertes Vakzin für über 18-Jährige zugelassen, das Produkt Janssen® (heutiger Name: Jcovden) der Firma Johnson & Johnson, bekannt unter dem Studiennamen Ad26.COV2-S. Es verwendet das Adenovirus Typ 26, welches, wie auch ChAdOx1 nCoV-19, für das Spikeprotein S des SARS-CoV-2 codiert. Hergestellt wurde es ebenfalls mittels rekombinanter DNA-Technologie, allerdings hier in einer PER.C6 TetR-Zelllinie.⁴⁷

Im Vergleich zur Immunisierung mit dem Vakzin der Firma AstraZeneca liegt die Effektivität hinsichtlich des Wildtyps der einmaligen Gabe von Ad26.COV2-S von Johnson & Johnson bei 66,9%, bei der Verhinderung von schweren Verläufen sogar bei 76,7%. Während den Studien trat in der Verumgruppe des Vakzins kein einziger Todesfall auf, der auf COVID

zurückzuführen wäre. In der Placebogruppe hingegen traten im Verlauf fünf COVID-abhängige Todesfälle auf.⁵⁰

Eine weitere Studie fand zudem Belege dafür, dass eine Dosis von ChAdOx1 nCoV-19, aber auch von BNT162b2, einen deutlich geringeren Erfolg bei der Deltavariante aufweist als beim Wildtyp. Nach zweimaliger Gabe von ChAdOx1 nCoV-19 besteht ein 67,0%-iger Schutz gegen die Delta-Mutation, bei zweimaliger Dosis BNT162b2 ein 88,0%-iger Schutz.⁵¹

Aufgrund von in Einzelfällen auftretenden schweren thromboembolischen Komplikationen, die im Rahmen der vektorbasierten Impfungen gemeldet wurden, empfahl die STIKO im Verlauf der Impfkampagne eine solche Impfung nur noch für Personen, die das 60. Lebensjahr bereits vollendet bzw. überschritten haben. Allerdings erfolgte die Komplettierung der Impfreihe bei der Zweitimpfung mittels mRNA-Vakzin, sodass nun heterologe Impfschemata entstanden.⁴⁴ Im Abstand von vier Wochen sollte laut STIKO das Vakzin von BNT162b2 oder mRNA-1273 als Zweitimpfstoff nach der ersten Dosis ChAdOx1 nCoV-19 verabreicht werden, unabhängig vom Alter. Studien belegen weiter, dass sowohl die Antikörperbildung als auch die Immunantwort der T-Zellen ein deutlich höheres Niveau erreichen als das homologe Schema mit zweimaliger ChAdOx1 nCoV-19-Gabe.⁴⁴

2.4 Impfreaktionen und Impfnebenwirkungen

2.4.1 Allgemeine Impfreaktionen

Unter Impfreaktionen versteht man im Allgemeinen Reaktionen des Körpers nach einer Impfung, die typischerweise auftreten und ein Zeichen der Aktivierung des Immunsystems sind. Sie klingen in der Regel nach wenigen Tagen wieder ab. Das Robert-Koch-Institut definiert hingegen Impfnebenwirkungen bzw. -komplikationen als „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ und „der Verdacht einer "über das übliche Maß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung" ist namentlich meldepflichtig (§ 6 Abs. 1 Nr. 3 IfSG).“⁵²

Um schwerwiegende Impfreaktionen zu vermeiden, gibt es einige wenige Kontraindikationen gegen Impfungen. Hierzu zählen Allergien gegen Bestandteile des entsprechenden Impfstoffes, wie zum Beispiel Hühnereiweiß, oder bei der Verwendung von Lebendimpfstoffen eine bestehende Schwangerschaft sowie bekannte Immundefekte. Darüber hinaus sollte keine Impfung bei einer akuten und schweren Infektion durchgeführt werden, sondern erst nach Abklingen von Fieber bzw. erhöhter Temperatur.³⁵

Zwischen der Gabe von zwei Lebendimpfstoffen sollte ein Mindestabstand von vier Wochen bestehen, sofern sie nicht am selben Tag verabreicht wurden. Bei Totimpfstoffen ist kein fester Mindestabstand einzuhalten.

Unerwünschte Wirkungen können prinzipiell bei jedem Impfstoff auftreten, wobei häufiger Reaktionen bei Lebendimpfstoffen berichtet werden. Lokal können Rötungen, Schmerzen sowie Schwellungen an der Injektionsstelle auftreten. Bei den systemischen Reaktionen sind allen voran Fieber, Kopf- und Gliederschmerzen sowie Unwohlsein zu verzeichnen, welche meist in den ersten 72 Stunden auftreten. Innerhalb von ein bis vier Wochen nach einer Lebendimpfung gegen MMR können des Weiteren sogenannte „Impfkrankheiten“, wie die „Impfmasern“ oder eine mumpsähnliche Parotisschwellung, ausgelöst werden.³⁵

Neben diesen gewöhnlichen Impfreaktionen, mit denen nach jeder Schutzimpfung gerechnet werden muss, können aber auch weitaus schwerere Reaktionen auftreten.

Laut Deutschem Infektionsschutzgesetz wird der Begriff „Impfschaden“ wie folgt definiert: *„Ein Impfschaden ist die gesundheitliche und wirtschaftliche Folge einer über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehenden gesundheitlichen Schädigung durch die Schutzimpfung; ein Impfschaden liegt auch vor, wenn mit vermehrungsfähigen Erregern geimpft wurde und eine andere als die geimpfte Person geschädigt wurde.“* (§ 2 Abs. 11 IfSG)

In den Jahren 2005 bis 2009 wurden insgesamt 1036 Anträge auf Anerkennung von Impfschäden gestellt, von denen 169 nach eingehender Prüfung schließlich anerkannt wurden. Von 104 Fällen wurden 20 Fälle (18,9%) bei der Schutzimpfung gegen FSME vermerkt, 11 (10,4%) bei Impfungen gegen Influenza und schließlich 9 Fälle (8,5%) beim Sechsfachimpfstoff gegen Tetanus, Diphtherie, Pertussis, Haemophilus influenzae b, Poliomyelitis sowie Hepatitis B.⁵³ Im vorausgegangenen Jahrzehnt von 1990-1999 wurden vor allem Impfschäden bei Impfungen gegen Pocken (64,7%), Poliomyelitis (8,1%) sowie BCG (Tuberkuloseimpfstoff, 6,6%) gemeldet. Diese Impfstoffe wurden entweder vom Markt genommen oder durch besser verträglichere Substanzen ersetzt. Darüber hinaus zog die STIKO ihre Impfeempfehlung gegen Pocken und Tuberkulose aufgrund einer deutlich veränderten epidemiologischen Lage zurück.⁵³

In Deutschland wird seit dem Jahr 1982 keine Pockenimpfung mehr durchgeführt⁵⁴, da diese im Jahre 1980 weltweit für ausgerottet erklärt wurden. Zur Verfügung steht bzw. stand jedoch ein gefriergetrockneter Lebendimpfstoff, der - anders als heutzutage üblich - nicht intramuskulär verimpft, sondern intrakutan eingeritzt wurde.⁵⁵ In den 1990er Jahren wurden weiterhin sieben Zwischenfälle mit dem Lebendimpfstoff gegen MMR (Masern, Mumps und Röteln) gemeldet. Neben den bekannten Impfmasern meldeten Ärzte eine ausgeheilte Meningitis, einen unklar fortschreitenden Hirnabbauprozess sowie spastische Diplegie und

Halbseitenlähmung mit Gangstörung, die im Zusammenhang mit dem Impfstoff stehen sollen.⁵⁴

Ebenfalls in Deutschland gut bekannt sind Fälle von Poliomyelitis, die im Zusammenhang mit dem oralen Lebendimpfstoff stehen. Nach Gabe dieses Vakzins (OPV) traten in Deutschland jährlich ein bis zwei Erkrankungsfälle einer Vakzin-assoziierten paralytischen Poliomyelitis auf, die klinisch sehr ähnlich der Wildtyperkrankung verlief. Daher empfiehlt die STIKO seit 1998 nur noch den gleichermaßen wirksamen Totimpfstoff (IPV) gegen Poliomyelitis. Der letzte Wildtypfall wurde 1990 in Deutschland gemeldet, die letzten importierten Fälle 1992, wodurch von einer Ausrottung des Wildtyps in Deutschland ausgegangen wird.^{56,57}

2.4.2 Impfreaktionen bei mRNA-Impfstoffen

Wie jedes Medikament und jeder andere Impfstoff können auch die mRNA-Impfstoffe Reaktionen unterschiedlicher Stärke und Intensität hervorrufen.

Neben einer anaphylaktischen Reaktion, die in sehr seltenen Fällen bei beiden mRNA-Vakzinen auftreten kann^{36,37}, können insbesondere bei jungen Männern innerhalb der ersten 14 Tage nach der Zweitimpfung eine Entzündung des Myokards oder/und des Perikards auftreten.³⁶ Neben körperlichen Reaktionen auf den Impfstoff können auch vegetative Situationen relevant werden. Einige der Geimpften können Angstreaktionen entwickeln, die in einer Synkope oder Hyperventilation enden.³⁶ Da eine Überwachung der Geimpften innerhalb der ersten 15 Minuten erfolgt, kann in dieser Zeit schnell auf eine akute Reaktion reagiert werden.

Nicht geimpft werden sollte, wie bei allen anderen Impfstoffen auch, bei Vorliegen eines akut fieberhaften Infektes.

Im Allgemeinen zeigten Geimpfte nach Verabreichung von BNT162b2 mehr lokale Reaktionen als die Teilnehmer der Placebogruppe. Darüber hinaus wurden mehr systemische Reaktionen bei jüngeren Teilnehmern der Verumgruppe in den Altersgruppen von 16-55 Jahren festgestellt. Diese traten gehäuft nach Gabe der zweiten Impfdosis auf.⁴²

Zu den häufigsten Nebenwirkungen nach Gabe von BNT162b2 zählen mit mehr als 80% Schmerzen an der Injektionsstelle, mit 60% Müdigkeit und mehr als 50% Kopfschmerzen.³⁶

Fieber trat auch hier häufiger nach der Zweitimpfung auf und kam bei 16% der jüngeren Studienteilnehmer vor, jedoch nur bei 11% der älteren. Lediglich zwei Teilnehmer je in der Verum- und der Placebogruppe klagten über Fieber mit mehr als 40 °C nach der Zweitimpfung. Aus diesem Sachverhalt ergibt sich die Tatsache, dass die jüngeren Teilnehmer öfter zu

fiebersenkenden oder schmerzlindernden Mitteln griffen als die älteren und natürlich auch eher Geimpfte als Placebokandidaten.⁴²

Weitere Reaktionen laut Zulassungsstudien waren neben Schüttelfrost und Muskelschmerzen Beschwerden des Intestinaltraktes wie Durchfall oder Übelkeit, sowie Lymphknotenschwellungen oder andere vegetative Beschwerden. Eher selten hingegen traten Schwellungen des Gesichtes oder ein Herabhängen einer Gesichtshälfte, die sog. Fazialisparese, auf.³⁶

Auch bei der Impfserie des Impfstoffes mRNA-1273 von Moderna zeigten ältere Probanden seltener Reaktionen als die jüngeren Teilnehmer. Und ebenfalls traten sowohl lokale als auch systemische Nebenwirkungen vermehrt nach Verabreichung der zweiten Dosis auf. Zu den häufigsten Nebenwirkungen dieses Vakzins gehören Schmerzen an der Injektionsstelle mit 92%, Müdigkeit mit 70% sowie Kopfschmerzen mit 64,7%.³⁷ Betrachtet man nun beide mRNA-Impfstoffe im Vergleich, so zeigen sich jeweils ähnliche oder gleiche Reaktionen, was vermutlich auf das gleiche zugrunde liegende Prinzip zurückzuführen ist. Lediglich in der absoluten Häufigkeit weichen die Zahlen leicht voneinander ab.^{36,37}

2.4.3 Impfreaktionen bei Vektorimpfstoffen

Die systemischen wie auch lokalen Reaktionen der Vektorimpfstoffe unterscheiden sich im Allgemeinen nicht sonderlich von denen der mRNA-Vakzine.

Beim Impfstoff ChAdOx1 nCoV-19 klagten die meisten Geimpften über Druckschmerz an der Injektionsstelle (63,8%), Kopfschmerzen (52,7%) sowie Müdigkeit (53,0%) und Unwohlsein (44,4%).⁴⁶

Ähnlich sieht es bei dem Impfstoff Ad26.COVID-2-S aus, welcher am häufigsten Schmerzen an der Injektionsstelle (48,6%), Kopfschmerzen (38,9%) und Müdigkeit (38,2%) auslöst. Die Reaktionen traten meist in den ersten beiden Tagen nach der Injektion auf und klangen auch relativ zügig wieder ab. Bei den über 65-Jährigen zeigten sich deutlich weniger Reaktionen und wenn, dann auch nur in milderem Ausmaß. Gelegentlich klagten die Probanden über einen Tremor sowie Niesen und Schmerzen im Oropharynxbereich.⁴⁷ Im Allgemeinen kann jedoch festgehalten werden, dass Reaktionen deutlich seltener und weniger stark nach der zweiten Impfung mit ChAdOx1 nCoV-19 wahrgenommen wurden, als nach Verabreichung der Erstdosis.⁴⁶

Neben Ereignissen wie einer anaphylaktischen Reaktion, die auch bei anderen Vakzinen auftreten kann, kamen die Vektorimpfstoffe, insbesondere ChAdOx1 nCoV-19, durch thromboembolische Ereignisse in Verruf.⁴⁶

Relativ markant für die eben genannten thromboembolischen Ereignisse waren insbesondere venöse Thrombosen, allen voran die Sinusvenenthrombose, welche für einige Schlagzeilen sorgte. Unter dem Überbegriff „Thrombose-mit-Thrombozytopenie-Syndrom“, kurz TTS, wurden venöse Thrombosen zusammengefasst, die unter anderem im Zusammenhang mit Vektorimpfstoffen gegen COVID-19 beschrieben wurden. Neben der zerebralen Sinusvenenthrombose wurden Fälle einer splanchnischen oder arteriellen Thrombose bei gleichzeitig auftretender Thrombozytopenie beschrieben. Die meisten Fälle ereigneten sich in den ersten drei Wochen nach Impfung, betroffen waren meist weibliche Personen unter 65 Jahren. Bei einigen dieser Patienten nahm das thromboembolische Ereignis einen tödlichen Ausgang.^{46,47} Symptome einer Thromboembolie können unterschiedlich sein. Sollten Geimpfte nach der Impfung über Dyspnoe, Tachypnoe oder Tachykardie klagen, so sollten weitere Untersuchungen angestrebt werden. Des Weiteren können neben den eben genannten Symptomen zusätzlich Schmerzen im Thoraxbereich sowie ein Husten mit oder ohne Auswurf auftreten.²²

Neben den Thromboembolien können noch weitere Komplikationen auftreten. Es wurde unter anderem das Kapillarlecksyndrom im Zusammenhang mit einem Coronavirus-Vektorimpfstoff beschrieben. Hierbei bilden sich akut Ödeme, vor allem in den Extremitäten. Gleichzeitig ist ein Blutdruckabfall zu verzeichnen sowie eine Hämokonzentration und eine Hypoalbuminämie, welche im Zusammenhang mit den Ödemen stehen.⁴⁶

Auch neurologische Erkrankungen können im Zusammenhang mit vorherigen Impfungen auftreten. Vermerkt wurden Fälle des Guillain-Barré-Syndroms, welches sich nach den Impfungen entwickelte.⁴⁶ Dieses Syndrom ist gekennzeichnet durch eine akute Polyradikuloneuritis, welche durch molekulares Mimikry gegen das Myelin der peripheren Nerven ausgelöst wird. Normalerweise zeigt sich dieses Syndrom am ehesten nach vorausgegangenem Atemwegs- oder Gastrointestinalinfekt.⁵⁸

Auch beim Impfstoff der Firma Johnson & Johnson traten ähnlich wie bei ChAdOx1 nCoV-19 thromboembolische Ereignisse auf⁴⁷, weswegen für diesen Impfstoff dieselben Warnungen gelten. Zulassungsstudien berichteten von 11 venösen thromboembolischen Ereignissen in der Verumgruppe, wohingegen nur drei Fälle in der Placebogruppe zu vermerken waren. Die meisten Patienten hatten jedoch laut Angaben prädisponierende Faktoren, die ein solches Ereignis begünstigten. Des Weiteren wurde von vier Personen mit Krampfanfällen berichtet sowie von sechs weiteren, die über einen Tinnitus nach erfolgter Impfung klagten. Von nur einem Geimpften war die Rede, der im Zuge der Impfung eine Sinusvenenthrombose sowie ein Guillain-Barré-Syndrom entwickelte.⁵⁰

Der vollständige Schutz nach zweimaliger Impfung mit ChAdOx1 nCoV-19 wird wahrscheinlich erst 15 Tage nach Abschluss der Impfserie erreicht.⁴⁶ Bei Ad26.COV2-S ist dies nach einmaliger Immunisierung ab Tag 14 nach Impfung der Fall.⁴⁷

2.5 Aktuelle STIKO-Impfempfehlungen in Bezug auf SARS-CoV-2

Aktuell empfiehlt die Ständige Impfkommission in Deutschland für alle Personen im Alter über 18 Jahren eine sogenannte Basisimmunität, bestehend aus einem dreimaligen Antigenkontakt mit SARS-CoV-2 (Impfung oder Infektion), wobei mindestens einer dieser Kontakte durch Impfung zustande kommen sollte.⁵⁹

Allgemein sollte zwischen der ersten und zweiten Dosis ein Mindestabstand von 4 bis 12 Wochen, zwischen der zweiten und dritten Dosis ein Mindestabstand von 6 Monaten eingehalten werden.⁵⁹

Eine Auffrischimpfung alle 12 Monate sollte grundsätzlich bei folgenden Bevölkerungsgruppen erfolgen: Personen ab dem 60. Lebensjahr, Personen ab 6 Monaten mit Grunderkrankungen, Personen mit einem arbeitsbedingten erhöhten Infektionsrisiko sowie Kontaktpersonen von Risikopatienten, bei denen keine ausreichende Immunantwort durch eine Impfung erreicht werden kann.⁵⁹

Keine Empfehlung spricht die STIKO aktuell für eine Impfung gegen SARS-CoV-2 bei Säuglingen, Kleinkindern und Jugendlichen ohne Grunderkrankung aus.⁵⁹

Impfung gegen	Kategorie	Indikation	Anmerkungen (Packungsbeilage/Fachinformation beachten)
COVID-19 (Coronavirus Disease 2019)	S	Alle Personen im Alter von 18–59 Jahren bei unvollständiger Basisimmunität (< 3 Antigenkontakte oder ungeimpft)*	<p>Impfung mit einem zugelassenen mRNA- oder proteinbasierten COVID-19-Impfstoff mit jeweils von der WHO empfohlener Variantenanpassung, bis die Anzahl der für die Basisimmunität erforderlichen ≥ 3 SARS-CoV-2-Antigenkontakte (davon mindestens 1 Impfung) erreicht ist.</p> <p>▶ Impfung mit einem zugelassenen mRNA- oder proteinbasierten COVID-19-Impfstoff mit jeweils von der WHO empfohlener Variantenanpassung, bis die Anzahl der für die Basisimmunität erforderlichen ≥ 3 SARS-CoV-2-Antigenkontakte (davon mindestens 1 Impfung) erreicht ist.</p> <p>▶ Jährliche Impfung im Herbst*** mit einem zugelassenen mRNA- oder proteinbasierten COVID-19-Impfstoff mit jeweils von der WHO empfohlener Variantenanpassung.</p>
		Frauen im gebärfähigen Alter und gesunde Schwangere** jeden Alters bei unvollständiger Basisimmunität	
		Personen ≥ 60 Jahre	
	I	<p>Bewohnende von Einrichtungen der Pflege sowie Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf in Einrichtungen der Eingliederungshilfe*</p> <p>Personen ≥ 6 Monate mit erhöhter gesundheitlicher Gefährdung für einen schweren COVID-19-Verlauf infolge einer Grundkrankheit,* wie z. B.:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ Chronische Erkrankungen der Atmungsorgane (z. B. COPD) ▶ Chronische Herz-Kreislauf-, Leber- und Nierenerkrankungen ▶ Diabetes mellitus und andere Stoffwechselerkrankungen ▶ Adipositas ▶ ZNS-Erkrankungen, wie z. B. chronische neurologische Erkrankungen, Demenz oder geistige Behinderung, psychiatrische Erkrankungen oder zerebrovaskuläre Erkrankungen ▶ Trisomie 21 ▶ Angeborene oder erworbene Immundefizienz (z. B. HIV-Infektion, Z. n. Organtransplantation)** ▶ aktive neoplastische Krankheiten*** <p>Familienangehörige und enge Kontaktpersonen von Personen,* bei denen nach einer COVID-19-Impfung vermutlich keine schützende Immunantwort erzielt werden kann</p>	
B	<p>Personal in medizinischen Einrichtungen und Pflegeeinrichtungen mit direktem Kontakt zu Patientinnen und Patienten oder Bewohnenden*</p> <p>* Schwangere sollen fehlende Impfstoffdosen erst ab dem 2. Trimenon erhalten. * Bei Personen im Alter von 12 bis < 30 Jahre und bei Schwangeren soll i. d. R. kein Spikevax-Produkt verwendet werden. ** Bei Immundefizienten mit relevanter Einschränkung der Immunantwort sind evtl. weitere Impfstoffdosen und ein verkürzter Impfabstand (≥ 4 Wochen) notwendig. *** Sofern eine Indikation vorliegt, kann am selben Termin auch gegen saisonale Influenza und Pneumokokken geimpft werden.</p>		

Abbildung 7: Epidemiologisches Bulletin- Empfehlungen zur Standardimpfung bei Erwachsenen sowie zur Indikations- und Auffrischungsimpfungen, Stand: 11. Januar 2024

2.6 Zielsetzung dieser Arbeit

Ziel dieser Studie ist es, das Auftreten und die Ausprägung der Impfreaktionen (Reaktogenität) bei Angehörigen der Gesundheitsberufe im Vergleich zu einer anderen spezifischen Gruppe, in diesem Fall den Mitarbeitern des polizeilichen Dienstes, aufzuzeigen. Die folgenden spezifischen Fragen sollen durch die Studie beantwortet werden:

- Wie häufig werden von Impfungen Reaktionen nach SARS-CoV-2-Schutzimpfung berichtet?
- Welche Reaktionen treten in welcher Intensität auf und wie lange dauern diese an?
- Gibt es hierbei Unterschiede zwischen Erst- und Zweitimpfung hinsichtlich des Auftretens von Impfreaktionen? Unterscheiden sich homologe von heterologen Impfschemata hinsichtlich der Reaktogenität?
- Gibt es Unterschiede zwischen den Berufsgruppen hinsichtlich der berichteten Reaktogenität nach SARS-CoV-2-Schutzimpfung?

3. Material und Methodik

3.1 Studiendesign

Es wurden fünf unterschiedliche Zeitpunkte festgelegt, an denen die Studienteilnehmer befragt werden sollten. Nach Zulassung ersten SARS-CoV-2-Impfstoffe Ende 2020 wurde am Universitätsklinikum des Saarlandes ein betriebsinternes Impfzentrum aufgebaut. Unter der Leitung des betriebsärztlichen Dienstes und mit Unterstützung der saarländischen Landesregierung wurde am UKS nicht nur medizinisches Fachpersonal wie Ärzte oder Pflegekräfte geimpft, sondern auch Mitglieder der UKS-Servicegesellschaft oder der Verwaltung. Im Rahmen der Impfungen beim Betriebsärztlichen Dienst des Universitätsklinikum des Saarlandes (UKS) wurden die Impflinge über die Studie informiert und nach ihrer Bereitschaft gefragt, an dieser teilzunehmen.

Die vorliegende Studie war größtenteils als Beobachtungsstudie konzipiert, in welche die Teilnehmer im Zeitraum vom 3. März 2021 bis zum 4. Mai 2021 eingeschlossen wurden. Retrospektiv erfasst wurden Mitarbeiter des UKS, die vor Studienbeginn geimpft worden waren und noch an der Studie teilnehmen wollten.

Im Rahmen der Impfungen beim Betriebsärztlichen Dienst der Polizei des Saarlandes wurden im Zeitraum vom 10. - 17. Mai 2021 1005 Personen als Kontrollgruppe dieser ebenfalls systemrelevanten Berufsgruppe eingeschlossen.

Die Impfungen der Polizisten erfolgten über den Betriebsärztlichen Dienst der Polizei des Saarlandes in deren Räumlichkeiten in Saarbrücken. Auch hier wurde vor Ort über die Studie informiert und bei Einverständnis die Personen offiziell in die Studie aufgenommen.

Alle Teilnehmer wurden anhand der erhobenen Patienteninformation über den Verlauf der Studie informiert sowie auch darauf aufmerksam gemacht, dass sie jederzeit ohne negative Konsequenzen von ihrer Teilnahme zurücktreten können.

Eingeschlossen wurden aufgrund der STIKO-Empfehlung nur Personen, die das 18. Lebensjahr bereits vollendet hatten. Sowohl die Gruppe des UKS als auch die der Polizei wurden in unterschiedliche Altersgruppen differenziert. Die Altersgruppen wurden in Fünferschritten unterteilt und endeten mit der Gruppe „> 60 Jahre“.

Die erste der fünf Befragungen erfolgte direkt nach der Erstimpfung, während die Geimpften 15-30 Minuten im eigens dafür vorgesehenen Wartebereich warteten. Hier wurden - ebenso wie bei der Zweitimpfung - akute Reaktionen festgestellt und entsprechend vermerkt. Da das Studienteam hier leider nur sehr wenige Bögen zurückerhielt, weswegen diese Daten aufgrund der mangelnden Compliance der Teilnehmer nicht in die Auswertung miteinbezogen werden konnten.

Eine weitere Abfrage erfolgte sowohl nach der Erst- als auch der Zweitimpfung im Abstand von fünf Tagen. Hier konnten die Geimpften etwaige Reaktionen und Nebenwirkungen entsprechend auflisten und durch Angabe von Stärke und Dauer klassifizieren.

Ein weiterer letzter Bogen wurde den Teilnehmern 40 Tage nach erfolgter Zweitimpfung per Mail zur Verfügung gestellt, um etwaige „Spätreaktionen“ erfassen zu können. Aufgrund der niedrigen Rückmeldung für diesen Zeitrahmen wurden zur Auswertung lediglich die Rückmeldung nach den ersten fünf Tagen der jeweiligen Impfung miteinbezogen.

3.2 Studien-Fragebogen

Für die Erfassung der Reaktionen und Nebenwirkungen nach einer Impfung gegen SARS-CoV-2 wurde ein Fragebogen konzipiert. Dieser bezog sich inhaltlich auf die bis Februar 2021 in veröffentlichten Studien aufgeführten Reaktionen nach Impfungen, sowohl lokaler als auch systemischer Genese.

Der Fragebogen wurde für alle fünf Befragungszeitpunkte identisch gehalten. Neben Namen, Geburtsdatum, Geschlecht und Mailadresse wurde unter anderem der Impfstoff erfragt, den der Studienteilnehmer/die Studienteilnehmerin erhalten hat. Zu diesem Zeitpunkt waren in Deutschland die Impfstoffe der Firmen BioNTech Pfizer, Moderna und AstraZeneca zugelassen, welche entsprechend im Bogen aufgenommen wurden. Zusätzlich wurde die Möglichkeit geschaffen, weitere Impfstoffe anzugeben in Ausblick auf weitere Zulassungen.

Um einen detaillierten Überblick über die Impfreaktionen zu erhalten, wurde der Fragebogen in zwei Hauptgruppen unterteilt. Es wurden zum einen die lokalen Reaktionen der Einstichstelle erfragt und zum anderen systemische Nebenwirkungen. Zu den lokalen Reaktionen an der Einstichstelle wurden Schmerzen, Schwellung, Rötung und Juckreiz gezählt. Die systemischen Reaktionen beliefen sich auf 16 unterschiedliche Angabefelder, unter anderem wurden hier neurologische, kardiale oder auch muskuläre Reaktionen abgefragt. Die Teilnehmer hatten die Möglichkeit, ihre Beschwerden anhand einer Skala von 1 bis 6 einzustufen. Stufe 1 wurde definiert als „sehr schwach“ wohingegen 6 als „sehr stark“ angegeben wurde. Im Rahmen der Analyse wurden diese Beschwerden in Hinblick auf eine übersichtlichere Strukturierbarkeit folgendermaßen zusammengefasst: Stufe 1 und 2 wurden zu Stärke 1, Stufe 3 und 4 zu Stärke 2 und Stufe 5 und 6 zu Stärke 3.

Als weiteren Punkt sollten die Geimpften die Dauer der aufgetretenen Symptome eingrenzen mit Angabe in Stunden oder Tagen nach Impfung.

Zusätzlich bestand die Möglichkeit, Freitextkommentare hinzuzufügen.

Fragebogen zu „Evaluation der Impfnebenwirkungen bei COVID-19 Impfstoffen“



Sehr geehrte Studienteilnehmerin, sehr geehrter Studienteilnehmer,

wir bedanken uns dafür, dass Sie an unserer Studie teilnehmen. Wie bereits in der Aufklärung geschrieben, bitten wir Sie nun den nachfolgenden Fragebogen hinsichtlich der Covid-19-Impfung auszufüllen.

Allgemeine Daten:

Name, Vorname: _____ Geburtsdatum: _____

Geschlecht: weiblich männlich divers

Telefonnummer: _____ E-Mail: _____

Welchen Impfstoff haben Sie erhalten?	1. Impfung	2. Impfung
Corminaty® BioNTech Pfizer		
Moderna® COVID-19		
AstraZeneca® COVID-19		
Weiterer Impfstoff: _____		

Wenn dies Ihre 2. Impfung ist, bitte teilen Sie uns mit, an welchem Datum Sie Ihre erste Impfung erhalten haben: _____

Hatten Sie vor der Impfung eine COVID-19 Infektion? Ja Nein

Wenn ja, haben Sie seitdem noch Beschwerden? Ja Nein

Wenn ja, führen Sie diese bitte auf: _____

Nebenwirkung	JA	NEIN	Wenn ja, wie stark (nutzen Sie 1-6, wobei 1= sehr schwach bedeutet und 6=sehr stark)	Wenn ja, wie lange haben die Symptome angehalten (Bitte in Tagen oder Stunden angeben)	KEINE ANGABEN
Injektionsstelle:					
Schmerzen					
Schwellung					
Rötungen					
Juckreiz					
Allgemeine Symptome:					
Vergrößerte Lymphknoten					
Müdigkeit					
Schlaflosigkeit					
Unwohlsein					

Fragebogen zu „Evaluation der Impfnebenwirkungen bei COVID-19 Impfstoffen“



Nebenwirkung	JA	NEIN	Wenn ja, wie stark (nutzen Sie 1-6, wobei 1= sehr schwach bedeutet und 6=sehr stark)	Wenn ja, wie lange haben die Symptome angehalten (Bitte in Tagen oder Stunden angeben)	KEINE ANGABEN
Kopfschmerzen					
Muskelschmerzen					
Gelenkschmerzen					
Gliederschmerzen					
Schüttelfrost					
Fieber					
Übelkeit/Erbrechen					
Überempfindlichkeit					
Allergische Reaktionen					
Gesichtsschwellung					
Vorübergehendes, einseitiges Herabhängen des Gesichtes (Fazialisparese)					
Herzrhythmusstörungen					
Sonstige Beschwerden:					

Waren Interventionen hinsichtlich Ihrer Nebenwirkungen nötig?

Nein

Wenn ja, welcher Art? (Medikamente, Arztbesuch o.Ä.)

Wurden Sie nach Ihrer letzten Impfung positiv auf das SARS-CoV-2 Virus getestet?

Nein

Wenn ja, wann? _____

Damit der Fragebogen vollständig ausgewertet werden kann, bitten wir Sie alle Fragen zu beantworten. Falls Rückfragen auftreten, stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen,

das Studienteam der Covid-19 Impfnebenwirkungsstudie

Rückfragen möglich unter: Sophie.Schneitler@uks.eu s8karau@stud.uni-saarland.de

Durch das Studienteam auszufüllen: Datum des Ausfüllens: _____

Abbildung 8: Fragebogen zur Erfassung der Impfreaktionen bei COVID-Impfstoffen

Darüber hinaus - falls erforderlich – gab es die Option, Therapie und Interventionen aufzulisten.

3.3 Studienablauf

Für die vorliegende Studie wurde vor Studienbeginn ein Ethikantrag (Nr.64/21) bei der Ethikkommission der Saarländischen Ärztekammer gestellt und bewilligt, außerdem wurde das Einverständnis des Betriebsrats des UKS und der Polizei Saarbrücken eingeholt.

Vor Studienbeginn erfolgte eine digitale Schulung der Mitarbeiter des betriebsärztlichen Dienstes und die notwendigen Unterlagen wurden dort als Back-up Formulare hinterlegt. Zudem erfolgte eine betriebsinterne Mitteilung an alle Mitarbeiter des UKS in Form der routinemäßig versandten Lagemails. In dieser wurde, wie auch vor Ort, über die Studie informiert sowie Kontaktadressen hinterlegt, an die sich Interessierte wenden konnten. Darüber hinaus wurde über das Onlinebuchungssystem samedi (samedi GmbH, Berlin), das für die Impfungsterminierung beim Betriebsarzt des UKS genutzt wurde, erfragt, ob Interesse an dieser Studie bestünde und die Patienteninformation automatisch per

Terminbestätigungsmail an die Mitarbeiter, nach Einverständnis durch den Betriebsrat, verschickt werden können.

Vor Ort wurden die angemeldeten Personen über die Studie aufgeklärt und bei Einverständnis erfolgte die Unterzeichnung einer Einwilligungserklärung. Natürlich wurde den Teilnehmern erläutert, dass sie zu keiner Teilnahme verpflichtet seien und auch nach Eintritt in die Studie jederzeit ohne Nennung eines Grundes ihre Einwilligung zurückziehen könnten.

Im Abstand von 5 Tagen nach Impfung erhielten die Geimpften eine E-Mail vom Studienteam, in der sie gebeten wurden, den Fragebogen hinsichtlich aufgetretener Reaktionen und Nebenwirkungen in dem Zeitraum nach Ausfüllen des ersten Fragebogens auszufüllen. Das Formular wurde als PDF-Datei konzipiert, die am PC entsprechend bearbeitet werden konnte. Alternativ wurde den Geimpften angeboten, den handschriftlich ausgefüllten Bogen per Rohr-/Hauspost UKS-intern an das Studienteam zu übersenden, bzw. per Fax oder persönlicher Abgabe. In Ausnahmefällen konnten die Beschwerden auch telefonisch entgegengenommen werden.

Nach der Zweitimpfung erfolgte dasselbe Procedere mit der Ausnahme, dass alle Teilnehmer im Abstand von 40 Tagen nach ihrer letzten Impfung ergänzend ein weiteres Mal befragt wurden. Hierfür wurde der Fragebogen noch einmal entsprechend angepasst, um eine etwaige COVID-Infektion nach erfolgter Impfung zu erfragen.

Die vorab COVID-Erkrankten wurden nach damals aktueller STIKO-Empfehlung (7. Aktualisierung der COVID-19-Empfehlung) nur einmal geimpft. Diese Personen wurden entsprechend nur zu folgenden Zeitpunkten befragt: 30 Minuten, 5 Tage und 40 Tage nach Impfung.

Das abschließende Follow-up wurde am 3. August 2021 verschickt, als die letzten Teilnehmer nach 40 Tagen befragt wurden.

Neben den regulären Follow-ups, die zu vorgegebenen Zeitpunkten per Mail an die Teilnehmer verschickt wurde, erfolgten immer wieder Reminder-Mails. So sollten alle Personen nochmal erreicht werden. Auf diesem Wege konnte eine Vielzahl an Datensätzen vervollständigt werden.

Aufgrund der immer wieder angepassten STIKO-Empfehlungen bezüglich der Impfung gegen SARS-CoV-2 zeigte sich neben dem homologen Impfschema mit zweimaliger Dosisgabe desselben Impfstoffes auch ein heterologes Impfschema. Im Verlauf der Studie gab es am 30. März 2021 einen Impfstopp für das Vektorvakzin ChAdOx1 nCoV-19, woraufhin ab dem 6. April am betriebsärztlichen Impfzentrum des UKS nur noch BNT162b2 zum Einsatz für die Erstimpfungen kam. Ab 5. Mai wurden dann die Zweitimpfungen am UKS durchgeführt, wodurch

dann die unterschiedlichen Impfschemata zur Anwendung kamen. BNT162b2-Erstgeimpfte wurden mit eben genanntem mRNA-Vakzin auch zweitgeimpft. Anders verlief es bei ChAdOx1 nCoV-19-Erstgeimpften. Über 60-jährige wurden homolog geimpft, es sei denn, es lag hierfür eine Kontraindikation vor. Umgekehrt wurden alle unter 60-jährigen heterolog mit einem mRNA-Vakzin zweitgeimpft, es sei denn, sie wünschten auf eigenes Risiko die erneute Gabe des Impfstoffes der Firma AstraZeneca. Bis zum 4. Juni wurde hierfür BNT162b2 verwendet und ab 7. Juni dann aufgrund einer Knappheit von Seiten des saarländischen Ministeriums durch den Impfstoff der Firma Moderna ersetzt.

3.4 Statistische Analyse

Die Erfassung, Verwaltung und Auswertung der Studiendaten erfolgten mittels Microsoft Excel (Version 2016) sowie IMV-SPSS Statistik Version 28.0.1.0 (142; IBM Deutschland GmbH; Ehningen, Deutschland).

Für die Konzipierung und das Design des verwendeten Fragebogens wurde primär Microsoft Word (Version 2016) verwendet. Im Laufe der Studie wurde der Fragebogen für die leichtere Handhabung in eine PDF-Datei (Adobe Acrobat) konvertiert, die von den Studienteilnehmern am PC ausgefüllt werden konnte.

In die Analyse gingen schlussendlich zwei Befragungszeitpunkte ein: fünf Tage nach der ersten Impfung sowie fünf Tage nach der zweiten Immunisierungsdosis.

Die Meldung von Impfreaktionen, die über das bekannte Maß hinausgingen und nicht im regulären Fragebogen erfasst wurden, erfolgte an die Arbeitsmediziner des UKS. Diese leiteten die Mitteilung an das Paul-Ehrlich-Institut und das zuständige Gesundheitsamt zur Erfassung und Auswertung weiter.

4. Ergebnisse

Initial wurden 3176 Personen in die Studie eingeschlossen. Aufgrund fehlender oder unvollständiger Rückmeldung sowie zwischenzeitlich aufgetretener COVID-19-Infektionen, gingen von den anfangs 3176 eingeschlossenen Personen schlussendlich nur 2176 in die Endanalyse ein. Am Universitätsklinikum konnten Daten von 1617 Personen analysiert werden (Abbildung 9), wovon 1212 (75,0%) dem weiblichen und 405 (25,0%) dem männlichen Geschlecht zugehörig waren.

Homolog geimpft wurden insgesamt 1564 Teilnehmer (71,9%) der Gesamtkohorte, von denen ca. 63,7 % (1387/2176) zweifach mit BNT162b2 und 7,9% (171/2176) mit ChAdOx1 nCoV-19 immunisiert wurden (Abb. 9). Mit 18,1% (394/2176) wurde das heterologe Schema ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 häufiger angewandt als ChAdOx1 nCoV-19/mRNA-1273 mit 10,0% (218/2176).

In der polizeilichen Kontrollgruppe erhielten 552 Personen eine homologe Impfserie durch zweimalige Gabe von BNT162b2, wohingegen nur sieben Personen heterolog (ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2) immunisiert wurden (Abbildung 9).

Aufgrund der zahlenmäßig kleinen Gruppe und geringen Aussagekraft wurde hier nicht weiter auf die sieben heterolog Geimpften der Polizeigruppe sowie auf die sechs mit mRNA-1273 homolog geimpften Teilnehmer eingegangen.

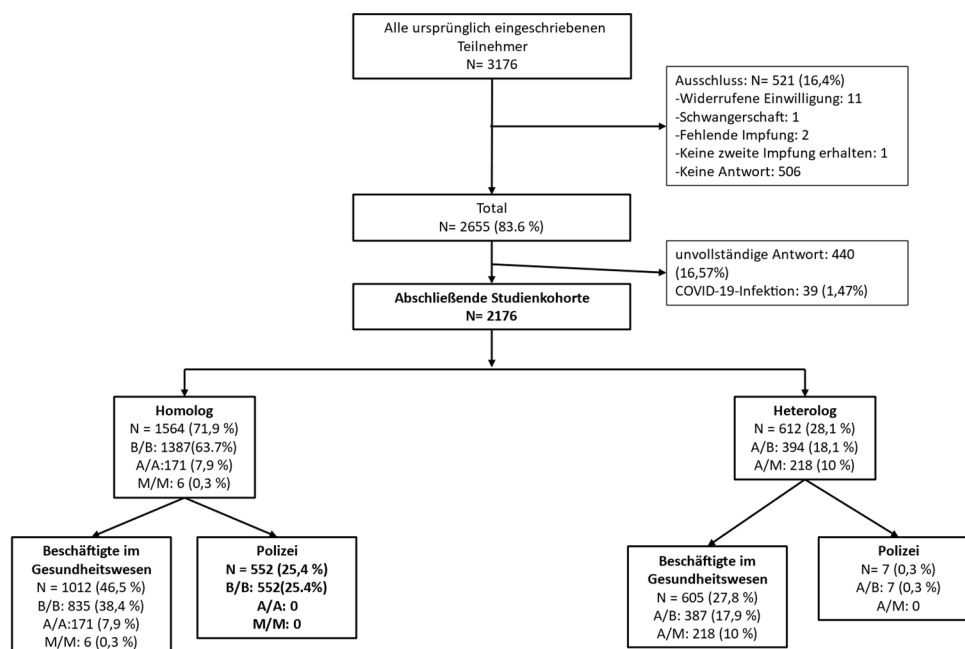


Abbildung 9: Studienablaufplan, B=BioNTech (BNT162b2), M=Moderna (mRNA-1273), A=AstraZeneca (ChAdOx1 nCoV-19)

4.1 Altersverteilung

Insgesamt wurden am UKS 893 Personen (55,2%) in der Altersgruppe von 18 bis 40 Jahren geimpft. Die größte Teilgruppe bildeten die 21-25-jährigen mit 343 Studienteilnehmern (Abbildung 10).

Etwas anders stellte es sich hier in der Kontrollgruppe da. Die größte Gruppe wurde durch die 56-60-jährigen mit 138 Teilnehmern gebildet (Abbildung 10).

Das Durchschnittsalter betrug 39,5 Jahre in der UKS-Gruppe und 48,1 Jahre bei den Polizeiangehörigen.

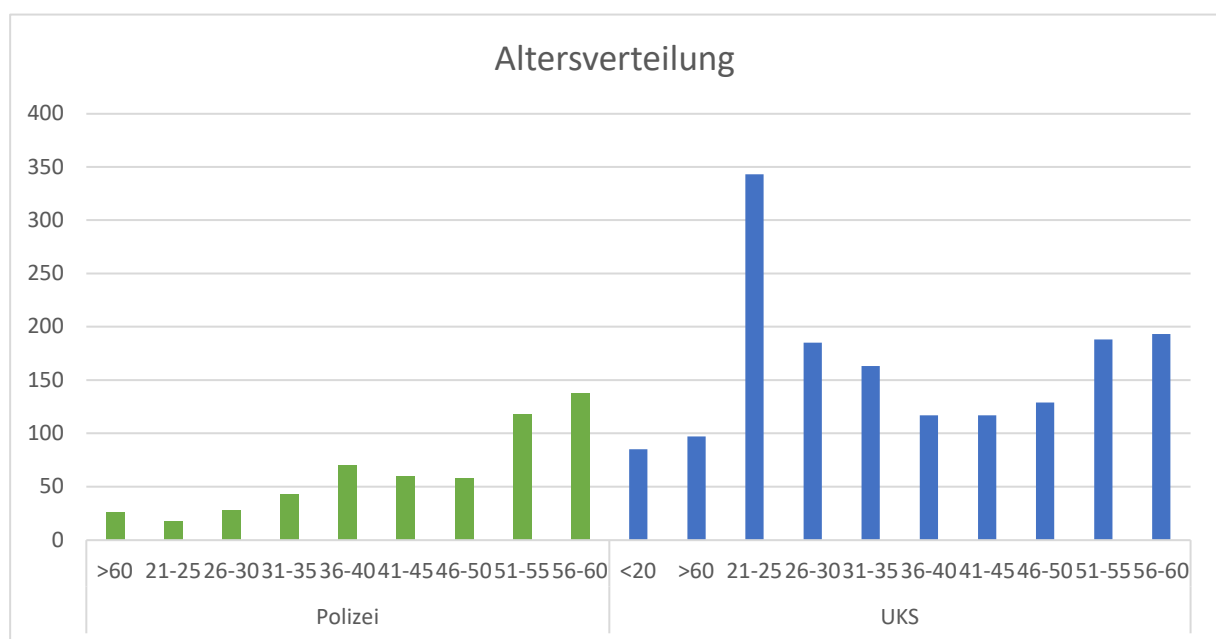


Abbildung 10: Altersverteilung von Polizisten und Gesundheitsfachpersonal, die an einer Studie zur Reaktivität von COVID-19-Schutzimpfungen im Saarland im Frühjahr 2021 teilnahmen

4.2 Geschlechterverteilung

Insgesamt wurden am UKS 1212 (74,9%) Teilnehmerinnen geimpft und 168 Frauen (30,1%) in der Kontrollgruppe der Polizei. Männliche Teilnehmer beliefen sich auf 405 in der UKS- und 391 in der Polizeigruppe. Anteilmäßig fanden sich jedoch mehr Männer in der Kontrollgruppe (69,9%) als in der UKS-Gruppe (25,1%) (Abbildung 11).

Es zeigte sich nun im Vergleich, dass sich die prozentuale Verteilung gegensätzlich verhielt. Das heißt, ca. 70 % der Teilnehmer waren in der UKS-Gruppe weiblich und umgekehrt waren 70 % der Kontrollkohorte männlich.

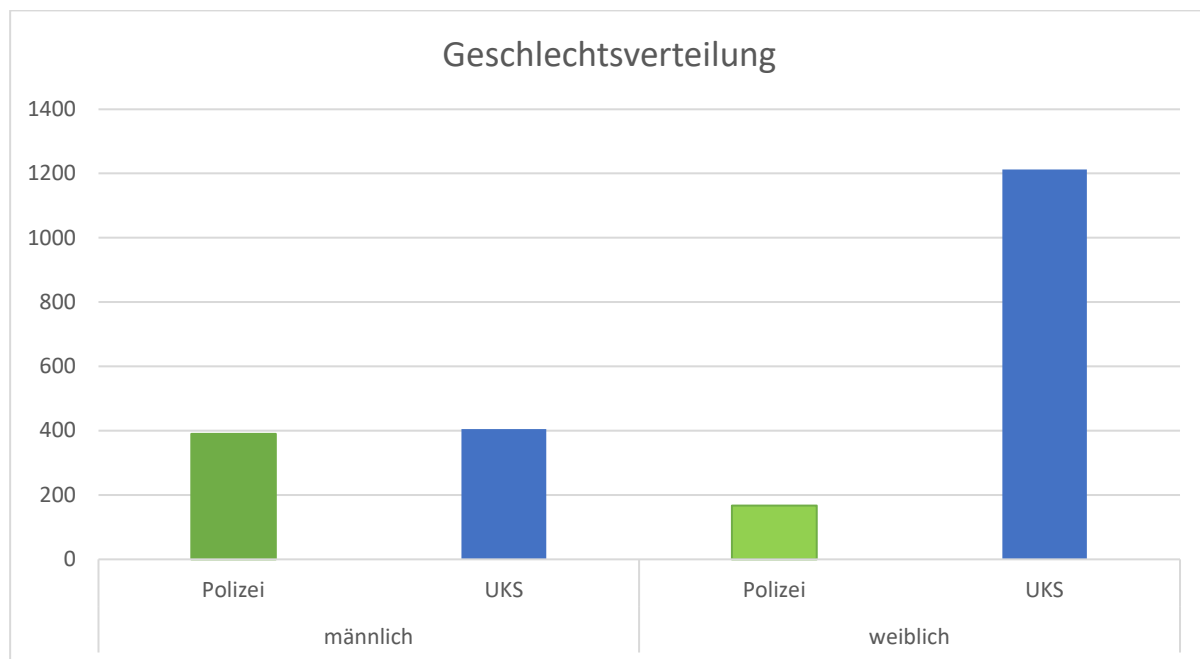


Abbildung 11: Geschlechterverteilung von Polizisten und Gesundheitsfachpersonal, die an einer Studie zur Reaktogenität von COVID-19-Schutzimpfungen im Saarland im Frühjahr 2021 teilnahmen.

4.3 Auswertung nach Impfstoff

Es wurden insgesamt 1564 Teilnehmer der Studie nach einem homologen Impfschema geimpft. Hiervon wurde der Großteil (63,7%) durch die zweifache Gabe von BNT162b2 immunisiert, wohingegen 171 Personen (7,9%) doppelt mit ChAdOx1 nCoV-19 und lediglich 6 (0,3%) mit mRNA-1273 geimpft wurden. Heterologe Impfschemata wurden bei 612 (28,1%) der Teilnehmer angewandt, wobei 394 (18,1%) eine Kombination aus ChAdOx1 nCoV-19 und BNT162b2 und 218 (10%) eine Mischung aus ChAdOx1 nCoV-19 und mRNA-1273 erhielten. Da in der polizeilichen Kontrollkohorte nur drei Personen heterolog immunisiert wurden, stammen die Zahlen dieses Impfschemas aus der Gruppe, die am UKS geimpft wurde.

4.3.1 Homologes Impfschema mit BNT162b2/BNT162b2 - UKS und POLIZEI

In den folgenden Abbildungen finden sich die lokalen Reaktionen der zweifach geimpften Studienteilnehmer des UKS, zugehörig zum homologen Impfschema BNT162b2/BNT162b2, sowie dieselben der Kontrollgruppe. Im direkten Vergleich der beiden in Prozent angegebenen Schweregradverteilungen zeigte sich, dass sehr viele Geimpfte sowohl nach der Erst- als auch nach der Zweitimpfung über Schmerzen an der Injektionsstelle berichteten.

Nach der Erstimpfung klagten 82,39% der Teilnehmer am UKS über Schmerzen an der Einstichstelle (Abbildung 12), unter den Mitarbeitern des polizeilichen Dienstes waren es 72,3% (Abbildung 13). Ein ähnliches Bild zeigte sich nach der zweiten Dosis BNT162b2, wo noch 80,6% der UKS-Teilnehmer und 68,1% der Polizeimitarbeiter über lokale Schmerzen an der Einstichstelle klagten. Die Polizeigruppe gab nach der Erstimpfung prozentual häufiger eine lokale Rötung (10,3% vs. 5,4%; Abbildung 13) und nach der Zweitimpfung Juckreiz (13,6% vs. 6,4%, Abbildung 13) im Vergleich zu den UKS-Teilnehmer an (Abbildung 12).

In den nun aufgeführten Abbildungen werden die unter dem Begriff „systemische Reaktionen“ zusammengefassten Nebenwirkungen der BNT162b2/BNT162b2-Gruppe des UKS als auch der Polizei dargestellt. Es zeigte sich hierbei mit einem Blick auf die Darstellung (Abbildung 14), dass die Teilnehmer häufiger nach Gabe der zweiten Dosis mit systemischen Nebenwirkungen auf die Impfung reagierten.

Kopfschmerzen wurden nach Müdigkeit am häufigsten nach der Erstimpfung von Mitarbeitern des Uniklinikums beschrieben. Nach der Zweitimpfung war dies anders, am häufigsten klagten die Befragten über Unwohlsein (Abbildung 14). Bei Betrachtung der Reaktion „Müdigkeit“ fällt auf, dass nach der Erstimpfung insgesamt 43,8% der UKS-Mitarbeiter diese Reaktion angaben (Abbildung 14), nach der Zweitimpfung waren es jedoch 59,5%. Auch in der Polizeigruppe zeigte sich ein ähnliches Bild (48,4% vs. 36,1%; Abbildung 15).

Vergleichbares zeigte sich in beiden Gruppen bei der am zweithäufigsten beschriebenen Reaktion „Kopfschmerzen“ (UKS 26,7% vs. Polizei 21,4% bei Erstimpfung; UKS 27,8% vs. Polizei 21,9% bei Zweitimpfung), wie in den Abbildungen 14 und 15 dargestellt.

Eine deutliche Diskrepanz fand sich unter anderem bei den Angaben zu Gliederschmerzen, da lediglich 8,3% der UKS-Teilnehmer und 5,3% der Polizisten hierüber nach der Erstimpfung, aber deutlich mehr mit 25,4% (UKS) und 19,8% (Polizei) nach der Zweitimpfung berichteten (Abbildung 14 und 15).

Eine weitere Abweichung ließ sich bei der Beschreibung von Übelkeit mit oder ohne Erbrechen feststellen. Nach der Erstimpfung klagten beide Gruppen gleichermaßen über Übelkeit (4,9% UKS vs. 4,3% Polizei). Nach der zweiten Impfung mit BNT162b2 waren es unter den Polizeimitarbeitern 5,6%, bei den UKS-Probanden hingegen 30,3% (Abbildung 15).

Bezüglich der ersten Impfung zeigten sich hinsichtlich der systemischen Reaktionen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Studienkohorten.

Das Verteilungsmuster im Gesamten betrachtet ähnelte sich in beiden Gruppen. Im Vergleich der Diagramme ist festzuhalten, dass die Teilnehmer insgesamt häufiger Nebenwirkungen im Rahmen der zweiten BNT162b2-Dosis beschrieben, als nach Gabe der ersten.

Eine weiterführende Analyse eine signifikante Rolle von Alter und Geschlecht bei den berichteten Impfreaktionen. Frauen waren mit einem signifikant höheren und Studienteilnehmer mit höherem Alter waren mit einem signifikant niedrigerem Risiko für Impfreaktionen verbunden.

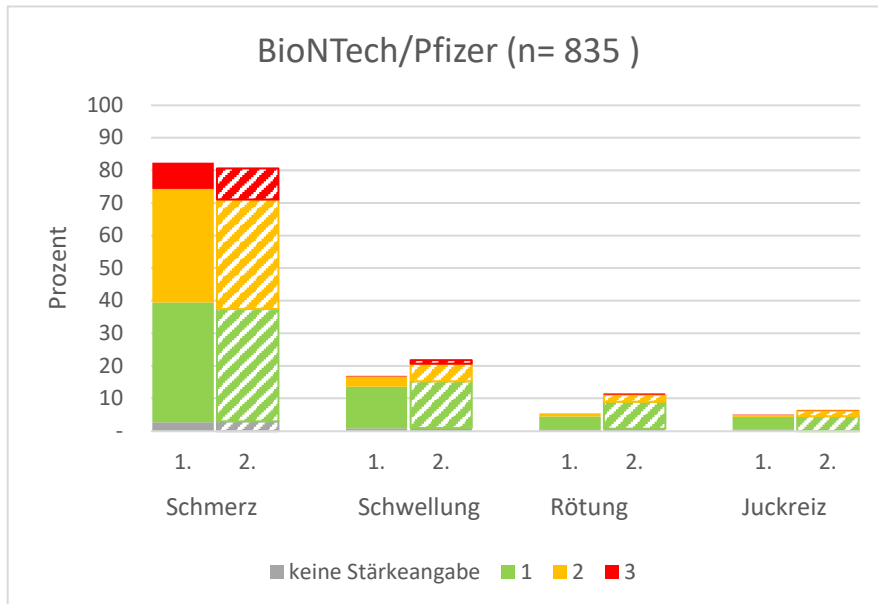


Abbildung 12: Homologes Impfschema mit BNT162b2/BNT162b2 am UKS, lokale Reaktionen, Farbskala: grün, leichte Reaktionen; gelb, mäßige Reaktionen; rot, schwere Reaktionen

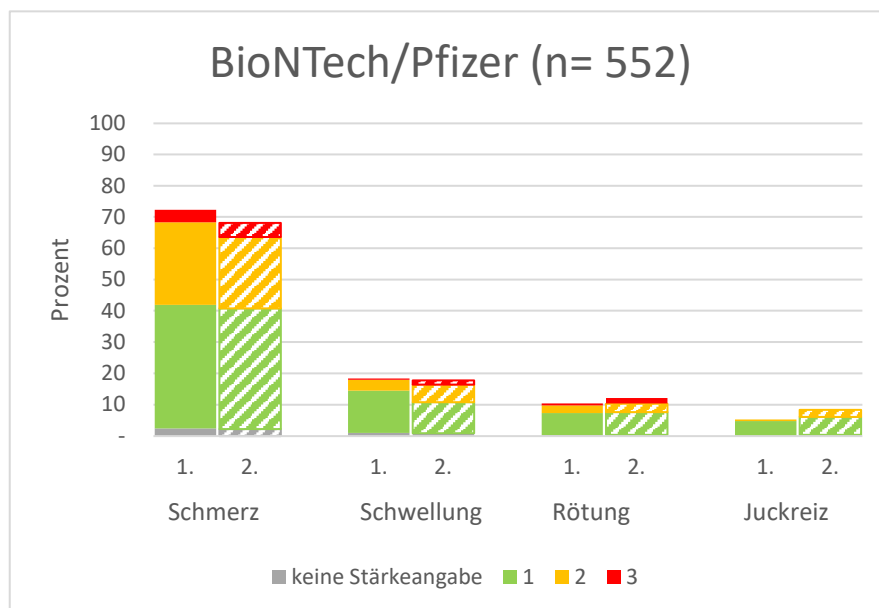


Abbildung 13: Homologes Impfschema mit BNT162b2/ BNT162b2 der Polizei, lokale Reaktionen, Farbskala: grün, leichte Reaktionen; gelb, mäßige Reaktionen; rot, schwere Reaktionen

Systemische Impfreaktionen bei Beschäftigten im Gesundheitswesen

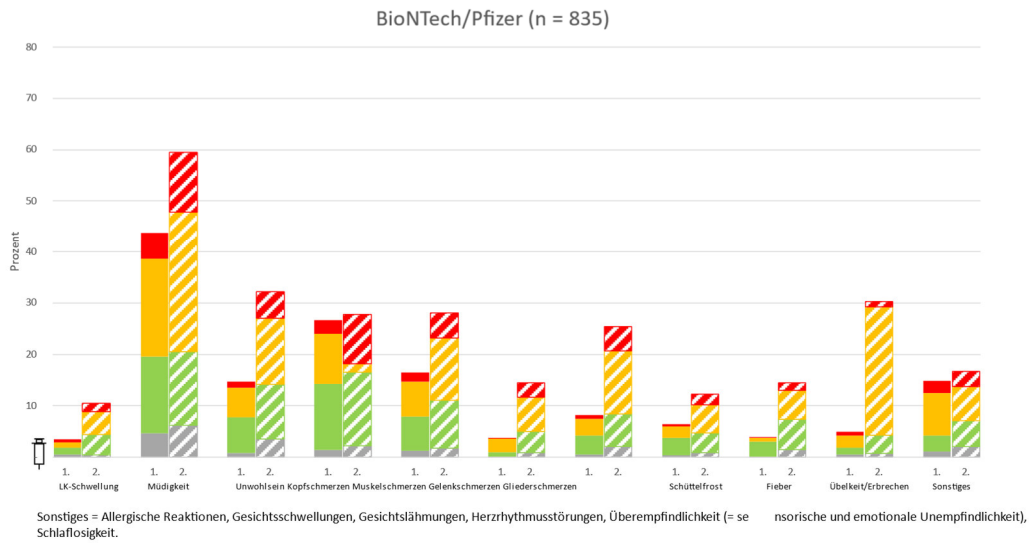


Abbildung 14: Homologes Impfschema mit BNT162b2/BNT162b2 am UKS, systemische Reaktionen, Farbskala: grün, leichte Reaktionen; gelb, mäßige Reaktionen; rot, schwere Reaktionen

Systemische Impfreaktionen bei Polizeipersonal

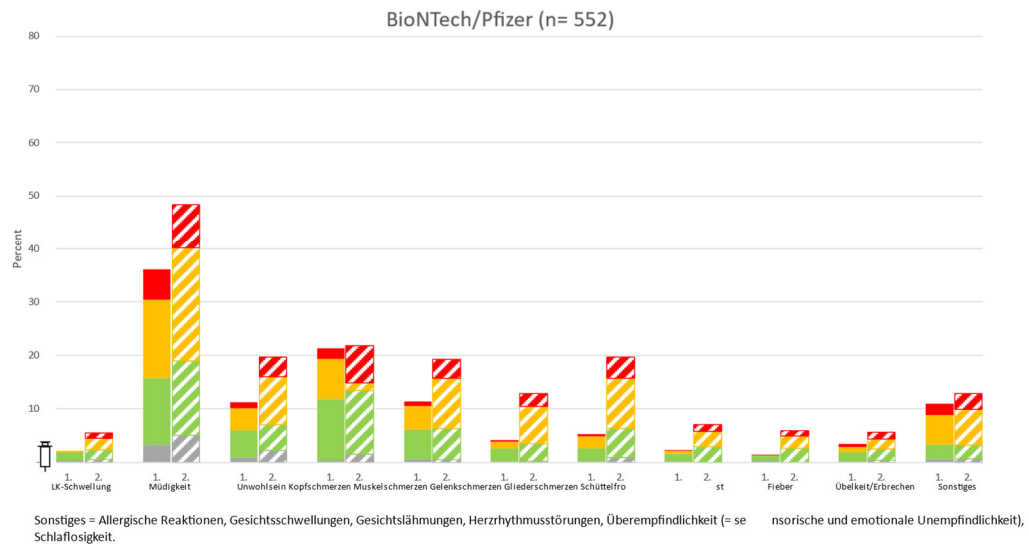


Abbildung 15: Homologes Impfschema mit BNT162b2/BNT162b2 der Polizei, systemische Reaktionen, Farbskala: grün, leichte Reaktionen; gelb, mäßige Reaktionen; rot, schwere Reaktionen

4.3.2 Homologes Impfschema mit ChAdOx1 nCoV-19/ChAdOx1 nCoV-19 – UKS

Insgesamt wurden am UKS 171 Personen (7,9%) vollständig mit ChAdOx1 nCoV-19 geimpft (Abbildung 9).

Bei zweimaliger Impfung mit dem vektorbasierten Impfstoff ChAdOx1 nCoV-19 zeigten sich häufiger Reaktionen, vor allem nach Gabe der ersten Dosis.

Nach der Erstimpfung gaben insgesamt 75,2% der 125 homolog Geimpften Schmerzen an der Injektionsstelle an, wohingegen es bei der Zweitimpfung lediglich 56,8% waren (Abbildung 16). Auch die Intensität der Schmerzen unterschied sich. Während bei der Erstimpfung 12,8% der Geimpften hier über starke Schmerzen an der Injektionsstelle (Stärke 3) klagten, waren es bei der Zweitimpfung mit ChAdOx1 nCoV-19 nur noch 1,6% (Abbildung 16).

Der größte Anteil (25,6%) der Geimpften beschrieb mäßiggradige Kopfschmerzen im Rahmen der Erstimpfung sowie mäßiggradige Müdigkeit (28,0%) (Abbildung 17). Verhältnismäßig häufig gaben die Teilnehmer sehr starke Gelenkschmerzen (12,8% von insgesamt 26,4%) nach der Erstimpfung an, wie in Abbildung 17 dargestellt. Eine Ausnahme dieser Gegebenheiten bildete das Auftreten von Lymphknotenschwellungen. Hierbei zeigte sich ein umgekehrtes Verhältnis: 2,4% gaben eine Form der Lymphadenopathie nach der Zweitimpfung an, wohingegen es lediglich 0,8% der Beteiligten nach Verabreichung der Erstdosis waren (Abbildung 17).

Zu den häufigsten systemischen Beschwerden nach Erstimpfung mit ChAdOx1 nCoV-19 zählten Müdigkeit (60,8%), Kopfschmerzen (56%), Gliederschmerzen (40,8%) sowie Unwohlsein (39,2%) (Abbildung 17). Bei der Zweitimpfung traten diese Nebenwirkungen ebenfalls am häufigsten auf, jedoch in einer anderen Gewichtung: Müdigkeit (37,6%), Kopfschmerzen (26,4%), Gliederschmerzen (12,0%) sowie Unwohlsein (11,2%) (Abbildung 17).

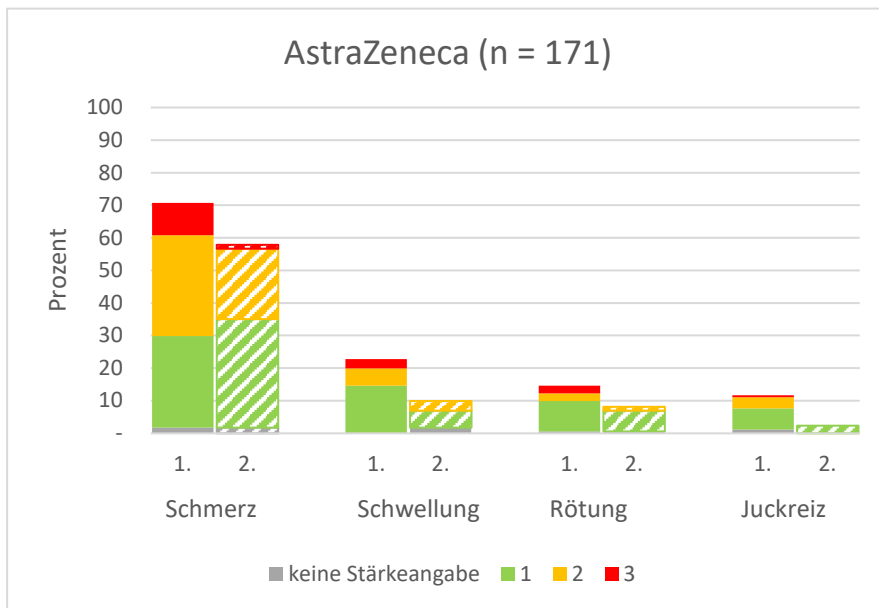


Abbildung 16: Homologes Impfschema mit ChAdOx1 nCoV-19/ ChAdOx1 nCoV-19 am UKS, lokale Reaktionen, Farbskala: grün, leichte Reaktionen; gelb, mäßige Reaktionen; rot, schwere Reaktionen

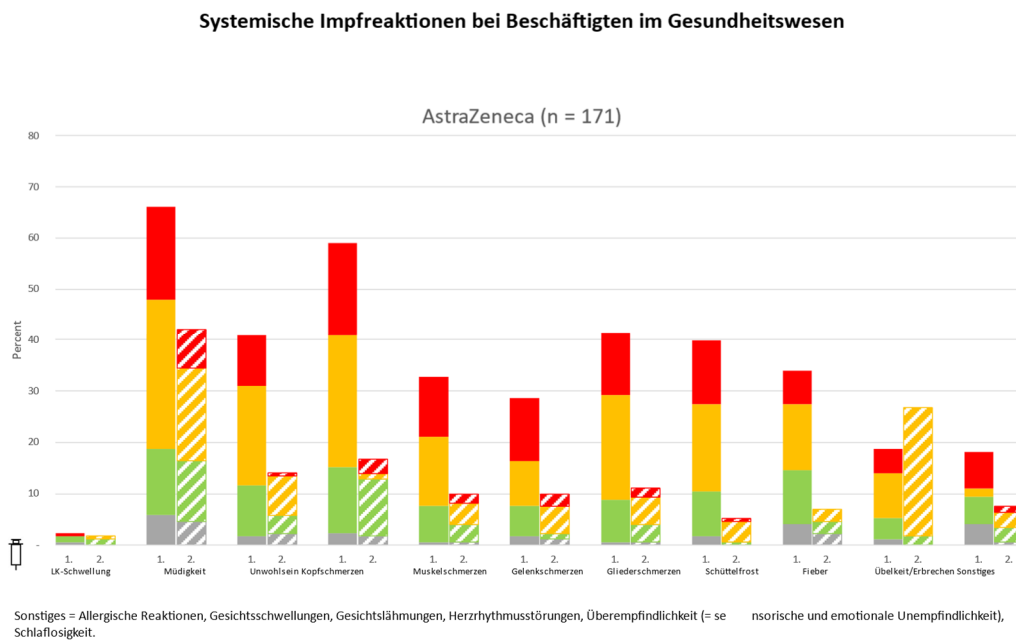


Abbildung 17: Homologes Impfschema mit ChAdOx1 nCoV-19/ ChAdOx1 nCoV-19 am UKS, systemische Reaktionen, Farbskala: grün, leichte Reaktionen; gelb, mäßige Reaktionen; rot, schwere Reaktionen

4.3.3 Heterologes Impfschema mit ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 – UKS

Im Zuge der heterologen Impfschemata erhielten 612 Personen (28,1%) in beiden Gruppen - UKS und Polizei - eine Mischimpfung aus ChAdOx1 nCoV-19 und einem der zugelassenen mRNA-Impfstoffe (Abbildung 9).

In diesen beiden Abbildungen (Abbildung 18 und 19) finden sich, wie auch in den vorherigen, die Diagramme unterteilt nach Art der Reaktionen - lokal und systemisch - bezogen auf die 271 UKS-Mitarbeiter. Im Allgemeinen konnte festgestellt werden, dass auch hier stärkere bzw. vermehrte Reaktionen im Zuge der Erstimpfung mit ChAdOx1 nCoV-19 auftraten als bei der Zweitimpfung mit dem Impfstoff BNT162b2.

Kaum Unterschiede konnten zwischen Erst- und Zweitimpfung bei den Angaben zu Schmerzen (78,6% vs. 77,5%) an der Injektionsstelle gemacht werden (Abbildung 18).

Lediglich innerhalb der einzelnen berichteten Nebenwirkungen ergaben sich bei der Stärkeverteilung andere Werte. Im Rahmen der Zweitimpfung gaben hier 34% der Befragten leichte Beschwerden entsprechend Stärke 1 an, wohingegen es bei der Erstimpfung 30,3% waren (Abbildung 18).

Auch bei den systemischen Reaktionen zeichnete sich das Bild, welches schon bei Betrachtung der Nebenwirkungen des Impfschemas ChAdOx1 nCoV-19/ChAdOx1 nCoV-19 aufkam, weiter ab. Die Erstimpfung mit ChAdOx1 nCoV-19 rief häufiger Impfreaktionen hervor als die Zweitimpfung mit BNT162b2. Ergänzend zur vorherigen Auswertung konnte anhand von Abbildung 19 festgehalten werden, dass bei diesem heterologen Impfschema deutlich häufiger eine Lymphknotenschwellung nach der Zweitimpfung mit BNT162b2 (14,4%) auftrat als beim homologen Schema (2,4%).

Zu den häufigsten Reaktionen zählten auch hier nach der Erstimpfung Müdigkeit (67,2%), Kopf (69,4%) - und Gliederschmerzen (53,5%) sowie Unwohlsein (11,2%), die sich auch bei der Zweitimpfung mit dem mRNA-Impfstoff BNT162b2 mit lediglich anderer Häufigkeit wiederfinden: Müdigkeit (52,4%), Kopfschmerzen (39,9%), Gliederschmerzen (30,6%) und Unwohlsein (25,1%) (Abbildung 19).

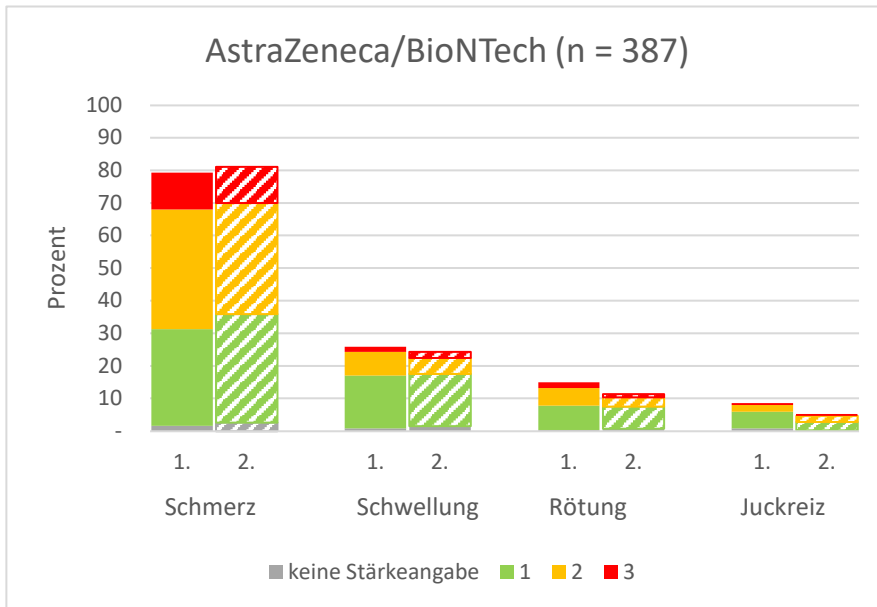


Abbildung 18: Heterologes Impfschema mit ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 am UKS, lokale Reaktionen, Farbskala: grün, leichte Reaktionen; gelb, mäßige Reaktionen; rot, schwere Reaktionen

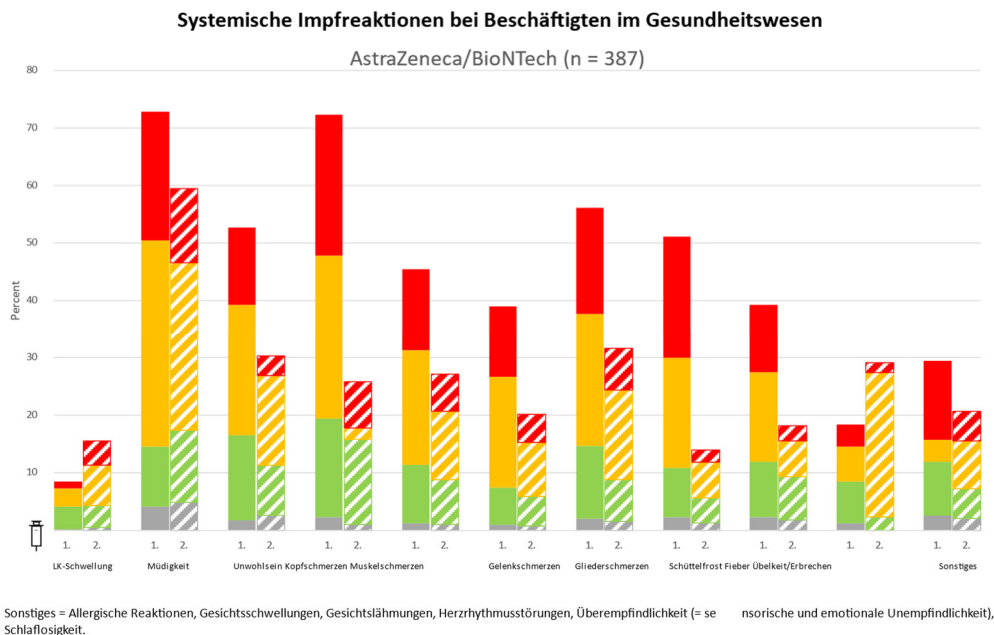


Abbildung 19: Heterologes Impfschema mit ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 am UKS, systemische Reaktionen, Farbskala: grün, leichte Reaktionen; gelb, mäßige Reaktionen; rot, schwere Reaktionen

4.3.4 Heterologes Impfschema mit ChAdOx1 nCoV-19/mRNA-1273 – UKS

Bei den Abbildungen 20 und 21 zeigte sich im Vergleich zu den vorherigen Impfschemata, die ChAdOx1 nCoV-19 als Erstimpfung beinhalteten, ein etwas anderes Verteilungsmuster. Von den insgesamt 421 am UKS heterolog geimpften Teilnehmern erhielten 150 (12,9% von 1161) als zweite Impfdosis mRNA-1273. Die Erstimpfungen mit ChAdOx1 nCoV-19 zeigten im Allgemeinen, was Schmerzen an der Injektionsstelle betrifft, ein ausgeglichenes Muster: ChAdOx1 nCoV-19/ChAdOx1 nCoV-19 kam auf 75,2% (Abbildung 16), ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 auf 78,6% (Abbildung 18) und ChAdOx1 nCoV-19/mRNA-1273 auf 75% (Abbildung 20).

Des Weiteren zeigten sich in der Auswertung jedoch Unterschiede bei der Zweitimpfung hinsichtlich der anderen lokalen Reaktionen. So berichteten beispielsweise 17,8% bei der Erstimpfung mit ChAdOx1 nCoV-19 über eine Schwellung an der Injektionsstelle und 19,1% über dieselbe Symptomatik bei der anschließenden Zweitimpfung mit mRNA-1273 (Abbildung 20). Anders sieht es bei der heterologen Impfung mit BNT162b2 aus: 24,7% beklagten eine Schwellung nach der ersten Dosis mit ChAdOx1 nCoV-19, wohingegen es 20,3% bei der Zweitimpfung mit BNT162b2 waren (Abbildung 18).

Auch bei den systemischen Reaktionen zeigten sich unterschiedliche Häufigkeitsverteilungen. Die vier häufigsten Nebenwirkungen nach der Erstimpfung mit ChAdOx1 nCoV-19 waren, wie in Abbildung 21 dargestellt, Müdigkeit (68%), Kopfschmerzen (66,7%), Unwohlsein (53,3%) und Schüttelfrost (50,7%). Bei der Zweitimpfung mit mRNA-1273 traten jedoch Müdigkeit (68,7%), Kopfschmerzen (55,3%), Unwohlsein (44%) und Gliederschmerzen (43,3%) am häufigsten auf (Abbildung 21).

Besonders zu erwähnen ist noch der Vergleich zwischen mRNA-1273 und BNT162b2 als Zweitimpfstoff in einem heterologen Impfschema hinsichtlich der Häufigkeitsverteilung beim Auftreten von Schüttelfrost und Fieber. Schüttelfrost trat bei 12,2% der ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2-Geimpften auf (Abbildung 19), jedoch knapp doppelt so häufig bei Teilnehmern mit mRNA-1273 als Zweitimpfstoff mit 22% (Abbildung 21). Ähnlich stellte es sich beim Auftreten von Fieber dar: Nur 15,5% beklagten diese Nebenwirkung nach der Zweitimpfung mit BNT162b2 (Abbildung 19), bei mRNA-1273-Zweitgeimpften waren es jedoch 36,7% (Abbildung 21).

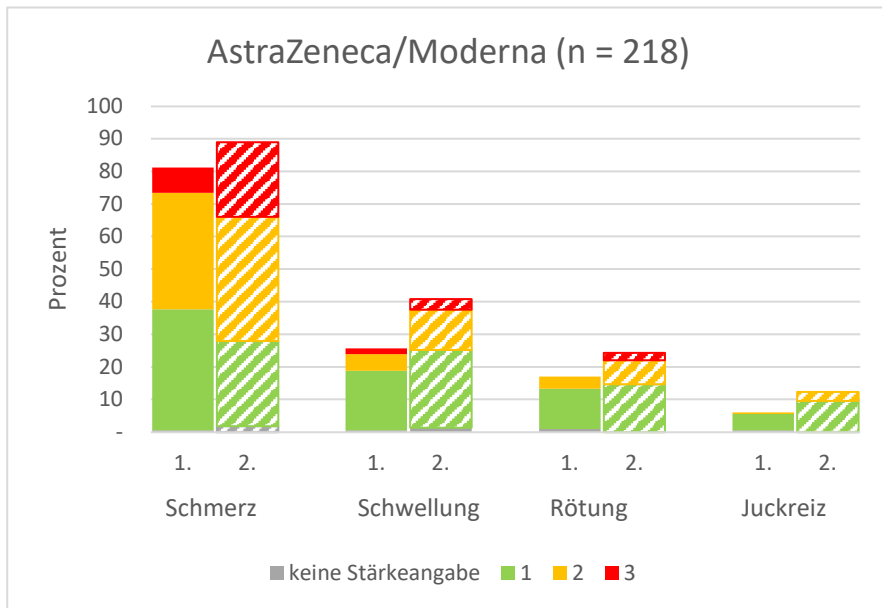


Abbildung 20: Heterologes Impfschema mit ChAdOx1 nCoV-19/mRNA-1273 am UKS, lokale Reaktionen, Farbskala: grün, leichte Reaktionen; gelb, mäßige Reaktionen; rot, schwere Reaktionen

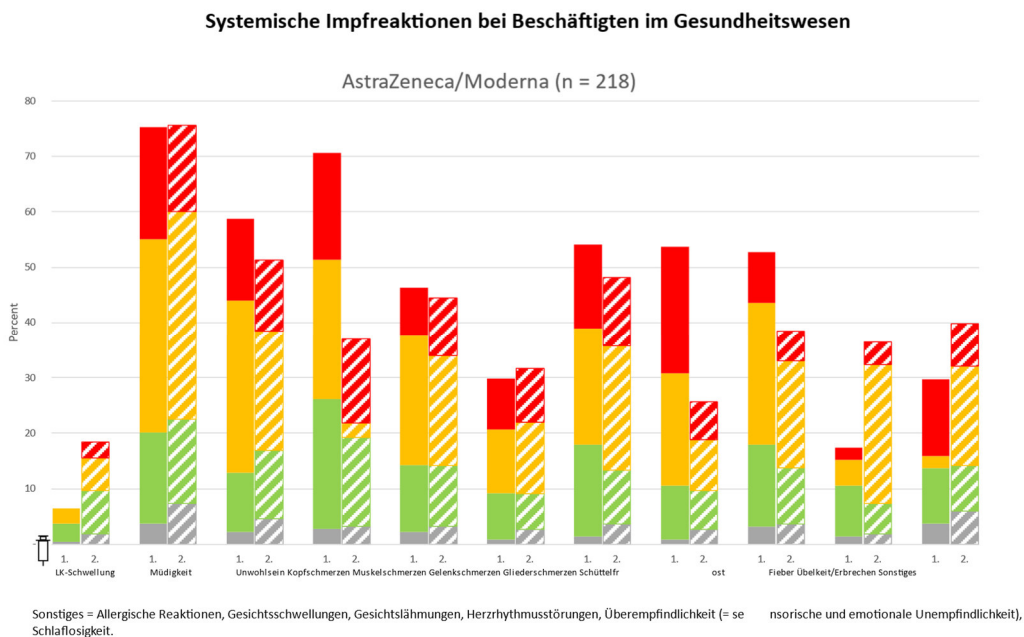


Abbildung 21: Heterologes Impfschema mit ChAdOx1 nCoV-19/mRNA-1273 am UKS, systemische Reaktionen, Farbskala: grün, leichte Reaktionen; gelb, mäßige Reaktionen; rot, schwere Reaktionen

5. Diskussion

In der vorliegenden Arbeit konnte gezeigt werden, dass Mitarbeiter des Gesundheitswesens nach SARS-CoV-2-Schutzimpfung deutlich häufiger über Impfreaktionen berichteten als die Teilnehmer der Polizeikohorte. Dies gilt sowohl für Häufigkeit als auch für die Intensität der beschriebenen Reaktionen. Im Allgemeinen ließ sich dieses Bild auf alle heterologen und alle homologen Impfschemata dieser Studie übertragen. Im Vergleich wurden deutlich häufiger Nebenwirkungen nach der Erstimpfung mit ChAdOx1 nCoV-19 im Rahmen des homologen Impfschemas berichtet. Für das untersuchte Schema mit der homologen BNT162b2/BNT162b2-Variante zeigte sich ein gegensätzliches Bild mit deutlich mehr Reaktionen nach der zweiten Gabe des Impfstoffes. Diese Erkenntnisse reihen sich in die Ergebnisse zahlreicher Studien in der aktuellen Literatur ein. Eine Studie zur Feststellung von Impfreaktionen bei homologer Immunisierung mit BNT162b2/BNT162b2 konnte u.a. belegen, dass Kopfschmerzen eine der häufigsten Nebenwirkungen nach der Zweitimpfung waren.⁶⁰

Deutlich mehr Impfreaktionen traten im Zusammenhang mit der Erstimpfung mittels ChAdOx1 nCoV-19 auf, wie auch eine Studie aus Vietnam belegen konnte. Es sollte erwähnt sein, dass zum Zeitpunkt der Studie am ehesten das Vakzin von ChAdOx1 nCoV-19 auf dem Markt verfügbar war, was zu einer vergleichsweise hohen Anzahl an ChAdOx1 nCoV-19-Geimpften führte.⁶¹

Eine Studie aus Saudi-Arabien zeigte, dass – unabhängig vom Impfschema – eines der häufigsten Symptome Schmerzen an der Injektionsstelle waren.⁶² Somit bestätigt sich auch hier das Bild, dass ChAdOx1 nCoV-19 stärkere Schmerzen an der Injektionsstelle hervorruft als bei der Zweitimpfung – wie auch in der in dieser Arbeit vorgestellten Studie – unabhängig vom Impfstoff bei der Zweitimpfung.

Dieselbe Studie beschäftigte sich auch mit den Nebenwirkungen und der Immunantwort von heterologen Impfschemata. Während in Saudi-Arabien die höhere Immunisierung durch eine heterologe Impfung belegt werden konnte, zeigten sich im Vergleich zu der vorliegenden Arbeit vergleichsweise weniger Nebenwirkungen im Rahmen der heterologen Impfschemata.⁶² Es kann jedoch anhand der Ergebnisse der in dieser Arbeit dargelegten Studie diskutiert werden, ob mRNA-1273 eine stärkere Impfreaktion als BNT162b2 als Zweitimpfstoff im heterologen Impfschema hervorruft. Unterstützend für diese Überlegung wären die Angaben zur Reaktion „Müdigkeit“ nach Zweitimpfung. Im Rahmen der Immunisierung mit BNT162b2 beschrieben 59,4 % (230/387) der UKS-Teilnehmer diese Reaktion, nach Gabe von mRNA-1273 waren es jedoch 75,7% (165/218).

Studien belegen weiter, dass mithilfe eines heterologen Schemas, beispielsweise ChAdOx1 nCoV-19 als Erstdosis und eine weitere Immunisierung mittels eines mRNA-Impfstoffs, eine deutlich höhere Anzahl an Spike-Protein-spezifischen T-Zellen als Immunantwort generiert

werden kann.^{63;64} Zusätzlich zu einer stärkeren zellulären Immunantwort triggern Impfschemata wie ChAdOx1 nCoV-19/ BNT162b2 eine deutlich höhere Antikörperproduktion über Plasmazellen. Aber auch hier scheinen sich die Nebenwirkungen nicht grundlegend von denen der homologen Impfschemata zu unterscheiden.⁶⁵

Im Laufe der Pandemie änderte sich neben den vorherrschenden Varianten auch die Einstellung in Bezug auf die Impfung gegen SARS-CoV-2. Wie die deutsche Studie „COVIMO“ zeigte, sank die Impfbereitschaft der Bevölkerung mit Voranschreiten der Pandemie. Wo am Anfang noch starkes Interesse herrschte, begegneten die Menschen der Impfung zusehends mit Ablehnung.⁶⁶ Einer der Gründe hierfür war das Auftreten der nun weltweit vorherrschenden Omikron-Variante. Während die Delta-Variante noch häufiger zu Hospitalisierungen führte, zeichnet sich die Omikron-Variante durch insgesamt mildere Verläufe von COVID-19^{67;68} und eine höhere Übertragungsfähigkeit aus.⁶⁸ Neben dem Wandel der vorherrschenden Variante veränderte sich die Impfbereitschaft aber auch aufgrund von Impfdurchbrüchen.⁶⁹

Allerdings finden sich in der Omikron-Variante mehr als 50 Mutationen⁷⁰, was die Impfkampagne vor neue Herausforderungen stellte. Eine Boosterung nach der Grundimmunisierung verlieh einen höheren Schutz vor einer Infektion als eine Immunisierung mit zwei Dosen, wenngleich der grundlegende Schutz vor einer Infektion geringer ausfiel als gegen die Delta-Variante.⁷¹ Auch mit einem vierten Booster konnten die Antikörperlevel noch einmal angehoben werden, was jedoch nicht ausreichend ist, um eine Omikron-Infektion zu verhindern, zumal auch das Risiko einer Re-Infektion deutlich erhöht ist im Vergleich zu den vorherigen Varianten.⁷²

Einige wenige Studien haben Unterschiede zur Impfbereitschaft hinsichtlich der SARS-CoV-2-Vakzine herausgearbeitet. Ende 2020 wurde in Polen eine Befragung zur Impfbereitschaft im Gesundheitspersonal bezüglich der neuen COVID-Impfstoffe durchgeführt. Der Impfstoff wurde hierbei von Ärzten, Medizinstudierenden und anderem Personal des Gesundheitswesens zu 58,9% als sicher empfunden, wohingegen die Gemeinbevölkerung nur zu 27% dieser Meinung war. Im Allgemeinen waren mehr Männer als Frauen dazu bereit, sich impfen zu lassen.⁷³ Wie in Polen⁷³ war sowohl in den USA als auch in Pakistan ärztliches Personal am positivsten gegenüber der SARS-CoV-2-Impfung eingestellt.⁷⁴ Die Impfbereitschaft hing von unterschiedlichen Faktoren ab, unter anderem der Angst vor der Erkrankung durch SARS-CoV-2 selbst oder vor Ansteckung der Angehörigen. Ursachen für eine negative Einstellung gegenüber der Impfung waren unter anderem die Neuheit der Methode bei mRNA-Vakzinen, eine zu geringe Studienlage oder aber die Angst vor potentiellen Nebenwirkungen.⁷⁴ Insbesondere Frauen gaben Angst vor Thrombosen durch die Impfung an oder aber fürchteten sich vor einer Impfung während einer bestehenden Schwangerschaft.⁶⁹ Die Mehrheit der Mitarbeiter des Gesundheitswesens nahm sich für die

Entscheidungsfindung zwischen 3 Monaten und einem Jahr Zeit, um mehr Informationen zur Impfung zu sammeln und sich so eine eigene Meinung zu bilden.⁷⁴

Ein ähnliches Bild zur Impfbereitschaft zeichnet eine Studie aus der Schweiz. Hier wurde allerdings die Impfbereitschaft von medizinischem Fachpersonal in Bezug auf die Influenzaimpfung erfragt. Es konnte gezeigt werden, dass weibliche Pflegekräfte weitaus seltener bereit zu einer Influenzaimpfung waren als andere Mitarbeiter des Gesundheitswesens. Gründe hierfür waren unter anderem die Angst vor möglichen Langzeitfolgen der Impfung, aber auch die von den Befragten empfundene Verletzung des Selbstbestimmungsrechts.⁷⁵ Im Laufe der Pandemie konnte jedoch in einigen Studien festgestellt werden, dass sich die Impfbereitschaft hinsichtlich Influenza durch die Corona-Impfpolitik maßgeblich veränderte. In Hong Kong zeigten weibliche Krankenschwestern beispielsweise eine höhere Impfbereitschaft in Bezug auf Influenza als noch vor der Pandemie.⁷⁶ Auch Pharmazeuten in der Schweiz als eine Untergruppe des Gesundheitspersonals zeigten einen deutlichen Anstieg der Impfbereitschaft hinsichtlich der jährlichen Influenzaimpfung. Auffallend in dieser Studie ist jedoch, dass die Impfbereitschaft für Influenza und SARS-CoV-2 etwa gleich war, obwohl die Impfstoffe gegen Influenza deutlich länger erforscht und erprobt sind.⁷⁷

Eine aktuelle Studie aus dem Jahr 2024 beschäftigte sich mit Impfreaktionen im Rahmen der COVID-Impfungen bei Gesundheitspersonal in Australien und Brasilien. Auch in dieser Studie konnte dargelegt werden, dass bei den homologen Impfschemata mit ChAdOx1 nCoV-19/ ChAdOx1 nCoV-19 und BNT162b2/ BNT162b2 stärkere Reaktionen nach der Erstimpfung mit ChAdOx1 nCoV-19 auftraten.⁷⁸ Bei der Zweitimpfung berichteten die Studienteilnehmer jedoch eher über vermehrte Reaktionen nach der Gabe von BNT162b2.⁷⁸ Auch reagierte das Gesundheitspersonal in Australien mit vermehrten Reaktionen im Vergleich zu den brasilianischen Kollegen, sodass diskutiert werden kann, ob Stress ein Faktor bei der Wahrnehmung von Impfreaktionen ist. Zum Zeitpunkt der Einführung der SARS-CoV-2-Impfstoffe sah sich Brasilien, und damit das Gesundheitssystem mit seinen Mitarbeitern, mit einer deutlich höheren Mortalität und Morbidität von COVID-19 konfrontiert.⁷⁸

Aufgrund dieser Studienlage und der Ergebnisse unsere Studie sollten in künftigen Studien die Unterschiede zwischen einzelnen Berufsgruppen berücksichtigt werden. Im Hinblick aufkommende Studien oder auch mögliche neu auftretende Pandemien sollte eine geschlechter- und altersadaptierte Forschung in den Vordergrund rücken und gegebenenfalls auch die Diskrepanzen zwischen unterschiedlichen Berufsgruppen berücksichtigt werden. Es konnte gezeigt werden, dass zwei „systemrelevante“ Berufsgruppen, die während der COVID 19-Pandemie vorrangig geimpft wurden, unterschiedlich stark und häufig auf gleiche Impfschemata reagierten.

Limitationen der Arbeit

Im vorliegenden Fall dieser Studie wurde lediglich ein kleiner Teil der Bevölkerung, im Speziellen Mitarbeiter des Gesundheitswesens sowie des polizeiärztlichen Dienstes, befragt und in die Studie eingeschlossen. So ist die Studie monozentrisch und damit nicht repräsentativ für die gesamte Bevölkerung. Zudem wurde die Gruppe der Mitarbeiter des Gesundheitswesens nicht weiter in Subgruppen, wie beispielsweise ärztliches Personal oder Pflegepersonal, unterteilt, sodass hier nicht weiter differenziert werden konnte. Hinzu kommt die Limitierung der Erfassung hinsichtlich der Anzahl der Impfdosen, da hier nur die Reaktionen nach einer Grundimmunisierung mit zwei Impfdosen erfasst wurden. Nach aktueller Empfehlung der STIKO wird jedoch eine Boosterung sowie in ausgewählten Fällen auch eine vierte Impfung empfohlen.⁷⁹ Auch konnte keine objektivierbare Erfassung der einzelnen Symptome gewährleistet werden, da beispielsweise das Schmerzempfinden eines jeden Einzelnen unterschiedlich ausgeprägt ist und daher eine subjektive Wahrnehmung darstellt. Weiter konnte nicht festgestellt werden, ob subjektiv berichtetes „Fieber“ stets mit einer tatsächlichen Messung der Körpertemperatur einherging.

Des Weiteren mussten viele der ursprünglichen Studienteilnehmer im Verlauf aus der Studie ausgeschlossen werden. Mangelnde oder unvollständige Rückmeldung, COVID-19-Infektionen zwischen den Impfdosen oder fehlerhafte Mailadressen erschwerten eine vollständige Datenerfassung und führten zu einer Verkleinerung der finalen Kohorte. Hinzu kam aufgrund der damaligen Zulassungsempfehlungen ein limitiertes Altersspektrum, da nur Personen über 18 Jahre in die Studie eingeschlossen werden durften. Das Interesse an der Studie war groß, jedoch fand die Studie zu einem sehr frühen Zeitpunkt der Impfkampagne statt, sodass neben Interesse an einer Impfung auch Ängste und Vorbehalte eine Rolle gespielt haben könnten.

Abschließender Ausblick

In der vorliegenden Arbeit konnte dargelegt werden, dass die unterschiedlichen Impfschemata gegen SARS-CoV-2 unterschiedlich stark ausgeprägte Impfreaktionen hervorrufen. Diese variierten nicht nur innerhalb der einzelnen Gruppen, sondern auch im Vergleich der beiden Kohorten. Die angezeigten Impfreaktionen werden augenscheinlich durch subjektive Empfindungen der Studienteilnehmer beeinflusst, aber auch durch die jeweilige Berufsgruppe.

Die Intensität und Häufigkeiten der subjektiv beschriebenen Impfreaktionen lässt darauf schließen, dass solche Unterschiede zwischen bestimmten Bevölkerungsgruppen, u.a. aufgrund ihres beruflichen Hintergrunds und der damit verbundenen Erwartungshaltung, wahrgenommen werden können. Zusätzlich muss erwähnt werden, dass die Impfstoffe gegen

SARS-CoV-2 zum Teil relativ neu in ihrer Wirkweise waren und sehr zügig die Marktzulassung erhielten. Auch durch mediale Aufmerksamkeit wurde die Erwartungshaltung der Bevölkerung beeinflusst, sodass heutzutage die berichteten Impfreaktionen möglicherweise geringer ausgeprägt wären.

Weitere Studien sollten durchgeführt werden, um zu untersuchen, ob sich ähnliche Beobachtungen auch in anderen Berufs- bzw. Bevölkerungsgruppen machen lassen. Dies könnte Einfluss auf die zukünftige Gestaltung der zielgruppenspezifischen Kommunikation im Rahmen von Impfkampagnen haben und so zu einem besseren Verständnis einzelner Gruppen führen.

6. Literaturverzeichnis

1. Zhong. Epidemiology and cause of severe acute respiratory syndrome (SARS) in Guangdong, People's Republic of China, in February, 2003 Elsevier Connect , the company ' s public news and information. *Lancet*. 2003;362(October):1353–1358. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14585636/>
2. De Wit E, Van Doremalen N, Falzarano D, Munster VJ. SARS and MERS: Recent insights into emerging coronaviruses. *Nat Rev Microbiol*. 2016;14(8):523-534. doi:10.1038/nrmicro.2016.81
3. World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV). [https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-\(mers-cov\)](https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/middle-east-respiratory-syndrome-coronavirus-(mers-cov))
4. Widagdo W, Okba NMA, Stalin Raj V, Haagmans BL. MERS-coronavirus: From discovery to intervention. *One Heal*. 2017;3:11-16. doi:10.1016/j.onehlt.2016.12.001
5. Müller O, Neuhann F, Razum O. Epidemiologie und Kontrollmaßnahmen bei COVID-19. *DMW - Dtsch Medizinische Wochenschrift*. 2020;145(10):670-674. doi:10.1055/a-1162-1987
6. Zhu N, Zhang D, Wang W, et al. A Novel Coronavirus from Patients with Pneumonia in China, 2019. *N Engl J Med*. 2020;382(8):727-733. doi:10.1056/nejmoa2001017
7. Joint WHO-China Study. WHO-convened Global Study of Origins of SARS-CoV-2. *Jt WHO-China Study Team Rep*. 2021;(February):120. <https://www.who.int/publications/i/item/who-convened-global-study-of-origins-of-sars-cov-2-china-part>
8. Kumar P, Kumar P, Choudhary K, Thakur N. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information . 2020;(January).
9. Wang T, Zhai Y, Xue H, Zhou W, Ding Y, Nie H. Regulation of Epithelial Sodium Transport by SARS-CoV-2 Is Closely Related with Fibrinolytic System-Associated Proteins. *Biomolecules*. 2023;13(4). doi:10.3390/biom13040578
10. Dai X, Lan Q, Cao X, et al. Neurological complications of COVID-19. 2023;(December 2022):161-180.
11. Zhang H ping, Sun Y li, Wang Y fen, et al. Recent developments in the immunopathology of COVID-19. *Allergy Eur J Allergy Clin Immunol*. 2023;78(2):369-388. doi:10.1111/all.15593
12. M D Anum S. Minhas Paul Scheel M.D. BGMDGLMDMSMHMDMJMDMHSSRJMDJEDMMDMHSAGHMD. COVID-19: gastrointestinal and hepatobiliary manifestations. *Ann Oncol*. 2020;(January):19-20. <file:///C:/Users/HP/AppData/Local/Mendeley%0ALtd./Mendeley%0ADesktop/Downloaded/Anum%0AS.%0AMinhas,%0AM.D.,%0APaul%0AScheel,%0AM.D.,%0ABrian%0AGaribaldi,%0AM.D.,%0AGigi%0ALiu,%0AM.D.,%0AM.Sc.,%0AMAureen%0AHorton,%0AM.D.,%0AMark%0AJennings,%0AM.D.,%0AM.H.S>
13. Liu J, Zheng X, Tong Q, et al. Overlapping and discrete aspects of the pathology and pathogenesis of the emerging human pathogenic coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and 2019-nCoV. *J Med Virol*. 2020;92(5):491-494. doi:10.1002/jmv.25709
14. Pfeifer M, Hamer OW. COVID-19 pneumonia. *Internist*. 2020;61(8):793-803. doi:10.1007/s00108-020-00854-5
15. Markov P V., Ghafari M, Beer M, et al. The evolution of SARS-CoV-2. *Nat Rev Microbiol*. 2023;21(6):361-379. doi:10.1038/s41579-023-00878-2
16. Long B, Carius BM, Chavez S, et al. Clinical update on COVID-19 for the emergency clinician: Presentation and evaluation. *Am J Emerg Med*. 2022;54(January):46-57. doi:10.1016/j.ajem.2022.01.028
17. Guan W, Ni Z, Hu Y, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N*

- Engl J Med.* 2020;382(18):1708-1720. doi:10.1056/nejmoa2002032
18. WHO. Post COVID-19 condition (LONG COVID). <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/post-covid-19-condition#:~:text=It is defined as the,months with no other explanation.>
 19. Davis HE, McCorkell L, Vogel JM, Topol EJ. Long COVID: major findings, mechanisms and recommendations. *Nat Rev Microbiol.* 2023;21(3):133-146. doi:10.1038/s41579-022-00846-2
 20. Robert-Koch-Institut. Empfehlung für Einrichtungen des Gesundheitswesens zum Umgang mit SARS-CoV-2. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Getrennte_Patientenversorgung.html?nn=13490888
 21. Oh D-Y, Böttcher S, Kröger S, von Kleist M. SARS-CoV-2-Übertragungswege und Implikationen für den Selbst- und Fremdschutz. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz.* 2021;2(April). doi:10.1007/s00103-021-03389-8
 22. Herold G et al. *Innere Medizin.* Vol 20. Herold; 2021. doi:10.1024/0040-5930/a000137
 23. Bundesgesundheitsministerium. Coronavirus-Pandemie: Was geschah wann? Chronik aller Entwicklungen im Kampf gegen COVID-19 (Coronavirus SARS-CoV-2) und der dazugehörigen Maßnahmen des Bundesgesundheitsministeriums. <https://www.bundesgesundheitsministerium.de/coronavirus/chronik-coronavirus.html>
 24. Robert-Koch-Institut. Empfehlungen zur Isolierung und Quarantäne bei SARS-CoV-2-Infektion und -Exposition. https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Quarantaene/Absonderung.html?nn=13490888
 25. Hof, Herbert; Schlüter D et al. *Medizinische Mikrobiologie.* 7. Auflage. Thieme Verlag; 2019.
 26. Feldt T, Guggemos W, Heim K, et al. Hinweise zu Erkennung, Diagnostik und Therapie von Patienten mit COVID-19. *Ständiger Arbeitskr der Kompetenz- und Behandlungszentren für Krankheiten durch hochpathogene Erreger am Robert Koch-Institut.* Published online 2021:1-25. doi:10.25646/6539.23
 27. Kluge S, Janssens U, Welte T, et al. S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19. *AWMF online.* 2023;113(001):1-96.
 28. Manivannan E, Karthikeyan C, Moorthy NSHN, Chaturvedi SC. The Rise and Fall of Chloroquine/Hydroxychloroquine as Compassionate Therapy of COVID-19. *Front Pharmacol.* 2021;12(December 2019):1-8. doi:10.3389/fphar.2021.584940
 29. Mohammad S, Hashemian R, Sheida A, Taghizadieh M. Paxlovid (Nirmatrelvir/Ritonavir): A new approach to Covid-19 therapy? 2023;(February).
 30. Notfallmedizin DG für II und. Nirmatrelvir/Ritonavir (Paxlovid™) Interaktive Checkliste für den Einsatz. <https://www.dgiin.de/paxlovid/index.html#/generalrequirements>
 31. Zhang B, Zhou X, Qiu Y, et al. Clinical characteristics of 82 cases of death from COVID-19. *PLoS One.* 2020;15(7 July). doi:10.1371/journal.pone.0235458
 32. Letalitätsrate beim Coronavirus (COVID-19) in den am stärksten betroffenen Ländern (Stand: 7. August 2023). <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/1103785/umfrage/mortalitaetsrate-des-coronavirus-nach-laendern/#statisticContainer>
 33. Wendt S, Trawinski H, Pietsch C, Borte M, Lübbert C. Vaccinations. *Internist.* 2021;62(12):1295-1309. doi:10.1007/s00108-021-01193-9
 34. Surveillance I. Aktueller Impfkalender. *Epidemiol Bull.* Published online 2020:187-189.
 35. Bald, Martin; Biberthaler, Peter; Blattmann C et al. *Kurzlehrbuch Pädiatrie.* Thieme Verlag; 2012.

36. Eckert R, Drieseberg T, Willems H. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Comirnaty). *Sinnwelt Freizeit*. Published online 2020:102-103. doi:10.1007/978-3-322-97213-2_10
37. Eckert R, Drieseberg T, Willems H. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Moderna). *Sinnwelt Freizeit*. Published online 2021:102-103. doi:10.1007/978-3-322-97213-2_10
38. Paul-Ehrlich- Institut. Auflistung der zugelassenen Impfstoffe. Auflistung der zugelassenen Impfstoffe.
39. Baden LR, El Sahly HM, Essink B, et al. Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. *N Engl J Med*. 2021;384(5):403-416. doi:10.1056/nejmoa2035389
40. Verbeke R, Lentacker I, De Smedt SC, Dewitte H. Three decades of messenger RNA vaccine development. *Nano Today*. 2019;28:1-44. doi:10.1016/j.nantod.2019.100766
41. Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines-a new era in vaccinology HHS Public Access. *Nat Rev Drug Discov*. 2018;17(4):261-279. doi:10.1038/nrd.2017.243.mRNA
42. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and Efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med*. 2020;383(27):2603-2615. doi:10.1056/nejmoa2034577
43. Autoren L, Birzele LT. mRNA : Neue Technologie – neue Impfmöglichkeiten. 2022;164(8):3-6.
44. Covid-- SA Der. Epidemiologisches Bulletin 27/2021. Published online 2021.
45. *EMA Recommends Approval of Comirnaty and Spikevax COVID-19 Vaccines for Children from 6 Months of Age*. <https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-approval-comirnaty-spikevax-covid-19-vaccines-children-6-months-age>
46. Eckert, Roland; Drieseberg, Thomas; Willems H. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (AstraZeneca). *Sinnwelt Freil*. Published online 2021:1-38.
47. Eckert R, Drieseberg T, Willems H. Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Janssen). *Sinnwelt Freizeit*. Published online 2021:102-103. doi:10.1007/978-3-322-97213-2_10
48. Robert-Koch-Institut & Deutsches Grünes Kreuz e. V. Zur Schutzimpfung gegen COVID-19 (Corona Virus Disease 2019) – mit Vektor-Impfstoffen –. 2021;1(008):1-5. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Materialien/Downloads-COVID-19/Aufklaerungsbogen-de.pdf?__blob=publicationFile
49. Voysey M, Clemens SAC, Madhi SA, et al. Safety and efficacy of the ChAdOx1 nCoV-19 vaccine (AZD1222) against SARS-CoV-2: an interim analysis of four randomised controlled trials in Brazil, South Africa, and the UK. *Lancet*. 2021;397(10269):99-111. doi:10.1016/S0140-6736(20)32661-1
50. Sadoff J, Gray G, Vandebosch A, et al. Safety and Efficacy of Single-Dose Ad26.COV2.S Vaccine against Covid-19. *N Engl J Med*. 2021;384(23):2187-2201. doi:10.1056/nejmoa2101544
51. Lopez Bernal J, Andrews N, Gower C, et al. Effectiveness of Covid-19 Vaccines against the B.1.617.2 (Delta) Variant. *N Engl J Med*. 2021;385(7):585-594. doi:10.1056/nejmoa2108891
52. Robert-Koch-Institut. Sicherheit von Impfungen. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/Nebenwirkungen/nebenwirkungen_node.html
53. Federal Ministry of Health. Nationaler Impfplan. Published online 2012.
54. Meyer C, Rasch · G, Keller-Stanislawski · B, Schnitzler N. Bundesgesundheitsbl-Gesundheitsforsch-Gesundheitsschutz 4•2002 | 365. Published online 1990:364-370. <http://www.pei.de>
55. Variola virus | MSDOnline. Published online 2002:161-179.

<https://www.msdsonline.com/resources/sds-resources/free-safety-data-sheet-index/variola-virus/>

56. Robert-Koch-Institut. RKI- Ratgeber Poliomyelitis. 2000, aktualisiert 2021. https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_Poliomyelitis.html;jsessionid=64B6C382E7E77F035827FA7E7C483921.internet102#doc2374544bodyText13
57. Kozic D, Turkulov V, Bjelan M, Petrovic K, Popovic-Petrovic S, Vanhoenacker FM. Extensive myelitis after oral polio vaccination: MRI features. *Jbr-Btr.* 2014;97(6):358-360. doi:10.5334/jbr-btr.134
58. Bender, A.; Rémi, J.; Feddersen, B.; Fesl G. *Kurzlehrbuch Neurologie.* 3. Auflage. Elsevier; 2018.
59. Rki. Epidemiologisches Bulletin STIKO: Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung. Published online 2024. www.rki.de/epidbull
60. Abukhalil AD, Shatat SS, Abushehadeh RR, Al-Shami N, Naseef HA, Rabba A. Side effects of Pfizer/BioNTech (BNT162b2) COVID-19 vaccine reported by the Birzeit University community. *BMC Infect Dis.* 2023;23(1):1-15. doi:10.1186/s12879-022-07974-3
61. Nguyen S Van, Nguyen BT, Nguyen H, Duong V, Thanh P. Side effects following first dose of COVID-19 vaccination in Ho Chi Minh City , Vietnam. *Hum Vaccin Immunother.* 2023;00(00). doi:10.1080/21645515.2023.2176066
62. Mohammed RA, Yazbik RS, Baajajah LH, et al. Side Effects Associated With Homologous and Heterologous COVID-19 Vaccines: A Cross-Sectional Study in Saudi Arabia. *Cureus.* 2023;15(1):1-10. doi:10.7759/cureus.34030
63. Klemis V, Schmidt T, Schub D, et al. Comparative immunogenicity and reactogenicity of heterologous ChAdOx1-nCoV-19-priming and BNT162b2 or mRNA-1273-boosting with homologous COVID-19 vaccine regimens. *Nat Commun.* 2022;13(1):1-11. doi:10.1038/s41467-022-32321-0
64. Ho TC, Chen YMA, Chan HP, et al. The effects of heterologous immunization with prime-boost covid-19 vaccination against sars-cov-2. *Vaccines.* 2021;9(10):1-14. doi:10.3390/vaccines9101163
65. Rashedi R, Samieefar N, Masoumi N, Mohseni S, Rezaei N. COVID-19 vaccines mix-and-match: The concept, the efficacy and the doubts. *J Med Virol.* 2022;94(4):1294-1299. doi:10.1002/jmv.27463
66. Befragten DB Der. COVID-19 Impfquoten-Monitoring in Deutschland (COVIMO). Published online 2021:19-22.
67. Lauring AS, Tenforde MW, Chappell JD, et al. Clinical severity of, and effectiveness of mRNA vaccines against, covid-19 from omicron, delta, and alpha SARS-CoV-2 variants in the United States: Prospective observational study. *BMJ.* 2022;376. doi:10.1136/bmj-2021-069761
68. Goutam Mukherjee A, Ramesh Wanjari U, Murali R, et al. Omicron variant infection and the associated immunological scenario. *Immunobiology.* 2022;227(3):152222. doi:10.1016/j.imbio.2022.152222
69. Noushad M, Rastam S, Nassani MZ, et al. A Global Survey of COVID-19 Vaccine Acceptance Among Healthcare Workers. *Front Public Heal.* 2022;9(February):1-12. doi:10.3389/fpubh.2021.794673
70. Sun Y, Lin W, Dong W, Xu J. Origin and evolutionary analysis of the SARS-CoV-2 Omicron variant. *J Biosaf Biosecurity.* 2022;4(1):33-37. doi:10.1016/j.jobb.2021.12.001
71. Chin ET, Leidner D, Lamson L, et al. Protection against Omicron from Vaccination and Previous Infection in a Prison System. *N Engl J Med.* 2022;387(19):1770-1782. doi:10.1056/nejmoa2207082
72. Chenchula S, Karunakaran P, Sharma S, Chavan M. Current evidence on efficacy of COVID-

- 19 booster dose vaccination against the Omicron variant: A systematic review. *J Med Virol.* 2022;94(7):2969-2976. doi:10.1002/jmv.27697
73. Lindner-Pawłowicz K, Mydlikowska-śmigórska A, Łampika K, Sobieszcząńska M. COVID-19 Vaccination Acceptance among Healthcare Workers and General Population at the Very Beginning of the National Vaccination Program in Poland: A Cross-Sectional, Exploratory Study. *Vaccines.* 2022;10(1). doi:10.3390/vaccines10010066
74. Hajure M, Tariku M, Bekele F, et al. Attitude towards covid-19 vaccination among healthcare workers: A systematic review. *Infect Drug Resist.* 2021;14:3883-3897. doi:10.2147/IDR.S332792
75. Ana Durovic M, Andreas F. Widmer MMs, Marc Dangel M, Anja Ulrich, MNS A, Manuel Battegay M, Sarah Tschudin-Sutter M. Low rates of influenza vaccination uptake among healthcare workers: Distinguishing barriers between occupational groups. *Am J Infect Control.* Published online 2020.
76. On K, Li K, In W, Tang A. Since January 2020 Elsevier has created a COVID-19 resource centre with free information in English and Mandarin on the novel coronavirus COVID- 19 . The COVID-19 resource centre is hosted on Elsevier Connect , the company ' s public news and information. *Int J Nurs Stud.* 2020;114(January):103854.
77. Langer R, Thanner M. Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy Pharmacists ' attitudes toward in fl uenza vaccination : does the COVID-19 pandemic make a difference ? *Explor Res Clin Soc Pharm.* 2023;9(February 2022):100235. doi:10.1016/j.rcsop.2023.100235
78. Villanueva P, McDonald E, Croda J, et al. Factors influencing adverse events following COVID-19 vaccination. *Hum Vaccines Immunother.* 2024;20(1):1-10. doi:10.1080/21645515.2024.2323853
79. Robert Koch-Institut. Epidemiologisches 2022 Bulletin. 2022;(April):1-148. <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2022/14/Tabelle.html>

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aufbau von SARS-CoV-2

Abbildung 2: Darstellung der Aufnahme und Freisetzung von SARS-CoV-2 in humanen Zellen

Abbildung 3: Medikamentöse und nicht-medikamentöse Therapieempfehlungen

Abbildung 4: S3-Leitlinie - Empfehlungen zur Therapie von Patienten mit COVID-19

Abbildung 5: Impfkalender der Ständigen Impfkommission

Abbildung 6: Wirkweise von mRNA-Impfstoffen

Abbildung 7: Empfehlungen zur Standardimpfung im Erwachsenenalter

Abbildung 8: Fragebogen zur Erfassung der Impfreaktionen bei COVID-Impfstoffen

Abbildung 9: Studienablaufplan

Abbildung 10: Altersverteilung

Abbildung 11: Geschlechterverteilung

Abbildung 12: Homologes Impfschema mit BNT162b2/BNT162b2 am UKS, lokale Reaktionen

Abbildung 13: Homologes Impfschema mit BNT162b2/ BNT162b2 der Polizei, lokale Reaktionen

Abbildung 14: Homologes Impfschema mit BNT162b2/BNT162b2 am UKS, systemische Reaktionen

Abbildung 15: Homologes Impfschema mit BNT162b2/BNT162b2 der Polizei, systemische Reaktionen

Abbildung 16: Homologes Impfschema mit ChAdOx1 nCoV-19/ ChAdOx1 nCoV-19 am UKS, lokale Reaktionen

Abbildung 17: Homologes Impfschema mit ChAdOx1 nCoV-19/ ChAdOx1 nCoV-19 am UKS, systemische Reaktionen

Abbildung 18: Heterologes Impfschema mit ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 am UKS, lokale Reaktionen

Abbildung 19: Heterologes Impfschema mit ChAdOx1 nCoV-19/BNT162b2 am UKS, systemische Reaktionen

Abbildung 20: Heterologes Impfschema mit ChAdOx1 nCoV-19/mRNA-1273 am UKS, lokale Reaktionen

Abbildung 21: Heterologes Impfschema mit ChAdOx1 nCoV-19/mRNA-1273 am UKS, systemische Reaktionen

8. Publikationen

Teilergebnisse dieser Arbeit sind in Erstautorenschaft in der Fachzeitschrift *Vaccines* (impact factor: 7.8) publiziert worden:

Rau K, von Heeringen E, Bühler N, Wagenpfeil S, Becker SL, Schneitler S. Recipient-Reported Reactogenicity of Different SARS-CoV-2 Vaccination Regimens among Healthcare Professionals and Police Staff in Germany. *Vaccines*. 2023;11(7):1147.

doi:10.3390/vaccines11071147

9. Dank

Auf diesem Weg möchte ich mich herzlich bei allen bedanken, die mich bei der Erstellung dieser Arbeit unterstützt und begleitet haben.

An erster Stelle danke ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dr. phil. Sören L. Becker, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums des Saarlandes, für die Überlassung des Themas und seine Betreuung während der gesamten Zeit. Ohne seine persönliche und fachliche Unterstützung wäre es nicht möglich gewesen, diese Arbeit zu einem erfolgreichen Abschluss zu bringen.

Des Weiteren bedanke ich mich bei meiner Betreuerin Frau Dr. med. Sophie Schneitler, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums des Saarlandes, für Ihre Anregungen während der Durchführung der Studie, die mich zur persönlichen Weiterentwicklung angespornt haben.

Mein Dank gilt weiter Frau Nina Bühler, Institut für Medizinische Mikrobiologie und Hygiene des Universitätsklinikums des Saarlandes, die mich in der Anfangszeit der Studie vor Ort durch ihre Organisation und Verwaltung der Bögen sehr unterstützt hat.

Ganz besonders möchte ich mich beim Betriebsärztlichen Team rund um Frau Baum bedanken, ohne deren Unterstützung die Durchführung dieser Studie nicht möglich gewesen wäre. Während der gesamten Studienzeit wurde mir unter die Arme gegriffen und dafür gesorgt, dass die Rekrutierung der Studienteilnehmer reibungslos im zeitlichen Ablauf der Impfkampagne eingegliedert wurde.

Weiter möchte ich mich bei Herrn Dr. med. Klaus Mogler, Herrn Dr. med. Kai Weinmann und Herrn Dr. med. Jürgen-Gunther Schulz des Kardiologischen Zentrums Pforzheim bedanken, die mir gerade zu Beginn der Arbeit während meiner Famulatur mit Unterstützung und Verständnis begegnet sind und immer einen guten Ratschlag für mich hatten.

Von ganzem Herzen möchte ich mich bei meinem Freund Maximilian Raible bedanken, der mich immer unterstützt und motiviert hat.

Ganz besonders möchte ich meinen Eltern, Stefanie und Eckhard Rau, danken, ohne die ich diese Zeit nicht hätte meistern können. Ihr seid immer für mich da gewesen und habt mich in jeder Situation aufgebaut, getröstet und zum Weitermachen angespornt.

10. Lebenslauf

Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.