



COVID-19-Impfstoffe und unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse: Eine multinationale Kohortenstudie des Global Vaccine Data Network (GVDN) mit 99 Millionen geimpften Personen

K. Faksova^{ein}  , D. Walsh^{b c}, J. Jiang Zemin^{b c}, J. Griffin^c, A. Phillips^d, A. Nichtjuden^e, J.C. Kwong^{f g h}, K. Macartney^{d Ich}, M. Naus^{j n}, Z. Grange^k, S. Escolano^l, G. Sepulveda^m, A. Shetty^m, A. Pillsbury^d, C. Sullivan^k, Z. Naveed^{j n}, N.Z. Janjua^{j n}, N. Giglio^e, J. Perälä^o, S. Nasreen^{f p x}...A. Hviid^{ein w}

[Mehr anzeigen](#) 

 [Outline](#) |  [Freigeben](#)  [Zitieren](#)

<https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2024.01.100> 

[Abrufen von Rechten und Inhalten](#) 

Unter einer Creative Commons-Lizenz 

Freier Zugang

Abstrakt

Hintergrund

Das Global COVID Vaccine Safety (GCoVS) Project, das 2021 im Rahmen des multinationalen Global Vaccine Data Network™ (GVDN)® ins Leben gerufen wurde, ermöglicht eine umfassende Bewertung der Impfstoffsicherheit. Ziel dieser Studie war es, das Risiko von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse (AESI) nach der COVID-19-Impfung an 10 Standorten in acht Ländern zu bewerten.

Methodik

Unter Verwendung eines gemeinsamen Protokolls verglich diese Beobachtungskohortenstudie die beobachteten mit den erwarteten Raten von 13 ausgewählten AESI über neurologische, hämatologische und kardiale Endpunkte. Die erwarteten Raten wurden von den teilnehmenden Standorten unter Verwendung von Gesundheitsdaten vor der COVID-19-Impfung ermittelt, die nach Alter und Geschlecht geschichtet wurden. Die beobachteten Raten wurden seit der Einführung des COVID-19-Impfprogramms aus denselben Datensätzen im Gesundheitswesen gemeldet. AESI, die bis zu 42 Tage nach der Impfung mit mRNA- (BNT162b2 und mRNA-1273) und Adenovirus-Vektor-Impfstoffen (ChAdOx1) auftraten, wurden in die Primäranalyse einbezogen. Die Risiken wurden anhand von beobachteten und erwarteten (OE) Verhältnissen mit 95 %-Konfidenzintervallen bewertet. Priorisierte potenzielle Sicherheitssignale waren solche mit einer Untergrenze des 95 %-Konfidenzintervalls (LBCI) von mehr als 1,5.

Befund

Zu den Teilnehmern gehörten 99.068.901 geimpfte Personen. Insgesamt wurden im Studienzeitraum 183.559.462 Dosen BNT162b2, 36.178.442 Dosen mRNA-1273 und 23.093.399 Dosen ChAdOx1 an den teilnehmenden Standorten verabreicht. Risikozeiträume nach homologen Impfschemata trugen 23.168.335 Personenjahre zur Nachbeobachtung bei. OE-Verhältnisse mit einem LBCI > 1,5 wurden für das Guillain-Barré-Syndrom (2,49, 95 % CI: 2,15, 2,87) und die zerebrale venöse Sinussinusthrombose (3,23, 95 % CI: 2,51, 4,09) nach der ersten Dosis des ChAdOx1-Impfstoffs beobachtet. Die akute disseminierte Enzephalomyelitis zeigte nach der ersten Dosis des mRNA-1273-Impfstoffs ein OE-Verhältnis von 3,78 (95 % CI: 1,52; 7,78). Die OE-Verhältnisse für Myokarditis und Perikarditis nach BNT162b2, mRNA-1273 und ChAdOx1 waren mit LBCIs > 1,5 signifikant erhöht.

Schlussfolgerung

Diese Mehrländeranalyse bestätigte bereits etablierte Sicherheitssignale für Myokarditis, Perikarditis, Guillain-Barré-Syndrom und zerebrale Venensinusthrombose. Weitere potenzielle Sicherheitssignale, die weiterer Untersuchungen bedürfen, wurden identifiziert.

Beta Unterstützt von GenAI

Fragen, die in diesem Artikel beantwortet werden

Dabei handelt es sich um generative KI-Inhalte und die Qualität kann variieren.

[Weitere Informationen.](#)

- ✓ Welche Rolle spielt das Global Covid Vaccine Safety (GCoVS) Project bei der Überwachung der Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen?

- ✓ Welche Hintergrundraten wurden verwendet, um die erwarteten Fälle vor der COVID-19-Impfung zu bestimmen?

- ✓ Nach welchen Kriterien wurden die individuellen Impfprofile für Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (Adverse Events Of Special Interest, AESI) gemeldet?

- ✓ Wie viele Dosen der einzelnen Impfstoffe wurden an allen Standorten verabreicht?

- ✓ Welche Schlussfolgerungen wurden hinsichtlich der Risiken neurologischer Ereignisse nach einer SARS-CoV-2-Infektion im Vergleich zur Impfung gezogen?

 Vorheriger

Nächster 

Schlüsselwörter

Überwachung der Impfstoffsicherheit; Pharmakovigilanz; Unerwünschte Ereignisse nach der Immunisierung; Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse; COVID-19; Beobachtete vs. erwartete Analyse

1. Einleitung

Seit der Ausrufung der COVID-19-Pandemie durch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) am 11. März 2020 [1] wurden weltweit mehr als 13,5 Milliarden Dosen COVID-19-Impfstoffe verabreicht [2]. Bis November 2023 hatten mindestens 70,5 % der Weltbevölkerung mindestens eine Dosis eines COVID-19-Impfstoffs erhalten [2]. Dieses beispiellose Szenario unterstreicht die dringende Notwendigkeit einer umfassenden Überwachung der Impfstoffsicherheit, da sehr seltene unerwünschte Ereignisse im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen möglicherweise erst nach der Verabreichung an Millionen von Menschen ans Licht kommen.

Im Vorfeld dieser beispiellosen weltweiten Einführung von COVID-19-Impfstoffen hat die Initiative Safety Platform for Emergency vACCines (SPEAC) im Jahr 2020 eine Liste potenzieller unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse (AESI) für COVID-19-Impfstoffe formuliert [3]. Die AESI-Selektion basierte auf ihren bereits etablierten Assoziationen mit Immunisierung, spezifischen Impfstoffplattformen oder Adjuvantien

oder der Virusreplikation während der Wildtyp-Krankheit; theoretische Bedenken im Zusammenhang mit der Immunpathogenese; oder unterstützende Nachweise aus Tiermodellen, die Impfstoffkandidatenplattformen verwenden [3].

Ein flexibler Ansatz zur Bewertung der AESI ist der Vergleich der beobachteten AESI-Raten nach der Einführung eines Impfstoffprogramms mit den erwarteten (oder Hintergrund-)Raten auf der Grundlage historischer Zeiträume vor der Einführung des Impfstoffs [4], [5]. Solche Vergleiche können schnell durchgeführt werden und können eine Schlüsselrolle bei der Früherkennung potenzieller Sicherheitssignale für Impfstoffe spielen oder wenn Regulierungs- und Gesundheitsbehörden eine schnelle Bewertung eines aufkommenden Sicherheitssignals benötigen [4], [6]. Die beobachtete versus (vs.) erwartete (OE)-Analyse war ein wesentlicher Bestandteil bei der Identifizierung einer Thrombose mit Thrombozytopenie-Syndrom (TTS) als Sicherheitssignal, was am 11. März 2021 zur Aussetzung der Anwendung von ChAdOx1 (COVID-19-Impfstoff von AstraZeneca) in Dänemark und Norwegen führte [7], [8].

Diese Bewertungen sind nicht nur zu Beginn des groß angelegten Einsatzes von Impfstoffen wertvoll, sondern auch im Laufe der Reife des Impfprogramms, insbesondere wenn sie in einem mehrländerübergreifenden Kontext durchgeführt werden können. Wir führten eine globale Kohortenstudie nach dem Studienprotokoll "Observed vs. Expected Analyses of COVID-19 Adverse Events of Special Interest" [9] mit Daten von 10 Standorten in acht Ländern durch, die am einzigartigen Global COVID Vaccine Safety (GCoVS) Project [10] des Global Vaccine Data Network™ (GVDN)® teilnehmen [11]. Das GCoVS-Projekt, das 2021 initiiert wurde, ist eine von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) finanzierte globale Zusammenarbeit von Forschern und Datenquellen aus mehreren Ländern zum Zwecke der Überwachung der Sicherheit von COVID-19-Impfstoffen.

2. Methoden

2.1. Studiendesign

Diese retrospektive Beobachtungsstudie wurde entwickelt, um die OE-Verhältnisse ausgewählter AESIs nach der COVID-19-Impfung in einer multinationalen Bevölkerungskohorte zu schätzen.

2.2. Datenquelle und Studienpopulation

Im Rahmen des GCoVS-Projekts wurden elektronische Gesundheitsdaten zu AESI im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen von Teilnehmern an mehreren Standorten innerhalb des GVDN-Netzwerks zusammengestellt, darunter Argentinien, Australien –

New South Wales, Australien – Victoria, Kanada – British Columbia, Kanada – Ontario, Dänemark, Finnland, Frankreich, Neuseeland und Schottland [10]. Die Gesundheitsdaten bestanden entweder aus Daten auf Einzel- oder Bevölkerungsebene, abhängig von der Verfügbarkeit in den Studienzentren ([Ergänzende Tabelle 1](#)).

Impfregister mit Impfdaten auf individueller Ebene wurden von der Mehrzahl der Studienzentren verwendet. Diese Register deckten die gleiche Bevölkerung und geografische Region ab wie die Datensätze, die zur Berechnung der Hintergrundraten verwendet wurden. Wir untersuchten auch Daten auf Bevölkerungsebene zur Impfbereitschaft mit regelmäßig aktualisierten Dashboards aus den Studienzentren. Wenn die Anzahl der geimpften Personen in bestimmten Alters- und Geschlechtsgruppen verfügbar war, haben wir diese Zahlen auf der Grundlage des Risikozeitraums nach der Impfung in Personenjahre umgerechnet. Im Gegensatz zu den Registern mit Daten auf individueller Ebene stimmten die bei diesem Ansatz verwendeten Alters- und Geschlechtsschichten möglicherweise nicht mit den Schichten überein, die in den Berechnungen der Hintergrundraten verwendet wurden.

Bei den Teilnehmern handelte es sich um Personen, die mit COVID-19-Impfstoffen geimpft wurden, in den von den Standorten vertretenen Bevölkerungsgruppen. Soweit möglich, wurden standortübergreifend standardisierte Methoden angewendet. Zu den Patiententypen gehörten stationäre Krankenhauspatienten (Australien – New South Wales, Frankreich, Neuseeland, Schottland) und Kombinationen aus stationären und ambulanten Patienten in der Notaufnahme (Argentinien, Australien – Victoria, Kanada, Dänemark, Finnland). In Ländern ohne klar definierte Patiententypen wurde die Krankenhauskontaktdauer als Proxy für die Patiententypen verwendet. Als Beispiel wurde in Dänemark eine Kontaktdauer von fünf Stunden oder länger als Proxy für stationäre Patienten verwendet. Standortsspezifische Merkmale der Datenquellen und Daten sind in [der ergänzenden Tabelle 1](#) dargestellt.

2.3. Studienzeitraum und Nachbeobachtung

Die Studienzeiträume variierten von Land zu Land und begannen mit dem Datum der Einführung des standortspezifischen COVID-19-Impfprogramms und endeten mit dem Ende der Datenverfügbarkeit ([Tabelle 1](#)). Im Allgemeinen erstreckten sich die Untersuchungszeiträume von Dezember 2020 bis August 2023. Der kürzeste beobachtete Studienzeitraum fand in Australien – New South Wales statt, einschließlich 11 Monaten von Februar 2021 bis Dezember 2021. Argentinien hatte mit insgesamt 32 Monaten von Dezember 2020 bis August 2023 den längsten Untersuchungszeitraum.

Tabelle 1. Bevölkerungsübersicht nach Standorten. (Nur Pfizer/BioNTech BNT162b2, Moderna mRNA-1273 und Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India ChAdOx1-

Impfstoffe und Dosen 1–4 enthalten).

Characteristics	Argentina	Australia: NSW	Australia: Victoria	Canada: BC	Canada: Ontario	Denmark	Finland	France	New Zealand	Scotland
Study period	12/2020-08/2023	02/2021-12/2021	02/2021-06/2023	12/2020-05/2023	12/2020-03/2023	12/2020-02/2023	12/2020-06/2022	01/2021-12/2021	02/2021-09/2022	12/2020-05/2023
Vaccinated population	n	157,883	6,492,805	5,789,070	4,267,644	12,081,337	4,291,034	4,501,659	52,795,394	4,151,269
	Female (%)	78,374 (49.6)	3,289,381 (50.7)	2,925,886 (50.5)	2,183,666 (51.2)	6,192,991 (51.3)	2,179,415 (50.8)	2,324,067 (51.6)	27,216,365 (51.6)	2,100,071 (50.6)
	0-19 (%)	42,281 (26.8)	692,498 (10.7)	921,635 (15.9)	274,813 (6.4)	1,882,574 (15.6)	620,273 (14.5)	549,589 (12.2)	5,585,455 (10.6)	582,662 (14.0)
	20-39 (%)	58,567 (37.1)	2,125,624 (32.7)	1,858,706 (32.1)	1,386,513 (32.5)	3,421,403 (28.3)	1,100,566 (25.6)	1,159,303 (25.8)	14,517,426 (27.5)	1,321,332 (31.8)
	40-59 (%)	40,484 (25.6)	1,933,770 (29.8)	1,586,558 (27.4)	1,244,817 (29.2)	3,460,295 (28.6)	1,263,265 (29.4)	1,256,439 (27.9)	16,065,061 (30.4)	1,198,750 (28.9)
	60-79 (%)	15,167 (9.6)	1,433,446 (22.1)	1,139,623 (19.7)	1,103,815 (25.9)	2,706,343 (22.4)	1,063,018 (24.8)	1,234,825 (27.4)	12,997,416 (24.6)	865,928 (20.9)
	80+ (%)	1,384 (0.9)	307,467 (4.7)	282,548 (4.9)	258,186 (6.0)	610,722 (5.1)	243,912 (5.7)	301,503 (6.7)	3,630,036 (6.9)	182,597 (4.4)
BNT162b2	Dose 1	3,896,923 (60.0)	3,393,207 (58.6)	2,959,369 (59.3)	8,473,103 (70.1)	3,425,161 (79.8)	3,586,237 (79.7)	41,450,092 (78.5)	4,036,859 (97.2)	2,087,109 (46.0)
	Dose 2	3,837,153 (59.1)	3,313,758 (57.2)	2,778,036 (55.1)	7,382,893 (61.1)	3,480,685 (81.1)	3,594,661 (79.9)	38,876,671 (73.6)	3,990,353 (96.1)	1,967,726 (43.3)
	Dose 3	751,169 (11.6)	2,900,036 (50.1)	1,295,609 (30.4)	4,377,649 (36.2)	2,811,507 (65.5)	2,167,380 (48.1)	16,121,693 (30.5)	2,730,880 (65.8)	2,557,434 (56.3)
	Dose 4	969,442 (16.7)	259,228 (6.1)	259,228 (6.1)	1,469,297 (12.2)	1,609,558 (37.5)	54,905 (1.3)	595,269 (14.3)	358,410 (7.9)	
mRNA-1273	Dose 1	2,850 (1.8)	134,960 (2.1)	199,865 (3.5)	940,656 (22.0)	2,100,866 (17.4)	507,031 (11.8)	5,853,595 (11.1)	3,255 (0.1)	205,528 (4.5)
	Dose 2	13,046 (8.3)	126,291 (1.9)	190,271 (3.3)	1,196,017 (28.0)	3,589,447 (29.7)	578,985 (13.5)	5,880,520 (11.1)	3,211 (0.1)	183,966 (4.1)
	Dose 3	45,712 (29.0)	117,804 (1.8)	617,724 (10.7)	1,482,817 (34.7)	2,965,640 (24.5)	61,548 (1.4)	812,002 (18.0)	4,676,771 (8.9)	970,917 (21.4)
	Dose 4			257,557 (4.4)	380,862 (8.9)	723,201 (6.0)	56,850 (1.3)	14,245 (<0.1)	134 (<0.1)	195,885 (4.3)
ChAdOx1	Dose 1	37,721 (23.9)	2,460,922 (37.9)	1,868,764 (32.3)	308,867 (7.2)	856,603 (7.1)	133,181 (3.1)	360,196 (8.0)	4,398,411 (8.3)	17,087 (0.4)
	Dose 2	36,164 (22.9)	2,433,046 (37.5)	1,835,469 (31.7)	132,111 (3.1)	221,118 (1.8)	1,780 (<0.1)	191,120 (4.2)	3,424,058 (6.5)	14,360 (0.4)
	Dose 3	28,255 (17.9)	7,483 (0.1)	57,841 (1)	1,757 (<0.1)		46 (<0.1)	306 (<0.1)	7,368 (<0.1)	2,058 (<0.1)
	Dose 4			13,693 (0.2)	76 (<0.1)				90 (<0.1)	212 (<0.1)

Impfstoffe: Pfizer/BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) und Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India (ChAdOx1).

Die Risikointervalle nach jeder Dosis betragen 0–7 Tage, 8–21 Tage, 22–42 Tage und 0–42 Tage. Für jede Impfdosis wurde Tag 0 als Tag des Impferhalts bezeichnet. Für dieses Manuskript präsentieren wir Ergebnisse nur für das Risikointervall von 0–42 Tagen. Weitere Daten werden auf dem GVDN-Dashboard mit allen aktuellen Updates der teilnehmenden Standorte dargestellt [12]. Ergebnisereignisse, die außerhalb des Studienzeitraums auftraten, wurden nicht berücksichtigt. Eine 365-tägige Auswaschphase für Ergebnisereignisse wurde verwendet, um die Ergebnisse von Vorfällen zu definieren. Ergebnisereignisse wurden als Vorfall betrachtet, wenn während des vorangegangenen 365-Tage-Auswaschzeitraums keine Aufzeichnungen über dasselbe Ergebnisereignis vorlagen. Eine Person kann unter der Bedingung, dass sie zeitlich mindestens durch die Auswaschperiode von 365 Tagen getrennt war, mehrere Ergebnisereignisse beigetragen haben.

2.4. Variablen und Ergebnisse der Studie

2.4.1. Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (AESI)

Dreizehn Erkrankungen, die AESI repräsentieren und für die aktuelle Pharmakovigilanz von Impfstoffen in der realen Welt von besonderer Bedeutung sind, wurden aus der Liste ausgewählt, die vom Brighton Collaboration SPEAC Project [3] zusammengestellt wurde, und als Reaktion auf die Sicherheitssignale von Thrombosen mit Thrombozytopenie-Syndrom [7], [8] (Ergänzende Tabelle 2). Die gewählten Bedingungen stimmten mit der AESI überein, für die kürzlich Hintergrundraten von GVDN-Standorten generiert wurden [13]. AESI wurden unter Verwendung von Codes der harmonisierten Internationalen Klassifikation der Krankheiten 10. Revision (ICD-10) identifiziert. Zu den ausgewählten neurologischen Erkrankungen gehörten das Guillain-Barré-Syndrom (GBS), die

transversale Myelitis (TM), die faziale (Bell-) Lähmung, die akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) und Krämpfe (generalisierte Anfälle (GS) und Fieberkrämpfe (FS)), da für einige dieser Erkrankungen potenzielle Sicherheitssignale identifiziert wurden [14], [15], [16]. Zu den hämatologischen Erkrankungen gehörten die zerebrale Venensinusthrombose (CVST), die Splanchnikusvenenthrombose (SVT) und die Lungenembolie (PE); die ungewöhnlichen Lokalthrombosen (CVST und SVT) wurden als Marker für eine mögliche TTS ausgewählt, die anhand von diagnostischen Codes genau identifiziert werden konnten [17], [18]. Thrombozytopenie und Immunthrombozytopenie (ITP) wurden aufgrund ihrer Assoziation mit TTS und Berichten über ITP als eigenständiges Sicherheitssignal ebenfalls einbezogen [7], [19], [20]. Myokarditis und Perikarditis wurden als kardiovaskuläre Erkrankungen einbezogen und die OE-Verhältnisse wurden für jede Erkrankung separat bewertet [21], [22], [23].

2.4.2. COVID-19-Impfstoffe

Im November 2023 waren an den GCoVS-Standorten mehrere Impfstoffe gegen COVID-19 im Einsatz, die mehrere Plattformtypen repräsentieren, wie z. B. inaktivierte, Nukleinsäure-basierte (mRNA), proteinbasierte und nicht-replizierende virale Vektorplattformen (Tabelle 2). Für dieses Manuskript haben wir uns auf drei Impfstoffe konzentriert, die die höchste Anzahl verabreichter Dosen verzeichneten: Pfizer/BioNTech BNT162b2, Moderna mRNA-1273 und Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India ChAdOx1-Impfstoffe. Die kumulative Anzahl der verabreichten Dosen anderer Impfstoffe (n) an den Studienzentren war relativ gering, mit Ausnahmen für die inaktivierten Impfstoffe Sinopharm (n = 134.550) und Sinovac (n = 31.598), den proteinbasierten Impfstoff Novavax (n = 66.856) und die Adenovirus-Vektorimpfstoffe Janssen/Johnson & Johnson (n = 1.137.505) und Gamaleya Research Institute/Sputnik (n = 84.460). Die Gesamtzahl der verabreichten Dosen jeder Impfstoffmarke ist in Tabelle 2 aufgeführt. Die Exposition gegenüber dem COVID-19-Impfstoff nach Plattform/Typ, Marke und Dosisdaten waren auf individueller Ebene verfügbar, um die Anzahl der beobachteten Fälle nach Impfstofftyp/-marke und Dosisprofil und innerhalb des Risikointervalls von 0 bis 42 Tagen nach der Impfung zu bestimmen.

Tabelle 2. Gesamtzahl der Impfungen nach Marke.

Impfstoff-Plattform	Impfstoff-Marke	Gesamtdosen
Inaktiviert	Covillo- oder SARS-CoV-2-Impfstoff (Vero-Zelle) [Sinopharm (Peking)]	134,550
	Covaxin [Bharat Biotech]	1,660
	CoronaVac oder Sinovac [Sinovac Biotech]	31,598

Impfstoff-Plattform	Impfstoff-Marke	Gesamtdosen
	Inaktiviert (Vero-Zelle) [Sinopharm (Wuhan)]	623
Nukleinsäure-basiert	Comirnaty oder Riltazinameran oder Pfizer/BioNTech COVID-19 Impfstoff bivalent [Pfizer/BioNTech]	3,516,963
	Comirnaty oder Tozinameran [Pfizer/BioNTech oder Fosun-BioNTech]	183,677,660
	Comirnaty oder Tozinameran für Kinder [Pfizer/BioNTech oder Fosun-BioNTech]	2,439,086
	Spikevax bivalent Original/Omicron [Moderna]	2,750,476
	Elasomeran oder Spikevax oder TAK-919 halbe Dosis [Moderna oder Takeda]	400,395
	Elasomeran oder Spikevax oder TAK-919 [Moderna oder Takeda]	36,222,514
Auf Proteinbasis	MVC-COV1901 [Medigen]	16
	Covovax oder Nuvaxoid [Novavax oder Serum Institute of India]	66,856
Nicht replizierender viraler Vektor	Convidecia oder Convidence [CanSino]	3,938
	Covishield oder Vaxzevria [AstraZeneca oder Serum Institute of India]	23,094,620
	Sputnik Light oder Gam-COVID-Vac [Gamaleya Research Institute]	26
	Sputnik V [Gamaleya Forschungsinstitut]	84,460
	Janssen [Janssen/Johnson & Johnson]	1,137,505

2.5. Statistische Analyse

2.5.1. Berechnung des beobachteten vs. erwarteten Verhältnisses für jeden Standort

Für jeden Standort berechneten wir die beobachtete Anzahl von Ereignissen für jede AESI im Risikointervall nach Einführung der COVID-19-Impfung. Um die erwartete Fallzahl zu berechnen, verwendeten wir Daten zu den Hintergrundraten vor COVID-19 von 2015 bis 2019 (2019–2020 für Dänemark), die in der GCoVS-Hintergrundraten der AESI nach COVID-19-Impfstudie [13] erhoben wurden. Der beobachtete

Nachbeobachtungszeitraum in Personenjahren für ein bestimmtes Impfprofil und den Zeitraum nach der Impfung wurde nach Altersgruppen und Geschlecht stratifiziert. Jedes der nach Alter und Geschlecht geschichteten Personenjahre wurde mit der entsprechenden Alters-Geschlecht-geschichteten Hintergrundrate multipliziert. Daraus ergab sich die erwartete Anzahl von Fällen in jeder Schicht, die dann summiert wurden, um die Gesamtzahl der erwarteten Fälle während des beobachteten Nachbeobachtungszeitraums zu erhalten.

Die aggregierten OE-Verhältnisse nach letzter Dosis wurden berechnet, indem die beobachtete Anzahl der Fälle durch die erwartete Anzahl der Fälle in der Zeit nach der Impfung dividiert wurde, wobei 95 % Konfidenzintervalle (CI) unter Verwendung der exakten Poisson-Verteilung abgeleitet wurden. Wir berechneten auch OE-Verhältnisse für homologe Schemata für BNT162b2-, mRNA-1273- und ChAdOx1-Impfstoffe mit bis zu vier Dosen. Es werden sowohl die aggregierten OE-Verhältnisse als auch die spezifischen für homologe Zeitpläne dargestellt.

Wir betrachteten ein OE-Verhältnis als potenzielles Sicherheitssignal, bei dem die untere Grenze des 95 %-KI (LBCI) größer als eins war und eine statistische Signifikanz erreichte [5]. Wir priorisierten jedoch potenzielle Sicherheitssignale, die Anlass zur Besorgnis geben, für die weitere Bewertung, wenn der LBCI größer als 1,5 war, aufgrund erhöhter statistischer Evidenz und der höheren Wahrscheinlichkeit, dass es sich um ein wahres Signal handelt, basierend auf Expertenmeinungen der CDC und GVDN-Mitarbeiter.

2.5.2. Kombinieren von Ergebnissen über Websites hinweg

Die Ergebnisse wurden standortübergreifend aggregiert, indem die beobachtete Anzahl von Ereignissen für jede AESI und die nach Alter und Geschlecht geschichteten Personenjahre für ein bestimmtes Impfprofil und den Zeitraum nach der Impfung summiert wurden. Für jede AESI wurden individuelle Impfprofile gemeldet, wenn die kumulative Nachbeobachtungszeit (in Personenjahren) in den 0 bis 42 Tagen nach der Impfung 10.000 oder mehr betrug. Die kombinierte Anzahl der Ereignisse und das OE-Verhältnis wurden mit 95 %-KIs berechnet, die unter Verwendung der exakten Poisson-Verteilung abgeleitet wurden. Kein Ereignis (d. h. null), das für eine Impfstoffmarke und ein Dosisprofil beobachtet wurde, wurde ohne KI separat berichtet.

2.5.3. Sensitivitätsanalyse

Zunächst führten wir standortspezifische Sensitivitätsanalysen durch, um mögliche Assoziationen der wichtigsten Sicherheitssignale, die in der Hauptanalyse identifiziert wurden, weiter zu untersuchen. Die von den Standorten gemeldeten beobachteten Raten wurden in der Analyse auf der Grundlage der folgenden Einschränkungen berücksichtigt. Für jede Impfstoffmarke und jedes Dosisprofil sowie für jede Kombination nach der

Impfung wurden die OE-Verhältnisse und das 95 %-KI unterdrückt, wenn weniger als fünf Ereignisse beobachtet wurden. Zweitens führten wir eine ergänzende Analyse durch, die auch andere Impfstoffe und Dosen umfasste, die an verschiedenen Standorten verabreicht wurden. Der Schwellenwert für die Berichterstattung auf Personenjahre wurde im Vergleich zur Hauptanalyse der aggregierten OE-Verhältnisse von 10.000 auf 1.000 Personenjahre gesenkt, was eine breitere Palette von Impfstoffen ermöglicht.

2.6. Ethische Genehmigung

Für alle teilnehmenden Standorte wurde entweder die Genehmigung der zuständigen Ethikkommissionen für die Humanforschung eingeholt oder eine Ausnahmegenehmigung erteilt ([Ergänzende Tabelle 3](#)).

3. Ergebnisse

Die Gesamtzahl der geimpften Personen an allen Standorten umfasste 99.068.901 Personen. Die meisten Geimpften waren in den Altersgruppen der 20- bis 39-Jährigen und der 40- bis 59-Jährigen ([Tabelle 1](#)). Insgesamt wurden in den Studienzeiträumen an allen Standorten 183.559.462 Dosen BNT162b2, 36.178.442 Dosen mRNA-1273 und 23.093.399 Dosen ChAdOx1 verabreicht. Die meisten Dosen wurden in Frankreich (120.758.419) verabreicht, gefolgt von Kanada – Ontario (32.159.817) und Australien – Victoria (15.617.627). Insgesamt trugen 23.168.335 Personenjahre zu den OE-Verhältnissen für die AESI nach homologen Schemata bei. Die Bevölkerungsübersicht ist in [Tabelle 1](#) dargestellt, und detailliertere Informationen zu den anderen verabreichten Impfstoffen sind in [der ergänzenden Tabelle 4](#) enthalten. In den folgenden Ergebnisabschnitten stellen wir sowohl aggregierte OE-Verhältnisse ([Tabelle 3](#), [Tabelle 4](#), [Tabelle 5](#)) als auch detaillierte OE-Verhältnisse für homologe Zeitpläne ([Abb. 1](#), [Abb. 2](#), [Abb. 3](#)) zur Verfügung), einschließlich der Anzahl der Ereignisse und Personenjahre. Insgesamt wurden 95,8 % bzw. 86,6 % der Impfungen in die aggregierte bzw. homologe Schemaanalyse einbezogen ([Ergänzende Tabelle 5](#)). Die Primärergebnisse der einzelnen Standorte sowie zusätzliche Risikozeiträume und Metaanalysen für jede AESI sind im interaktiven GVDN Observed vs Expected (OE) Dashboard [\[12\]](#) verfügbar.

Tabelle 3. Aggregierte OE-Verhältnisse nach letzter Dosis, neurologischen Erkrankungen, Zeitraum 0–42 Tage.

Dose	Vaccine	GBS		TRM		BP		ADEM		FSZ		GSZ	
		OE Ratio	95%CI	OE Ratio	95%CI	OE Ratio	95%CI	OE Ratio	95%CI	OE Ratio	95%CI	OE Ratio	95%CI
1	ChAdOx1	2.49	(2.15,2.87)	1.91	(1.22,2.84)	0.98	(0.88,1.08)	2.23	(1.15,3.90)	0.93	(0.55,1.46)	0.86	(0.83,0.90)
	BNT162b2	0.90	(0.79,1.03)	0.74	(0.53,1.02)	1.05	(1.00,1.11)	1.28	(0.77,2.00)	0.73	(0.53,0.97)	0.92	(0.91,0.94)
	mRNA-1273	0.95	(0.65,1.34)	1.50	(0.77,2.62)	1.25	(1.11,1.39)	3.78	(1.52,7.78)	1.36	(1.02,1.77)	1.15	(1.10,1.20)
2	ChAdOx1	0.73	(0.54,0.96)	0.58	(0.21,1.26)	0.95	(0.85,1.06)	1.63	(0.70,3.21)	0.45	(0.20,0.89)	0.77	(0.74,0.81)
	BNT162b2	0.69	(0.60,0.79)	0.84	(0.62,1.11)	0.93	(0.88,0.97)	0.54	(0.23,1.06)	0.58	(0.42,0.79)	0.81	(0.80,0.83)
	mRNA-1273	0.84	(0.60,1.15)	1.27	(0.69,2.12)	1.02	(0.91,1.13)	1.21	(0.25,3.55)	1.44	(1.04,1.95)	0.97	(0.93,1.01)
3	ChAdOx1	3.99	(0.48,14.41)	0		0.75	(0.20,1.92)	0		2.88	(0.07,16.04)	0.71	(0.44,1.10)
	BNT162b2	0.66	(0.54,0.79)	1.02	(0.68,1.46)	0.81	(0.76,0.87)	0.82	(0.30,1.79)	0.97	(0.69,1.33)	0.80	(0.78,0.82)
	mRNA-1273	0.68	(0.45,1.00)	0.92	(0.40,1.81)	0.83	(0.74,0.94)	0.64	(0.02,3.58)	0.58	(0.19,1.36)	0.69	(0.66,0.73)
4	BNT162b2	0.87	(0.56,1.29)	1.05	(0.39,2.29)	1.14	(0.99,1.29)	2.26	(0.06,12.62)	0.99	(0.43,1.94)	1.09	(1.04,1.14)
	mRNA-1273	0.88	(0.32,1.92)	1.25	(0.15,4.50)	1.08	(0.83,1.38)	0		0.85	(0.02,4.75)	1.00	(0.91,1.10)

AESI: GBS= Guillain-Barré syndrome, TRM= Transverse myelitis, BP= Facial (Bell's) palsy, ADEM= Acute disseminated encephalomyelitis, FSZ= Febrile seizures, GSZ= Generalised seizures

Vaccines: Pfizer/BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273), and Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India (ChAdOx1)

Thresholds for statistical indications of potential signals:

Red: LBCI* >1.5, statistically significant safety signal

Yellow: LBCI* >1 and ≤1.5, statistically significant

Green: LBCI* ≤1.0, not statistically significant

*LBCI: Lower bound of confidence interval

Conditions applied to the analysis of aggregated OE ratios:

- PYRS ≥10000
- No censoring on observed counts

AESI: GBS = Guillain-Barré-Syndrom, TRM = Transversale Myelitis, BP = Gesichtslähmung, ADEM = Akute disseminierte Enzephalomyelitis, FSZ = Fieberkrämpfe,

GSZ = Generalisierte Anfälle.

Impfstoffe: Pfizer/BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) und Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India (ChAdOx1).

Tabelle 4. Aggregierte OE-Verhältnisse nach letzter Dosis, hämatologischen Bedingungen, Zeitraum 0–42 Tage.

Dose	Vaccine	THR		ITP		PEM		CVST		SVT	
		OE Ratio	95%CI	OE Ratio	95%CI	OE Ratio	95%CI	OE Ratio	95%CI	OE Ratio	95%CI
1	ChAdOx1	1.07	(1.03,1.12)	1.40	(1.24,1.58)	1.20	(1.16,1.24)	3.23	(2.51,4.09)	1.02	(0.89,1.16)
	BNT162b2	1.11	(1.08,1.14)	1.08	(1.01,1.16)	1.29	(1.26,1.32)	1.49	(1.26,1.75)	1.25	(1.17,1.34)
	mRNA-1273	1.33	(1.25,1.42)	1.13	(0.93,1.37)	1.33	(1.26,1.40)	1.48	(0.92,2.23)	1.23	(1.03,1.47)
2	ChAdOx1	0.96	(0.91,1.01)	1.02	(0.88,1.18)	0.96	(0.92,1.00)	1.15	(0.70,1.77)	0.95	(0.82,1.10)
	BNT162b2	0.92	(0.89,0.94)	0.93	(0.86,1.00)	0.99	(0.97,1.01)	1.25	(1.06,1.46)	1.03	(0.96,1.10)
	mRNA-1273	0.98	(0.92,1.04)	0.80	(0.65,0.97)	1.05	(0.99,1.10)	1.43	(0.95,2.06)	1.17	(1.01,1.36)
3	ChAdOx1	1.95	(1.29,2.84)	3.65	(0.75,10.67)	1.88	(1.32,2.58)	0		3.59	(0.43,12.96)
	BNT162b2	0.78	(0.75,0.81)	0.85	(0.77,0.93)	0.96	(0.93,0.98)	1.14	(0.89,1.44)	0.90	(0.82,0.99)
	mRNA-1273	0.73	(0.67,0.79)	0.72	(0.57,0.91)	0.97	(0.92,1.02)	0.94	(0.49,1.65)	0.94	(0.77,1.13)
4	BNT162b2	1.04	(0.95,1.13)	1.18	(0.99,1.41)	0.99	(0.94,1.04)	0.99	(0.47,1.81)	1.30	(1.06,1.59)
	mRNA-1273	1.08	(0.93,1.24)	0.96	(0.59,1.47)	1.03	(0.93,1.13)	0		1.53	(1.05,2.16)

AESI: THR= Thrombocytopenia, ITP= Idiopathic thrombocytopenia, PEM= Pulmonary embolism, CVST=Cerebral venous sinus thrombosis, SVT= Splanchnic vein thrombosis
Vaccines: Pfizer/BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273), and Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India (ChAdOx1)

Thresholds for statistical indications of potential signals:

Red: LBCI* >1.5, statistically significant safety signal

Yellow: LBCI* >1 and ≤1.5, statistically significant

Green: LBCI* ≤1.0, not statistically significant

*LBCI: Lower bound of confidence interval

Conditions applied to the analysis of aggregated OE ratios:

- PYRS ≥10000
- No censoring on observed counts

AESI: THR = Thrombozytopenie, ITP = Idiopathische Thrombozytopenie, PEM = Lungenembolie, CVST = Hirnvenensinusthrombose, SVT = Splanchnikusvenenthrombose.

Impfstoffe: Pfizer/BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273) und Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India (ChAdOx1).

Tabelle 5. Aggregierte OE-Verhältnisse nach letzter Dosis, kardiovaskulären Erkrankungen, Zeitraum 0–42 Tage.

Dose	Vaccine	MYO		PER	
		OE Ratio	95%CI	OE Ratio	95%CI
1	ChAdOx1	1.36	(1.08,1.68)	1.29	(1.15,1.44)
	BNT162b2	2.78	(2.61,2.95)	1.54	(1.47,1.62)
	mRNA-1273	3.48	(3.00,4.01)	1.74	(1.54,1.97)
2	ChAdOx1	1.31	(1.01,1.68)	1.27	(1.12,1.43)
	BNT162b2	2.86	(2.70,3.03)	1.38	(1.32,1.45)
	mRNA-1273	6.10	(5.52,6.72)	1.67	(1.50,1.85)
3	ChAdOx1	0		6.91	(3.45,12.36)
	BNT162b2	2.09	(1.88,2.32)	1.19	(1.10,1.28)
	mRNA-1273	2.01	(1.60,2.49)	1.39	(1.20,1.59)
4	BNT162b2	2.06	(1.47,2.80)	1.55	(1.30,1.83)
	mRNA-1273	2.91	(1.45,5.21)	2.64	(2.05,3.35)

AESI: MYO= Myocarditis, PER= Pericarditis

Vaccines: Pfizer/BioNTech (BNT162b2), Moderna (mRNA-1273), and Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India (ChAdOx1)

Thresholds for statistical indications of potential signals:

Red: LBCI* >1.5, statistically significant safety signal

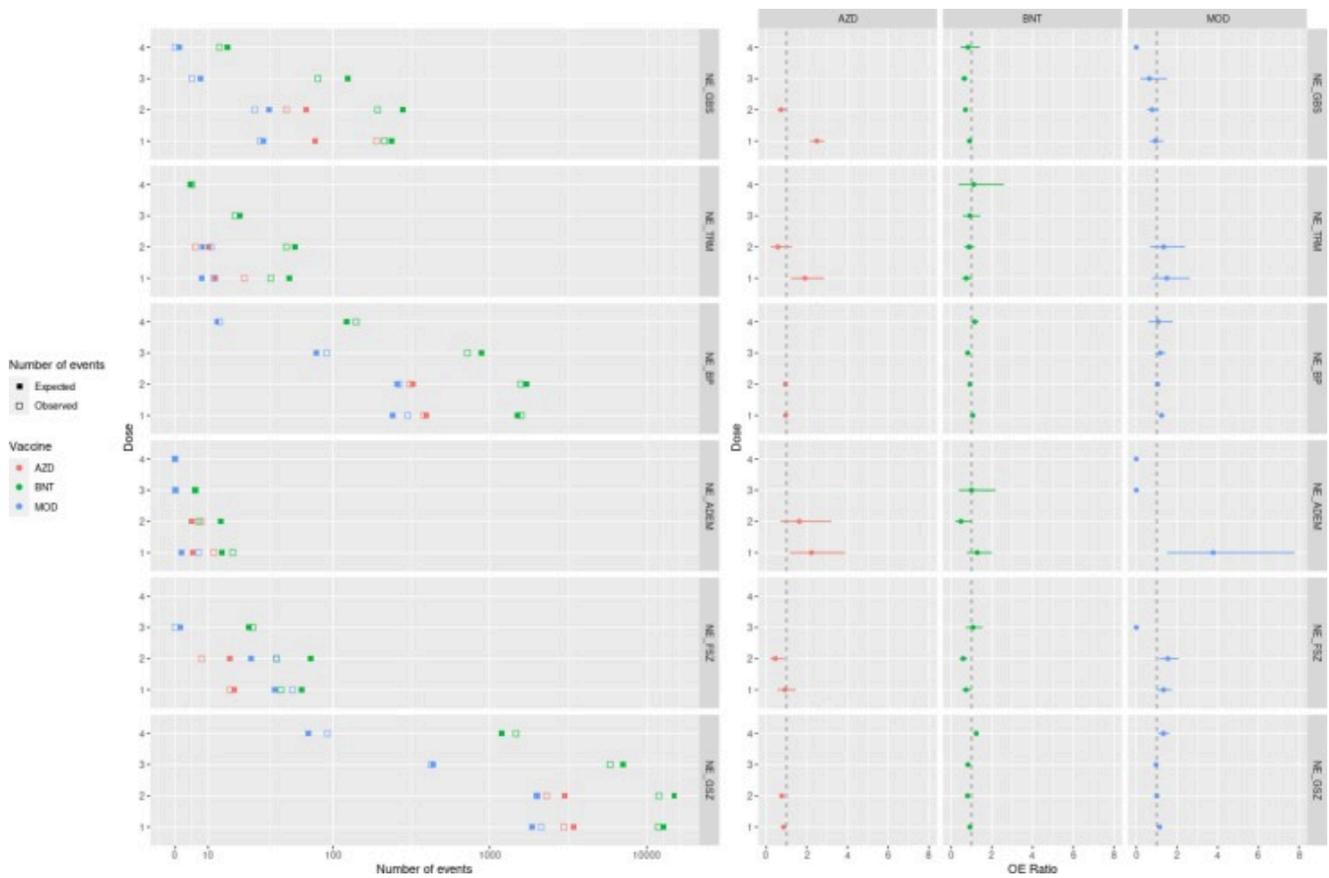
Yellow: LBCI* >1 and ≤1.5, statistically significant

Green: LBCI* ≤1.0, not statistically significant

*LBCI: Lower bound of confidence interval

Conditions applied to the analysis of aggregated OE ratios:

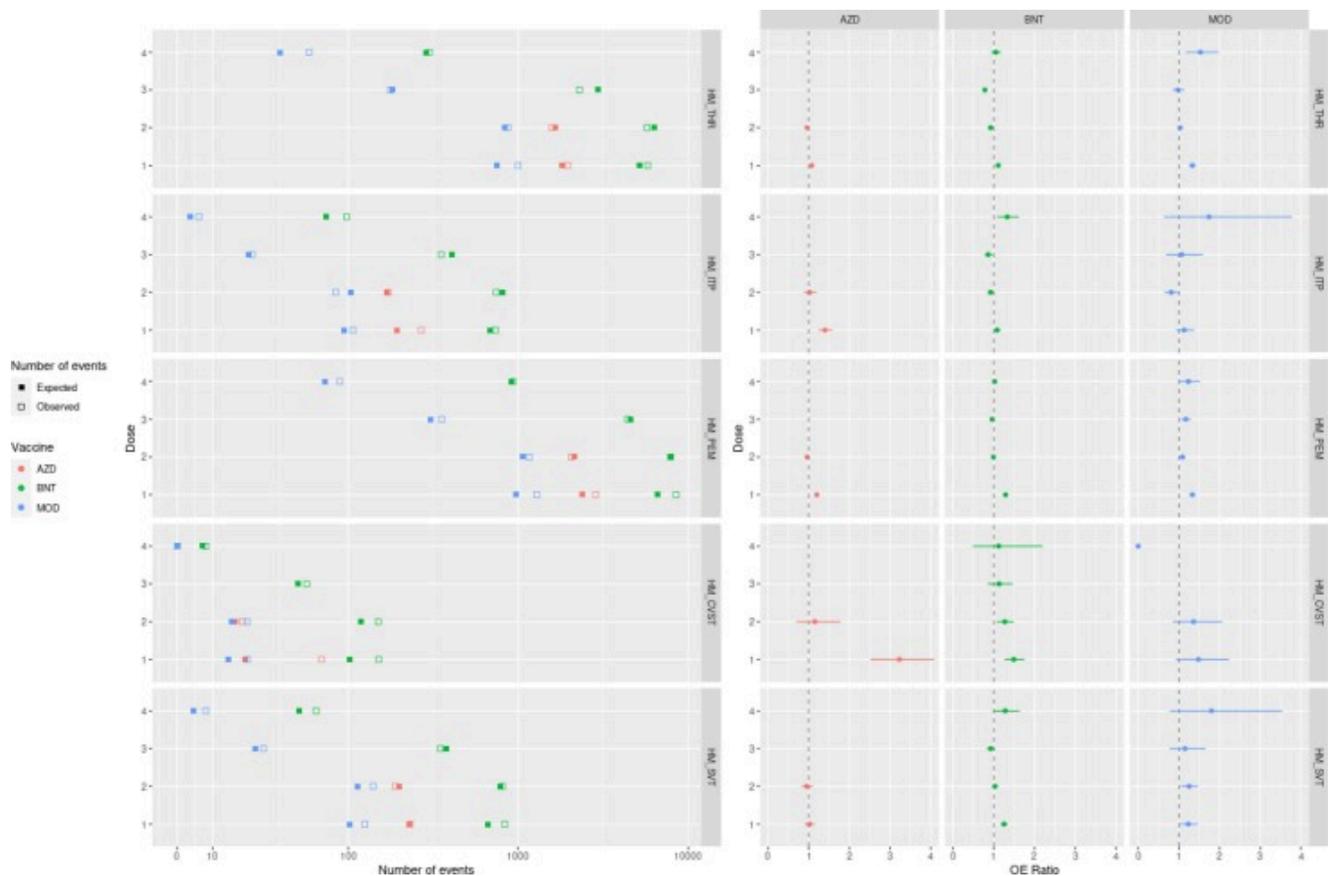
- PYRS ≥10000
- No censoring on observed counts



[Download: Hochauflösendes Bild herunterladen \(301KB\)](#)

[Download: Bild in voller Größe herunterladen](#)

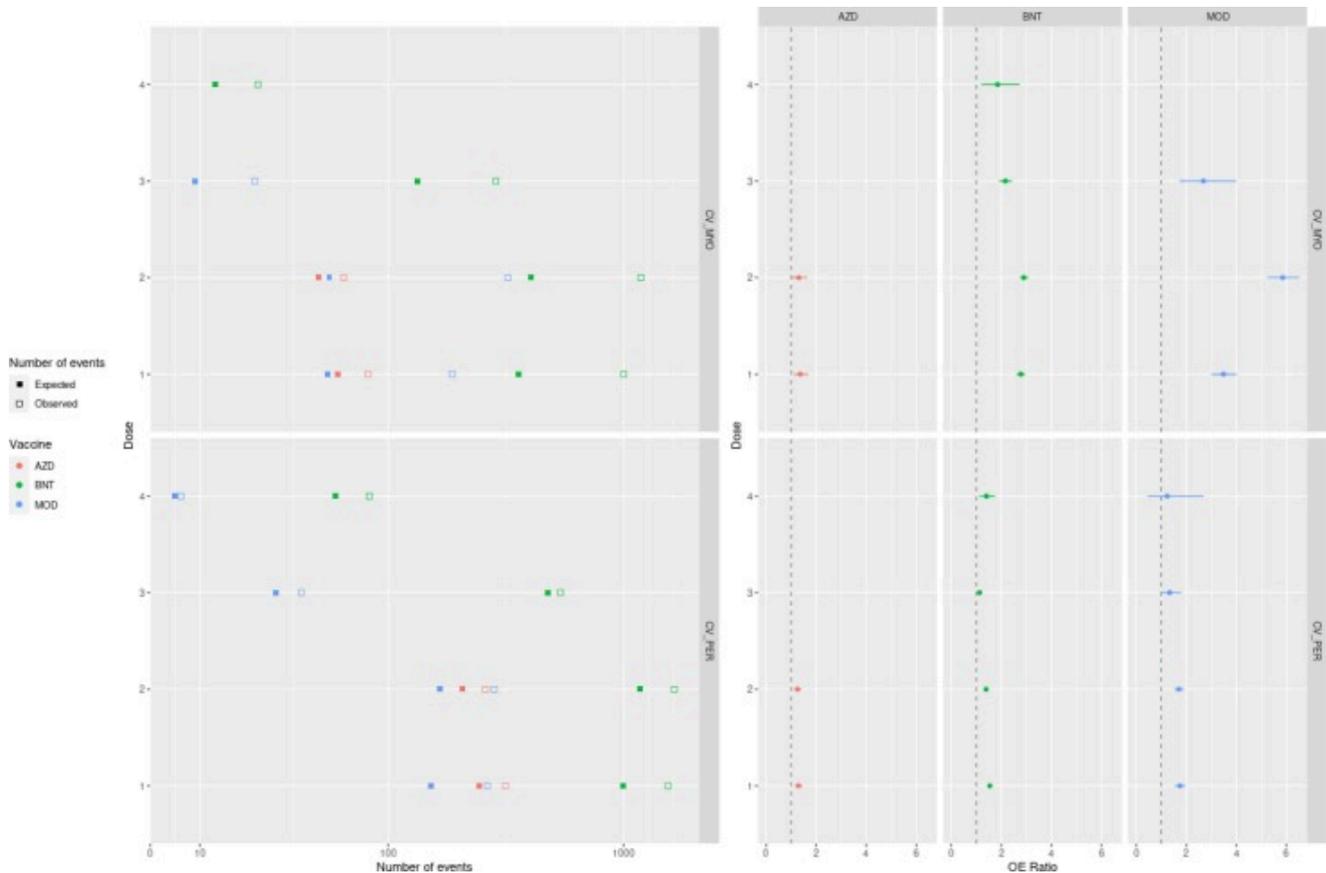
Abb. 1. Anzahl der Ereignisse und OE-Verhältnisse (mit 95 % Konfidenzintervall) für homologe Schemata nach Dosis 1–4, neurologische Erkrankungen. AESI: GBS = Guillain-Barré-Syndrom, TRM = Transversale Myelitis, BP = Gesichtsparese (Bell), ADEM = Akute disseminierte Enzephalomyelitis, FSZ = Fieberkrämpfe, GSZ = Generalisierte Anfälle. Impfstoffe: AZD = Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India ChAdOx1, BNT = Pfizer/BioNTech (BNT162b2), MOD = Moderna (mRNA-1273).



[Download: Hochauflösendes Bild herunterladen \(280KB\)](#)

[Download: Bild in voller Größe herunterladen](#)

Abb. 2. Anzahl der Ereignisse und OE-Verhältnisse (mit 95 % Konfidenzintervall) für homologe Schemata nach Dosis 1–4, hämatologische Bedingungen. AESI: THR = Thrombozytopenie, ITP = Idiopathische Thrombozytopenie, PEM = Lungenembolie, CVST = Hirnvenensinusthrombose, SVT = Splanchnikusvenenthrombose. Impfstoffe: AZD = Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India (ChAdOx1), BNT = Pfizer/BioNTech (BNT162b2), MOD = Moderna (mRNA-1273).



[Download: Hochauflösendes Bild herunterladen \(199KB\)](#)

[Download: Bild in voller Größe herunterladen](#)

Abb. 3. Anzahl der Ereignisse und OE-Verhältnisse (mit 95 % Konfidenzintervall) für homologe Schemata nach Dosis 1–4, kardiovaskuläre Erkrankungen. AESI: MYO = Myokarditis, PER = Perikarditis. Impfstoffe: Impfstoffe: AZD = Oxford/Astra Zeneca/Serum Institute of India (ChAdOx1), BNT = Pfizer/BioNTech (BNT162b2), MOD = Moderna (mRNA-1273).

3.1. Neurologische Erkrankungen

Es gab einen statistisch signifikanten Anstieg der GBS-Fälle innerhalb von 42 Tagen nach einer ersten ChAdOx1-Dosis (OE-Verhältnis = 2,49; 95 % CI: 2,15, 2,87), was auf ein priorisiertes Sicherheitssignal hinweist ([Tabelle 3](#)). Es wurden sechundsiebzig GBS-Ereignisse erwartet und 190 Ereignisse beobachtet ([Abb. 1](#)). Das OE-Verhältnis für ADEM innerhalb von 42 Tagen nach einer ersten mRNA-1273-Dosis erfüllte ebenfalls die Signifikanzschwelle eines priorisierten Sicherheitssignals (3,78; 95 % CI: 1,52, 7,78), mit zwei erwarteten Ereignissen im Vergleich zu sieben beobachteten Ereignissen ([Abb. 1](#)).

Statistisch signifikante Unterschiede zeigten sich auch bei der transversalen Myelitis (OE-Verhältnis = 1,91; 95 %-KI: 1,22, 2,84) und der ADEM (OE-Verhältnis = 2,23; 95 %-KI: 1,15, 3,90) nach einer ersten ChAdOx1-Dosis. Die Bell-Lähmung wies nach einer ersten Dosis von BNT162b2 (1,05; 95 % CI: 1,00, 1,11) und mRNA-1273 (1,25; 95 % CI: 1,11, 1,39)

ein erhöhtes OE-Verhältnis auf. Es gab auch erhöhte OE-Verhältnisse für Fieberkrämpfe nach einer ersten und zweiten Dosis von mRNA-1273 (1,36, 95 % CI: 1,02, 1,77 und 1,44, 95 % CI: 1,04 bzw. 1,95) und für generalisierte Anfälle nach einer ersten mRNA-1273-Dosis (1,15, 95 % CI: 1,10, 1,20) und einer vierten BNT162b2-Dosis (1,09, 95 % CI: 1,04, 1,14). Nach einer dritten Dosis eines Impfstoffs wurden keine erhöhten OE-Verhältnisse festgestellt. Die Ergebnisse stimmen mit den OE-Verhältnissen homologer Zeitpläne überein; es wurde jedoch ein erhöhtes OE-Verhältnis für generalisierte Anfälle nach einem homologen Schema von vier Dosen mRNA-1273 (1,33; 95 % CI: 1,07, 1,63) festgestellt ([Abb. 1](#)). Diese Ergebnisse erreichten nicht die Schwelle für ein priorisiertes Sicherheitssignal nach der Impfung.

3.2. Hämatologische Bedingungen

Das OE-Verhältnis von CVST betrug 3,23 (95 % KI: 2,51–4,09) innerhalb von 42 Tagen nach einer ersten Dosis von ChAdOx1 und erfüllte damit die Schwelle eines priorisierten Sicherheitssignals ([Tabelle 4](#)). Insgesamt wurden 21 Ereignisse erwartet, während 69 Ereignisse beobachtet wurden ([Abb. 2](#)).

Erhöhte OE-Verhältnisse wurden auch bei Thrombozytopenie nach einer ersten Dosis von ChAdOx1 (1,07; 95 % CI: 1,03, 1,12), BNT162b2 (1,11; 95 % CI: 1,08, 1,14) und mRNA-1273 (1,33; 95 % CI 1,25, 1,42) sowie nach einer dritten Dosis von ChAdOx1 (1,95; 95 % CI: 1,29, 2,84) festgestellt. Die Immunthrombozytopenie zeigte auch nach einer ersten Dosis von ChAdOx1 (1,40; 95 % CI: 1,24, 1,58) und BNT162b2 (1,08; 95 % CI: 1,01, 1,16) erhöhte OE-Verhältnisse. Die OE-Verhältnisse bei Lungenembolien waren nach ersten Dosen von ChAdOx1 (1,20; 95 % CI: 1,16, 1,24), BNT162b2 (1,29; 95 % CI: 1,26, 1,32) und mRNA-1273 (1,33, 95 % CI: 1,26, 1,40) sowie nach einer dritten Dosis von ChAdOx1 (1,88; 95 % CI: 1,32, 2,58) erhöht. Das OE-Verhältnis von CVST betrug 1,49 (95 % CI: 1,26, 1,75) nach einer ersten Dosis und 1,25 (95 % CI: 1,06, 1,46) nach einer zweiten Dosis von BNT162b2. Ein erhöhtes OE-Verhältnis für SVT wurde nach einer ersten Dosis von BNT162b2 (1,25; 95 % CI: 1,17, 1,34) und mRNA-1273 (1,23; 95 % CI: 1,03, 1,47) gefunden; eine zweite Dosis mRNA-1273 (1,17; 95 % KI: 1,01, 1,36); und eine vierte Dosis von BNT162b2 (1,30, 95 % KI: 1,06, 1,59) und mRNA-1273 (1,53, 95 % KI: 1,05, 2,16). Diese Ergebnisse erreichten nicht die Schwelle für ein priorisiertes Sicherheitssignal nach der Impfung.

3.3. Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Erhöhte OE-Verhältnisse, die die Schwelle priorisierter Sicherheitssignale für Myokarditis erfüllten, wurden nach einer ersten, zweiten und dritten Dosis von mRNA-Impfstoffen (BNT162b2 und mRNA-1273) konsistent identifiziert ([Tabelle 4](#)). Das höchste OE-Verhältnis wurde nach einer ersten und zweiten Dosis von mRNA-1273 beobachtet (3,48; 95 % CI: 3,00, 4,01 und 6,10; 95 % CI: 5,52 bzw. 6,72). Das OE-Verhältnis nach einer

dritten Dosis von mRNA-1273 betrug 2,01 (95 % CI: 1,60, 2,49). Die Anzahl der Ereignisse für bis zu vier Dosen homologer Schemata ist in [Abb. 3](#) dargestellt. Die OE-Verhältnisse homologer Zeitpläne stimmen mit den aggregierten OE-Verhältnissen überein. Die homologe OE für Myokarditis nach vier Dosen des mRNA-1273-Impfstoffs konnte aufgrund fehlender beobachteter Ereignisse nicht abgeschätzt werden.

In ähnlicher Weise erfüllte das OE-Verhältnis für Perikarditis die Schwelle eines priorisierten Sicherheitssignals nach einer ersten und vierten Dosis von mRNA-1273 mit OE-Verhältnissen von 1,74 (95 %-KI: 1,54, 1,97) bzw. 2,64 (95 %-KI: 2,05, 3,35). Ein erhöhtes Verhältnis von 6,91 (95 % KI: 3,45; 12,36), das die Schwelle eines priorisierten Sicherheitssignals erfüllte, wurde auch nach einer dritten Dosis von ChAdOx1 beobachtet. Die aggregierten OE-Verhältnisse für Perikarditis waren nach allen Dosen aller drei vorgestellten Impfstoffe erhöht ([Tabelle 4](#)). Die Ergebnisse sind den Verhältnissen der homologen Schemata ([Abb. 3](#)) sehr ähnlich, mit Ausnahme des OE-Verhältnisses von 1,23 (95 % CI: 0,45–2,69) nach Erhalt der vierten mRNA-1273-Dosis, die den Schwellenwert für ein Sicherheitssignal nicht erreichte. Das homologe OE-Verhältnis nach einer dritten Dosis von ChAdOx1 wurde nicht berichtet, da nur eine kleine Anzahl von dritten Dosen von ChAdOx1 an den Studienzentren verabreicht wurde ([Tabelle 1](#)).

3.4. Sensitivitätsanalyse

Sekundäranalysen wurden durchgeführt, um GBS, ADEM, CVST, Myokarditis und Perikarditis auf ortsspezifischer Ebene weiter zu untersuchen. Wir berichten die aggregierten OE-Verhältnisse nach letzter Dosis und Lokalisation im Zeitraum von 0 bis 42 Tagen nach der Impfung in [den ergänzenden Tabellen 6 bis 10](#). Es war nicht möglich, Ergebnisse für alle Standorte und Studienergebnisse zu berichten, da nach den Datenschutzkriterien der Website nicht genügend Personenjahre oder weniger als fünf Ereignisse beobachtet wurden. Die Mehrzahl der identifizierten Sicherheitssignale nach spezifischen Impfstoffmarken- und Dosiskombinationen aus der Hauptanalyse wurde jedoch von einzelnen Standorten bestätigt, für die Daten verfügbar waren. Die ergänzende Analyse mit einem Schwellenwert von 1.000 Personenjahren und unter Einbeziehung anderer Impfstoffe und Dosen, die innerhalb der GVDN-Standorte verabreicht wurden, zeigte eine erhöhte OE-Ratio für einige Endpunkte, z. B. für generalisierte Anfälle nach einer ersten Dosis des Gamaleya Research Institute/Sputnik-Impfstoffs (5,50, 95 % CI: 2,74, 9,84) ([Ergänzende Tabellen 11–13](#)).

4. Diskussion

Diese länderübergreifende Kohortenstudie wurde in der einzigartigen Umgebung des GVDN durchgeführt. Bisher ist die Anzahl solcher großen, systematisch koordinierten Studien über verschiedene geografische Standorte und Populationen hinweg begrenzt. In

mehreren Studien wurden jedoch bereits die Risiken der identifizierten Sicherheitssignale nach der COVID-19-Impfung bewertet, vor allem an einem einzigen Standort. Wir untersuchten den Zusammenhang zwischen der COVID-19-Impfung und 13 AESIs, die neurologische, hämatologische und kardiovaskuläre Erkrankungen an 10 Standorten in acht Ländern umfassten, darunter Europa, Nordamerika, Südamerika und Ozeanien. In dieser Studie, an der mehr als 99 Millionen Menschen teilnahmen, die gegen SARS-CoV-2 geimpft wurden, war das Risiko bis zu 42 Tage nach der Impfung bei den meisten Endpunkten im Allgemeinen ähnlich wie das Hintergrundrisiko; Es wurden jedoch einige potenzielle Sicherheitssignale identifiziert. Wir beobachteten potenzielle Sicherheitssignale für GBS und CVST nach der ersten Dosis von ChAdOx1, basierend auf mehr als 12 Millionen verabreichten Dosen.

Insgesamt haben Studien mit vektorbasierten Impfstoffen wie ChAdOx1 eine höhere Inzidenz von GBS nach der Impfung im Vergleich zur Hintergrundinzidenz beobachtet; während die meisten Studien zu den mRNA-Impfstoffen, wie BNT162b2 und mRNA-1273, keinen Anstieg von GBS beobachtet haben [15], [24], [14], [25], [26], [27]. Atzenhoffer et al. [24] berichteten über ein erhöhtes OE-Verhältnis > 2,0 für Adenovirus-vektorierte COVID-19-Impfstoffe in allen Ländern, die zu VigiBase, einer internationalen Datenbank unerwünschter Arzneimittelwirkungen, und Patone et al. beitragen. [27] berichtete über 38 überzählige Fälle von GBS pro 10 Millionen exponierte Personen im Risikozeitraum von 1 bis 28 Tagen nach der Impfung mit ChAdOx1 in England. Die Autoren beobachteten kein erhöhtes Risiko bei denjenigen, die BNT162b2 erhielten. Im Gegensatz dazu zeigte eine Studie von Li et al. [28] kein erhöhtes GBS-Risiko für ChAdOx1, während nur eine SARS-CoV-2-Infektion mit einem höheren Risiko verbunden war. Die Diskrepanz zu den Ergebnissen von Patone et al. [27] könnte jedoch durch eine kleinere Stichprobengröße und andere Outcome-Messungen erklärt werden. Insgesamt stützt diese Evidenz unsere Befunde eines GBS-Sicherheitssignals nach ChAdOx1-Impfung. Obwohl selten, wurde dieser Zusammenhang von der WHO, der Europäischen Arzneimittelagentur (EMA) und der australischen Therapeutic Goods Administration (TGA) anerkannt, was dazu führte, dass GBS als seltene Nebenwirkung nach Exposition gegenüber ChAdOx1 aufgeführt wurde [15], [29], [30].

Das in dieser Studie festgestellte erhöhte Risiko für CVST nach ChAdOx1-Impfung wird durch mehrere Studien bestätigt. In einer landesweiten Kohortenstudie aus Dänemark und Norwegen wurde eine erhöhte OE-Ratio mit erhöhten Raten venöser thromboembolischer Ereignisse beobachtet, einschließlich CVST mit einer Überschussrate von 2,5 Ereignissen pro 100.000 Impfungen nach ChAdOx1 [7]. Basierend auf einer Vielzahl von Methoden haben auch andere Studien über eine erhöhte Inzidenz von CVST nach der Impfung berichtet [31], [32]. Letztendlich führte dieses seltene, aber besorgniserregende Sicherheitssignal dazu, dass der ChAdOx1-Impfstoff aus den COVID-

19-Impfstoffprogrammen genommen oder in mehreren Ländern altersabhängige Beschränkungen eingeführt [wurden](#) [8].

Es ist wichtig, die Signifikanzschwelle der priorisierten Sicherheitssignale zu berücksichtigen, die in dieser Studie angewendet wurde ($LBCI > 1.5$). Dieser Schwellenwert wurde auf der Grundlage von Expertenmeinungen innerhalb des GVDN und der CDC ausgewählt, um sich auf die Ergebnisse zu konzentrieren, die am wahrscheinlichsten wahre Signale sind. Einige beobachtete Ereignisse, auch wenn sie diesen Schwellenwert nicht erreichen, können dennoch klinische Bedeutung haben und weiterer Untersuchungen bedürfen. Zum Beispiel stimmt eine ITP mit einem OE-Verhältnis $> 1,0$ und einem LBCI von 1,2 nach einer Impfung mit ChAdOx1 mit den in der Literatur berichteten Ergebnissen als potenzielles Signal überein. Diese Übereinstimmung wird in einer in Victoria, Australien, durchgeführten Studie hervorgehoben, in der eine deutlich höher als erwartete ITP-Rate nach ChAdOx1-Impfung beobachtet [wurde](#) [33].

Darüber hinaus beobachteten wir signifikant höhere Risiken für Myokarditis nach der ersten, zweiten und dritten Dosis von BNT162b2 und mRNA-1273 sowie für Perikarditis nach der ersten und vierten Dosis von mRNA-1273 und der dritten Dosis von ChAdOx1 in der Risikoperiode von 0 bis 42 Tagen. Die in dieser Studie identifizierten erhöhten Perikarditisraten nach ChAdOx1-Impfung beruhen auf einer begrenzten Anzahl von beobachteten Zählungen in der Metaanalyse. Das breite Konfidenzintervall unterstreicht die erhebliche Unsicherheit bei der Charakterisierung einer Perikarditis als Sicherheitssignal nach einer ChAdOx1-Impfung. Unsere Studie bestätigt jedoch Befunde von zuvor identifizierten seltenen Fällen von Myokarditis und Perikarditis nach Erst- und Zweitdosen von mRNA-Impfstoffen [21], [22], [23], [34]. Eine große Kohortenstudie mit 23,1 Millionen Einwohnern in vier nordischen Ländern ergab ein erhöhtes Risiko für Myokarditis bei jungen Männern im Alter von 16 bis 24 Jahren, basierend auf 4-7 überschüssigen Ereignissen in 28 Tagen pro 100.000 Geimpften nach einer zweiten Dosis von BNT162b2 und zwischen 9 und 28 pro 100.000 Geimpften nach einer zweiten Dosis von mRNA-1273 [22]. In ähnlicher Weise berichteten Studien aus British Columbia, Kanada, dass die Fälle von Myokarditis bei denjenigen, die eine zweite Dosis erhielten, höher waren als bei einer dritten Dosis, und bei denjenigen, die eine zweite Dosis des mRNA-1273-Impfstoffs erhielten, im Vergleich zum BNT162b2-Impfstoff [35], [36]. Patone et al. [37] schätzten die zusätzlichen Myokarditis-Ereignisse im Monat nach der Impfung auf ein bis 10 pro Million Personen, was deutlich niedriger war als die 40 zusätzlichen Ereignisse pro Million Personen, die nach der SARS-CoV-2-Infektionsperiode beobachtet wurden. Eine systematische Übersichtsarbeit von Alami et al. [38] kam zu dem Schluss, dass mRNA-geimpfte Personen mit einer doppelt so hohen Wahrscheinlichkeit, eine Myokarditis/Perikarditis zu entwickeln, im Vergleich zu ungeimpften Personen mit einem Ratenverhältnis von 2,05 (95 % KI 1,49–2,82)

aufwiesen. Angesichts der Evidenz hat die WHO aktualisierte Leitlinien zu diesen Sicherheitssignalen und der mRNA-COVID-19-Impfung herausgegeben, und die EMA hat die Produktinformationen für die Impfstoffe BNT162b2 und mRNA-1273 [aktualisiert \[21\]](#), [\[23\]](#). Sowohl die TGA als auch die CDC überwachen und überprüfen weiterhin Daten zu Myokarditis und Perikarditis nach COVID-19-Impfung [\[39\]](#), [\[40\]](#).

Ein weiteres potenzielles Sicherheitssignal wurde für die ADEM nach der ersten Dosis des mRNA-1273-Impfstoffs identifiziert, wobei auf der Grundlage von 1.035.871 Personenjahren und 10,5 Millionen verabreichten Dosen fünf weitere Ereignisse als erwartet beobachtet wurden; Die Anzahl der Fälle dieses seltenen Ereignisses war jedoch gering und das Konfidenzintervall groß, so dass die Ergebnisse mit Vorsicht interpretiert und in zukünftigen Studien bestätigt werden sollten. Obwohl einige Fallberichte auf einen möglichen Zusammenhang zwischen der COVID-19-Impfung und der ADEM hindeuteten, gab es kein konsistentes Muster in Bezug auf den Impfstoff oder den Zeitpunkt nach der Impfung, und größere epidemiologische Studien haben keinen möglichen Zusammenhang bestätigt [\[41\]](#), [\[42\]](#), [\[43\]](#), [\[44\]](#). Darüber hinaus können Fallberichte über zufällige Ereignisse berichten und weder einen Zusammenhang herstellen noch auf eine Kausalität hinweisen, so dass größere Beobachtungsstudien gerechtfertigt sind, um unseren Befund weiter zu untersuchen. Um dies zu beheben, wird derzeit eine Folgestudie innerhalb des GVDN durchgeführt, die sich auf eine demografische Gruppe konzentriert, die nicht in unsere Analyse einbezogen wurde. Basierend auf Berichten über seltene ADEM-Fälle in der Europäischen Datenbank für vermutete unerwünschte Arzneimittelwirkungen bewertete die EMA den möglichen Zusammenhang zwischen ADEM nach Impfung mit ChAdOx1 [\[45\]](#). Frontera et al. [\[46\]](#) kamen zu dem Schluss, dass die Wahrscheinlichkeit eines neurologischen Ereignisses nach einer akuten SARS-CoV-2-Infektion bis zu 617-fach höher ist als nach einer COVID-Impfung, was darauf hindeutet, dass der Nutzen der Impfung die Risiken deutlich überwiegt. Nach der Impfung des Gamaleya Research Institute/Sputnik wurde ein Sicherheitssignal für generalisierte Anfälle festgestellt, jedoch war die Anzahl der Impfungen im Vergleich zu anderen Impfstoffen in dieser Studie relativ gering. Weitere Studien sind gerechtfertigt, um dieses potenzielle Sicherheitssignal zu untersuchen.

Die Durchführung einer Kohortenanalyse im einzigartigen Mehrländerkontext des GVDN nutzt einen umfangreichen und vielfältigen Datenpool. Die Aggregation von Daten aus mehreren Ländern mit mehr als 99 Millionen Geimpften hat die Stichprobengröße und die statistische Aussagekraft im Vergleich zu vielen früheren Sicherheitsstudien erheblich erhöht. Dies verbessert die Fähigkeit, Sicherheitssignale zu erkennen, insbesondere bei extrem seltenen unerwünschten Ereignissen, da die größere Stichprobengröße eine höhere Präzision bei der Schätzung der beobachteten Raten ermöglicht.

Die Ergebnisse, die auf Daten aus Europa, Nord- und Südamerika und Ozeanien basieren, bieten eine stärkere externe Validität, so dass die Ergebnisse besser auf ein breiteres Spektrum von Bevölkerungsgruppen und Gesundheitseinrichtungen übertragbar sind, die am globalen COVID-19-Impfprogramm teilnehmen. Darüber hinaus erleichtern Mehrländeranalysen Vergleiche zwischen Ländern mit unterschiedlichen Impfstrategien, Bevölkerungsdemografien und Gesundheitssystemen und geben Aufschluss darüber, wie diese Faktoren die Sicherheitsprofile von Impfstoffen beeinflussen können. Die in unserer Analyse verwendeten Daten stammen aus mehreren Datenbanken, darunter Datenbanken des Gesundheitswesens, nationale Impfreister und Impf-Dashboards, die die Identifizierung potenzieller Sicherheitssignale aus verschiedenen Quellen ermöglichen.

Die Ergebnisse unserer Studie sollten jedoch unter Berücksichtigung mehrerer Einschränkungen interpretiert werden. Unsere Analysen sind von Natur aus mit Heterogenität bei der Datenerhebung, der Qualität und den Berichtsstandards in den einzelnen Ländern verbunden. Diese Unterschiede in der Gesundheitsinfrastruktur und den Überwachungssystemen können zu Verzerrungen führen und die Vergleichbarkeit der Ergebnisse beeinträchtigen. Die teilnehmenden Standorte in den acht Ländern setzten unterschiedliche Impfstrategien um, darunter Impfstofftypen, Dosierungspläne und Priorisierung der Impfstoffempfänger. Darüber hinaus sind die Mehrländeranalysen anfällig für populationsstörende Faktoren, wie z. B. Unterschiede in den Vorerkrankungen, genetischen Faktoren, ethnischen Profilen und Verhaltensmustern, die in unserer Analyse nicht berücksichtigt werden konnten. Wir halten unseren Ansatz für geeignet für die Anwendung in großen Datensätzen, die durchschnittliche Populationen repräsentieren. Alters- und geschlechtsspezifische historische Hintergrundraten, die nicht um Faktoren wie Vorerkrankungen bereinigt sind, bieten jedoch möglicherweise keinen geeigneten Vergleich, z. B. in den frühen Stadien einer Impfkampagne, bei der Menschen mit Komorbiditäten vor anderen Bevölkerungsgruppen geimpft wurden.

Eine mögliche Untererfassung in den einzelnen Ländern könnte zu einer Unterschätzung der Bedeutung potenzieller Sicherheitssignale geführt haben. Es ist wichtig, das Potenzial für falsch negative Ergebnisse zu erkennen, insbesondere bei der Erkennung von Assoziationen mit niedrigeren Konfidenzintervallen unter 1,5, die eine statistische Signifikanz beibehalten. Die in dieser Studie identifizierten Sicherheitssignale sollten im Kontext ihrer Seltenheit, ihres Schweregrads und ihrer klinischen Relevanz bewertet werden. Darüber hinaus sollte bei der Gesamt-Nutzen-Risiko-Bewertung der Impfung das mit einer Infektion verbundene Risiko berücksichtigt werden, da mehrere Studien ein höheres Risiko für die Entwicklung der untersuchten Ereignisse wie GBS, Myokarditis oder ADEM nach einer SARS-CoV-2-Infektion als eine Impfung gezeigt haben. Schließlich unterliegt die Verwendung von ICD-10-Codes Überlegungen zur Spezifität und Sensitivität, und die Anwendung kann von Land zu Land variieren.

5. Fazit

Beobachtete vs. erwartete Analysen in einem Mehrländerkontext des GVDN und des GCoVS-Projekts bieten einen größeren und vielfältigeren Datensatz, eine verbesserte Generalisierbarkeit und eine verbesserte statistische Aussagekraft gegenüber Einzelstandort- oder Regionalstudien. Sie bringt auch Herausforderungen im Zusammenhang mit der Heterogenität der Daten, Störfaktoren für die Bevölkerung und Variationen bei Impfstrategien und Meldesystemen mit sich. Die Einbeziehung von Forschern und Datenquellen aus verschiedenen Regionen der Welt fördert die Inklusivität, reduziert potenzielle Verzerrungen und fördert die Zusammenarbeit bei der Verfolgung eines gemeinsamen Ziels der öffentlichen Gesundheit. Während unsere Studie zuvor identifizierte seltene Sicherheitssignale nach der COVID-19-Impfung bestätigte und Evidenz zu mehreren anderen wichtigen Endpunkten beisteuerte, sind weitere Untersuchungen gerechtfertigt, um Assoziationen zu bestätigen und die klinische Bedeutung zu bewerten. Dies könnte durch die Durchführung von Assoziationsstudien erreicht werden, die spezifisch auf individuelle Ergebnisse zugeschnitten sind, indem Methoden wie die selbstkontrollierte Fallserie (SCCS) angewendet werden, um die Assoziationen zu validieren [6].

Verzichtserklärung

Alle Analysen, Schlussfolgerungen, Meinungen, Schlussfolgerungen und Aussagen sind die der Autoren und stellen nicht unbedingt die offiziellen Ansichten der CDC/HHS oder der US-Regierung dar und stellen auch keine Billigung durch diese dar. Weitere Informationen finden Sie unter [cdc.gov](https://www.cdc.gov) [↗](#).

Teile dieses Materials basieren auf Daten und/oder Informationen, die vom Canadian Institute for Health Information und dem Gesundheitsministerium von Ontario zusammengestellt und bereitgestellt wurden. Die hierin geäußerten Analysen, Schlussfolgerungen, Meinungen und Aussagen sind ausschließlich die der Autoren und spiegeln nicht die der Finanzierung oder der Datenquellen wider; Es ist keine Billigung beabsichtigt oder sollte daraus abgeleitet werden. Teile dieses Materials basieren auf Daten und/oder Informationen, die vom Gesundheitsministerium von British Columbia zur Verfügung gestellt wurden. Alle Schlussfolgerungen, Meinungen und Schlussfolgerungen, die in diesem Manuskript gezogen werden, sind die der Autoren und spiegeln nicht die Meinungen oder Richtlinien des/der Datenverwalter(s) wider.

Erklärung zur Finanzierung

Das GCoVS-Projekt wird von den Centers for Disease Control and Prevention (CDC) des U.S. Department of Health and Human Services (HHS) im Rahmen einer finanziellen

Unterstützung in Höhe von insgesamt 10.108.491 US-Dollar unterstützt, die zu 100 % von CDC/HHS finanziert wird.

Der Standort in Ontario, der zu dieser Studie beitrug, wurde von Public Health Ontario und vom ICES unterstützt, der durch einen jährlichen Zuschuss des Gesundheitsministeriums von Ontario finanziert wird. JCK wird durch einen Clinician-Scientist Award des Department of Family and Community Medicine der University of Toronto unterstützt.

Erklärung zum Beitrag der CRediT-Autorenschaft

K. Faksova: Visualisierung, Schreiben – ursprünglicher Entwurf, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung. **D. Walsh:** Datenkuration, Formale Analyse, Untersuchung, Methodik, Software, Validierung, Konzeptualisierung, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung, Visualisierung. **Y. Jiang:** Konzeption, Datenkuration, formale Analyse, Untersuchung, Methodik, Software, Supervision, Validierung, Visualisierung, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung. **J. Griffin:** Konzeption, Schreiben – Review & Lektorat, Methodik. **A. Phillips:** Konzeption, Methodik, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung, Untersuchung, Validierung. **A. Nichtjuden:** Datenkuration, Untersuchung, Überwachung, Validierung. **J.C. Kwong:** Datenkuration, Überwachung, Validierung, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung, Untersuchung, Methodik. **K. Macartney:** Datenkuration, Überwachung, Validierung, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung, Untersuchung, Methodik. **M. Naus:** Datenkuration, Überwachung, Validierung, Untersuchung, Methodik. **Z. Grange:** Datenkuration, Supervision, Validierung, Konzeptualisierung, Untersuchung, Methodik. **S. Escolano:** Datenkuration, Überwachung, Validierung, Untersuchung, Methodik, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung. **G. Sepulveda:** Datenkuration, Formale Analyse, Software, Validierung. **A. Shetty:** Datenkuration, Validierung, Untersuchung, Methodik. **A. Pillsbury:** Datenkuration, Validierung, Untersuchung, Methodik, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung. **C. Sullivan:** Datenkuration, Validierung, Untersuchung, Methodik, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung. **Z. Naveed:** Datenkuration, Validierung, Untersuchung, Methodik, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung. **N.Z. Janjua:** Datenkuration, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung. **N. Giglio:** Datenkuration, Untersuchung, Methodik, Validierung. **J. Perälä:** Datenkuration, Untersuchung, Methodik, Validierung. **S. Nasreen:** Konzeption, Datenkuration, Validierung, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung. **H. Gidding:** Konzeption, Validierung, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung, Untersuchung, Methodik. **P. Hovi:** Konzeption, Validierung, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung, Untersuchung, Methodik. **T. Vo:** Konzeptualisierung, Validierung, formale Analyse, Untersuchung, Methodik, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung. **F. Cui:** Konzeptualisierung, Untersuchung, Methodik, Validierung. **L. Deng:** Konzeption,

Untersuchung, Methodik, Validierung, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung. **L. Cullen:** Konzeption, Untersuchung, Methodik, Validierung, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung. **M. Artama:** Konzeption, Untersuchung, Methodik, Validierung, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung. **H. Lu:** Datenkuration, Formale Analyse, Software, Validierung. **H.J. Clothier:** Konzeption, Methodik, Validierung, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung, Datenkuration, formale Analyse, Projektadministration. **K. Batty:** Konzeption, Methodik, Projektadministration, Validierung, Schreiben – Review & Redaktion. **J. Paynter:** Konzeption, Methodik, Supervision, Datenkuration, formale Analyse, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung. **H. Petousis-Harris:** Konzeption, Einwerbung von Fördermitteln, Untersuchung, Methodik, Ressourcen, Supervision, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung, Projektverwaltung. **J. Buttery:** Konzeption, Akquise von Fördermitteln, Untersuchung, Methodik, Ressourcen, Supervision, Validierung, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung, Projektverwaltung. **S. Schwarz:** Konzeption, Akquise von Fördermitteln, Untersuchung, Methodik, Projektverwaltung, Ressourcen, Supervision, Validierung, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung. **A. Hviid:** Konzeption, Untersuchung, Methodik, Supervision, Validierung, Schreiben – Überprüfung und Bearbeitung.

Erklärung des widerstreitenden Interesses

Die Autoren erklären die folgenden finanziellen Interessen/persönlichen Beziehungen, die als potenzielle konkurrierende Interessen angesehen werden können: Jeffrey C. Kwong berichtet, dass die finanzielle Unterstützung von den Centers for Disease Control and Prevention bereitgestellt wurde. Naveed Z. Janjua berichtet, dass die finanzielle Unterstützung von den Centers for Disease Control and Prevention bereitgestellt wurde. Anders Hviid berichtet, dass die finanzielle Unterstützung vom Global Vaccine Data Network bereitgestellt wurde. Helen Petousis-Harris berichtet, dass die finanzielle Unterstützung vom neuseeländischen Gesundheitsministerium bereitgestellt wurde. Steven Black berichtet über eine Beziehung zu GSK, die Folgendes umfasst: Consulting oder Advisory. Jeffrey C. Kwong berichtet über eine Beziehung zu den Canadian Institutes of Health Research, die Folgendes umfasst: Finanzierung von Zuschüssen. Jeffrey C. Kwong berichtet über eine Beziehung mit der kanadischen Gesundheitsbehörde, die Folgendes umfasst: Finanzierung von Zuschüssen. Naveed Z. Janjua berichtet über eine Geschäftsbeziehung mit AbbVie Inc., die Folgendes umfasst: Consulting oder Consulting sowie Honorare für Vorträge und Vorträge. Naveed Z. Janjua berichtet über eine Beziehung zu Gilead Sciences Inc., die Folgendes umfasst: Vortrags- und Vortragshonorare. Anders Hviid berichtet über eine Beziehung mit dem Independent Research Fund Denmark, die Folgendes umfasst: Finanzierung von Zuschüssen. Anders Hviid berichtet über eine Beziehung mit der Lundbeck Foundation, die Folgendes umfasst: die Finanzierung von Zuschüssen. Anders Hviid berichtet über eine Beziehung

mit der Novo Nordisk Foundation, die Folgendes umfasst: Finanzierung von Zuschüssen. Anders Hviid berichtet über eine Beziehung zu VAC4EU die Folgendes umfasst: Beratung oder Beratung. Das Finnish Institute for Health and Welfare (THL) unterhält öffentlich-private Partnerschaften mit Impfstoffherstellern und hat Forschungsgelder von Sanofi Inc. erhalten. Petteri Hovi war Forscher in diesen Studien, hat aber keine persönliche Vergütung erhalten. Helen Petousis-Harris war in Expertenbeiräten tätig und hatte Vorträge für Pfizer und GSK. Außerdem erhielt sie Forschungsgelder von GSK. Sie hat keine persönlichen Honorare erhalten. Wenn es andere Autoren gibt, erklären diese, dass sie keine bekannten konkurrierenden finanziellen Interessen oder persönlichen Beziehungen haben, die die in diesem Artikel berichtete Arbeit beeinflusst haben könnten.

Bestätigungen

Das Studienprotokoll "Beobachtete vs. Erwartete Analysen von unerwünschten Ereignissen des COVID-19-Impfstoffs von besonderem Interesse" wurde von der Arbeitsgruppe "Beobachtet vs. Erwartet" unter der Leitung von Anders Hviid entwickelt^{a,b}. Mitglieder der Arbeitsgruppe waren Nelson Aguirre Duarte^c, Miia Artama^d, Karin Batty^e, Steven Schwarz^{c,f}, Hannah Chisholm^c, Hazel Clothier^{g,h,i}, Fuqiang Cui^j, Lucy Deng^k, Lucy Cullen^l, Heather Gidding^{k,m,n}, Petteri Hovi^o, Yannan Jiang^c, Janine Paynter^c, Helen Petousis-Harris^c, Anastasia Phillips^k, John Sluyter^c, Thuan Vo^{d,o} und Daniel Walsh^c, Eric Weintraub^p.

Zugehörigkeit zu Arbeitsgruppen

a. Statens Serum Institut, Dänemark; b. Universität Kopenhagen, Dänemark; c. Universität von Auckland, Neuseeland; d. Universität Tampere, Finnland; e. Auckland UniServices Limited an der Universität von Auckland, Neuseeland; f. Universität von Cincinnati und Kinderkrankenhaus, USA; g. Gesundheitsministerium von Victoria, Australien; h. Murdoch Childrens Research Institute, Australien; i. Zentrum für Gesundheitsanalytik, Melbourne Children's Campus, Australien; j. Peking Universität, Peking, China; k. Nationales Zentrum für Immunisierungsforschung und Überwachung von durch Impfung vermeidbaren Krankheiten, Australien; l. Public Health Scotland, Glasgow, Schottland, Vereinigtes Königreich; m. Kolling Institute, Northern Sydney Local Health District, Australien; n. Universität von Sydney Northern Clinical School, Australien; o. Finnisches Institut für Gesundheit und Soziales, Finnland; p. Datenlink zur Impfstoffsicherheit, Zentren für die Kontrolle und Prävention von Krankheiten.

Die folgenden Personen haben als Leiter der GVDN-Standorte beigetragen: Anders Hviid (Dänemark); Angela Gentile (Argentinien); Sylvie Escolano (Frankreich); Eero Poukka (Finnland); Jeffrey C. Kwong (Ontario, Kanada); Kristine Macartney (New South Wales,

Australien); Jim Buttery (Victoria, Australien); Monika Naus (British Columbia, Kanada); Zoe Grange (Schottland); und Helen Petousis-Harris (Neuseeland).

Die folgenden Personen trugen als Ermittler des GVDN-Standorts bei: Gonzalo Sepulveda und Aishwarya Shetty (Victoria, Australien); Alexis Pillsbury (New South Wales, Australien); Christopher Sullivan (Schottland); Naveed Zaeema (British Columbia, Kanada); Norberto Giglio (Argentinien); Jori Perälä (Finnland); Sharifa Nasreen (Ontario, Kanada); Han Lu (Neuseeland).

Anlage A. Ergänzendes Material

Im Folgenden finden Sie die ergänzenden Daten zu diesem Artikel:

 [Download: Word-Dokument herunterladen \(131KB\)](#)

Ergänzende Daten 1.

[Recommended articles](#)

Datenverfügbarkeit

Die Autoren haben keine Berechtigung zum Freigeben von Daten.

Referenzen

- [1] Weltgesundheitsorganisation. Eröffnungsrede des WHO-Generaldirektors bei der Pressekonferenz zu COVID-19 - 11. März 2020 2020. <https://www.who.int/director-general/speeches/detail/who-director-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19---11-march-2020> (abgerufen am 13. Oktober 2023).
[Google Scholar](#) ↗
- [2] Unsere Welt in Daten. Impfungen gegen das Coronavirus (COVID-19) - Unsere Welt in Daten 2023. <https://ourworldindata.org/covid-vaccinations> (abgerufen am 13. Oktober 2023).
[Google Scholar](#) ↗
- [3] Sicherheitsplattform für neu entstehende Impfstoffe S. D2.3 Prioritätenliste unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse: COVID-19. Zusammenarbeit mit Brighton; 2020. Verfügbar ab: <https://zenodo.org/records/6656179#.Y-0yxuyZOnN> ↗.
[Google Scholar](#) ↗

- [4] M.D.X. van der Boom, R. van Eekeren, F.P.A.M. van Hunsel
Observed-over-Expected-Analyse als zusätzliche Methode zur
Pharmakovigilanz-Signaldetektion bei der großflächigen Meldung
spontaner unerwünschter Ereignisse
Pharmakoepidemiol-Arzneimittel Saf, 32 (2023), S. 783-794, [10.1002/pds.5610](https://doi.org/10.1002/pds.5610) ↗
[View at publisher](#) ↗ [In Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗ [ansehen](#)
- [5] O. Mahaux, V. Bauchau, L. Van Holle
Pharmakoepidemiologische Überlegungen bei beobachteten bis
erwarteten Analysen für Impfstoffe
Pharmakoepidemiol Arzneimittel Saf, 25 (2016), S. 215, [10.1002/PDS.3918](https://doi.org/10.1002/PDS.3918) ↗
 [View at publisher](#) ↗ [In Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗ [ansehen](#)
- [6] R. Li, B. Stewart, E. Weintraub
Bewertung der Effizienz und statistischen Aussagekraft von
selbstkontrollierten Fallserien und selbstkontrollierten
Risikointervalldesigns in der Impfstoffsicherheit
J Biopharm Stat, 26 (2016), S. 686-693, [10.1080/10543406.2015.1052819](https://doi.org/10.1080/10543406.2015.1052819) ↗
[View at publisher](#) ↗ [In Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗ [ansehen](#)
- [7] Ein. Pottegård, L.C. Lund, Ø. Karlstad, J. Dahl, M. Andersen, J. Hallas, *et al.*
Arterielle Ereignisse, venöse Thromboembolie, Thrombozytopenie und
Blutungen nach Impfung mit Oxford-AstraZeneca ChAdOx1-S in
Dänemark und Norwegen: bevölkerungsbasierte Kohortenstudie
BMJ, 373 (2021), Artikel n1114, [10.1136/bmj.n1114](https://doi.org/10.1136/bmj.n1114) ↗
[View at publisher](#) ↗ [In Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗ [ansehen](#)
- [8] Europäische Arzneimittel-Agentur. Signalbewertungsbericht zu embolischen und
thrombotischen Ereignissen (SMQ) mit COVID-19-Impfstoff (ChAdOx1-S
[rekombinant])-Vaxzevria (ehemals COVID-19-Impfstoff AstraZeneca) (andere
virale Impfstoffe). 2021.
[Google Scholar](#) ↗
- [9] Globales Impfstoff-Datennetzwerk. Beobachtete vs. erwartete Analysen von
unerwünschten Ereignissen des COVID-19-Impfstoffs im Rahmen des
Studienprotokolls von besonderem Interesse. Version 1.4. Auckland (NZ): Globales
Impfstoff-Datennetzwerk; 2022. Verfügbar ab:
<https://www.globalvaccinatedatanetwork.org/sites/globalvaccinatedatanetwork.org/files/2024-01/GVDN-observed-vs.-expected-analyses-of-COVID-19-vaccine-AESI-V1.4.pdf> ↗
[Google Scholar](#) ↗

- [10] Globales Impfstoff-Datennetzwerk. Globale COVID-Impfstoffsicherheit (GCoVS). Auckland (NZ): Globales Impfstoff-Datennetzwerk; 2022 [abgerufen am 13. Oktober 2023]. Verfügbar ab: <https://www.globalvaccinatedatanetwork.org/global-covid-vaccine-safety-gcovs> ↗.
[Google Scholar](#) ↗
- [11] Globales Impfstoff-Datennetzwerk. Auckland (NZ): Globales Impfstoff-Datennetzwerk; 2023 [abgerufen am 13. Oktober 2023]. Verfügbar ab: <https://www.globalvaccinatedatanetwork.org/> ↗.
[Google Scholar](#) ↗
- [12] Globales Impfstoff-Datennetzwerk. GVDN: Dashboard "Beobachtet vs. erwartet" (OE). Auckland (NZ): Globales Impfstoff-Datennetzwerk; 2023 [aktualisiert am 8. Dezember 2023; zitiert am 13. Dezember 2023]. Verfügbar ab: www.globalvaccinatedatanetwork.org/Data-Dashboards ↗.
[Google Scholar](#) ↗
- [13] Ein. Phillips, Y. Jiang, D. Walsh, N. Andrews, M. Artama, H. Clothier, *et al.*
Hintergrundraten unerwünschter Ereignisse von besonderem Interesse bei COVID-19-Impfstoffen: eine multinationale Analyse des Global Vaccine Data Network (GVDN)
Impfstoff, 41 (2023), S. 6227-6238, [10.1016/J.VACCINE.2023.08.079](https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2023.08.079) ↗
 [PDF anzeigen](#) [Artikel ansehen](#) [In Scopus](#) ↗ [ansehen Google Scholar](#) ↗
- [14] K.E. Hanson, K. Goddard, N. Lewis, geb. Feuerwehrmann, T.R. Myers, N. Bakshi, *et al.*
Inzidenz des Guillain-Barré-Syndroms nach COVID-19-Impfung im ImpfstoffsicherheitsdatenLink
JAMA Netw Open, 5 (2022), Artikel E228879, [10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.8879](https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.8879) ↗
[In Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗ [ansehen](#)
- [15] Weltgesundheitsorganisation. Stellungnahme des COVID-19-Unterausschusses des Globalen Beratungsausschusses für Impfstoffsicherheit (GACVS) der WHO zu Berichten über das Guillain-Barré-Syndrom (GBS) nach Adenovirus-Vektor-COVID-19-Impfstoffen, n.d. <https://www.who.int/news/item/26-07-2021-statement-of-the-who-gacvs-covid-19-subcommittee-on-gbs> ↗ (abgerufen am 23. Oktober 2023).
[Google Scholar](#) ↗
- [16] R.J. Keizer, A.D.R. Huitema, J.H.M. Schellens, J.H. Peijnen
Klinische Pharmakokinetik therapeutischer monoklonaler Antikörper
Clin Pharmacokinet, 49 (2010), S. 493-507, [10.2165/11531280-00000000-00000](https://doi.org/10.2165/11531280-00000000-00000) ↗
[In Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗ [ansehen](#)

- [17] Weltgesundheitsorganisation. Überprüfung der neuesten Erkenntnisse über seltene unerwünschte Blutgerinnungsereignisse mit dem COVID-19-Impfstoff von AstraZeneca (Vaxzevria und Covishield) durch den Global Advisory Committee on Vaccine Safety (GACVS). Abgerufen am 23. Oktober 2023.
[https://www.who.int/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-\(gacvs\)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-\(vaxzevria-and-covishield\)](https://www.who.int/news/item/16-04-2021-global-advisory-committee-on-vaccine-safety-(gacvs)-review-of-latest-evidence-of-rare-adverse-blood-coagulation-events-with-astrazeneca-covid-19-vaccine-(vaxzevria-and-covishield)) ↗.
[Google Scholar](#) ↗
- [18] E. Burn, X. Li, K. Kostka, H.M. Stewart, C. Reich, S. Seager, *et al.*
Hintergrundraten von fünf Thrombosen mit Thrombozytopenie-Syndromen, die für die Sicherheitsüberwachung von COVID-19-Impfstoffen von besonderem Interesse sind: Inzidenz zwischen 2017 und 2019 und Patientenprofile von 38,6 Millionen Menschen in sechs europäischen Ländern
Pharmakoepidemiol-Arzneimittel Saf, 31 (2022), S. 495-510, [10.1002/PDS.5419](https://doi.org/10.1002/PDS.5419) ↗
[In Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗ ansehen
- [19] Ein. Greinacher, T. Thiele, T.E. Warkentin, K. Weisser, P.A. Kyrle, S. Eichinger
Thrombotische Thrombozytopenie nach ChAdOx1 nCov-19-Impfung
N Engl J Med, 384 (2021), S. 2092-2101,
[10.1056/NEJMOA2104840/SUPPL_FILE/NEJMOA2104840_DISCLOSURES.PDF](https://doi.org/10.1056/NEJMOA2104840/SUPPL_FILE/NEJMOA2104840_DISCLOSURES.PDF) ↗
[In Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗ ansehen
- [20] Ein. Hviid, J.V. Hansen, E.M. Thiesson, J. Wohlfahrt
Assoziation der COVID-19-Impfung von AZD1222 und BNT162b2 mit thromboembolischen und thrombozytopenischen Ereignissen bei Personal an vorderster Front: eine retrospektive Kohortenstudie
Ann Intern Med, 175 (2022), S. 541-546, [10.7326/M21-2452](https://doi.org/10.7326/M21-2452) ↗
[In Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗ ansehen
- [21] Weltgesundheitsorganisation. COVID-19-Unterausschuss des Globalen Beratungsausschusses für Impfstoffsicherheit (GACVS) der WHO: aktualisierte Leitlinien zu Myokarditis und Perikarditis, die mit COVID-19-mRNA-Impfstoffen berichtet werden. Abgerufen am 23. Oktober 2023.
<https://www.who.int/news/item/09-07-2021-gacvs-guidance-myocarditis-pericarditis-covid-19-mrna-vaccines> ↗.
[Google Scholar](#) ↗
- [22] Ø. Karlstad, P. Hovi, A. Husby, T. Härkänen, R.M. Selmer, N. Pihlström, *et al.*

SARS-CoV-2-Impfung und Myokarditis in einer nordischen Kohortenstudie mit 23 Millionen Einwohnern

JAMA Cardiol, 7 (2022), S. 600-612, [10.1001/JAMACARDIO.2022.0583](https://doi.org/10.1001/JAMACARDIO.2022.0583) ↗

[In Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗ [ansehen](#)

- [23] J.W. Gargano, M. Wallace, S.C. Hadler, G. Langley, J.R. Su, M.E. Oster, *et al.*
Verwendung des mRNA-COVID-19-Impfstoffs nach Berichten über Myokarditis bei Geimpften: Update des Beratenden Ausschusses für Impfpraktiken – Vereinigte Staaten, Juni 2021

MMWR Morb Mortal Wkly Rep, 70 (2021), S. 977-982

[10.15585/MMWR.MM7027E2](https://doi.org/10.15585/MMWR.MM7027E2) ↗

[Crossref-Ansicht](#) ↗ [in Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗

- [24] M. Atzenhoffer, M. Auffret, A. Pegat, K. Masmoudi, C. Khouri, geb. Bertin, *et al.*
Guillain-Barré-Syndrom im Zusammenhang mit COVID-19-Impfstoffen: eine Perspektive aus spontanen Berichtsdaten

Clin Drug Investig, 42 (2022), S. 581, [10.1007/S40261-022-01164-4](https://doi.org/10.1007/S40261-022-01164-4) ↗

[In Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗ [ansehen](#)

- [25] M. Otero-Losada, N. Petrowski, A. Alami, J.A. Crispo, D. Mattison, F. Capani, *et al.*
Disproportionalitätsanalyse von unerwünschten neurologischen und psychiatrischen Reaktionen mit den COVID-19-Impfstoffen ChAdOx1 (Oxford-AstraZeneca) und BNT162b2 (Pfizer-BioNTech) im Vereinigten Königreich

Experte Opin Drug Saf, 22 (2023), S. 343-349, [10.1080/14740338.2022.2120607](https://doi.org/10.1080/14740338.2022.2120607) ↗

[In Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗ [ansehen](#)

- [26] J.L. Walker, A. Schultze, J. Tazare, A. Tamborska, geb. Singh, K. Donegan, *et al.*
Sicherheit von COVID-19-Impfungen und akuten neurologischen Ereignissen: eine selbstkontrollierte Fallserie in England mit der OpenSAFELY-Plattform

Impfstoff, 40 (2022), S. 4479-4487, [10.1016/J.VACCINE.2022.06.010](https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2022.06.010) ↗

 [PDF anzeigen](#) [Artikel ansehen](#) [In Scopus](#) ↗ [ansehen](#) [Google Scholar](#) ↗

- [27] M. Patone, L. Handunnetthi, D. Saatci, J. Pan, S.V. Katikireddi, S. Razvi, *et al.*
Neurologische Komplikationen nach der ersten Dosis von COVID-19-Impfstoffen und SARS-CoV-2-Infektion

Nat Med, 27 (2021), S. 2144, [10.1038/S41591-021-01556-7](https://doi.org/10.1038/S41591-021-01556-7) ↗

[In Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗ [ansehen](#)

- [28] X. Li, B. Raventós, E. Roel, A. Pistillo, E. Martínez-Hernández, A. Delmestri, *et al.*

Zusammenhang zwischen Covid-19-Impfung, SARS-CoV-2-Infektion und dem Risiko immunvermittelter neurologischer Ereignisse:
bevölkerungsbasierte Kohorten- und selbstkontrollierte Fallserienanalyse
BMJ (2022), S. 376, [10.1136/BMJ-2021-068373](https://doi.org/10.1136/BMJ-2021-068373) ↗

[Google Scholar](#) ↗

- [29] Europäische Arzneimittel-Agentur. Vaxzevria (ehemals COVID-19-Impfstoff AstraZeneca) | Europäische Arzneimittel-Agentur. Abgerufen am 26. Oktober 2023. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/vaxzevria#product-information-section> ↗.

[Google Scholar](#) ↗

- [30] Wöchentlicher Sicherheitsbericht zum COVID-19-Impfstoff - 09-12-2021 | Verwaltung von Therapeutischen Gütern (TGA). Abgerufen am 5. Dezember 2023. <https://www.tga.gov.au/news/covid-19-vaccine-safety-reports/covid-19-vaccine-weekly-safety-report-09-12-2021#section-1298> ↗.

[Google Scholar](#) ↗

- [31] J.B. Schulz, P. Berlit, H.C. Diener, C. Gerloff, A. Greinacher, C. Klein, *et al.*
COVID-19-Impfstoff-assoziierte Hirnvenenthrombose in Deutschland
Ann Neurol, 90 (2021), S. 627-639, [10.1002/ANA.26172](https://doi.org/10.1002/ANA.26172) ↗

[In Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗ [ansehen](#)

- [32] Andrews NJ, Stowe J, Ramsay ME, Miller E. Risiko venöser thrombotischer Ereignisse und Thrombozytopenie in aufeinanderfolgenden Zeiträumen nach den COVID-19-Impfstoffen ChAdOx1 und BNT162b2: eine nationale Kohortenstudie in England. Lancet Reg Heal Eur 2022;13. doi: 10.1016/J.LANEPE.2021.100260.

[Google Scholar](#) ↗

- [33] S.F. Gordon, H.J. Tuchmacher, H. Morgan, J.P. Buttery, L.K. Phuong, P. Monagle, *et al.*
Immunthrombozytopenie nach Immunisierung mit dem Impfstoff Vaxzevria ChadOx1-S (AstraZeneca), Victoria
Australischer Impfstoff, 39 (2021), S. 7052-7057, [10.1016/J.VACCINE.2021.10.030](https://doi.org/10.1016/J.VACCINE.2021.10.030) ↗

 [PDF anzeigen](#) [Artikel ansehen](#) [In Scopus](#) ↗ [ansehen](#) [Google Scholar](#) ↗

- [34] S.A. Buchan, C.Y. Seo, C. Johnson, S. Alley, J.C. Kwong, S. Nasreen, *et al.*
Epidemiologie der Myokarditis und Perikarditis nach mRNA-Impfung nach Impfstoffprodukt, Schema und Intervall zwischen den Dosen bei Jugendlichen und Erwachsenen in Ontario, Kanada
JAMA Netw Open, 5 (2022), Artikel E2218505, [10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.18505](https://doi.org/10.1001/JAMANETWORKOPEN.2022.18505) ↗

[In Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗ [ansehen](#)

- [35] Z. Naveed, J. Li, M. Spencer, J. Wilton, M. Naus, H.A.V. García, *et al.*

Beobachtete versus erwartete Raten von Myokarditis nach SARS-CoV-2-Impfung: eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie

CMAJ, 194 (2022), S. 1529-1536, [10.1503/CMAJ.220676](https://doi.org/10.1503/CMAJ.220676) ↗

[In Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗ [ansehen](#)

- [36] Z. Naveed, J. Li, J. Wilton, M. Spencer, M. Naus, H.A. Velásquez García, *et al.*
Vergleichendes Risiko einer Myokarditis/Perikarditis nach zweiten Dosen der Coronavirus-Impfstoffe BNT162b2 und mRNA-1273

J Am Coll Cardiol, 80 (2022), S. 1900-1908, [10.1016/j.jacc.2022.08.799](https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.799) ↗

 [PDF anzeigen](#) [Artikel ansehen](#) [In Scopus](#) ↗ [ansehen Google Scholar](#) ↗

- [37] M. Patone, X.W. Mei, L. Handunnetthi, S. Dixon, F. Zaccardi, M. Shankar-Hari, *et al.*
Risiken von Myokarditis, Perikarditis und Herzrhythmusstörungen im Zusammenhang mit einer COVID-19-Impfung oder einer SARS-CoV-2-Infektion

Nat Med, 28 (2021), S. 410-422, [10.1038/s41591-021-01630-0](https://doi.org/10.1038/s41591-021-01630-0) ↗

[Google Scholar](#) ↗

- [38] Ein. Alami, D. Krewski, N. Farhat, D. Mattison, K. Wilson, C.A. Schotter, *et al.*
Risiko von Myokarditis und Perikarditis in mRNA-COVID-19-geimpften und ungeimpften Populationen: eine systematische Überprüfung und Metaanalyse

BMJ Open, 13 (2023), Artikel e065687, [10.1136/BMJOPEN-2022-065687](https://doi.org/10.1136/BMJOPEN-2022-065687) ↗

[In Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗ [ansehen](#)

- [39] Sicherheitsbericht über COVID-19-Impfstoffe - 13-07-2023 | Therapeutic Goods Administration (TGA) o.D. <https://www.tga.gov.au/news/covid-19-vaccine-safety-reports/covid-19-vaccine-safety-report-13-07-2023#myocarditis-and-pericarditis-after-covid19-vaccination> ↗ (abgerufen am 5. Dezember 2023).

[Google Scholar](#) ↗

- [40] Myokarditis und Perikarditis nach mRNA-COVID-19-Impfung | CDC n.d. <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/myocarditis.html> ↗ (abgerufen am 5. Dezember 2023).

[Google Scholar](#) ↗

- [41] K. Brock, S.C. Reyes, C. Conner, N. Gillson, M. Weiss, O. Elfituri, *et al.*
Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM)-ähnliche Erkrankung bei einem pädiatrischen Patienten nach einer COVID-19-Impfung

BJR | Fall Rep, 9 (2023), [10.1259/BJRCR.20220097](https://doi.org/10.1259/BJRCR.20220097) ↗

[Google Scholar](#) ↗

- [42] S.V. Nimkar, P. Yelne, S.A. Gaidhane, S. Kumar, S. Acharya, R.R. Gemnani
Tödliche akute disseminierte Enzephalomyelitis nach COVID-19-
Impfung: ein seltener Fallbericht
Cureus, 14 (2022), [10.7759/CUREUS.31810](https://doi.org/10.7759/CUREUS.31810) ↗
[Google Scholar](#) ↗
- [43] F. Permezeli, B. Borojevic, S. Lau, S.H. de Boer
Akute disseminierte Enzephalomyelitis (ADEM) nach kürzlicher COVID-
19-Impfung von Oxford/AstraZeneca
Forensic Sci Med Pathol, 18 (2022), S. 74-79, [10.1007/S12024-021-00440-7](https://doi.org/10.1007/S12024-021-00440-7) ↗
 [Beim Verlag anzeigen](#) ↗ [In Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗ [ansehen](#)
- [44] S. Khan, S. Khan, Z. Waqar, H. Mobeen, N. Khan, M. Hassan
Post-Moderna-Impfstoff-assoziierte akute disseminierte
Enzephalomyelitis (ADEM) - ein Fallbericht
Pak J Neurol Sci, 17 (2022)
[10.56310/PJNS.Nr.V17I01.186](https://doi.org/10.56310/PJNS.Nr.V17I01.186) ↗
[Google Scholar](#) ↗
- [45] Europäische Arzneimittel-Agentur. *Update zur Sicherheit des COVID-19-Impfstoffs*; 2021. https://www.ema.europa.eu/en/documents/covid-19-vaccine-safety-update/covid-19-vaccine-safety-update-vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astrazeneca-18-june-2021_en.pdf ↗.
[Google Scholar](#) ↗
- [46] J.A. Frontera, A.A. Tamborska, M.F. Doheim, D. Garcia-Azorin, H. Gezegen, A. Guekht, *et al.*
Neurologische Ereignisse, die nach COVID-19-Impfstoffen gemeldet
wurden: eine Analyse des Meldesystems für unerwünschte Ereignisse bei
Impfstoffen
Ann Neurol, 91 (2022), S. 756-771, [10.1002/ANA.26339](https://doi.org/10.1002/ANA.26339) ↗
[Beim Verlag anzeigen](#) ↗ [In Scopus](#) ↗ [Google Scholar](#) ↗ [ansehen](#)
-

Zitiert von (50)

[Fibrin treibt Thromboinflammation und Neuropathologie bei COVID-19 voran](#) ↗
2024, Natur

[Abstract anzeigen](#) ✓

[Allgemeine kardioprotektive Wirkungen von COVID-mRNA-Impfstoffen](#) ↗
2025, Europäisches Herzjournal

[Die Entwicklung von Impfstoffen sollte polytheistisch und nicht monotheistisch sein ↗](#)

2024, Klinische Infektionskrankheiten

[Lebensbedrohliche MOG-Antikörper-assoziierte hämorrhagische ADEM mit erhöhtem Liquor IL-6 ↗](#)

2024, Neurologie: Neuroimmunologie und Neuroinflammation

[Zurück zu den Grundlagen der SARS-CoV-2-Biochemie: Mikrovaskuläre okklusive Glykanbindungen steuern die Morbidität und informieren das therapeutische Ansprechen ↗](#)

2024, Viren

[Statistischer Signifikanzmissbrauch in der Public-Health-Forschung: eine Untersuchung der aktuellen Situation und mögliche Lösungsansätze ↗](#)

2024, Zeitschrift für Gesundheitspolitik und Ergebnisforschung



[Alle zitierenden Artikel auf Scopus anzeigen ↗](#)

© 2024 Der/die Autor(en). Herausgegeben von Elsevier Ltd.



Alle Inhalte auf dieser Website: Copyright © 2025 oder seine Lizenzgeber und Mitwirkenden. Alle Rechte sind vorbehalten, einschließlich der Rechte für Text- und Data-Mining, KI-Training und ähnliche Technologien. Für alle Open-Access-Inhalte gelten die jeweiligen Lizenzbedingungen.

