

Vaccinatiekwesties met betrekking tot COVID-19

Huidige status en voorstel tot een registerstudie om polariseringstendensen op sociaal gebied te overwinnen en onderzoeksvragen open te beantwoorden

Georg Soldner, David Martin

Laatste update: 07.01.2021

Samenvatting

De vaccinatiekwestie is essentieel om de COVID-19-pandemie te overwinnen. Het moet als een buitengewone prestatie worden erkend dat het gelukt is om in zeer korte tijd een indrukwekkende verscheidenheid aan COVID-19-vaccins te ontwikkelen. Het hier volgende betoog gaat dieper in op de innovatieve mRNA- en vectorvaccins. Veranderingen in de vaccinatiepraktijk als gevolg van de inrichting van vaccinatiecentra worden ook besproken. Er is momenteel geen basis voor een vaccinatieadvies voor kinderen. In hoeverre de huidige vaccins kunnen bijdragen aan een onderbreking van de virusoverdracht door middel van zogenaamde 'groepsimmunitet' staat nog open. Hetzelfde geldt voor de mate en duur van vaccinatiebescherming in de verschillende leeftijdsgroepen, voor de effectieve preventie van ernstige en fatale COVID-19-ziekten en voor zeldzame en zeer zeldzame ernstige bijwerkingen. Het is op dit moment immers nog niet mogelijk om de verschillende vaccins en vaccinsoorten te vergelijken op effectiviteit en risico's. Dit geldt ook als de tweede vaccinatie van een vaccin met verschillende tussenpozen plaatsvindt na de eerste vaccinatie. De beslissende observatieperiode voor zeldzame, ernstige bijwerkingen of bijwerkingen die zich pas in een langere follow-up periode manifesteren, vindt pas plaats wanneer een vaccin voor het eerst op grote schaal wordt gebruikt in een populatie – en tegelijkertijd is een voldoende aantal mensen nodig die niet of nog niet ingeënt, die biologisch en sociologisch eigenschappen hebben die voldoende vergelijkbaar zijn met die van de gevaccineerden. Tegen deze achtergrond wordt een indirecte vaccinatie-eis of beroepsgroep-gerelateerde vaccinatie-eis voor medisch personeel besproken. Een centraal vaccinatieregister met betrouwbare anonimisering voor individuele vaccinatiebeslissingen van burgers zonder open of verborgen discriminatie zou een solide basis kunnen bieden, zowel voor de sociale integratie van burgers die anders kiezen als voor het optimaliseren van wetenschappelijk bewijs.

Inleidende opmerking en persoonlijke verklaring

Met hun voorstel voor een COVID-19 vaccinatieregister dat niet herleidbaar is tot personen, hopen de auteurs een bijdrage te leveren tegen de polarisatie die dreigt te ontstaan als een samenleving verschillende standpunten over nog openstaande medische kwesties niet actief waardeert. Een niet-oordelende, wetenschappelijke ondersteuning van mensen met hun persoonlijke COVID-19-vaccinatiebeslissingen biedt ook de beste kans om de open vragen over COVID-19-vaccinaties snel en geloofwaardig te beantwoorden.

Wat kunnen we leren van de geschiedenis van vaccinatie – Het voorbeeld van poliomyelitis

Een aanvaardbare, effectieve vaccinatie bij een pandemie is in wezen een wenselijke en effectieve medische preventieve maatregel. Dit geldt ook als slechts een klein percentage van de geïnfecteerden ernstig wordt getroffen, zoals bij COVID-19 (1). Aan de poliopandemie rond het midden van de 20e eeuw moet hier worden herinnerd, die ook slechts bij een klein deel van de geïnfecteerden ernstige ziekte en sterfte veroorzaakte en waarvan de belangrijkste risicogroep kinderen in de kleuterschool- en de vroege schoolleeftijd waren (2). Een polio-infectie leidt tot paralytische polio bij ongeveer 0,1 % van de geïnfecteerden en kan, afhankelijk van de ernst, fataal zijn bij 5-60 % van deze ernstig getroffen mensen, dat wil zeggen bij ongeveer 0,01 % van alle geïnfecteerde mensen (3). De overlevenden kunnen lijden aan milde tot zeer ernstige verlamming en het post-poliosyndroom kan decennia later optreden. Alle lezers zullen het waarschijnlijk als een grote stap voorwaarts beschouwen om in een poliovrij land te kunnen leven, ook al kennen de auteurs verschillende opmerkelijke persoonlijkheden die werden getroffen door de paralytische polio en die speciale krachten ontwikkelden door de gevolgen van polio te overwinnen, zoals de Italiaanse arts die in die in april 2020 overleed aan COVID-19 en jarenlang voorzitter was van de *International Association of Anthroposophic Medical Societies* (IVAA) Giancarlo Buccheri (4).

In vergelijking met polio komen we op een ander aspect van de COVID-19-pandemie dat relevant is en vaak wordt besproken voor de vaccinatielkwestie, namelijk het lage percentage morbiditeit en lage mortaliteit in relatie tot het totale aantal infecties en de totale populatie. Net zoals COVID-19 bijzondere inspanningen vergt van het gezondheidssysteem (vooral op het gebied van de intensive care) om adequaat te kunnen zorgen voor ernstig zieke patiënten, was dit ook het geval tijdens de poliopandemie ('ijzeren longen', speciale afdelingen, uitgebreide revalidatieprogramma's tot verzorging van postpoliosyndromen) totdat de vaccinatieprogramma's werkzaam werden.

De orale vaccinatie tegen polio (OPV) is een zeer effectief middel gebleken om deze pandemie te beëindigen, omdat het niet alleen infectie kan voorkomen, maar ook de overdracht van het virus door geïnfecteerde mensen. Niettemin veroorzaakt dit vaccin een tot verlamming leidende 'vaccinatiepolio' bij één op de 2,7 miljoen gevaccineerde mensen, en veel vaker bij mensen met een immuundeficiëntie. Deze uiterst zeldzame, ernstige 'bijwerking' van het orale poliovaccin met verzwakte levende virussen heeft er anderzijds toe geleid dat het vaccin in poliovrije landen zoals Duitsland als te riskant werd beschouwd en is vervangen door een 'dood vaccin' met geïnactiveerd virusmateriaal dat intramusculair wordt geïnjecteerd (IPV). Een wereldwijde uitroeiing van poliomyelitis is nog niet gelukt, net als ook bij mazelen het geval is. Politieke en religieuze moeilijkheden bij de uitvoering van een wereldwijde polio-immunisatie (Afghanistan, Pakistan) droegen hieraan bij. Bovendien circuleren nu gemuteerde poliovirussen (cVDPV's) die zijn afgeleid van oraal toegediende levende vaccins in Afrika (5). Het voorbeeld van mazelenvirussen laat ook zien hoe moeilijk het is om wereldwijde eliminatieprogramma's uit te voeren: in 2019 bereikte het aantal gemelde infecties het niveau van 1996, met een wereldwijd sterftecijfer van meer dan 20 % (6). Deze voorbeelden suggereren dat eliminatie van SARS-CoV-2 door middel van wijdverspreide vaccinatie een uitdaging kan zijn, zelfs als de vaccins even effectief zouden zijn als het mazelenvaccin.

Met betrekking tot de veiligheid van vaccins toont het voorbeeld van vaccinpolio in OPV aan dat onderzoeken met ongeveer 30.000 tot 40.000 deelnemers, zoals die nu zijn ingediend bij de regelgevende autoriteiten in de VS, het Verenigd Koninkrijk en het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) (7), zeker niet geschikt zijn om zeldzame, maar wereldwijd zeer relevante, ernstige risico's van vaccins met voldoende betrouwbaarheid vast te leggen. Aan de andere kant, aangezien toelatingsstudies met bijvoorbeeld 30 miljoen deelnemers ook nauwelijks denkbaar zijn, laat het voorbeeld van het orale poliovaccin zien dat een beslissende observatieperiode voor zeldzame ernstige bijwerkingen juist die is waarin een vaccin voor het eerst landelijk wordt toegediend in een populatie – en tegelijkertijd een voldoende aantal mensen niet of nog niet zijn gevaccineerd die biologisch en sociologisch voldoende vergelijkbare eigenschappen hebben met de gevaccineerden. Dit is de enige manier om ongewenste effecten van een vaccin vast te leggen die zeer zeldzaam of ernstig zijn of zich pas manifesteren na een langere follow-upperiode.

Specifieke en niet-specifieke effecten van vaccinaties

Vaccinaties hebben een specifiek beschermend effect en niet-specifieke effecten. Deze kunnen het immuunsysteem onspecifiek verzwakken of versterken. De onderzoeken van Aaby (8) voor zeer arme landen tonen aan dat geïnactiveerde vaccins de algehele mortaliteit van kleine kinderen in de eerste helft van hun leven verhogen en, omgekeerd, dat levende vaccins zoals vaccinatie tegen mazelen de algehele mortaliteit buitenproportioneel kunnen verminderen. Een grote Japanse studie onder meer dan 100.000 kinderen heeft onlangs duidelijke aanwijzingen gevonden dat geïnactiveerde vaccins in de eerste zes maanden van hun leven bijvoorbeeld na 12 maanden het astma-percentages significant kan verhogen van de vroeg gevaccineerde kinderen (9). Dit is in lijn met andere onderzoeken, waarvan er enkele nog moeten worden gepubliceerd. Ook met de nieuw ontwikkelde SARS-CoV-2-vaccins moet met niet-specifieke vaccinatie-effecten gerekend worden, die heel verschillend kunnen uitpakken vanwege de verscheidenheid aan gebruikte vaccinatietechnologieën. Zowel ongewenste als gewenste effecten (bijvoorbeeld kruisimmunitet voor andere pathogenen) zijn mogelijk. Voor het vastleggen van niet-specifieke effecten zijn doorgaans langere observatieperioden nodig dan bij de goedkeuringsstudies en voldoende grote, zo mogelijk vergelijkbare groepen. Wat specifiek is voor niet-specifieke effecten – om het paradoxaal te zeggen – is dat ze verrassend kunnen blijken te zijn en een zo breed mogelijke, langdurige follow-up van de gevaccineerde, vrij van vooroordelen, vereisen om ze te kunnen registreren (10).

Wat maakt een combinatie van vaccinatieregister en gratis vaccinatiebesluit mogelijk?

De vorige overwegingen tonen al aan dat, vanuit het oogpunt van een duurzame optimalisatie van de effectiviteit en veiligheid van een COVID-19 vaccinatiebeschermingsstrategie, het moment van introductie van deze vaccins met een beperkt aanbod en niet onverdeelde bereidheid van de bevolking om de vaccinatie te accepteren, ideale omstandigheden bieden om de groep gevaccineerden en degenen die zich op dit moment niet kunnen of willen laten vaccineren, te registreren in een register en wetenschappelijk te controleren. De politieke en juridische discussie over een algemene of beroepsspecifieke vaccinatie-eis blijkt niet alleen vanwege de beperkte kennis

over de veiligheid en effectiviteit van de verschillende vaccins en hun juridische problemen, maar ook vanuit het perspectief van een langetermijn vaccinatiestrategie niet op zijn plaats. Alleen een zuivere, vergelijkende registratie van gevaccineerde en niet-gevaccineerde mensen zal op middellange termijn die antwoorden kunnen geven, waarop een geïnformeerd publiek van een democratische staat recht heeft en die kan leiden tot duurzame, wetenschappelijk onderbouwde vaccinatieadviezen – niet alleen voor zogenaamde risicogroepen.

Het register moet absoluut betrouwbaar zijn in termen van gegevensbescherming en gegevensbeveiliging. Hiervoor is een vaccinatieregister geschikt, zoals voorgesteld door de Duitse Vereniging voor Epidemiologie, door middel van een geanonimiseerde registratie van de gevaccineerden. Door ze via een betrouwbaar kantoor te koppelen aan ziektekostenverzekeringsgegevens, kunnen gevaccineerde en niet-gevaccineerde mensen snel vergeleken worden op het optreden van ernstige incidenten. Deskundigen zijn van mening dat de door de BMG (*Bundes Ministerium Gesundheit*) geplande afzonderlijke gegevensverzameling bij het RKI (*Robert Koch Institut*, de Duitse RIVM) hiervoor daarentegen niet geschikt is (11).

Naar onze mening is het voordeel van een vrije en individuele vaccinatiebeslissing die verschillend kan uitpakken, met een hoge – zij het niet absolute (12) – juridische bescherming evident. Een dergelijk beheerd vaccinatieregister voor SARS-CoV-2-vaccinaties, dat ook de uitdaging van verschillende vaccins met verschillende technologieën registreert, lijkt daarom de beste oplossing om zowel mensen de erkenning te geven, dat geldt voor hen die bereid zijn te vaccineren evenals degenen die sceptisch zijn, als om snel een bevredigend niveau van bewijs te krijgen met betrekking tot de effectiviteit en veiligheid van de verschillende SARS-CoV-2-vaccins. In hoeverre ook een 'derde arm' denkbaar zou zijn, waarin – met een aanvankelijk beperkte vaccinaanbod – weifelende of wetenschap-ondersteunende burgers gerandomiseerd kunnen worden in het kader van deze registerstudie, bijvoorbeeld als ze zijn ingeënt met een vertraging van 6 maanden, moet worden onderzocht. Zo'n breed gedragen wetenschappelijke benadering zou het meest geschikt zijn om ook een sociaal integrerend effect te hebben en polarisatie met betrekking tot het vaccinatievraagstuk tegen te gaan. Betrouwbare anonimisering van dit register is een centrale vereiste, aangezien het risico van discriminatie van niet-gevaccineerde personen bij deze vaccinatie niet bij voorbaat kan worden uitgesloten en datalekken ernstige gevolgen kunnen hebben. Alleen op deze manier kan het nodige vertrouwen van de burgers aan alle kanten worden gecreëerd en versterkt.

Wat zijn de vereisten voor SARS-CoV-2-vaccinaties?

Tot dusver (per 31 december 2020) zijn er, afgezien van allergische reacties en griepachtige symptomen, geen ernstige bijwerkingen gemeld voor de SARS-CoV-2-vaccins die onlangs zijn goedgekeurd in de VS en Europa. Effectiviteit en bijwerkingen zijn in wezen afhankelijk van het vaccin en de persoon die wordt gevaccineerd. Er zijn geen vaccins zonder bijwerkingen (13). In dit opzicht brengt elke vaccinatie ook een risico met zich mee voor de gevaccineerde persoon, ook al kan het statistisch zeldzaam of zeer zeldzaam zijn. Juridisch gezien vereist dit adequate informatie voor de gevaccineerde persoon of zijn of haar wettelijke vertegenwoordiger en bewuste toestemming (14).

Schriftelijk voorlichtingsmateriaal alleen wordt juridisch niet voldoende geacht; er moet ook gelegenheid zijn voor vragen. Verduidelijking is bijzonder moeilijk als

- het vaccin gebruik maakt van technologie die nog nooit op grote schaal bij mensen is gebruikt en
- de werkzaamheid en bijwerkingen van het vaccin bij mensen pas sinds enkele maanden zijn geregistreerd.

Bovendien kan bij geen enkele vaccinatie worden afgezien van lichamelijk onderzoek van de te vaccineren persoon en het uitsluiten van contra-indicaties op basis van het onderzoek en individuele anamnese. Dit blijkt uit de relevante jurisprudentie. Hiermee moet rekening worden gehouden wanneer vaccinaties worden uitgevoerd in ‘vaccinatiecentra’ waar de voorgeschiedenis van de patiënt onbekend is. Dit geldt vooral voor patiënten uit ‘risicogroepen’ die, in het geval van COVID-19, vaak een uitgebreide medische geschiedenis en multimorbiditeit hebben, inclusief complexe medicatie. Tot dusver is er weinig gesproken over een adequaat lichamelijk onderzoek van deze patiënten voorafgaand aan vaccinatie (15). Alleen ‘voorlichting’ is niet voldoende om een vaccinatie goed uit te voeren. Het principe van omkering van de bewijslast, dat van toepassing is op degene die het vaccin toedient of de arts die verantwoordelijk is voor de vaccinatie, moet ook worden benadrukt zodra er een redelijk vermoeden bestaat dat de gevaccineerde persoon niet volledig is geïnformeerd en onderzocht (!) (16). Met alle respect voor de snelle en tot dusver succesvolle ontwikkelingsinspanningen, moet worden opgemerkt dat de morbiditeit en mortaliteit van COVID-19 alarmerend zijn, maar nog ver verwijderd van die van ebola of pokken. Bij massale vaccinaties buiten de dokterspraktijk moet daarom speciale aandacht worden besteed aan een passende kwaliteitsborging en een overeenkomstige berekening van de investering in tijd en personeel.

Wat weten we vandaag over de effectiviteit van de SARS-CoV-2-vaccins?

Hoe zit het met de effectiviteit van de nieuwe SARS-CoV-2-vaccins? Iedereen verwacht daarbij een antwoord op de volgende vragen:

- Zal het vaccin het aantal infecties verlagen of ernstige COVID-19-ziekten en COVID-gerelateerde sterfgevallen voorkomen, vooral voor hoogrisicogroepen?
- Onderbreekt het de virusoverdracht (de gevaccineerde persoon is niet langer besmettelijk)?

Het is een feit dat dit niet de eindcriteria waren van de fase III-toelatings-studies. De eindpunten waren alleen ‘COVID-evenementen’, dat wil zeggen een positief uitstrijkje als bewijs van infectie en een klinisch symptoom dat kan passen bij een SARS-CoV-2-infectie, bijvoorbeeld een nieuwe optredende hoest (17)! De redenen hiervoor liggen voor de hand: het besmettingspercentage was niet erg hoog tijdens de onderzoeken en ernstige COVID-19-ziekten zijn zeldzaam, zelfs onder besmette mensen. Onder studiegroottes bijvoorbeeld van ongeveer 30.000 (Moderna) tot 43.000 deelnemers (BioNTec / Pfizer), vallen in de orde van grootte van 95 (Moderna) of 170 (BioNTec / Pfizer-vaccin) COVID-19-gevallen in de zin van de bovenstaande definitie, dat wil zeggen weinig gevallen in korte observatieperiodes (2 maanden). P. Doshi (18), *Associate Editor* van *The British Medical Journal (BMJ)*, geeft hierbij het volgende commentaar:

‘Laten we dit in perspectief plaatsen. Ten eerste wordt een relatieve risicoreductie gerapporteerd, geen absolute risicoreductie, die minder dan 1 % lijkt te zijn. Ten tweede verwijzen deze resultaten naar het primaire eindpunt van COVID-19 van in feite iedere graad van ernst, en belangrijker nog, niet het vermogen van het vaccin om levens te redden, noch het vermogen om infectie te

voorkomen, noch de werkzaamheid in belangrijke subgroepen (bijvoorbeeld kwetsbare ouderen). Die zijn nog steeds onbekend. Ten derde geven deze resultaten een periode weer die relatief kort na vaccinatie is, en we weten niets over vaccinresultaten na 3, 6 of 12 maanden, dus kunnen we deze werkzaamheidscijfers niet vergelijken met andere vaccins, zoals griepvaccins (die worden beoordeeld gedurende een seizoen). Ten vierde werden kinderen, adolescenten en immuun-gecompromitteerde individuen grotendeels uitgesloten van de onderzoeken, dus het ontbreekt ons nog steeds aan gegevens over deze belangrijke populaties.'

Doshi heeft zijn kritiek ondertussen argumentatief bijgewerkt en roept op tot een vroege volledige publicatie van de onderzoeksgegevens, daar vanuit zijn gezichtspunt de vraag naar de relatieve effectiviteit van de vaccins op basis van de gepubliceerde gegevens nog niet zo duidelijk beantwoord is, als door de fabrikant is aangegeven (60).

In beide mRNA-vaccinonderzoeken hadden volgens de fabrikant veel minder (94 tot 95 %) gevaccineerde mensen vervolgens een 'COVID-19-ziekte' en minder ernstige ziekteverlopen (9 vs. 1 in het BioNTech / Pfizer-onderzoek). Dit zijn echter zeer lage aantallen (19), die in andere contexten zeker met gepaste wetenschappelijke voorzichtigheid zouden worden becommentarieerd, terwijl ze in het geval van de SARS-CoV-2-vaccins leiden tot enorme veranderingen in beurskoersen en eerste beslissingen over 'noodgoedkeuring', bijvoorbeeld van de Britse en Amerikaanse geneesmiddelenautoriteiten binnen een zeer korte tijd, gevolgd door een eerste reguliere goedkeuringsbeslissing door Swissmedic en een eerste voorwaardelijke goedkeuring in de 'rolling review'-procedure door de Europese geneesmiddelengoedkeuringsautoriteit EMA op 21 december 2020. Onlangs, op 30 december 2020, meldde het Beijing Institute of Biological Products in een 'korte verklaring' dat het Sinopharm-vaccin met geïnactiveerd virusmateriaal effectief was na 2 injecties met ongeveer 79,34 % 'tegen de nieuwe coronavirusinfectie (COVID-19)-ziekte' en een 'conversiepercentage van het neutraliserende antilichaam van 99,52 %' (20). Verdere details zijn nog niet gepubliceerd.

Wie is er gevaccineerd in eerdere en lopende onderzoeken?

- Op enkele uitzonderingen na, geen kinderen.
- Geen zwangere vrouwen.
- Er zijn nog relatief weinig ouderen in de hoogrisicogroepen, geen zeer oude mensen (> 85 jaar), de belangrijkste risicogroep, die nu bij voorkeur gevaccineerd zouden moeten worden in Duitsland (21).

Deze opmerking is momenteel in zijn algemeenheid van toepassing op de verscheidenheid van alle SARS-CoV-2-vaccins die in ontwikkeling zijn. Opgemerkt moet worden dat, vooral in de leeftijdsgroep tussen 60 en 80 jaar, de individuele gezondheidstoestand sterk kan verschillen. Zelfs na het lezen van de eerste publicaties is er onvoldoende kennis over hoe deze vaccins worden verdragen door oudere gevaccineerde mensen, vooral door patiënten met multimorbiditeit met navenant complexe (poly-) medicatie.

Wat betreft de effectiviteit van vaccins, zoals de ernst van acute bijwerkingen, geldt dat de werkzaamheid van vaccins op oudere leeftijd kunnen afnemen omdat het organisme minder op het vaccin reageert (22). Het is te verwachten dat deze factor verschillend zal uitpakken voor de verschillende vaccintechnologieën. Of het mRNA-vaccin bij oudere patiënten beter presteert dan

conventionele vaccintechnologieën, zoals de geïnactiveerde vaccins die in China zijn ontwikkeld en al veel worden gebruikt, is een open vraag.

[Toevoeging Arie Bos: inmiddels is bekend dat het mRNA-vaccin van Moderna juist bij ouderen goed scoort, volgens het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG): <https://www.cbg-meb.nl/onderwerpen/medicijninformatie-vaccinaties/coronavaccins/covid-19-vaccin-moderna>]

Conclusie: We kunnen de effectiviteit van de nieuwe vaccins in relatie tot risicogroepen uit de huidige fase III-onderzoeken (goedkeuringsonderzoeken) nog niet beoordelen. Dit geldt des te meer als het tijdstip van de tweede vaccinatie als onderdeel van de primaire immunisatie aanzienlijk zou afwijken van de goedkeuringsstudies, zoals momenteel wordt besproken vanwege de schaarste aan vaccins (61). Hoe indrukwekkend de eerste gepubliceerde cijfers ook zijn, alle vaccins wachten erop om in de praktijk bewezen te worden. In het bijzonder moet worden benadrukt:

- Tot nu toe is voor geen enkel vaccin bewezen dat het ook de overdracht van virussen kan onderbreken en zo de overdracht van het SARS-CoV-2-virus ('steriele immuniteit') kan voorkomen – een cruciale vraag voor de bestrijding van pandemieën (23).
- Het is nog steeds niet bekend hoe lang de nu ontwikkelde vaccins de kans op COVID-19-infectie kunnen verminderen of zelfs voorkomen. Een booster-dosis is alleen mogelijk voor enkele vaccins. De vraag is vooralsnog geheel onbeantwoord of, en zo ja wanneer, een tweede vaccinatie nodig is na de primaire vaccinatie. Deze vraag is ook van groot belang voor de kosten en complexiteit van een vaccinatieprogramma – en zal pas na jaren beantwoord kunnen worden.

Welke vaccins zijn er tot nu toe ontwikkeld?

Als je kijkt naar het wereldwijde spectrum van ongeveer 200 SARS-CoV-2-vaccins die momenteel in ontwikkeling zijn (24), dan lopen de volgende vaccins momenteel 'voorop':

- Klassieke geïnactiveerde vaccins met geïnactiveerd virusmateriaal (bijvoorbeeld van de Chinese bedrijven Sinovac, Sinopharm) en verschillende adjuvantia
- mRNA-vaccins (bijvoorbeeld BioNTech / Pfizer, Moderna, CureVac)
- Vectorvaccins (25) (bijvoorbeeld Natl. Gamaleya Research Center for Epidemiology and Microbiology (Rusland), AstraZeneca en Oxford University, CanSino Biologics (Beijing), Janssen (Johnson & Johnson) met verschillende vectorvirussen)
- DNA-vaccins (bijvoorbeeld Inovio (VS), Genexine / BINEX / GenNBio / Int. Vaccine Inst. (Korea))

Het is hier niet de plaats om in te gaan op de verscheidenheid aan vaccins die in ontwikkeling zijn, maar het is duidelijk dat een langere periode van vergelijkende wetenschappelijke evaluatie nodig zal zijn om de vraag te beantwoorden welke vaccins geschikt zijn voor welke patiënten en onder welke omstandigheden die het meest geschikt zijn. Het voorbeeld OPV (zie hierboven) toonde aan dat met een hoge incidentie van het aantal ziektegevallen, vaccins die de overdracht en ernstige progressie op betrouwbare wijze verminderen, ook dan aanvaardbaar kunnen zijn als ze een relatief hoger risico op bijwerkingen hebben (bijvoorbeeld vaccinpolio in zeer zeldzame gevallen, zoals OPV), maar dat bij een lagere incidentie een ander vaccin de voorkeur kan krijgen dat minder effect heeft op de transmissie, maar beter verdragen wordt (zoals het huidige IPV-poliovaccin). Al deze vragen kunnen

alleen worden beantwoord als een eerste, beschikbaar vaccin niet simpelweg ‘algemeen verplicht’ wordt gemaakt – bijvoorbeeld door middel van indirecte verplichte vaccinatie – maar – wat ook logistiek gezien opportuun kan zijn – de grote verscheidenheid aan vaccins een kans krijgt, op voorwaarde dat er een geschikt vaccinatieregister wordt bijgehouden, waarin alle personen die verschillend zijn gevaccineerd worden geregistreerd en er tegelijkertijd een vergelijking mogelijk is met degenen die niet zijn gevaccineerd. Tegelijkertijd wint een vrije en individueel verschillende vaccinatiebeslissing aan belang, die, afgezien van alleen een ja / nee, in toenemende mate zal ingaan op de vraag aan welk vaccin de persoon en diens arts de voorkeur willen geven, zodra er logistiek meerdere vaccins beschikbaar zijn. Een belangrijke voorwaarde voor het gebruik en de acceptatie van een dergelijk register is de vrije beslissing om te vaccineren en een zekere anonimisering, niet alleen in relatie tot de eisen van de staat, maar ook met betrekking tot de werkelijke sociale en huiselijke realiteit. Want het afzien van een staatsvaccinatieplicht betekent niet dat werknemers of consumenten niet onder druk komen te staan van een indirecte vaccinatieplicht. Hieronder gaan we hier nader op in.

Hoe wordt het vaccin (het ‘verum’) vergeleken met een ‘placebo’ in de registratiestudies?

Allereerst moet als positief worden benoemd dat de fabrikant van het mRNA-vaccin van BioNTech / Pfizer in zijn goedkeuringsonderzoek met een ‘echte’ placebo, namelijk 0,9 % zoutoplossing, heeft vergeleken (26). Hier bestaat eigenlijk een ethische noodzaak dat de deelnemers in de placebogroep na afronding van het ‘nood-toelatingsonderzoek’ het ‘verum’ aangeboden krijgen of, als het op de markt verkrijgbaar is, dienovereenkomstig gevaccineerd worden, maar dit zou de lange termijn follow-up van het onderzoek in gevaar brengen. ‘Gezien de korte follow-uptijd is het uitermate belangrijk dat de deelnemers aan de studie zo lang mogelijk als ethisch verantwoord in hun groep blijven na goedkeuring van het vaccin – wat geen reguliere toelating is, maar een voorwaardelijke gezien de noodsituatie – om meer gegevens over veiligheid en voordelen te verkrijgen...’, schrijft het ‘Arznei-telegramm®’ en kondigt aan dat BioNTech / Pfizer van plan is om op verzoek ‘deblindering’ [openbaar maken wie het echte en wie het placebovaccin kreeg, toevoeging Arie Bos] en immunisatie aan te bieden als onderdeel van de studie, in het geval er een nationaal vaccinatieadvies wordt gegeven.’ (27) Dit geldt in het bijzonder voor de vraag of dit vaccin auto-immuunziekten kan veroorzaken, die meestal pas na langere tijd te voorschijn komen.

Overigens is het – bijvoorbeeld in de goedkeuringsstudies van vectorvaccins die ons bekend zijn – gebruikelijk om vaccins met verhoudingsgewijs vaak voorkomende bijwerkingen, zoals een vaccin tegen meningitis, te gebruiken als ‘placebo’ of gewoon adjuvantia met bijwerkingen, zoals aluminiumhydroxide (28). Enerzijds omdat het in vaccinatiestudies die vaak bij kleine kinderen moeten worden uitgevoerd als ‘onethisch’ wordt beschouwd om een peuter alleen voor studiedoelinden met placebo te vaccineren en het gebruikelijk is geworden om te vaccineren met een bekend vaccin anders dan ‘placebo’ – een verder nauwelijks aanvaardbare procedure in farmaceutisch onderzoek. Aan de andere kant, omdat er zorgen zijn dat de ‘verumgroep’ [met het echte vaccin, toevoeging Arie Bos] in de vergelijkende studie zal worden gedeblindeerd als er significant meer ernstige bijwerkingen zijn dan in de vergelijkingsgroep. Desalniettemin kan vanuit medisch-wetenschappelijk oogpunt worden gesteld dat dergelijke onderzoeken niet echt een duidelijke inschatting van het risico van acute en langdurige bijwerkingen van vaccins mogelijk

maken. Hetzelfde geldt als – zoals bij HPV-vaccinonderzoeken – de ‘placebogroep’ wordt geïnjecteerd met het adjuvans van het ‘verum’ en alleen het geïnactiveerde, immunogene virusmateriaal ontbreekt in het ‘placebo’. Want we weten dat met name adjuvantia problematische bijwerkingen kunnen veroorzaken. Samenvattend kan op dit punt worden gesteld dat de studiesituatie een zorgvuldig individueel onderzoek vereist van elke toelatingsstudie en dat veel van deze studies – bijvoorbeeld over het Russische of het vectorvaccin ontwikkeld door AstraZeneca – niet echt ‘placebo’-studies zijn.

Wat zijn de risico's en gevolgen van de nieuwe vaccintechnologieën (29)?

Op dit punt willen we in het bijzonder ingaan op de nieuwe mRNA- en vectorvaccins. Dit zijn zogenaamde platformtechnologieën die de afgelopen 30 jaar zijn ontwikkeld en, met één uitzondering bij ebola, nog niet hebben geleid tot vaccins die zijn goedgekeurd voor mensen. Voor fabrikanten als BioNTech, CureVac of Moderna geldt ook dat ze tot nu toe geen normaal goedgekeurd medicijn of een regelmatig goedgekeurd vaccin op de markt hebben gebracht.

Het algemene principe van mRNA en huidige vectorvaccins kan als volgt worden samengevat: het is niet het antigeen zelf dat wordt ingeënt, maar de genetische blauwdruk ervan, hetzij als mRNA ‘verpakt’ in lipo-nanodeeltjes (zie hieronder) of als informatie die genetisch is geïntegreerd in het genoom van een vectorvirus, die de eiwitsynthese van het menselijk organisme intracellulair zodanig verandert, dat

- de productie van het antigeen (bijvoorbeeld Coronavirus-spike-eiwit) vindt plaats door het organisme zelf en daardoor
- de activering van de cellulaire en humorale respons van het immuunsysteem wordt geactiveerd.

Voor zover we nu weten zijn beide aspecten absoluut noodzakelijk voor SARS-CoV-2 om een adequate immunorespons te bereiken. Het organisme wordt zo de producent van het eigenlijke vaccin gemaakt.

[Toevoeging Arie Bos: ‘genetische’ blauwdruk is hier eigenlijk niet juist. Een gen bestaat uit DNA, bij deze vaccins gaat het om mRNA, ook bij vectorvaccins, dat niet wordt geïntegreerd in ons genoom en dus geen genetische modificatie oplevert. Het komt, net als het virus zelf, niet verder dan de ribosomen in de celvloeistof die vervolgens het spijkereiwit van het virus aanmaken, waar het immuunsysteem op aanslaat.]

Het risico van het inbouwen van extra nucleotiden of DNA-sequenties in menselijk DNA (insertie) wordt bij DNA-vaccins en DNA-transporterende vectorvaccins en met mRNA-gebaseerde vaccins (met behulp van reverse transcriptase, zoals die bij retrovirussen aangetroffen worden en bij mensen als menselijke Telomerase Reverse Transcriptase (hTERT): gaat de verkorting van telomeren tegen [toevoeging Arie Bos: beide hebben dus geen enkele relatie met het mRNA van het vaccin], momenteel als ‘uiterst onwaarschijnlijk’ beoordeeld, zelfs als er een HIV-infectie is waarbij het virus over een reverse transcriptase beschikt (30).

Met mRNA en virale vectorvaccins (VVI) als platformtechnologieën kan in principe snel een specifiek vaccin worden geproduceerd, in geval van een nieuwe pandemie, zodra de genetica (of relevante

delen ervan) van het pathogene virus bekend zijn. In dit geval hoeft alleen de genetische informatie in het vaccin dienovereenkomstig te worden aangepast. Dit geldt ook als een virus dat een pandemie veroorzaakt sterker muteert. Deze vaccins openen fundamenteel een nieuw hoofdstuk in de farmaceutische geschiedenis. Tot dusverre is dit echter een hoop die nog steeds wacht om in de praktijk bewezen te worden, maar zonder twijfel een krachtige technologische en economische drijfveer vormt voor de ontwikkeling van vaccins.

Wat zijn de voor- en nadelen van mRNA-vaccins (31)?

Voordelen:

- De productie van mRNA op een DNA-matrix is gemakkelijk op te schalen in de industrie en maakt het mogelijk om snel grote hoeveelheden te produceren. Tegelijkertijd wordt er naar gestreefd om de hoeveelheid mRNA die wordt gebruikt te minimaliseren, zonder dat er betrouwbare kennis bestaat over wat de optimale dosis van een mRNA-vaccin is.
- Het is niet nodig om celculturen te gebruiken om geïnactiveerd virusmateriaal of verzwakte levende virussen te verkrijgen, wat betekent dat er geen contaminatie en problematische toevoegingen zijn van dergelijke celculturen.
- Geen (problematische) adjuvantia om de immunrespons te stimuleren.
- Geen risico op pathogenen, die zich kunnen vermeerderen.
- Geen toediening van DNA dat ingebouwd kan worden (32).
- mRNA heeft in het organisme over het algemeen een zeer korte levensduur. De verblijfsduur van het mRNA kan in principe gemanipuleerd worden (mRNA dat tot replicatie in staat is).
- In tegenstelling tot vectorvaccins kunnen mRNA-vaccins opnieuw worden toegediend (boost) wanneer het vaccineffect afneemt.

Er zijn echter ook nadelen:

- Een groot nadeel is de instabiliteit van het mRNA-vaccin, dat alleen effectief is als het mRNA de juiste ruimtelijke structuur heeft. In vectorvaccins wordt dit gestabiliseerd door de virale vector zelf, terwijl bij 'zuivere' mRNA-vaccins lipo-nanodeeltjes (LNP) [microscopische vetdeeltjes] de biologisch effectieve 'verpakking' van het mRNA stabiliseren. Over deze deeltjes en hun effect op het organisme bestaat tot dusverre een zeer beperkte kennis. Omdat volgens eerdere goedkeuringsstudies de acute bijwerkingen van mRNA-vaccinaties aanzienlijk kunnen zijn, hoewel meestal van korte duur (hoofdpijn, vermoeidheid, spierpijn, koorts), is het niet onwaarschijnlijk dat LNP een rol speelt [maar waarschijnlijker is dit het normale antwoord van het immuunsysteem, toevoeging Arie Bos]. In die zin komt de LNP in de buurt van het probleem van een adjuvans, hoewel hun strikt biologische functie anders is. Een andere stabilisator in het BioNTech / Pfizer-vaccin is polyethyleenglycol (PEG), dat onder andere wordt ervan verdacht allergische en anafylactische reacties te veroorzaken.
- De complexe logistiek (zie hieronder), vooral van het BioNTech / Pfizer-vaccin, houdt rechtstreeks verband met de lage stabiliteit van het in LNP verpakte mRNA.
- De overdraagbaarheid tussen dierproeven en mensen schijnt bij deze vaccins minder vanzelfsprekend dan bij conventionele vaccins.
- De werkingsduur is tot nu toe een open vraag en kan ook afhangen van de wijze van toediening.

- Onderzoek naar eerdere mRNA-vaccins, zoals het rabiësvaccin van CureVac 2017, vertoonde problemen met de vaccinveiligheid in de vorm van enorme bijwerkingen, waaronder systemische ontstekingsprocessen, auto-immuunverschijnselen (33), veranderingen in de bloedstolling enzovoort.
- Met name de manipulatie van eiwitbiosynthese brengt het risico met zich mee van ongewenste systemische immuunreacties in de vorm van ernstige allergische reacties (anafylaxie) en auto-immuunreacties.

Hoe zit het met virus-vectorvaccins?

Virus-vectorvaccins (VTV) delen het werkingsprincipe van mRNA-vaccins, voor zover ze gebaseerd zijn op het 'transport' van genetische informatie voor antigeensynthese door het menselijk organisme. De 'blauwdruk' van het vaccinantigeen wordt hier getransporteerd door een dragervirus (al 'correct' gevouwen) en is effectief bij de eiwitsynthese in de cel die is geïnfecteerd door het dragervirus. Als DNA-virussen worden gebruikt als 'gen-transporters', zoals in de AstraZeneca VTV of het vectorvaccin dat in Rusland is ontwikkeld, bevat het vaccin hoofdzakelijk vreemd DNA (we behandelen hier niet DNA-vaccins in engere zin). Veel voorkomende problemen van alle VTV's zijn:

- De onvermijdelijk veroorzaakte of reeds bestaande immuniteit tegen het vectorvirus. Veel gebruikte vectorvirussen zijn dierspecifieke DNA-virussen, bijvoorbeeld adenovirussen [toevoeging Arie Bos: in dit geval van apen, dus in Europa bestaat dit risico niet]. Mensspecifieke virussen worden niet gebruikt vanwege het risico van reeds bestaande immuniteit. Maar ook dierspecifieke virussen wekken, zodra ze als VTV worden ingezet, een specifieke immuniteit op die de opfris-VTV in principe ineffectief kan maken.
- De omvang van een mogelijke reeds bestaande immuniteit voor de vector kan wereldwijd sterk variëren.
- Virussen die vreemd zijn aan de mens, brengen in principe ook risico's met zich mee voor het menselijk organisme.

Hoe verandert de vaccinatiepraktijk als gevolg van de complexe logistiek die nodig is voor mRNA-vaccins?

Met name het mRNA-vaccin van het Duitse bedrijf BioNTech, dat werd ontwikkeld in samenwerking met het grote farmaceutische bedrijf Pfizer, vereist een complexe logistiek en, voorzichtig gezegd, ongebruikelijke handelswijze bij de vaccinbereiding ter plekke, wat het gebruik ervan in niet klinische artspraktijken uitsluit. Het loont de moeite om de details te bekijken (34). Dit vaccin is vanwege zijn speciale eigenschappen

- Alleen langdurig houdbaar bij opslag in ultra-lage temperatuur vriezers (-70° C).
- De levering aan de vaccinatiecentra vereist een passende koellogistiek.
- In het vaccinatiecentrum ontdooit het vaccin in de vaccinatiekoelkast bij +2 tot +8° C in 30 minuten en is daarna 5 dagen houdbaar.
- Om het vaccin te kunnen gebruiken, moet het ontdooide vaccin worden verdund met een NaCl-oplossing. Om dit te doen, moet de stop van de injectieflacon worden gedesinfecteerd

met een antiseptisch wattenstaafje, de inhoud moet worden gemengd met 1,8 ml NaCl-oplossing 0,9 %, die uit de plastic injectieflacon van 10 ml wordt opgezogen met een injectiespuit met een naald (de rest moet worden weggegooid) en aan de entstof wordt toegevoegd. De injectieflacon wordt vervolgens gemengd door 10 keer te zwenken. Nu kunnen 5 vaccinatiedoses uit elke injectieflacon worden opgezogen, waarbij voor elke opname een nieuwe wegwerpspuit met een Luer-aansluiting moet worden gebruikt. Deze procedure kan als ongebruikelijk worden omschreven, ook vanuit het oogpunt van steriliteit.

- Na de verdunning kan het vaccin maximaal 6 uur worden bewaard bij 2° C tot 25° C. Dit betekent ook dat de verpakking van het vaccin een product is voor massale vaccinatie, niet voor individuele vaccinatiebeslissingen.

Het is met name het BioNTech / Pfizer-vaccin dat de aanleiding was voor de inrichting van grote vaccinatiecentra in Duitsland. Wat ons inziens daarbij dreigt, is een zekere militarisering van de vaccinatie zelf (35) zonder enige voorkennis van de patiënt door de inentingsarts, waarbij het niet gaat om gezonde peuters, maar juist om oudere patiënten, die vaak een complexe ziektegeschiedenis hebben.

Het mRNA-vaccin van Moderna daarentegen kan 30 dagen worden bewaard bij koelkasttemperaturen en zes maanden bij -20° C. Het vectorvaccin van AstraZeneca, dat kan worden bewaard bij normale koelkasttemperaturen van 2 tot 8° C, wordt ook geleverd in injectieflacons met meerdere doses, met één injectieflacon met 10 vaccindoses en is, wanneer het op kamertemperatuur is gebracht, 12 uur stabiel (36).

Deze manier van doen, niet onproblematisch vanuit het oogpunt van hygiëne en uitvoerbaarheid, onderstreept het karakter van een massavaccin en beperkt de toepasbaarheid ervan bijvoorbeeld in een huisartsenpraktijk met individuele vaccinatievoorlichting en besluitvorming. Dit aspect wordt momenteel nauwelijks in het openbaar besproken.

Wat weten we nog niet?

Met COVID-19 weten we nog niet precies wat antistoffen in het bloed betekenen in termen van bescherming tegen infectie en de ernst van een mogelijke ziekte, en hoe lang ze aantoonbaar blijven. Dit wordt ook aangegeven in de publicatie over het hierboven geciteerde Sinopharm-vaccin, waarin een responspercentage van 99,52 % op het niveau van antilichamvorming wordt vergeleken met een beschermingspercentage van 79,34 % tegen de ziekte van COVID-19 (37). Antilichamen dienen gewoonlijk als surrogaatmarkers van een vaccinatiesucces in termen van een succesvolle immunisatie, bij bijvoorbeeld mazelen. Met name bij COVID-19 zijn er nog onzekerheden (38), omdat de cellulaire (moeilijk meetbare) immuniteit hier van groot belang is. Klinische observaties door de jaren heen zullen doorslaggevend zijn. De kwaliteit en duur van mogelijke vaccinatiebescherming kunnen daarom op het moment van goedkeuring niet worden beoordeeld.

We weten niet hoeveel mensen in de bevolking achtergrond- of kruisimmuniteit hebben tegen SARS-CoV-2 (39), voor wie de vaccinatie daarom alleen een risico zou vormen, zonder enig extra voordeel te brengen. Dit risico geldt met name voor kinderen die beter beschermd lijken te zijn tegen de symptomatische COVID-19-ziekte door eerder contact met coronavirussen, maar ook door de robuuste respons van hun specifieke immuunsysteem (40).

SARS-CoV-2 roept de principiële vraag op of het vaccineren van kinderen ethisch verantwoord is, omdat ze volgens de huidige stand van de kennis niet alleen een zeer laag risico hebben op ernstige ziekteverschijnselen (41), zoals bijvoorbeeld MIS-C-syndroom (42), maar ze ook zelden tot zeer zelden volwassenen infecteren (43). Een huidige Australische meta-analyse leidt tot de volgende conclusies: 'Slechts 8 (3,8 %) transmissieclusters werden geïdentificeerd met een pediatrie index case... [toevoeging Arie Bos: dus maar 3,8 % besmettingen op het conto van kinderen.] Het secundaire besmettingspercentage bij pediatrie contacten in het huisgezin was lager dan bij volwassen contacten in het gezin (RR, 0,62; 95 % BI, 0.42-0.91).' (44) Een studie toont zelfs aan dat kinderen het risico op COVID-19 in huishoudens lijken te verlagen (45)!

Zeldzame, ernstige bijwerkingen kunnen pas worden gevonden nadat een groot aantal mensen is gevaccineerd. Het OPV-voorbeeld toonde aan dat mogelijke risico's van een vaccin pas duidelijk worden nadat miljoenen vaccindoses zijn toegediend. In het geval van het Pandemrix®-vaccin tegen de zogenaamde 'Mexicaanse griep', spreken Sarkanen et al. retrospectief van een mogelijk vaccinatie-risico van 1: 18.400 op het ontwikkelen van narcolepsie na vaccinatie (46). Dit voorbeeld laat ook zien hoe lang een follow-up moet zijn, om dergelijke auto-immunologisch getriggerde vaccinatiegevolgen te kunnen ontdekken. Het is duidelijk dat alleen de registratie van zeer hoge, mogelijk achtcijferige, aantallen gevaccineerde versus niet-gevaccineerde personen het mogelijk maakt om dergelijke bijwerkingen op te sporen. Het risico op allergische en auto-immuunziekten, die kunnen leiden tot ernstige neurologische aandoeningen (bijvoorbeeld transverse myelitis), kan momenteel niet worden beoordeeld voor de SARS-CoV-2-vaccins, en evenmin kan de vraag welke patiënten in het bijzonder risico lopen beantwoord worden. Er moet altijd aan worden herinnerd dat de goedkeuringstudies een relatief gezonde patiëntengroep weerspiegelen.

Wat spreekt voor een COVID-19-vaccinatie?

In een pandemie van de omvang van COVID-19 is het nodig om preventief en therapeutisch te handelen voordat alle details zijn opgehelderd. Dit geldt ook voor de vaccinatiekwestie en is door de situatie zelf gerechtvaardigd. De vaccinatievraag van COVID-19 gaat niet over extreem kleine risico's, zoals mazelen in Duitsland, maar over een groot aantal patiënten die we dagelijks in de praktijk en kliniek meemaken met ernstige ziektes en die we ook zien overlijden. Tegelijkertijd zijn er enorme dilemma's en secundaire schade veroorzaakt door de pandemie op educatief, sociaal, cultureel, economisch en medisch gebied.

Geneeskunde is een handelingswetenschap. Dit betekent dat je beslissingen moet nemen en keer op keer moet handelen voordat alle gewenste bevindingen op tafel liggen, in een situatie van onzekerheid, zonder sluitend statistisch bewijs. Dit geldt in principe zowel voor de medische kant als voor de kant van de burgers, de patiënten, de verzorgden en eventueel hun naasten of verzorgers. De noodzaak van een registeronderzoek is des te belangrijker. Zelfs zonder antwoorden op de onbeantwoorde vragen over veiligheid, duur van vaccinatiebescherming, steriele immuniteit en mogelijke contra-indicaties, zijn er al enkele argumenten voor vaccinatie die we op dit punt kort willen samenvatten:

- Het vermijden van uw eigen ziekte is op zich veel waard. Sommige ouderen willen echter ook ingeënt worden, zodat ze er kunnen blijven voor hun zorgbehoevende of ernstig zieke partner. Beide motieven gelden op een bijzondere manier voor medisch personeel.

- Tot nu toe zien we post-COVID-syndroom tot langdurig COVID (47) met aanhoudende vermoeidheid, neurologische gebreken, aanhoudende stress-dyspneu en maandenlang onvermogen om te werken bij ongeveer 2 tot 10 % van de duidelijk zieke patiënten. Vaccinaties zullen deze gevallen waarschijnlijk voorkomen of verminderen. Zelfs in het geval van bijwerkingen die nog niet volledig statistisch zijn vastgelegd, is het momenteel niet te verwachten dat hun omvang even groot zal zijn als het aantal post-COVID-syndromen.
- Een vaccinatieadvies in bejaarden- en verpleeghuizen lijkt relatief evident, niet alleen vanwege de kans op ziekte en infectie, maar ook om de bewoners in staat te stellen de nodige sociale contacten te leggen en het personeel fysiek en mentaal te ontlasten. De kwestie van het meebeslissen over een vaccinatie stelt hoge eisen, wanneer het gaat over het gebied van voorzieningen voor sociale therapie, waar volwassenen van alle leeftijdsgroepen bij betrokken zijn, sommige met reeds bestaande neurologische of psychiatrische aandoeningen, en waar momenteel veel mantelzorgers wordt gevraagd om toestemming tot vaccinatie te geven.

Vooraf zorgmedewerkers staan onder hoge druk in deze pandemie, mede ook ten gevolge van de schaarste van personeel als gevolg van de eenzijdige bezuiniging van het zorgstelsel.

Verpleegkundigen en medische professionals zijn zich terdege bewust van de mate waarin de goede zorg voor patiënten in de komende maanden niet in de laatste plaats afhangt van hun eigen gezondheid en werkvermogen. Dit geldt in eerste instantie voor de ziekenhuizen, waar ook de antroposofische klinieken in Duitsland en Zwitserland betrokken zijn bij de zorg voor COVID-19-patiënten in alle gradaties van ernst. Even belangrijk voor de goede zorg van de vele COVID-19-patiënten is de polikliniek, waar antroposofische therapieconcepten voor de ziekte van COVID-19 werkzaam blijken te zijn in de praktijk, vooral als ze worden gebruikt in de eerste week van de ziekte (48). Het is begrijpelijk dat COVID-19-vaccinaties van kliniek- en praktijkmedewerkers het risico op infectie (mogelijk ook het risico van overdracht) verder minimaliseren dan de bekende beschermingsmaatregelen, waardoor uitval van personeel, met alle gevolgen van dien, wordt voorkomen en de patiëntenzorg in de pandemie wordt gestabiliseerd en veiliggesteld. Tegelijkertijd dient met dit argument subtiel te worden omgegaan, omdat werknemers in het gezondheidszorg en in zorginstellingen serieus genomen willen worden bij hun eigen beslissing over vaccinatie en, volgens enquêtes en uit onze eigen ervaring, ten opzichte van COVID-19-vaccinaties heel diverse meningen hebben.

De kwestie van verplichte vaccinatie en indirecte verplichte vaccinatie

We komen terug op de discussie over verplichte SARS-CoV-2-vaccinatie. Op 9 november 2020 zeiden de vertegenwoordigers van de *Leopoldina*, de Duitse Ethische Raad en de *Ständige Impfkommision STIKO* (49) als volgt: Vaccinatie moet vrijwillig zijn, voor de geplande vaccinatiecampagne moet uitgangspunt zijn 'de geïnformeerde, vrijwillige instemming van burgers die willen vaccineren'. Een ongedifferentieerde, algemene vaccinatieplicht moet daarom worden uitgesloten. Een plicht kan op zijn best gerechtvaardigd zijn voor een 'nauwkeurig gedefinieerde groep', waarvoor dan 'ernstige redenen' aanwezig moeten zijn (50).

Het is niet moeilijk om in te zien dat hier in het bijzonder rekening wordt gehouden met het medisch personeel – dat van nature tot de 'bedreigde delen van de bevolking' behoort vanwege hun

blootstelling, die wordt vermeld in de huidige Infectiebeschermingswet en wiens activiteiten 'systeemnoodzakelijk' zijn: 'De deelstaat-ministeries voor de gezondheid zijn bevoegd om bij verordening met toestemming van de Federale Raad te bevelen dat bedreigde delen van de bevolking moeten deelnemen aan vaccinaties of andere maatregelen van specifieke profylaxe als zich een overdraagbare ziekte met klinisch ernstige vormen voordoet en de epidemische verspreiding ervan te verwachten is.' (IfSG § 20,6). Verschillende verklaringen van leden van de Ethische Raad en een groot aantal andere stemmen in de media suggereren dat uiterlijk wanneer SARS-CoV-2-vaccins effectief blijken te zijn tegen de overdracht van het virus – dat wil zeggen dat gevaccineerde mensen de ziekte niet langer kunnen doorgeven – verplichte vaccinatie voor medisch personeel is gerechtvaardigd. Een dergelijke 'steriele immuniteit' door middel van een vaccin is onwaarschijnlijk. In de *Frankfurter Rundschau* zei de voorzitter van de Duitse Geneesmiddelencommissie, W. D. Ludwig, in een interview op 3 december 2020: 'We weten niet hoe lang deze immuniteit duurt. We weten relatief zeker dat de zogenaamde steriele immuniteit op dit moment waarschijnlijk niet eens haalbaar is.' (51) Dit wordt ondersteund door het feit dat geen enkel vaccin heeft kunnen aantonen dat het het risico op symptomatische COVID-19-ziekte volledig kan uitsluiten. Dit betekent dat een vermindering, maar geen volledige eliminatie van het transmissierisico in eerste aanleg waarschijnlijk is. Steekproeven onder artsen en verpleegkundigen, dus degenen met het hoogste risico op blootstelling (52), laten echter zien dat een aanzienlijk deel (nog) niet gevaccineerd wil worden. 'In de groep met een gezondheidsberoep is de vaccinatiebereidheid ... verreweg het laagst', meldden het RKI en de media in december 2020 (53).

Aangezien het gezondheidssysteem op het uiterste van zijn grenzen werkt, zijn de gevolgen moeilijk voor te stellen als een dergelijke vaccinatieplicht zou leiden tot een substantiële uittocht van 'systeemrelevante' professionals die niet willen vaccineren, uit de gezondheidsstelsels in Duitsland, Oostenrijk, Zwitserland en andere landen. Gezien de algemene frustratie van met name het verplegende personeel, van wie volgens studies in Duitsland ongeveer een vijfde overweegt om van baan te veranderen (54), lijkt dit goed denkbaar.

Feit is dat goed geïnformeerde, professioneel medisch actieve mensen momenteel in aanzienlijke mate een vaccinatiescepsis vertonen ten aanzien van SARS-CoV-2-vaccinaties. Het is niet waarschijnlijk dat voorlichtingscampagnes deze houding zullen veranderen, maar alleen harde gegevens die voortkomen uit vergelijkende en fabrikantonafhankelijke (register) onderzoeken, zoals mogelijk zou zijn met een vaccinatieregistratie die in dit artikel wordt voorgesteld.

Hoewel een vaccinatieplicht vanuit de overheid voor volwassenen onwaarschijnlijk lijkt, is een systeem van indirecte vaccinatieplicht het meest waarschijnlijke en hoogst problematische scenario. De "Mazelenbeschermingswet" (MSG) (55), aangenomen in Duitsland in 2019, heeft behalve een aanzienlijke bureaucratische belasting bijgedragen aan polarisatie tussen voorstanders van vaccinatie en vaccinatiecritici, en vertegenwoordigt in wezen een in elkaar grijpend systeem van indirecte vaccinatieplichten, aangezien het niet-mazelen-immune peuters uit kinderdagverblijven en kleuterscholen uitsluit, financiële hindernissen creëert voor ouders die niet bereid zijn om op schoolleeftijd te vaccineren en mogelijk verdere consequenties heeft, tot aan het inschakelen van het bureau jeugdzorg.

Als de Australische luchtvaartmaatschappij Qantas nu alleen nog gevaccineerde passagiers wil vervoeren als er vaccins beschikbaar zijn en andere luchtvaartmaatschappijen daarover nadenken; als bedrijven hun werknemers al bedreigen dat in de toekomst werknemers die niet willen vaccineren in het bedrijf – ook buiten de gezondheidszorg – niet meer worden getolereerd; als er een

publieke discussie is om concertbezoeken et cetera afhankelijk te maken van een ‘bewijs van immuniteit’; moet eerst worden vastgesteld dat volgens de huidige stand van de wetenschap geen enkel ‘bewijs van immuniteit’ voor SARS-CoV-2 een solide wetenschappelijke basis heeft. Omdat zelfs nu de huidige toelatingsstudies, zelfs met ‘95 % effectiviteit’, aantonen dat een COVID-19-ziekte van de gevaccineerde zelfs na vaccinatie mogelijk is, ook met ernstig verloop, waarvoor een ziekenhuisopname nodig is – maar daarmee waarschijnlijk ook overdracht van de infectie op anderen. Uit casuïstiek blijkt dat mensen met COVID-19 in zeer zeldzame gevallen opnieuw ziek kunnen worden (56). Ook was het nog niet mogelijk om de immuniteit met voldoende betrouwbaarheid vast te stellen door eenvoudige antilichaamtiteren te meten: ‘De detectie van antilichamen tegen SARS-CoV-2 duidt niet op directe beschermende immuniteit en correlatie met bescherming voor COVID-19 is nog niet vastgesteld.’ (57)

Een systeem van indirecte vaccinatieverplichtingen dreigt de niet-gevaccineerden te discrimineren, wat de facto niet door de staat, maar door processen in de maatschappij, de essentiële grondrechten zou inperken die in Duitsland door de grondwet worden gegarandeerd. Dit argument wordt nog versterkt door het feit dat

- het vanuit medisch-ethisch oogpunt volkomen onduidelijk is of kinderen kunnen en moeten worden gevaccineerd, aangezien er geen gegevens beschikbaar zijn over de veiligheid en effectiviteit van SARS-CoV-2-vaccins bij kinderen, en alle eerdere bevindingen wijzen op een fundamenteel andere kosten-batenanalyse voor SARS-CoV-2-vaccinaties in de kindertijd. Vaccinatie voor kinderen is vanaf de eerste week van december niet opgenomen in het concept van het STIKO-advies. Martin Terhardt, kinderarts en lid van de permanente vaccinatiecommissie, zei in het avondtelevisieprogramma van de *Rundfunk Berlin-Brandenburg* dat kinderen onder de 16 waarschijnlijk worden uitgesloten (58).
- Het is te verwachten dat er in de komende maanden ook relatieve en absolute contra-indicaties zullen komen – mogelijk vaccin-specifiek – voor SARS-CoV-2-vaccinaties die de betreffenden op een speciale manier zouden discrimineren. Direct nadat de massale vaccinatie in het Verenigd Koninkrijk begon, waren er twee ernstige allergische reacties op het BioNTech / Pfizer-vaccin, dus vaccinatie wordt nu afgeraden voor mensen die al ernstige allergische reacties hebben gehad op voedsel, vaccins of medicatie.
- Gezien de verscheidenheid aan SARS-CoV-2-vaccins met verschillende werkzaamheid, duur van werkzaamheid enzovoort zou een uniform ‘immuniteitscertificaat’ medisch veel minder geloofwaardig zijn dan bij mazelenvaccins, gebaseerd op feitelijke vaccinatiegegevens.

De geïnformeerde vrije beslissing over vaccinatie als basis voor sociale acceptatie en vergelijkend onderzoek naar SARS-CoV-2-vaccins

Vanuit een pragmatisch perspectief zal het jaar 2021 in het teken staan van het feit dat een deel van de burgers zal worden ingeënt tegen SARS-CoV-2-infecties met verschillende vaccins en een deel niet of nog niet. Kinderen zullen waarschijnlijk voorlopig worden uitgesloten vanwege het ontbreken van gegevens. Als het gaat om wie wordt gevaccineerd, spelen individuele voorkeuren, algemene prioriteiten en logistieke beperkingen waarschijnlijk een rol. Of er ook indirecte of directe vaccinatieplichten zullen komen, is een open vraag.

In deze situatie is de vrije, geïnformeerde vaccinatiebeslissing naar onze mening de enige juridisch en wetenschappelijk aanvaardbare oplossing voor het vaccinatievraagstuk voor COVID-19. Gezien de beperkte kennis zijn wij van mening dat artsen verplicht zijn alle volwassenen te betrekken bij de vaccinatiebeslissing, analoog aan bijvoorbeeld een nieuw opgezette chirurgische ingreep, met een in de tijd beperkte evaluatie. Dit zou in onze optiek vooral moeten gelden voor het medisch personeel zelf. De geschiedenis van vaccinatie heeft altijd aangetoond dat zelfs de beste vaccins zelden of zeer zelden permanente schade aan het organisme kunnen toebrengen bij voorheen gezonde mensen. Hoewel dit feit net zo min een tegenargument is als de zeer zeldzame complicaties van een keizersnede of appendectomie (blindedarmoperatie), is er toch *informed consent* (geïnformeerde toestemming) voor nodig, die bij de chirurgische personen net zo vanzelfsprekend is geworden als een oriënterend lichamelijk onderzoek (zie (14)). De juridische situatie op het gebied van beschermende vaccinaties, die, in tegenstelling tot chirurgische ingrepen, vaak bij gezonde mensen worden uitgevoerd, moet minstens zo strikt worden aangepakt.

Concreet betekent dit dat bij elk vaccinatieconsult voorlichting, en niet alleen schriftelijk, moet worden gegeven over de ziekte, het vaccin, de effectiviteit en mogelijke bijwerkingen en de gelegenheid moet worden gegeven om vragen te stellen. Advies dat niet open is, is juridisch niet aannemelijk. Gezien deze juridische situatie – die behoorlijk effectief is bij geschillen over vaccinatieschade – is het een schandaal dat er momenteel in de praktijk geen vergoeding is voor open vaccinatieadvies in de praktijk in het Duitse gezondheidssysteem. Vaccinatieadvies als medische dienst werd tot dusverre alleen beloofd door de ziektekostenverzekeraar als de vaccinatie ook werd gegeven. Een dergelijk systeem is juridisch onaanvaardbaar omdat het de verdenking oproept van eenzijdige informatie van de kant van de arts.

Vanuit onze optiek biedt de combinatie van een vrij besluit over de vaccinatie met een transparante en fabrikantonafhankelijke registratiestudie om alle COVID-19-vaccinaties vast te leggen, en een systematische vergelijking van die gevaccineerden met verschillende vaccins met elkaar en met de groep niet-gevaccineerde personen op basis van vooraf gedefinieerde doelcriteria, momenteel een zowel juridisch en wetenschappelijk als in termen van sociale acceptatie best mogelijke oplossing. In hoeverre het in Beieren geplande vaccinatieregistratieonderzoek onder leiding van STIKO-lid prof. Klaus Überla van de universiteit van Erlangen een stap in deze richting is (59), moet worden onderzocht wanneer er meer details bekend worden.

De vrijheid van degenen die anders denken en het vermogen om te leren en flexibel te blijven in oordeelsvorming

Voor wat betreft de collegiale dialoog binnen de medische professie geldt vanuit ons standpunt het principe van Rosa Luxemburg: wie vrijheid wil, moet de vrijheid willen van degenen die anders denken. Degenen die basisrechten willen, moeten hen steunen, vooral in tijden van crisis. De grondwet is ontstaan als reactie op een extreme uitzonderingssituatie, als een betrouwbare basis voor de rechtsstaat in stormachtige tijden. Noch de staat, noch, zelfs in sterkere mate, het debat in de maatschappij mag de elementaire principes van de Duitse rechtsstaat, zoals vastgelegd in de artikelen 1-20 van de grondwet, naar willekeur ondermijnen – en op analoge manier en in een andere juridische vorm kunnen deze principes in andere landen van toepassing zijn.

Naar onze mening is het ook een feit dat goede preventie door middel van effectieve en veilige vaccins essentieel is om COVID-19 te overwinnen. En dat sommige vragen over effectiviteit en veiligheid alleen beantwoord kunnen worden in het kader van de vaccinatieprogramma's die nu zijn uitgerold – onder voldoende wetenschappelijke begeleiding, onafhankelijk van de belangen van de fabrikant bij SARS-CoV-2 vaccins. Op dit punt staat een democratische samenleving voor de uitdaging in hoeverre ze een centraal, geanonimiseerd vaccinatieregister kan en wil combineren met een individuele vaccinatiebeslissing zonder open of verborgen discriminatie. Het is duidelijk dat een dergelijke oplossing een solide basis zou kunnen bieden, zowel wat betreft de sociale integratie van burgers die anders kiezen, als een optimalisatie van de verwerving van wetenschappelijk bewijs.

De oordeelsvorming over de momenteel ontwikkelde SARS-CoV-2 vaccins met alle daarmee samenhangende vragen is in de eerste plaats een medisch-wetenschappelijke vraag, die zowel onderzoeksresultaten als specifieke medische ervaring bij het omgaan met de vaccinatie omvat. De derde pijler van evidence-based medicine volgens de initiator David Sackett is de voorkeur van de patiënt, die nergens belangrijker is dan bij preventieve interventies. Het oordeel over SARS-CoV-2-vaccins zou zich in deze pandemie wetenschappelijk, medisch op ervaring gebaseerd en individueel net zo flexibel moeten kunnen ontwikkelen, als de politiek dit terecht voor zich opeist.

Dankzegging

De auteurs willen hun collega's Dr. med. Marion Debus, Dr. med. Thomas Breitzkreuz, Prof. Dr. med. Harald Matthes, Dr. med. Tido von Schoen-Angerer, Dr. med. Steffen Rabe, Dr. med. Martin Hirte voor waardevolle suggesties en correcties.

Georg Soldner
Kinderarts
Josef-Retzer-Str. 36
81241 München
Plaatsvervanger Hoofd van de medische afdeling bij het Goetheanum
CH 4143 Dornach / Zwitserland
georg.soldner@medsektion-goetheanum.ch

Prof. dr. med. David Martin
Kinderarts, kinderoncoloog, diabetoloog en endocrinoloog
Gerhard Kienle leerstoel medische theorie, integratieve en antroposofische geneeskunde
Universiteit van Witten-Herdecke
Alfred-Herrhausen-Str. 50
58488 Witten, Duitsland
david.martin@uni-wh.de

Bron: www.anthromedics.org/PRA-0971-DE
Engelse vertaling: www.anthromedics.org/PRA-0971-EN

De vertaling is uit het Duits naar het Nederlands.
Nagezien door Edmond Schoorel en Arie Bos.

Noten (in het Engels):

1 Cf. the daily situation report of the Robert Koch Institute (RKI) of October 21, 2020. Available at https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Okt_2020/2020-10-20-de.pdf;jsessionid=172A7681A1228B9DA3E2D06798534A47.internet081 (29.12.2020) The RKI speaks here of a mortality rate of well below 1% of all infected people. However, the mortality rates differ considerably, depending on the recording of asymptomatic cases and the average age of the infected people (which is 17 years in Africa, with a correspondingly low mortality) and the population.

2 In the case of the “Spanish flu”, it was the 20–40-year-olds, which clearly shows the central importance of the aspect of age in viral pandemics – and thus also for vaccination issues with COVID-19.

3 Kliegman RM, Stanton BF, Geme JS, et al. (Hg). Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Philadelphia: Elsevier; 2016: 1555–1560.

4 Gasperi S, Mulder F, Soldner G, Winkler M, Zimmermann P. Im Gedenken an Dr. med. Giancarlo Buccheri. Der Merkurstab 2020;73(4):275. Available at <https://www.anthromedics.org/DMS-21247-DE> (29.12.2020).

5 On Pakistan und Afghanistan: <http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2020/12/weekly-polio-analyses-WPV-20201222.pdf> (02.01.2021). WHO. Circulating vaccine-derived poliovirus type 2 – Sudan. Disease outbreak news 1 September 2020. Available at <https://www.who.int/csr/don/01-september-2020-polio-sudan/en/> (19.12.2020).

6 CDC. Progress toward regional measles elimination – Worldwide, 2000–2019. Weekly 2020;69(45):1700 – 1705. Available at <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6945a6.htm> (31.12.2020).

7 Regarding the BioNTech-Pfizer vaccine, whose phase III trial included 43,998 participants, cf. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-19 vaccine. The New England Journal of Medicine 2020;NEJMoa2034577. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>. Also: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine> (15.12.2020). For the Moderna vaccine, whose phase III trial included 30,000 participants, cf. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-primary-efficacy-analysis-phase-3-cove-study/> (15.12.2020). For AstraZeneca’s vaccine, in whose phase III trials more than 23,000 participants were enrolled and 11,636 were included in the interim analysis, see Voysey M, Costa Clemens SA, 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. The Lancet 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1). Also: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/azd1222hr.html> (15.12.2020).

8 Kristensen I, Aaby P, Jensen H. Routine vaccinations and child survival: Follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. The BMJ 2000;321(7274):1435–1438. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7274.1435>; Aaby P, Kollmann TR, Benn CS. Nonspecific effects of neonatal and infant vaccination: Public-health, immunological, and conceptual challenges. Nature Immunology 2014;15(10):895–899. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.2961>; Aaby P, Ravn H, Benn CS.

The WHO review of the possible nonspecific effects of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2016;35(11):1247–1257. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001269>.

9 Yamamoto-Hanada K, Pak K, Saito-Abe M, et al. Cumulative inactivated vaccine exposure and allergy development among children: A birth cohort from Japan. *Environmental Health and Preventive Medicine* 2020;25:27. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12199-020-00864-7>.

10 The Standing Committee on Vaccination at the Robert Koch Institute (STIKO) also emphasizes the need for “intensified surveillance” in its recommendation on COVID-19 vaccination: Beschluss der STIKO für die Empfehlung der COVID-19-Impfung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung. *Epidemiologisches Bulletin* 2021;2: 52. Available at https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/02_21.pdf?__blob=publicationFile (29.12.2020).

11 Sieber U, Pohl M. Datenchaos nach der Corona-Impfung? Available at <https://www.tagesschau.de/investigativ/kontraste/corona-impfung-nachbeobachtung-101.html> (29.12.2020). Cf. https://www.dgepi.de/assets/Stellungnahme-zum-Referentenentwurf-der-Coronavirus-Impfverordnung_CoronaImpfV.pdf (29.12.2020). Also: https://www.dgepi.de/assets/Stellungnahmen/COVID19_Impfung_Routinedaten.pdf (29.12.2020).

12 The frequently cited ruling of the Federal Administrative Court on smallpox vaccination in 1959 is explicitly limited to that extraordinarily severe infectious disease, with which neither measles nor COVID-19 can be compared: BVerwG, Urt. v. 14.07.1959 – IC 170.56 – VerwGE 9,78 = NJW 1959, 2325. Available at <https://www.urteilsbesprechungen.de/2020/08/31/bundesverwaltungsgericht-urteil-vom-14-07-1959-c-17056/> (31.12.2020).

13 Cf. in detail on this: Hirte M. *Impfen – Pro & Contra*. Munich: Knaur; 2018.

14 Bütikofer J. Schutzimpfungen: Aufklärungspflicht aus juristischer Sicht. *Deutsches Ärzteblatt* 1997;94(26):A-1794–1796. Available at <https://www.aerzteblatt.de/archiv/6914/Schutzimpfungen-Aufklaerungspflicht-aus-juristischer-Sicht> (29.12.2020). p. A 1794: “From a legal perspective, physicians should not conceal the fact that vaccinations are by no means a harmless intervention in the immune system [...] An opportunity for comprehensive information through a discussion with the vaccinator must be provided at every vaccination appointment. Oral education is the method of choice for individual vaccinations in the office of the general practitioner. The Federal Court of Justice strongly advocates clarification in personal doctor-patient discussions, the responsible conduct of which it gives to the doctor – without being restricted by legal regulations. [...] In 20 years of professional experience with vaccine injury, I have had to deal with very few cases in which vaccine injury was fated to occur; most of the serious vaccine injury cases with which I have been professionally involved would probably have been avoidable if contraindications to vaccination had been more carefully observed and if children in particular had been routinely vaccinated only after careful examination. If the vaccinator did not provide education – or at least not in a timely manner – or cannot prove such education, he or she may face significant criminal and also civil difficulties.”

15 The corresponding STIKO publication also lacks any reference to a physical examination before administering the vaccine: STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung. *Epidemiologisches Bulletin* 2021;2. Available at

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/02_21.pdf?__blob=publicationFile (29.12.2020).

16 Bütikofer J. Schutzimpfungen: Aufklärungspflicht aus juristischer Sicht. Deutsches Ärzteblatt 1997;94(26):A-1794–1796. Available at <https://www.aerzteblatt.de/archiv/6914/Schutzimpfungen-Aufklaerungspflicht-aus-juristischer-Sicht> (29.12.2020). p. A 1796: “If the duty to inform is violated, the vaccinator is liable – which is far too little known – in addition to the state, for breach of contract and for tort, which leads, among other things, to a claim for damages for pain and suffering by the vaccinated person against the vaccinator. In civil proceedings against the physician, the vaccinated person only has to prove that he or she was vaccinated and that the damage was based on the vaccination. The physician, on the other hand, must prove that there was effective consent, and that means above all that he had provided sufficient information. If he fails to prove this, then he will be ordered to pay damages and, if necessary, compensation for pain and suffering. Since severe vaccination damage not only causes unimaginable human suffering to those affected, but also enormous financial burdens on the health insurance companies, the pension offices, those directly affected by the vaccination damage and, under certain circumstances, also the vaccinator, care should be taken not only for human but also for economic reasons to ensure that vaccinations are only carried out after careful information and consideration of contraindications.”

17 Doshi P. Will COVID-19 vaccines save lives? Current trials aren’t designed to tell us. The BMJ 2020;371. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4037>.

18 Doshi P. Pfizer and Moderna’s “95% effective” vaccines – let’s be cautious and first see the full data. The BMJ Opinion 2020. Available at <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/11/26/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-lets-be-cautious-and-first-see-the-full-data/> (29.12.2020).

19 STIKO recommendation for COVID-19 vaccination, p. 25: “An efficiency of 75% was determined [...] against the secondary endpoint of ‘severe COVID-19 disease’, but this was not statistically significant.” Also noteworthy is STIKO’s critical statement on risk of bias and trustworthiness of evidence, which notes, among other things, that “in the analysis of efficacy, approximately 4000 subjects in both study arms were not considered” and “parts of the study personnel were apparently not blinded.” The quality of evidence was “judged to be low in the age group >75 years because of the wide confidence interval.” STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung. Epidemiologisches Bulletin 2021;2: 25f. Available at https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/02_21.pdf?__blob=publicationFile (29.12.2020).

20 Available at http://www.bjbpi.com/news_list.asp?id=787 (31.12.2020).

21 Doshi P. Will covid-19 vaccines save lives? Current trials aren’t designed to tell us. The BMJ 2020;371. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4037>. For the BioNTech-Pfizer vaccine, 4% of those vaccinated were over 75 years of age in the pivotal trial; with very small numbers of cases, no statistically significant efficacy was detectable with 5 vs. 0 symptomatic SARS-CoV-2 infections. Cf.: *arznei-telegramm*® 2020;51(12). Available at <https://www.arznei-telegramm.de/01index.php3> (29.12.2020). The study of the Moderna mRNA vaccine included 7,000 people over the age of 65: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-primary-efficacy-analysis-phase-3-cove-study/> (30.12.2020). More detailed information on this is not yet available.

- 22** Andrew MK, McElhane J. Age and frailty in COVID-19 vaccine development. *The Lancet*, 2020;396(10267):1942–1944. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32481-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32481-8). Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): A single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet* 2020;396(10267):1979–1993. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1). Andrew and McElhane comment positively in principle on Ramasamy’s study of the Oxford University and AstraZeneca vaccine, but state: “The main study limitations were its single-blind design, the inclusion of few participants older than 80 years, and exclusion of people with substantial underlying chronic illnesses and frailty” (p. 1943).
- 23** Editorial. COVID-19 vaccines: No time for complacency. *The Lancet* 2020;396(10263):1607. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32472-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32472-7).
- 24** Available at <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/impfstoffe-zum-schutz-vor-coronavirus-2019-ncov> (30.12.2020).
- 25** Afrough B, Dowall S, Hewson R. Emerging viruses and current strategies for vaccine intervention. *Clinical & Experimental Immunology* 2019;196(2):157–166. DOI: <https://doi.org/10.1111/cei.13295>.
- 26** That is according to Pfizer’s 53-page FDA Briefing Document for the Dec. 10, 2020 Vaccines and Related Biological Products Advisory Board Meeting with the FDA: Pfizer and BioNTech. Vaccines and Related Biological Products. Advisory Committee Meeting, December 10, 2020, p. 12. Available at <https://www.fda.gov/media/144245/download> (30.12.2020).
- 27** *arznei-telegramm*® 2020;51(12):91. Available at <https://www.arznei-telegramm.de/01index.php3> (29.12.2020).
- 28** Such is the case with a Chinese inactivated SARS-CoV-2 vaccine: Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged 18–59 years: A randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. *The Lancet Infectious Diseases* 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4).
- 29** Cf. *arznei-telegramm*® 2020;51(12):90f. Available at <https://www.arznei-telegramm.de/01index.php3> (29.12.2020). Also Rabe S. mRNA- und Virus-Vektor-Impfstoffe. Available at https://impf-info.de/pdfs/mRNA_VV_Impfstoffe_201202.pdf (30.12.2020).
- 30** Liu MA. A comparison of plasmid DNA and mRNA as vaccine technologies. *Vaccines (Basel)* 2019;7(2):37. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines7020037>.
- 31** Rabe S. mRNA- und Virus-Vektor-Impfstoffe. Available at https://impf-info.de/pdfs/mRNA_VV_Impfstoffe_201202.pdf (30.12.2020).
- 32** But there is an insertion risk in the presence of a reverse transcriptase.
- 33** Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — A new era in vaccinology. *Nature Reviews* 2018;17:261–279. Available at <https://www.nature.com/articles/nrd.2017.243.pdf?origin=ppub> (30.12.2020): “A possible concern could be that some mRNA-based vaccine platforms induce potent type I interferon responses, which have been associated not only with inflammation but also potentially with autoimmunity. Thus,

identification of individuals at an increased risk of autoimmune reactions before mRNA vaccination may allow reasonable precautions to be taken.” (p. 275)

34 Hüttemann D. Was genau müssen Apotheker und PTA tun? Pharmazeutische Zeitung 02.12.2020. Available at <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/was-genau-muessen-apotheker-und-pta-tun-122284> (30.12.2020).

35 Regardless of the extent to which the Armed Forces are involved in this form of care, which is planned at a number of immunization centers.

36 Hüttemann D. Was genau müssen Apotheker und PTA tun? Pharmazeutische Zeitung 02.12.2020. Available at <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/was-genau-muessen-apotheker-und-pta-tun-122284> (30.12.2020).

37 Available at http://www.bjbpi.com/news_list.asp?id=787 (31.12.2020).

38 A Berlin laboratory provides information on the measurement of SARS-CoV-2 IgG antibodies: “According to current data, false positive results must be expected in about 12–14% of cases across manufacturers [...] Does antibody detection also mean immunity? The long-term studies needed to make this statement cannot currently exist.” IMD Labor Berlin. Indikation und Interpretation der SARS-CoV-2-Antikörperdiagnostik. Available at <https://www.imd-berlin.de/fachinformationen/diagnostikinformationen/indikation-und-interpretation-der-sars-cov-2-antikoerperdiagnostik.html> (30.12.2020).

39 Ng KW, Faulkner N, Cornish GH, et al. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science* 2020;370(6522):1339–1343. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abe1107>. The STIKO recommendation for COVID-19 vaccination indicates that “preexisting SARS-CoV-2 reactive CD4+ memory T cells [...] may be involved in both control and pathology of COVID-19.” STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung. *Epidemiologisches Bulletin* 2021;2: 11. Available at https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/02_21.pdf?__blob=publicationFile (29.12.2020).

40 Pierce CA, Preston-Hurlburt P, Dai Y, et al. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. *Science Translational Medicine* 2020;12(564):eabd5487. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd5487>.

41 Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica* 2020;109(6):1088–1095. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.15270>.

42 Zeichner SL, Cruz AT. Multisystem inflammatory syndrome in children and SARS-CoV-2 Serology. *Pediatrics* 2020;146(6):e2020032888. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-032888>. Rabe S. mRNA- und Virus-Vektor-Impfstoffe, available at https://impf-info.de/pdfs/mRNA_VV_Impfstoffe_201202.pdf (30.12.2020), points out an important statement in the publication by Zeichner and Cruz related to the fact that MIS-C syndrome appears to be associated with highly elevated antibody titers to the receptor-binding region (RBD) of corona spike virus: “Close attention to vaccines eliciting anti-RBD antibodies may be advisable, if dysregulated or aberrant responses against RBD or parts of RBD contribute to hyperinflammation. Many candidate vaccines aim to elicit responses against the entire S, including RBD. Some aim to specifically elicit antibodies against RBD. Although a COVID-19 vaccine is urgently needed, leading vaccinologists have

cautioned against deploying vaccines without thorough safety evaluations, recalling unfortunate past tragedies involving candidate vaccines, with vaccination yielding increased morbidity and mortality when vaccine recipients were later infected with circulating virus. If strong anti-RBD responses are associated with an increased risk of inflammatory disorders, it may then be advantageous to develop vaccines that, while eliciting excellent anti-SARS-CoV-2 neutralizing activity, preferentially avoid eliciting strong anti-RBD immune responses.” In principle, there is a risk of infection-enhancing antibodies (antibody-dependent enhancement) with coronaviruses. The extent to which – possibly not only corona-specific – vaccinations can increase the susceptibility of such immunological dysregulation has not yet been clarified.

43 Lee B, Raszka WV. COVID-19 transmission and children: The child is not to blame. *Pediatrics* 2020;146(2):e2020004879. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-004879>. Gilliam WS, Malik AA, Shafiq M, et al. COVID-19 transmission in US child care programs. *Pediatrics* 2020:e2020031971. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-031971>. Schwarz S, Jenetzky E, Krafft H, et al. Corona in children: The Co-Ki study. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2020:1–6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00112-020-01050-3>. Ispording IE, Lipfert M, Pestel N. School re-openings after summer breaks in Germany did not increase SARS-CoV-2 cases. *IZA DP* 2020;No. 13790. Available at <http://ftp.iza.org/dp13790> (30.12.2020).

44 Zhu Y, Bloxham CJ, Hulme KD, et al. A meta-analysis on the role of children in SARS-CoV-2 in household transmission clusters. *Clinical Infectious Diseases* 2020:ciaa1825. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1825>.

45 Wood R, Thomson EC, Galbraith R, et al. Sharing a household with children and risk of COVID-19: A study of over 300,000 adults living in healthcare worker households in Scotland. *medRxiv preprint* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.09.21.20196428>.

46 Sarkanen TO, Alakuijala APE, Dauvilliers YA, Partinen, MM. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews* 2018;38:177–186. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2017.06.006>.

47 Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of Long-COVID: Analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. *medRxiv preprint* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.10.19.20214494>.

48 Clift AK, Coupland CAC, Keogh RH, et al. COVID-19 mortality risk in Down syndrome: Results from a cohort study of 8 million adults. *Annals of Internal Medicine* 2020. <https://doi.org/10.7326/M20-4986>

49 American Academy of Developmental Medicine & Dentistry: Joint position statement on equity for people in intellectual and developmental disabilities regarding COVID-19 vaccine allocation and safety. Updated December 9, 2020. <https://ddi.wayne.edu/aucd/covid19vaccine-idd-statement.pdf>

50 Soldner G, Breitkreuz T. COVID-19. *Der Merkestab* 2020;73(4):225–234. DOI: <https://doi.org/10.14271/DMS-21241-DE>.

51 Positionspapier der STIKO, Leopoldina und des Deutschen Ethikrats zur Verteilung eines COVID-19-Impfstoffes. Available at <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Positionspapier.html> (30.12.2020).

52 Positionspapier der STIKO, Leopoldina und des Deutschen Ethikrats zur Verteilung eines COVID-19-Impfstoffes. Available at <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Positionspapier.html> (30.12.2020), p. 2: “Undifferentiated, general mandatory vaccination should therefore be ruled out. If at all, mandatory vaccination could only be justified by serious reasons and for a precisely defined group of people. This would particularly affect employees who, as potential multipliers, are in constant contact with members of a high-risk group, when only vaccination could prevent serious harm to this group of people. The necessary legislative specifications and their concrete application would also have to be made and reviewed in the light of the evolving knowledge on the efficacy and risk profiles of the new vaccines. In this respect, an area-specific vaccination requirement in the context of vaccines against COVID-19 in particular would only come into consideration once sufficient observation of the mode of action of the vaccine has taken place over time. At the same time, the ethical principle of non-injury or integrity protection is implicated.”

53 Available at <https://www.fr.de/ratgeber/gesundheit/corona-covid-19-coronavirus-impfstoff-impfen-impfpflicht-experte-zulassung-warnung-90117382.html> (31.12.2020).

54 According to survey results, the SARS-CoV-2 infection risk of long-term care workers is increased 6-fold compared to the general population: Betsch C, Korn L, Felgendreff L, et al. COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO Germany) – Wave 26. PsychArchives 2020. DOI: <https://doi.org/10.23668/PSYCHARCHIVES.4356>.

55 Betsch C, Korn L, Felgendreff L, et al. COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO Germany) – Wave 24. PsychArchives 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.23668/psycharchives.4317>. The current STIKO recommendation for COVID-19 vaccination also points to the same study: STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung. Epidemiologisches Bulletin 2021;2: 50. Available at https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/02_21.pdf?__blob=publicationFile (29.12.2020): “...the willingness to vaccinate among medical personnel is the lowest.”

56 Jacobs K, Kuhlmeier A, Greß S, Klauber J, Schwinger A (Hg). Pflege-Report 2016. Schwerpunkt: Die Pflegenden im Fokus, Stuttgart: Schattauer; 2016. Nolting HJ, Grabbe Y, Genz HO, Kordt M. Beschäftigtenfluktuation bei Pflegenden: Ein Vergleich der Bedeutung von arbeitsbedingtem Stress, organisationalen und individuellen Faktoren für die Absicht zum Berufswechsel und zum innerberuflichen Arbeitsplatzwechsel. Pflege 2006;19:108–115. DOI: <https://doi.org/10.1024/1012-5302.19.2.108>. Redaktion Rechtsdepesche. Wieso ein Ausstieg aus der Pflege? 24.04.2018. Available at <https://www.rechtsdepesche.de/wieso-ein-berufsausstieg-aus-der-pflege/> (30.12.2020).

57 Bundesgesetzbl. 2020, Teil I, no. 6, Bonn, 13.02.2020.

58 Tillet RL, Sevinsky JR, Hartley PD, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: A case study. The Lancet Infectious Diseases 2020;21(1):52–58. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30764-7](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30764-7).

59 ECDC Immune responses and immunity to SARS-CoV-2. Available at <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses> (31.12.2020).

60 Available at <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/119116/STIKO-Impfempfehlungen-liegen-vor-Medizinisches-Personal-wird-nicht-gleichermassen-priorisiert> (30.12.2020). See also: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/119069/Schwangere-und-Kinder-wahrscheinlich-von-Impfung-auf-SARS-CoV-2-ausgeschlossen> (31.12.2020). The Guardian reported on Dec. 9, 2020, that vaccination should only be administered in facilities where resuscitation is available. Available at

<https://www.theguardian.com/world/2020/dec/09/pfizer-covid-vaccine-nhs-extreme-allergy-sufferers-regulators-reaction> (30.12.2020).

61 Süddeutsche Zeitung, 27.12.2020, 16.17 pm: <https://www.sueddeutsche.de/bayern/gesundheits-muenchen-studie-begleitet-corona-impfungen-dpa.urn-newsml-dpa-com-20090101-201227-99-824198> (02.01.2021). See also: <https://www.virologie.uk-erlangen.de/aktuelles/nachrichten/detail/corona-begegnen/> (31.12.2020).

62 Doshi P. Pfizer and Moderna's "95% effective" vaccines - we need more details and the raw data. theBMJopinion. <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/01/04/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-we-need-more-details-and-the-raw-data> (07.01.2022)

63 Lacobucci G, Mahase E. Covid-19 vaccination: What's the evidence for extending the dosing interval? BMJ 2021; 372 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n18> (Published 06 January 2021) [Crossref]

Noten (in het Duits)

1 Vgl. den täglichen Lagebericht des Robert Koch-Instituts vom 21.10.2020. Verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/N/Neuartiges_Coronavirus/Situationsberichte/Okt_2020/2020-10-20-de.pdf;jsessionid=172A7681A1228B9DA3E2D06798534A47.internet081 (29.12.2020). Das RKI spricht hier von einer Mortalität von deutlich unter 1 % aller Infizierten. Die Mortalitätsziffern differieren jedoch erheblich, abhängig von der Erfassung asymptomatischer Verläufe und des Durchschnittsalters der Infizierten (das in Afrika bei 17 Jahren liegt, mit entsprechend niedriger Mortalität) resp. der Bevölkerung.

2 Bei der „Spanischen Grippe“ waren es die 20–40-Jährigen, womit deutlich wird, dass der Aspekt des Alters bei viralen Pandemien von zentraler Bedeutung ist – und somit auch für Impffragen bei COVID-19.

3 Kliegman RM, Stanton BF, Geme JS, et al. (Hg). Nelson Textbook of Pediatrics. 20. Aufl. Philadelphia: Elsevier; 2016: 1555–1560.

4 Gasperi S, Mulder F, Soldner G, Winkler M, Zimmermann P. Im Gedenken an Dr. med. Giancarlo Buccheri. Der Merkurstab 2020;73(4):275. Verfügbar unter <https://www.anthromedics.org/DMS-21247-DE> (29.12.2020).

5 Zu Pakistan und Afghanistan: <http://polioeradication.org/wp-content/uploads/2020/12/weekly-polio-analyses-WPV-20201222.pdf> (02.01.2021). WHO. Circulating vaccine-derived poliovirus type 2 – Sudan. Disease outbreak news 1 September 2020. Verfügbar unter <https://www.who.int/csr/don/01-september-2020-polio-sudan/en/> (19.12.2020).

6 CDC. Progress toward regional measles elimination – Worldwide, 2000–2019. Weekly 2020;69(45):1700 – 1705. Verfügbar unter <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/69/wr/mm6945a6.htm> (31.12.2020).

7 Zum Impfstoff von BioNTech/Pfizer, an dessen Phase-III-Studie 43.998 Teilnehmer eingeschlossen waren, vgl. Polack FP, Thomas SJ, Kitchin N, et al. Safety and efficacy of the BNT162b2 mRNA Covid-

19 vaccine. The New England Journal of Medicine 2020;NEJMoa2034577. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2034577>. Außerdem: <https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-and-biontech-conclude-phase-3-study-covid-19-vaccine> (15.12.2020). Zum Impfstoff von Moderna, an dessen Phase-III-Studie 30.000 Teilnehmer eingeschlossen waren, vgl. <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-primary-efficacy-analysis-phase-3-cove-study/> (15.12.2020). Zum Impfstoff von AstraZeneca, an dessen Phase-III-Studien mehr als 23.000 Teilnehmer eingeschlossen und 11.636 in die Zwischenauswertung einbezogen wurden, vgl. Voysey M, Costa Clemens SA, 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. The Lancet 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32661-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32661-1). Außerdem: <https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2020/azd1222h1r.html> (15.12.2020).

8 Kristensen I, Aaby P, Jensen H. Routine vaccinations and child survival: Follow up study in Guinea-Bissau, West Africa. The BMJ 2000;321(7274):1435–1438. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.321.7274.1435>; Aaby P, Kollmann TR, Benn CS. Nonspecific effects of neonatal and infant vaccination: Public-health, immunological, and conceptual challenges. Nature Immunology 2014;15(10):895–899. DOI: <https://doi.org/10.1038/ni.2961>; Aaby P, Ravn H, Benn CS. The WHO review of the possible nonspecific effects of diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. The Pediatric Infectious Disease Journal 2016;35(11):1247–1257. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001269>.

9 [Yamamoto-Hanada K, Pak K, Saito-Abe M, et al. Cumulative inactivated vaccine exposure and allergy development among children: A birth cohort from Japan. Environmental Health and Preventive Medicine 2020;25:27. DOI: <https://doi.org/10.1186/s12199-020-00864-7>. \[Crossref\]](#)

10 Auch die Ständige Impfkommission (STIKO) betont die Notwendigkeit einer „intensivierten Surveillance“ in ihrer Empfehlung zu COVID-19-Impfungen: Beschluss der STIKO für die Empfehlung der COVID-19-Impfung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung. STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung. Epidemiologisches Bulletin 2021;2: 52. Verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/02_21.pdf?__blob=publicationFile (29.12.2020).

11 Sieber U, Pohl M. Datenchaos nach der Corona-Impfung? Verfügbar unter <https://www.tagesschau.de/investigativ/kontraste/corona-impfung-nachbeobachtung-101.html> (29.12.2020). Vgl. https://www.dgepi.de/assets/Stellungnahme-zum-Referentenentwurf-der-Coronavirus-Impfverordnung_CoronaImpfV.pdf (29.12.2020). Sowie https://www.dgepi.de/assets/Stellungnahmen/COVID19_Impfung_Routinedaten.pdf (29.12.2020).

12 Das öfter zitierte Urteil des Bundesverwaltungsgerichts zur Pockenimpfung 1959 ist ausdrücklich auf diese außerordentlich schwer verlaufende Infektionserkrankung beschränkt, mit der weder Masern noch COVID-19 verglichen werden können: BVerwG, Urt. v. 14.07.1959 – IC 170.56 – VerwGE 9,78 = NJW 1959, 2325. Verfügbar unter <https://www.urteilsbesprechungen.de/2020/08/31/bundesverwaltungsgericht-urteil-vom-14-07-1959-c-17056/> (31.12.2020).

13 Vgl. ausführlich dazu: Hirte M. Impfen – Pro & Contra. München: Knauer; 2018.

14 Bütikofer J. Schutzimpfungen: Aufklärungspflicht aus juristischer Sicht. Deutsches Ärzteblatt 1997;94(26):A-1794–1796. Verfügbar unter:

<https://www.aerzteblatt.de/archiv/6914/Schutzimpfungen-Aufklaerungspflicht-aus-juristischer-Sicht> (29.12.2020). S. A 1794: „Aus juristischer Sicht sollte von Ärzten nicht verschwiegen werden, dass Impfungen keineswegs ein harmloser Eingriff in das Immunsystem sind ... Eine Gelegenheit zur umfassenden Information durch ein Gespräch mit dem Impfarzt muss bei jedem Impftermin gegeben sein. Bei Einzelimpfungen in der Praxis des niedergelassenen Arztes ist die mündliche Aufklärung die Methode der Wahl. Der Bundesgerichtshof tritt nachhaltig für die Aufklärung im persönlichen Arzt-Patienten-Gespräch ein, dessen verantwortungsvolle Führung er dem Arzt – ohne Gängelung durch Rechtsvorschriften – an die Hand gibt ... In 20 Jahren beruflicher Erfahrung mit Impfschäden hatte ich nur mit sehr wenigen Fällen zu tun, in denen es schicksalsmäßig zu einem Impfschaden kam; die meisten schweren Impfschadensfälle, mit denen ich beruflich befasst war, wären wohl vermeidbar gewesen, wenn Kontraindikationen gegen Impfungen sorgfältiger beachtet worden wären und wenn insbesondere Kinder erst nach sorgfältiger Untersuchung routinemäßig geimpft worden wären. Wenn der Impfarzt nicht – oder zumindest nicht rechtzeitig – aufgeklärt hat oder diese Aufklärung zumindest nicht beweisen kann, können erhebliche strafrechtliche und auch zivilrechtliche Schwierigkeiten auf ihn zukommen.“

15 Auch in der entsprechenden Publikation der STIKO fehlt jeder Hinweis auf eine körperliche Untersuchung vor der Applikation des Impfstoffes: STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung. Epidemiologisches Bulletin 2021;2. Verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/02_21.pdf?__blob=publicationFile (29.12.2020).

16 Bütikofer J. Schutzimpfungen: Aufklärungspflicht aus juristischer Sicht. Deutsches Ärzteblatt 1997;94(26):A-1794–1796. Verfügbar unter: <https://www.aerzteblatt.de/archiv/6914/Schutzimpfungen-Aufklaerungspflicht-aus-juristischer-Sicht> (29.12.2020). S. A 1796: „Bei Verletzung der Aufklärungspflicht haftet der Impfarzt – was viel zu wenig bekannt ist – neben dem Staat wegen Vertragsverletzung und wegen unerlaubter Handlung, was unter anderem zu einem Schmerzensgeldanspruch des Impflings gegen den Impfarzt führt. Im Zivilprozess gegen den Arzt muss der Impfling nur beweisen, dass er geimpft wurde und der Schaden auf der Impfung beruhte. Der Arzt muss dagegen beweisen, dass eine wirksame Einwilligung vorlag, und das heißt vor allem, dass er hinreichend aufgeklärt hatte. Misslingt ihm dieser Beweis, dann wird er zur Zahlung von Schadensersatz und gegebenenfalls von Schmerzensgeld verurteilt. Da durch einen schweren Impfschaden nicht nur unvorstellbares menschliches Leid auf die Betroffenen zukommt, sondern auch enorme finanzielle Lasten auf die Krankenkassen, die Versorgungsämter, die durch den Impfschaden unmittelbar Betroffenen und unter Umständen auch auf den Impfarzt, sollte nicht nur aus menschlichen, sondern auch aus wirtschaftlichen Gründen darauf geachtet werden, dass Impfungen erst nach sorgfältiger Aufklärung und Beachtung von Kontraindikationen durchgeführt werden.“

17 [Doshi P. Will covid-19 vaccines save lives? Current trials aren't designed to tell us. The BMJ 2020;371. DOI: https://doi.org/10.1136/bmj.m4037. \[Crossref\]](https://doi.org/10.1136/bmj.m4037)

18 Doshi P. Pfizer and Moderna's „95% effective“ vaccines – let's be cautious and first see the full data. The BMJ Opinion 2020. Verfügbar unter <https://blogs.bmj.com/bmj/2020/11/26/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-lets-be-cautious-and-first-see-the-full-data/> (29.12.2020).

19 STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung, S. 25: „Gegen den sekundären Endpunkt ‚schwere COVID-19-Erkrankung‘ ... wurde eine Effizienz von 75 % ermittelt, die statistisch jedoch nicht signifikant war.“ Beachtlich ist auch die kritische Stellungnahme der STIKO zu Verzerrungsrisiko und Vertrauenswürdigkeit der Evidenz, die u. a. aufführt, dass „in der Analyse der Wirksamkeit ca. 4000

ProbandInnen in beiden Studienarmen unberücksichtigt geblieben sind“ und „Teile des Studienpersonals offenbar nicht verblindet waren.“ Die Evidenzqualität wurde „in der Altersgruppe >75 Jahre aufgrund des weiten Konfidenzintervalls als gering eingeschätzt“. STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung. *Epidemiologisches Bulletin* 2021;2: 25f. Verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/02_21.pdf?__blob=publicationFile (29.12.2020).

20 Verfügbar unter http://www.bjbpi.com/news_list.asp?id=787 (31.12.2020).

21 [Doshi P. Will covid-19 vaccines save lives? Current trials aren't designed to tell us. *The BMJ* 2020;371. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.m4037>. Bei dem BioNTech/Pfizer-Impfstoff waren in der Zulassungsstudie 4 % der Geimpften über 75 Jahre alt, bei sehr geringen Fallzahlen war bei 5 vs. 0 symptomatischen SARS-CoV-2-Infektionen keine statistisch signifikante Wirksamkeit nachweisbar: vgl.: *arznei-telegramm*® 2020;51\(12\). Verfügbar unter <https://www.arznei-telegramm.de/01index.php3> \(29.12.2020\). Die Studie zu dem Moderna-mRNA-Impfstoff schloss 7.000 Menschen im Alter über 65 Jahre ein: <https://investors.modernatx.com/news-releases/news-release-details/moderna-announces-primary-efficacy-analysis-phase-3-cove-study/> \(30.12.2020\). Differenziertere Angaben dazu sind bisher nicht bekannt. \[\[Crossref\]\(#\)\]](#)

22 Andrew MK, McElhaney JE. Age and frailty in COVID-19 vaccine development. *The Lancet*, 2020;396(10267):1942–1944. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32481-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32481-8). Ramasamy MN, Minassian AM, Ewer KJ, et al. Safety and immunogenicity of ChAdOx1 nCoV-19 vaccine administered in a prime-boost regimen in young and old adults (COV002): A single-blind, randomised, controlled, phase 2/3 trial. *The Lancet* 2020;396(10267):1979–1993. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32466-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)32466-1). Andrew and McElhaney kommentieren die Studie von Ramasamy zu dem Impfstoff der Universität Oxford und AstraZeneca im Prinzip positiv, konstatieren aber: „The main study limitations were its single-blind design, the inclusion of few participants older than 80 years, and exclusion of people with substantial underlying chronic illnesses and frailty“ (S. 1943).

23 [Editorial. COVID-19 vaccines: No time for complacency. *The Lancet* 2020;396\(10263\):1607. DOI: \[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\\(20\\)32472-7\]\(https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)32472-7\). \[\[Crossref\]\(#\)\]](#)

24 Verfügbar unter <https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/woran-wir-forschen/impfstoffe-zum-schutz-vor-coronavirus-2019-ncov> (30.12.2020).

25 [Afrough B, Dowall S, Hewson R. Emerging viruses and current strategies for vaccine intervention. *Clinical & Experimental Immunology* 2019;196\(2\):157–166. DOI: <https://doi.org/10.1111/cei.13295>. \[\[Crossref\]\(#\)\]](#)

26 Das geht aus dem 53-seitigen FDA Briefing Document von Pfizer für das Vaccines and Related Biological Products Advisory Board Meeting mit der FDA vom 10.12.2020 hervor: Pfizer and BioNTech. Vaccines and Related Biological Products. Advisory Committee Meeting, December 10, 2020, S. 12. Verfügbar unter <https://www.fda.gov/media/144245/download> (30.12.2020).

27 *arznei-telegramm*® 2020;51(12):91. Verfügbar unter <https://www.arznei-telegramm.de/01index.php3> (29.12.2020).

28 So bei einem chinesischen inaktivierten SARS-CoV-2-Impfstoff: Zhang Y, Zeng G, Pan H, et al. Safety, tolerability, and immunogenicity of an inactivated SARS-CoV-2 vaccine in healthy adults aged

18–59 years: A randomised , double-blind, placebo-controlled, phase 1/2 clinical trial. The Lancet Infectious Diseases 2020. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30843-4](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(20)30843-4).

29 Vgl. dazu: *arznei-telegramm*® 2020;51(12):90f. Verfügbar unter <https://www.arznei-telegramm.de/01index.php3> (29.12.2020). Sowie Rabe, S. mRNA- und Virus-Vektor-Impfstoffe. Verfügbar unter https://impf-info.de/pdfs/mRNA_VV_Impfstoffe_201202.pdf (30.12.2020).

30 [Liu MA. A comparison of plasmid DNA and mRNA as vaccine technologies. Vaccines \(Basel\) 2019;7\(2\):37. DOI: <https://doi.org/10.3390/vaccines7020037>. \[Crossref\]](#)

31 Rabe, S. mRNA- und Virus-Vektor-Impfstoffe. Verfügbar unter https://impf-info.de/pdfs/mRNA_VV_Impfstoffe_201202.pdf (30.12.2020).

32 Aber es besteht ein Insertionsrisiko in Gegenwart einer reversen Transkriptase.

33 Pardi N, Hogan MJ, Porter FW, Weissman D. mRNA vaccines — A new era in vaccinology. *Nature Reviews* 2018;17:261–279. Verfügbar unter <https://www.nature.com/articles/nrd.2017.243.pdf?origin=ppub> (30.12.2020): „A possible concern could be that some mRNA-based vaccine platforms induce potent type I interferon responses, which have been associated not only with inflammation but also potentially with autoimmunity. Thus, identification of individuals at an increased risk of autoimmune reactions before mRNA vaccination may allow reasonable precautions to be taken.“ (S. 275)

34 Hüttemann D. Was genau müssen Apotheker und PTA tun? *Pharmazeutische Zeitung* 02.12.2020. Verfügbar unter <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/was-genau-muessen-apotheker-und-pta-tun-122284> (30.12.2020).

35 Unabhängig davon, in welchem Ausmaß die Bundeswehr in diese Form der Versorgung einbezogen wird, was in einer Reihe von Impfzentren geplant ist.

36 Hüttemann D. Was genau müssen Apotheker und PTA tun? *Pharmazeutische Zeitung* 02.12.2020. Verfügbar unter <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/was-genau-muessen-apotheker-und-pta-tun-122284> (30.12.2020).

37 Verfügbar unter http://www.bjbpi.com/news_list.asp?id=787 (31.12.2020).

38 Ein Berliner Labor informiert zur Messung von SARS-CoV-2-IgG-Antikörpern: „Nach der aktuellen Datenlage muss herstellerübergreifend in etwa 12–14 % der Fälle mit falsch positiven Ergebnissen gerechnet werden... Bedeutet Antikörpernachweis auch Immunität? Die für diese Aussage notwendigen Langzeitstudien kann es aktuell noch nicht geben.“ IMD Labor Berlin. Indikation und Interpretation der SARS-CoV-2-Antikörperdiagnostik. Verfügbar unter <https://www.imd-berlin.de/fachinformationen/diagnostikinformationen/indikation-und-interpretation-der-sars-cov-2-antikoerperdiagnostik.html> (30.12.2020).

39 Ng KW, Faulkner N, Cornish GH, et al. Preexisting and de novo humoral immunity to SARS-CoV-2 in humans. *Science* 2020;370(6522):1339–1343. DOI: <https://doi.org/10.1126/science.abe1107>. Die STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung weist darauf hin, dass „präexistente SARS-CoV-2 reaktive CD4+-Gedächtnis-T-Zellen ... sowohl an der Kontrolle als auch an der Pathologie von COVID-19“ beteiligt sein können: STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung. *Epidemiologisches Bulletin* 2021;2: 11. Verfügbar unter

https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/02_21.pdf?__blob=publicationFile (29.12.2020).

40 Pierce CA, Preston-Hurlburt P, Dai Y, et al. Immune responses to SARS-CoV-2 infection in hospitalized pediatric and adult patients. *Science Translational Medicine* 2020;12(564):eabd5487. DOI: <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.abd5487>.

41 [Ludvigsson JF. Systematic review of COVID-19 in children shows milder cases and a better prognosis than adults. *Acta Paediatrica* 2020;109\(6\):1088–1095. DOI: <https://doi.org/10.1111/apa.15270>. \[Crossref\]](https://doi.org/10.1111/apa.15270)

42 Zeichner SL, Cruz AT. Multisystem inflammatory syndrome in children and SARS-CoV-2 Serology. *Pediatrics* 2020;146(6):e2020032888. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-032888>. Rabe, S. mRNA- und Virus-Vektor-Impfstoffe, verfügbar unter https://impf-info.de/pdfs/mRNA_VV_Impfstoffe_201202.pdf (30.12.2020), weist auf eine wichtige Aussage in der Publikation von Zeichner und Cruz hin, die damit zusammenhängt, dass das MIS-C-Syndrom offensichtlich mit stark erhöhten Antikörpertitern gegen die rezeptorbindende Region (RBD) des Corona-Spike-Virus einhergeht: „Close attention to vaccines eliciting anti-RBD antibodies may be advisable, if dysregulated or aberrant responses against RBD or parts of RBD contribute to hyperinflammation. Many candidate vaccines aim to elicit responses against the entire S, including RBD. Some aim to specifically elicit antibodies against RBD. Although a COVID-19 vaccine is urgently needed, leading vaccinologists have cautioned against deploying vaccines without thorough safety evaluations, recalling unfortunate past tragedies involving candidate vaccines, with vaccination yielding increased morbidity and mortality when vaccine recipients were later infected with circulating virus. If strong anti-RBD responses are associated with an increased risk of inflammatory disorders, it may then be advantageous to develop vaccines that, while eliciting excellent anti-SARS-CoV-2 neutralizing activity, preferentially avoid eliciting strong anti-RBD immune responses.“ Grundsätzlich besteht bei Coronaviren das Risiko infektionsverstärkender Antikörper (antibody dependent enhancement). Inwiefern – evtl. nicht nur coronaspezifische – Impfungen die Bereitschaft einer solchen immunologischen Fehlregulation erhöhen können, ist bisher ungeklärt.

43 Lee B, Raszka WV. COVID-19 transmission and children: The child is not to blame. *Pediatrics* 2020;146(2):e2020004879. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-004879>. Gilliam WS, Malik AA, Shafiq M, et al. COVID-19 transmission in US child care programs. *Pediatrics* 2020:e2020031971. DOI: <https://doi.org/10.1542/peds.2020-031971>. Schwarz S, Jenetzky E, Krafft H, et al. Corona in children: The Co-Ki study. *Monatsschrift Kinderheilkunde* 2020:1–6. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00112-020-01050-3>. Ispording IE, Lipfert M, Pestel N. School re-openings after summer breaks in Germany did not increase SARS-CoV-2 cases. *IZA DP* 2020;No. 13790. Verfügbar unter <http://ftp.iza.org/dp13790> (30.12.2020).

44 [Zhu Y, Bloxham CJ, Hulme KD, et al. A meta-analysis on the role of children in SARS-CoV-2 in household transmission clusters. *Clinical Infectious Diseases* 2020:ciaa1825. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1825>. \[Crossref\]](https://doi.org/10.1093/cid/ciaa1825)

45 Wood R, Thomson EC, Galbraith R, et al. Sharing a household with children and risk of COVID-19: A study of over 300,000 adults living in healthcare worker households in Scotland. *medRxiv preprint* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.09.21.20196428>.

46 Sarkanen TO, Alakuijala APE, Dauvilliers YA, Partinen, MM. Incidence of narcolepsy after H1N1 influenza and vaccinations: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews* 2018;38:177–186. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2017.06.006>.

47 Sudre CH, Murray B, Varsavsky T, et al. Attributes and predictors of Long-COVID: Analysis of COVID cases and their symptoms collected by the Covid Symptoms Study App. *medRxiv preprint* 2020. DOI: <https://doi.org/10.1101/2020.10.19.20214494>.

48 Soldner G, Breitkreuz T. COVID-19. *Der Merkur* 2020;73(4):225–234. DOI: <https://doi.org/10.14271/DMS-21241-DE>.

49 Positionspapier der STIKO, Leopoldina und des Deutschen Ethikrats zur Verteilung eines COVID-19-Impfstoffes. Verfügbar unter <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Positionspapier.html> (30.12.2020).

50 Positionspapier der STIKO, Leopoldina und des Deutschen Ethikrats zur Verteilung eines COVID-19-Impfstoffes. Verfügbar unter <https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Impfen/ImpfungenAZ/COVID-19/Positionspapier.html> (30.12.2020), S. 2: „Eine undifferenzierte, allgemeine Impfpflicht ist deshalb auszuschließen. Wenn überhaupt, ließe sich eine Impfpflicht nur durch schwerwiegende Gründe und für eine präzise definierte Personengruppe rechtfertigen. Dies beträfe insbesondere Mitarbeiter*innen, die als potenzielle Multiplikatoren in ständigem Kontakt mit Angehörigen einer Hochrisikogruppe sind, wenn nur durch eine Impfung schwere Schäden von dieser Personengruppe abgewendet werden könnten. Die dazu erforderlichen legislativen Festlegungen und deren konkrete Anwendung müssten zudem im Lichte der sich weiterentwickelnden Kenntnislage zu Wirk- und Risikoprofilen der neuen Impfstoffe getroffen und überprüft werden. Insofern käme eine bereichsspezifische Impfpflicht im Kontext von Impfstoffen gegen COVID-19 insbesondere erst dann in Betracht, wenn eine zeitlich ausreichende Beobachtung der Wirkweise des Impfstoffs stattgefunden hat. Zugleich ist der ethische Grundsatz der Nichtschädigung bzw. des Integritätsschutzes berührt.“

51 Verfügbar unter <https://www.fr.de/ratgeber/gesundheit/corona-covid-19-coronavirus-impfstoff-impfen-impfpflicht-experte-zulassung-warnung-90117382.html> (31.12.2020).

52 [Nach Umfrageergebnissen ist das SARS-CoV-2-Infektionsrisiko der Beschäftigten in der Langzeitpflege gegenüber der Normalbevölkerung 6-fach erhöht: Betsch C, Korn L, Felgendreff L, et al. COVID-19 Snapshot Monitoring \(COSMO Germany\) – Wave 26. PsychArchives 2020. DOI: <https://doi.org/10.23668/PSYCHARCHIVES.4356>. \[Crossref\]](https://doi.org/10.23668/PSYCHARCHIVES.4356)

53 Betsch C, Korn L, Felgendreff L, et al. COVID-19 Snapshot Monitoring (COSMO Germany) – Wave 24. *PsychArchives* 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.23668/psycharchives.4317>. Auf die gleiche Studie weist auch die aktuelle Empfehlung der STIKO zur COVID-19-Impfung hin: STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung. *Epidemiologisches Bulletin* 2021;2: 50. Verfügbar unter https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Archiv/2021/Ausgaben/02_21.pdf?__blob=publicationFile (29.12.2020): „... fällt die Impfbereitschaft des Medizinischen Personals am geringsten aus.“

54 Jacobs K, Kuhlmei A, Greß S, Klauber J, Schwinger A (Hg). *Pflege-Report 2016. Schwerpunkt: Die Pflegenden im Fokus*, Stuttgart: Schattauer; 2016. Nolting HJ, Grabbe Y, Genz HO, Kordt M. Beschäftigtenfluktuation bei Pflegenden: Ein Vergleich der Bedeutung von arbeitsbedingtem Stress, organisationalen und individuellen Faktoren für die Absicht zum Berufswechsel und zum

innerberuflichen Arbeitsplatzwechsel. Pflege 2006;19:108–115. DOI: <https://doi.org/10.1024/1012-5302.19.2.108>. Redaktion Rechtsdepesche. Wieso ein Ausstieg aus der Pflege? 24.04.2018. Verfügbar unter <https://www.rechtsdepesche.de/wieso-ein-berufsausstieg-aus-der-pflege/> (30.12.2020).

55 Bundesgesetzbl. 2020, Teil I, Nr. 6, Bonn, 13.02.2020.

56 [Tillet RL, Sevinsky JR, Hartley PD, et al. Genomic evidence for reinfection with SARS-CoV-2: A case study. The Lancet Infectious Diseases 2020;21\(1\):52–58. DOI: \[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\\(20\\)30764-7\]\(https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(20\)30764-7\). \[Crossref\]](#)

57 ECDC Immune responses and immunity to SARS-CoV-2. Verfügbar unter <https://www.ecdc.europa.eu/en/covid-19/latest-evidence/immune-responses> (31.12.2020).

58 Verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/119116/STIKO-Impfempfehlungen-liegen-vor-Medizinisches-Personal-wird-nicht-gleichermassen-priorisiert> (30.12.2020). Siehe auch: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/119069/Schwangere-und-Kinder-wahrscheinlich-von-Impfung-auf-SARS-CoV-2-ausgeschlossen> (31.12.2020). The Guardian berichtete am 09.12.2020, dass die Impfung nur in Einrichtungen durchgeführt werden sollte, in denen Wiederbelebungsmaßnahmen verfügbar seien. Verfügbar unter <https://www.theguardian.com/world/2020/dec/09/pfizer-covid-vaccine-nhs-extreme-allergy-sufferers-regulators-reaction> (30.12.2020).

59 Süddeutsche Zeitung, 27.12.2020, 16.17 Uhr: <https://www.sueddeutsche.de/bayern/gesundheitsmuenchen-studie-begleitet-corona-impfungen-dpa.urn-newsml-dpa-com-20090101-201227-99-824198> (02.01.2021). Siehe auch: <https://www.virologie.uk-erlangen.de/aktuelles/nachrichten/detail/corona-begegnen/> (31.12.2020).

60 Doshi P. Pfizer and Moderna’s “95% effective” vaccines - we need more details and the raw data. theBMJopinion. <https://blogs.bmj.com/bmj/2021/01/04/peter-doshi-pfizer-and-modernas-95-effective-vaccines-we-need-more-details-and-the-raw-data/> Letzter Abruf.07.01.2022

61 [Lacobucci G, Mahase E. Covid-19 vaccination: What’s the evidence for extending the dosing interval? BMJ 2021; 372 doi: <https://doi.org/10.1136/bmj.n18> \(Published 06 January 2021\) \[Crossref\]](#)