

Originalarbeit

Langzeitverträglichkeit von BNT162b2 bei Kindern und Jugendlichen

CoVacU18-Studie

The long-term tolerability of BNT162b2 in children and adolescents (The CoVacU18 Study)

 Dtsch Arztebl Int 2025; 122: 257-63; DOI: 10.3238/arztebl.m2025.0032 Grieshaber, Vivien; Strumann, Christoph; Holzwarth, Sarah; Toepfner, Nicole; von Meißner, Wolfgang Carl Gustav; Konstantopoulos, Nikos; von Poblitzki, Martina; Hensel, Kai O.; Moor, Matthias B.; Chao, Cho-Ming

ARTIKEL

GRAFIKEN/TABELLEN

AUTOREN

LITERATUR

ZUSATZINHALTE

ZITIERUNGEN

STATISTIKEN

Hintergrund: Sicherheitsdaten zur Anwendung des messenger-RNA-basierten COVID-19-Impfstoffs BNT162b2 bei unter-18-Jährigen begrenzen sich auf Beobachtungszeiträume ≤ 6 Monaten.

Methode: Es handelt sich um eine retrospektive Querschnittstudie zur selbstberichteten Impfstoffverträglichkeit (SBIV) bei Kindern unter 18 Jahren, die ≥ 1 BNT162b2-Impfstoffdosis seit dem 1. Oktober 2021 in Deutschland erhalten haben. Die Verträglichkeit wurde anhand von 11 Symptomkategorien evaluiert. Die Datenerhebung wurde online durchgeführt. Adressiert waren Sorgeberechtigte von COVID-19-geimpften Kindern. Individuelle Teilnahmecodes gewährleisteten eine authentifizierte und pseudonymisierte Umfrageteilnahme. In einer Subgruppe wurde die SBIV von BNT162b2- und Non-SARS-CoV-2-Impfstoffen (zum Beispiel Influenza) verglichen.

Ergebnisse: Es wurden Verträglichkeitsdaten von 3 228 Kindern (medianes Alter = 5,7 Jahre) erhoben; davon waren 49,6 % männlich. Der mediane Beobachtungszeitraum lag bei 524 Tagen. Als unerwünschte Arzneimittelwirkungen wurden am häufigsten, vor allem in höheren Altersgruppen, lokale Reaktionen (Schmerz: 49,7 %, Rötung: 23 %), Müdigkeit (20,1 %), Fieber (11,4 %), allgemeines Krankheitsgefühl (8,0 %) und Kopfschmerzen (6,5 %) beschrieben. Verglichen mit Non-SARS-CoV-2 Impfstoffen wurden nach BNT162b2 häufiger lokale und systemische Symptome benannt (gastrointestinal, muskuloskelettal, dermatologisch, neurologisch, psychologisch). 1,3 % der Befragten ($n = 41$) berichteten, dass selbstberichteten Impfreaktionen (SBIR) nach BNT162b2-Applikation ≥ 90 Tage anhielten, vorwiegend psychologische ($n = 15$), neurologische ($n = 9$) und dermatologische ($n = 8$) Symptome. Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) ($n = 45$) waren mit dem weiblichen Geschlecht (Odds Ratio [OR] = 4,70; 95%-Konfidenzintervall: [2,17; 10,20]) sowie einer Dauermedikation (OR = 4,06 [1,53; 10,79]) assoziiert.

Schlussfolgerung: Eine gute BNT162b2-Verträglichkeit berichteten > 98 %, mit häufigeren Symptomen als nach Non-SARS-CoV-2-Impfungen. Teilnehmende Personen könnten eher positiv gegenüber Impfungen eingestellt sein. Andererseits besteht ein potenzieller Selektionsbias für erlebte Impfnebenwirkungen.

Zitierweise: Grieshaber V, Strumann C, Holzwarth S, Toepfner N, von Meißner WCG, Konstantopoulos N, von Poblitzki M, Hensel KO, Moor MB, Chao CM: The long-term tolerability of BNT162b2 in children and adolescents (The CoVacU18 Study). Dtsch Arztebl Int 2025; 122: 257–63. DOI: 10.3238/arztebl.m2025.0032

BNT162b2 (messenger-RNA(mRNA)-basiertes COVID- 19-Vakzin) wurde aufgrund unzureichender Studiendaten für

Kinder ≥ 6 . Lebensmonat erst im Oktober 2022 zugelassen. Über die Verträglichkeit der bis dahin off-label durchgeführten COVID-19-Impfungen bei Kindern unter fünf Jahren berichteten wir in der CoVacU5-Studie (1). Bis einschließlich 8. April 2023 erhielten in Deutschland 22,4 % der 5- bis 11-Jährigen und nur 0,1 % der unter 4-Jährigen mindestens eine COVID-19-Impfung. Vergleichsweise dazu sind > 69 % der 12- bis 17-Jährigen grundimmunisiert (2). Die Grundimmunisierung mit BNT162b2 umfasst ein 3-Dosen-Impfschema für Kinder bis 4 Jahre (3 μg /Dosis) beziehungsweise ein 2-Dosen-Impfschema für Kinder ab 5 Jahren (5–11 Jahre: 10 μg /Dosis; ab 12 Jahren: 30 μg /Dosis) (Stand: Januar 2024) (3). Retrospektiv wurden COVID-19-bedingte Hospitalisierungen im Kindesalter durch das Vakzin um 44,2–98,7 % reduziert (4, 5, 6, 7). In den Zulassungsstudien erwies sich das Vakzin in allen Altersgruppen als sicher, Sicherheitssignale wurden jedoch unter anderem für das Auftreten von Myokarditiden bei Jugendlichen detektiert (8, 9, 10, 11). In der vorangegangenen CoVacU5-Studie traten in Einzelfällen (0,5 %) lang anhaltende postvaksinale Beschwerden > 90 Tage auf (1). Vor diesem Hintergrund sind Langzeitdaten zur BNT162b2-Verträglichkeit über die bisherigen Beobachtungszeiträume von sechs Monaten relevant (4, 5, 8, 9, 10, 12). Im Folgenden stellen wir daher die Ergebnisse zur selbstberichteten Langzeitverträglichkeit von BNT162b2 bei 0- bis 17-Jährigen aus Sicht ihrer Sorgeberechtigten vor. Hieraus gewonnene Informationen können zur Charakterisierung des langfristigen Verträglichkeitsprofils von BNT162b2 beitragen.

Methoden

Zur Evaluation der selbstberichteten Impfstoffverträglichkeit (SBIV) von BNT162b2 bei unter 18-Jährigen führten wir eine nichtkommerzielle, retrospektive Querschnittstudie durch. Die Datenerhebung erfolgte über die Plattform REDCap (Research Electronic Data Capture) mithilfe einer Online-Umfrage, adressiert an die Sorgeberechtigten COVID-19-geimpfter Kinder/Jugendlicher. Die Teilnehmerrekrutierung erfolgte in honorarfreier Kooperation mit der Initiative BildungAberSicher und zehn ambulanten Arztpraxen deutschlandweit, die in ihren Datenbanken die E-Mail-Adressen der Sorgeberechtigten COVID-19-geimpfter Kinder zum Zweck der Impfbefreiung/übermittlung/Rekontaktierung registriert hatten (*eMethodenteil*). Die Einladungen zur Studienteilnahme wurden im Befragungszeitraum (25. Mai 2023 bis 11. Juli 2023) dreimal durch die Kooperationspartner/-innen per E-Mail an alle registrierten Sorgeberechtigten verschickt. Der konkrete Umfrageinhalt wurde aus datenschutzrechtlichen Gründen nicht benannt. Die Zuteilung eines individuellen Authentifizierungscodes an die Sorgeberechtigten ermöglichte eine berechnete, einmalige und pseudonyme Studienteilnahme. Die Datenerhebung umfasste demografische Daten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht) sowie Grunderkrankungen, Dauermedikation, Anzahl, Datum und Chargennummern (dokumentiert im Impfausweis) vergangener COVID-19-Impfungen sowie Anzahl und Zeitpunkte nachgewiesener SARS-CoV-2-Infektionen. SBIV wurden in den folgenden elf Symptomkategorien mit geschlossenen Fragen nach konkreten Symptomen erhoben: Lokal (zum Beispiel Schmerz), allgemein (zum Beispiel Schüttelfrost, Müdigkeit), Fieber, muskuloskeletal (zum Beispiel Muskelschmerz), gastrointestinal (zum Beispiel Bauchschmerz), Hals-Nasen-Ohren/HNO (zum Beispiel Lippenschwellung), pulmonal (zum Beispiel Husten), kardiovaskulär (zum Beispiel Synkope), neurologisch (zum Beispiel Kopfschmerz), psychologisch (zum Beispiel Schlaf-/Konzentrationsstörungen), dermatologisch einschließlich Lymphknoten (zum Beispiel Petechien, Lymphknotenschwellung). In Freitextfeldern konnten weitere Symptome benannt werden. Zeitliche Charakteristika (Symptombeginn und -dauer in Tagen) und symptombezogene Maßnahmen (zum Beispiel Medikamenteneinnahme) wurden für alle selbstberichteten Impfreaktionen (SBIR) erfragt. Die persönliche Einschätzung der medizinischen Bedrohlichkeit wurde mithilfe einer endpunktbenannten Skala von 0 (nicht bedrohlich) bis 10 (sehr bedrohlich) erfasst. Bei Kindern, die in den letzten 3 Monaten vor der COVID-19-Impfung

eine Non-SARS-CoV-2-Impfung (*Tabelle 1*) erhalten haben, wurde die Verträglichkeit anhand der gleichen Symptomkategorien erfragt, um die Impfstoffverträglichkeit in einer internen Vergleichsanalyse gegenüberzustellen. Retrospektiv umfasste die Studienteilnahme 30 Minuten/Teilnahme, falls Symptome zu berichten waren. Die REDCap-Datenbank wurde am 11. Juli 2023 geschlossen, eingegangene Antwortbögen in pseudonymisierter Form extrahiert und der statistischen Auswertung zugeführt. Die Datensicherung erfolgte am Koordinierungszentrum für Klinische Studien der Technischen Universität Dresden. Eingeschlossen wurden alle Kinder/Jugendlichen, die ≥ 1 BNT162b2-Impfung seit dem 1. Oktober 2021 und vor dem vollendeten 18. Lebensjahr erhielten. Kriterien zum Ausschluss von Antwortbögen waren: Mehrfachdatensätze mit identischen Werten für die Variablen Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und Authentifizierungscode ohne Nachweis, dass es sich um Mehrlinge handeln könnte; fehlender/ungültiger Authentifizierungscode; Impfung ausschließlich mit anderen Impfstoffen als BNT162b2. Folgeimpfungen, die nach dem 18. Lebensjahr erfolgten, wurden aus der Analyse ausgeschlossen. Freitextantworten wurden nach den Begriffen „Myokarditis“/„Perikarditis“ gefiltert. GCP-konform wurden Hospitalisierungen und Sterbefälle als schwere unerwünschte Ereignisse (SAE) gewertet. Zusätzlich werteten wir eine Symptombdauer ≥ 90 Tage als SAE (entsprechend einer anhaltenden gesundheitlichen Beeinträchtigung in der GCP-Definition der SAEs) ([13](#)). Das Einverständnis zur Studiendurchführung erteilte die Ethikkommission der Universität Witten/Herdecke (Votum Nr. S-61/2023). Die Teilnahme setzte die schriftliche Einwilligung der Sorgeberechtigten in die freiwillige Studienteilnahme und Datenverarbeitung voraus. Wir folgen den STROBE-Richtlinien zur Berichterstattung von Studienergebnissen.

Tabelle 1

Anzahl berichteter BNT162b2- und Non-SARS-CoV-2-Impfungen, berücksichtigt in der internen Vergleichsanalyse

Tabelle 1		
Anzahl berichteter BNT162b2- und Non-SARS-CoV-2-Impfungen, berücksichtigt in der internen Vergleichsanalyse		
Impfstoffe	Impfschutz gegen	Anzahl
Non-SARS-CoV-2	COVID-19	3 226
	Tetanus, Diphtherie, Pertussis Poliomyelitis	227
	Meningokokken B, C	160
	Mumps, Masern, Röteln, Varizellen	147
	humane Papillomaviren	102
	Influenza	535
	Hepatitis A, B	74
	andere (z. B. Pneumokokken)	259

Zielgrößen

Primäre Zielgrößen waren Häufigkeit und Dauer SBIR nach BNT162b2-Applikation, unterteilt in 11 Symptomkategorien, sowie symptombezogene Maßnahmen, stratifiziert nach Altersgruppen (0–23 Monate, 2–4 Jahre, 5–11 Jahre, 12–17 Jahre), Geschlecht und Impfstoffdosis. Sekundäres Outcome war der Vergleich der Häufigkeit und Dauer SBIR verglichen mit Non-SARS-CoV-2-Impfungen.

Statistische Analysen

Alle statistischen Berechnungen wurden mit der Software IBM SPSS Statistics, Version 29.0.0.0 (241) durchgeführt. Das statistische Signifikanzniveau wurde für $p < 0,05$ gewählt. Odds Ratios (OR) für das Auftreten SBIR wurden in binären logistischen Regressionsmodellen bestimmt. Als Prädiktoren wurden Altersgruppen, Geschlecht, Komorbiditäten und Dauermedikation gewählt. Die Modelle wurden für Größe, Gewicht und Dosis [μg] kontrolliert. Toleranzwerte der Prädiktoren wurden zum Ausschluss einer Multikollinearität vorab bestimmt. Als abhängige

Variable wurde „Mindestens 1 SBIR“, eine der elf Symptomkategorien oder das Auftreten eines SAE gewählt. In einer Subgruppe von Kindern, die sowohl BNT162b2 als auch einen Non-SARS-CoV-2-Impfstoff erhielten, wurde eine interne Vergleichsanalyse zur Gegenüberstellung der Häufigkeit der SBIR durchgeführt. In diesen Regressionsmodellen wurde BNT162b2 im Vergleich zu Non-SARS-CoV-2-Impfungen als Variable von größtem Interesse gewählt.

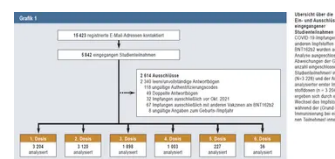
Kalkulierte p-Werte und Konfidenzintervalle der binären logistischen Regressionsmodelle wurden mittels Bonferroni-Korrektur für multiples Testen adjustiert. Zur Risikoabschätzung eines Bias führten wir Sensitivitätsanalysen für das Auftreten ≥ 1 SBIR in Abhängigkeit des Impfzeitraumes (Stichtag 1. Oktober 2021) sowie der Gültigkeit berichteter Chargennummern mithilfe des χ^2 -Tests durch.

Ergebnisse

Wir kontaktierten Personen von 15 423 E-Mail-Adressen und erhielten 5 842 Antwortbögen (Rücklaufquote = 37,9 %). *Grafik 1* zeigt die Gesamtanzahl und Begründungen der Ausschlüsse. Wir schlossen 3 228 Kinder/Jugendliche (medianes Alter = 5,7 Jahre; Interquartilsabstand [IQA] = 3,4–9,5) ein, die ≥ 1 Dosis BNT162b2 < 18 Jahren in Deutschland erhalten haben. Unterschiede zwischen ein- und ausgeschlossenen Teilnehmer/-innen sind *eSupplement Tabelle 1* zu entnehmen. Die mediane Beobachtungsdauer umfasst 524 Tage (IQA = 500–553 Tage). 3 119 Kinder (96,6 %) wurden grundimmunisiert (≥ 2 BNT162b2-Dosen), 49,6 % waren männlich, 12,3 % gaben chronische Grunderkrankungen an und 7,6 % nahmen dauerhaft Medikamente ein (*eSupplement Tabelle 2*). Am häufigsten wurden pulmonale (n = 120 [3,7 %]), kardiovaskuläre Vorerkrankungen (n = 53 [1,6 %]) und Chromosomenaberrationen (n = 37 [1,1 %]) angegeben. Die Chargennummern prüften wir mithilfe des Arzneimittelinformationssystems des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte in Deutschland auf Echtheit/Gültigkeit unter Berücksichtigung des Impfdatums (14). Falls erforderlich, wurden die Angaben zur Impfstoffvariante (mono-/bivalent) korrigiert. Für 74,1 % aller berichteten Impfungen wurde eine gültige Chargennummer angegeben, bei 24,8 % fehlte die Angabe. Die bundesweite Verteilung eingeschlossener Studienteilnehmer/-innen ist *eSupplement Tabelle 3* zu entnehmen.

Grafik 1

Übersicht über die Ein- und Ausschlüsse eingegangener Studienteilnahmen



Verträglichkeitsdaten

SBIR wurden chronologisch in elf Symptomkategorien ausgewertet und nach Altersgruppen stratifiziert. Am häufigsten wurden lokale Reaktionen an der Injektionsstelle (Schmerz: 49,7 %, Rötung: 23 %), Müdigkeit (20,1 %), Fieber (11,4 %), ein allgemeines Krankheitsgefühl (8,0 %) und Kopfschmerzen (6,5 %) berichtet. *Grafik 2* zeigt die altersgruppenspezifischen Nebenwirkungsraten. Verglichen zur 1. Impfung nahm die Häufigkeit SBIR nach jeder Folgeimpfung ab. In dieser Kohorte bestand kein signifikanter Zusammenhang zwischen SBIR und der

Impfstoffdosis. Ältere Kinder berichteten häufiger Nebenwirkungen. 6,2 % aller Kinder erhielten Medikamente aufgrund postvazinaler Beschwerden, 0,5 % aller Kinder wurden ambulant ärztlich vorgestellt. Sorgeberechtigte berichteten für Mädchen nach der 1. und 2. Dosis (1. Dosis: OR = 1,31 [1,07; 1,61], $p = 0,003$; 2. Dosis: OR = 1,26 [1,03; 1,55], $p = 0,016$) und für chronisch Erkrankte nach der 2. Dosis (OR = 1,47 [1,01; 2,15], $p = 0,039$) signifikant häufiger Nebenwirkungen (*eSupplement Tabelle 4*). 98,6 % schätzten SBIR als medizinisch nicht bis gering bedrohlich (Wertebereich 0–3) ein (*eSupplement Tabelle 5*). Häufigkeitsangaben zu allen erfragten Symptomen zeigt *eSupplement Tabelle 6*.

Grafik 2

Auswertung der Berichterstattungen zu SBIR bei 3228 COVID-19-geimpften Kindern



Interne Vergleichsanalyse

In einer Subgruppe von 1 021 Kindern wurde die SBIV von BNT162b2 mit Non-SARS-CoV-2-Impfstoffen, die maximal drei Monate vor BNT162b2 verabreicht wurden, anhand der Häufigkeit SBIR verglichen. Die Mindestbeobachtungszeit beider Impfstoffe betrug fünf Monate. Insgesamt wurden 3 226 BNT162b2-Impfungen und 1 504 Non-SARS-CoV-2-Impfungen in die Analyse eingeschlossen (*Tabelle 1*). Durchschnittlich begannen SBIR nach Non-SARS-CoV-2 Impfstoffen am Tag der Impfung und hielten zwei Tage an. Die altersgruppenspezifischen Ergebnisse logistischer Regressionsmodelle zeigt *Tabelle 2*.

Tabelle 2

Interne Vergleichsanalyse SBIR nach BNT162b2 und Non-SARS-CoV-2-Impfungen, stratifiziert nach Altersgruppen

[illegible]

Schwere unerwünschte Ereignisse

48 SAE wurden für 45 Kinder (1,39 %) berichtet. 69 % der Betroffenen waren ≥ 5 Jahre alt. Bei 41 Kindern (1,3 %)

hielten SBIR ≥ 90 Tage an (medianer Beginn = 1,5 Tage; mediane Dauer = 126,5 Tage) und waren zur Zeit der Datenerhebung bei 22 dieser Kinder persistent (*eSupplement, Tabelle 7*). Am häufigsten wurden Kopfschmerzen, depressive Verstimmungen und Konzentrationsstörungen berichtet (*Tabelle 3*). Eine positive SARS-CoV-2-Infektionsanamnese (positive Antigen- oder PCR-Testung) berichteten 63 % ($n = 26$) der Betroffenen. Die erste Infektion trat bei 58 % ($n = 15$) ≥ 60 Tage nach der letzten Impfung ein.

Tabelle 3

Die häufigsten SBIR mit einer Dauer ≥ 90 Tagen

Tabelle 3
Die häufigsten SBIR mit einer Dauer ≥ 90 Tagen

Systemerkrankung	Anzahl n/N (%)	Anzahl weiterer n/N (%)	Häufigste Symptome einer Erkrankung	Häufigkeit n/N (%)
Kopfschmerzen	10/1 (100%)	10/1 (100%)	Kopfschmerzen	10/1 (100%)
			Gedächtnisstörung	2/4 (50%)
			Schwindel	2/4 (50%)
			Transtörung/Verwirrung	2/4 (50%)
			Blutdruckveränderung	2/4 (50%)
Depression	8/1 (100%)	8/1 (100%)	Depression	8/1 (100%)
Konzentrationsstörungen	8/1 (100%)	8/1 (100%)	Konzentrationsstörungen	8/1 (100%)
Erkrankung	10/1 (100%)	10/1 (100%)	Erkrankung	10/1 (100%)

SBIR, selbstberichtete Infektion

Sieben stationäre Krankenhausaufenthalte ($n = 6$) wurden berichtet (medianes Alter = 11,7 Jahre; weiblich, $n = 5$ [83,3 %]; Komorbiditäten, 0 [0 %]; mediane Aufenthaltsdauer = 6 Tage). Zur Hospitalisierung führten laut Angabe neurologische, gastrointestinale und/oder psychologische SBIR binnen 0–42 Tage nach der Impfung (*eSupplement Tabelle 8*). Es wurden keine Thromboembolien, Myokarditiden, Fazialisparesen, intensivmedizinischen Behandlungen oder Sterbefälle berichtet. Im Gruppenvergleich aller SAE-Betroffen ($n = 45$) zu nicht-SAE-Betroffenen ($n = 3\,183$) ergab sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der verabreichten Impfstoffdosis im Verhältnis zur Dosierungsempfehlung (über-/unterdosiert) und dem Auftreten eines SAE (15). Die Meldung eines SAE war mit dem weiblichen Geschlecht (OR = 4,70 [2,17; 10,20], $p < 0,001$) und einer Dauermedikation (OR = 4,06 [1,53; 10,79]; $p = 0,005$) assoziiert.

Sensitivitätsanalyse

Es ergab sich kein relevanter Einfluss auf die Datenstabilität durch den Ein-/Ausschluss von Teilnahmen ohne Chargennummernangabe. Ebenfalls bestand kein relevanter Einfluss des Impfzeitraumes (Stichtag 01.10.2021) auf die Häufigkeit SBIR.

Diskussion

Die vorliegende retrospektive Studie zeigt erstmalig Ergebnisse zur selbstberichteten Langzeitverträglichkeit (Median: 524 Tage entsprechen etwa 1,5 Jahren) des mRNA-basierten COVID-19-Vakzins BNT162b2 in einer pädiatrischen Kohorte (0- bis 17-Jährige). 96 % der hier berichteten Impfungen bei unter 5-Jährigen erfolgten off-label und stellen wichtige ergänzende Daten für diese Altersgruppe dar (1, 8, 9, 10, 16). Beobachtungszeiträume anderer BNT162b2-Studien im Kindesalter umfassen ≤ 6 Monate nach der zweiten Impfung oder schließen primär Betroffene spezifischer Erkrankungen/Therapie ein (4, 5, 12, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23). In > 98 % berichten die hier befragten Sorgeberechtigten eine gute Impfstoffverträglichkeit. Die häufigsten SBIR waren lokale Reaktionen, Müdigkeit und Kopfschmerzen, wie bereits in anderen prospektiven Studien mehrfach berichtet (8, 9, 10, 21). Einige Symptome traten in unserer Kohorte vergleichsweise seltener auf, vor allem in der Gruppe der 12- bis 17-jährigen (Kopfschmerzen: 11 % vs. 55 %, Müdigkeit: 27 % vs. 60 %) (10). Systemische Impfreaktionen (Müdigkeit, Muskelschmerz, Kopfschmerz) traten in unserer Studie sowie in den Zulassungsstudien bei Jugendlichen häufiger

auf als bei Kleinkindern. Möglicherweise spielt hier die alters- und entwicklungsbedingte Wahrnehmungs-, Lokalisations- und Mitteilungsfähigkeit des geimpften Kindes/Jugendlichen eine Rolle.

Abweichungen der Nebenwirkungsraten zu randomisierten kontrollierten Studien können durch das retrospektive Design (Zeitabstand der Befragung zum Impfdatum) bedingt sein, zeigen sich aber auch in prospektiven umfragebasierten Studien und Spontanmeldesystemen ([21](#), [23](#), [24](#), [25](#)). Die Beeinflussung der Berichterstattung durch eine positive Erwartungshaltung gegenüber der Impfstoffverträglichkeit könnte vor allem bei Off-Label-Impfungen angenommen werden, von denen 78 % in der Altersgruppe der 0- bis 4-Jährigen erfolgten, mit wenig vergleichbaren Studien ([1](#), [9](#), [16](#), [26](#), [27](#)). Insgesamt zeichnet sich jedoch eine gute Vergleichbarkeit mit berichteten Nebenwirkungsdaten aus Metaanalysen, randomisierten kontrollierten Studien und Auswertungen altersgruppenspezifischer Spontanmeldedaten der CDC (V-safe, VEARS) ab ([4](#), [5](#), [16](#), [19](#), [23](#), [25](#)).

1,3 % der Befragten geben in der Langzeitbeobachtung anhaltende SBIR ≥ 90 Tage an, bei denen vor allem psychologische Beschwerden (33,3 %) überwiegen. Eine Symptompersistenz > 1 Monat wurde bereits in einzelnen Studien beschrieben (Inzidenz: 0,2–1,4 %), in denen jedoch > 30 % der eingeschlossenen Erwachsenen Grunderkrankungen berichteten ([28](#), [29](#)). In unserer Kohorte bestehen signifikante Zusammenhänge zwischen den berichteten SAEs und dem Geschlecht (80,5 % weiblich) sowie der Einnahme von Medikamenten. Aufgrund der geringen Anzahl Betroffener mit Dauermedikation ($n = 8$) konnte nicht weiter untersucht werden, ob bestimmte Medikamentenkategorien (zum Beispiel Immunsuppressiva) besonders stark mit SAEs korrelieren. Die geschlechtsspezifisch höhere Ereignislast (81,2 % der Betroffenen weiblich), steht in Einklang mit Feststellungen vorangegangener Studien über die geschlechterspezifischen Unterschiede in der Verträglichkeit des mRNA-basierten BNT162b2-Vakzins, welche auch wir in separaten Analysen belegen konnten ([12](#), [17](#), [21](#), [25](#), [26](#), [30](#), [31](#)). Verschiedene Aspekte sollten bei Erklärungsansätzen betrachtet werden: Im Rahmen des somatischen Post-COVID-19-Impfsyndroms (PCVS) werden ähnliche Symptome beschrieben (chronische Müdigkeit, Schmerzen, vasomotorische Störungen, kardiovaskuläre, kognitive Beeinträchtigungen sowie Kopfschmerzen) und bieten damit Überschneidungen zu unseren Daten ([32](#), [33](#), [34](#), [35](#), [36](#)). Die Bestimmung serologischer Biomarker (Angiotensin-II-Typ-1-Rezeptor-Antikörper, alpha-2B-Adrenorezeptor-Antikörper, IL-6) zum Nachweis eines somatischen Prozesses bei PCVS konnte aufgrund des Studiendesigns nicht erfolgen ([36](#)). Die Abgrenzung eines Post-COVID-19-Impfsyndroms von einem Post-COVID-19-Syndrom oder anderen pandemiebedingten psychosozialen Belastungen ist im klinischen Alltag schwierig. Ein Großteil der SAE-Betroffenen dieser Studie berichtet zwar eine zurückliegende SARS-CoV-2-Infektion, jedoch trat diese meist ≥ 60 Tagen nach der letzten Impfung auf, sodass ein zeitlicher Zusammenhang zum Symptombeginn fragwürdig ist.

Die hier berichtete SAE-Rate von 1,4 % liegt innerhalb einer großen Spannweite publizierter SAE-Raten (0–4 %) nach BNT162b2 und stellt somit keinen Ausreißer dar ([1](#), [8](#), [9](#), [10](#), [16](#), [37](#), [38](#), [39](#)). Selbstberichtete Hospitalisierungen traten in unserer Studie bis zu 42 Tage postvakzinal auf und liegen demnach innerhalb der regulären SAE-Beobachtungsdauer von 6 Monaten in Sicherheitsstudien ([8](#), [9](#), [10](#)). Für den hohen Anteil anhaltender psychologischer Beschwerden könnte das Pandemiegeschehen selbst ein starker Confounder sein. Es wurden keine Ereignisse von Thromboembolien, Fazialispareisen oder einer Myokarditis/Perikarditis berichtet. Die Inzidenz der Myokarditis nach mRNA-Impfungen ist niedrig (alters-/geschlechtsabhängig: 1,3–93/Millionen) und daher in unserer Stichprobe ($n = 3\,228$) statistisch nicht zu erwarten ([4](#), [12](#), [25](#), [40](#)).

Limitationen

Das Studiendesign geht mit mehreren Limitationen einher. Die Daten beruhen nicht auf einer Echtzeitdokumentation. Es besteht das Risiko eines Recall-Bias, da die berichteten Impfungen mehrere Monate vor der Befragung erfolgten. Sensitivitätsanalysen ergaben jedoch keinen relevanten Zusammenhang zwischen berichteten Nebenwirkungsraten und dem Impfzeitpunkt. Ein vorgegebenes Zeitfenster zwischen BNT162b2- und Non-SARS-CoV-2-Impfungen diente der Risikoreduktion für Verzerrungen der internen Vergleichsanalyse. Die Berichterstattung erfolgte freiwillig, sodass eine höhere Teilnehmerbereitschaft in Abhängigkeit aufgetretener postvazinaler Symptome (negativer Effekt hinsichtlich der Verträglichkeit) oder durch die Befürwortung der Impfung (positiver Effekt hinsichtlich der Verträglichkeit) bestehen kann. Ein Selektionsbias kann methodenbedingt zudem durch die Rekrutierung über Impfstellen mit einem Off-label-Impfangebot bestehen. 12- bis 17-Jährige haben die höchste Impfquote im Kindes-/Jugendalter deutschlandweit, sind in dieser Studie jedoch unterrepräsentiert. Die Rücklaufquote ist mit 37,9 % akzeptabel, jedoch wurde die Umfragereichweite durch folgende Faktoren limitiert: In der E-Mail wurde datenschutzkonform kein konkretes Umfragethema benannt; E-Mails können unbemerkt als Spam-Nachricht untergegangen sein; das öffentliche Interesse an mRNA-basierten COVID-19-Impfstoffen hat nach offiziellem Ende der Pandemie nachgelassen. mRNA-basierte Impfstoffe haben in der Vergangenheit zu kontroversen Diskussionen geführt, weshalb ein potenzielles Manipulationsrisiko für unsere Studie bestand. Dieses haben wir durch die Zusammenarbeit mit offiziellen Impfstellen, die Vergabe individueller Authentifizierungscodes, die Chargennummernprüfung und den Ausschluss von Doppeleinträgen minimiert. Fehlende Chargennummern in einigen eingeschlossenen Datensätzen werten wir ursächlich im Rahmen der Laienbefragung als Verständnisproblem im Umgang mit medizinischen Dokumenten. Wir werteten den Einschluss dieser Teilnahmen als vertretbar, da sich in der Sensitivitätsanalyse kein Einfluss auf die Datenstabilität ergab. Zum Zeitpunkt unserer Umfrage wurde die Pandemie bereits von der WHO und dem deutschen Gesundheitsministerium für beendet erklärt, sodass das Risiko gesellschaftspolitischer Konflikte deutlich reduziert war. Wir schätzen das Manipulationsrisiko verglichen zum Umfragezeitraum der CoVacU5-Studie geringer ein. Eine Kausalität zwischen berichteten SAEs und dem Vakzin kann auf Grundlage unserer Daten weder ausgeschlossen noch bestätigt werden.

Relevanz

98,6 % der Befragten berichten eine gute Impfstoffverträglichkeit von BNT162b2 in der Langzeitbeobachtung und nach wiederholter Immunisierung bei 0- bis 17-Jährigen. 1,3 % der Sorgeberechtigten geben jedoch anhaltende postvazinale Beschwerden ≥ 90 Tage an, deren Kausalität zum Impfstoff ungewiss ist.

Danksagung

Die Autorinnen und Autoren bedanken sich bei allen teilnehmenden Impfstellen und Befragten. Wir bedanken uns für die gemeinnützige Unterstützung bei der Teilnehmerrekrutierung durch die Initiative BildungAberSicher und durch Dr. med. Anke Böhnke (Frauenarztpraxis, Berlin), Dr. med. Joachim Moersdorf (Hausarztpraxis Dres. Moersdorf & Herschel, Pretzfeld), Dr. med. Johannes Püschel (Hausarztzentrum Greven, Greven) und Prof. Dr. med. Rainer Blasczyk, (Medizinische Hochschule Hannover, Hannover). Wir bedanken uns für die finanzielle Förderung dieser Studie durch die Universität Witten/Herdecke.

Studienregistrierung

Diese Studie wurde im Deutschen Register Klinischer Studien registriert (Register-ID: DRKS00031994).

Interessenkonflikt

NT ist stellvertretende DGPI-Vorsitzende, Kassenwartin im Netzwerk Junge Infektionsmedizin JUNTE.

Die übrigen Autorinnen und die Autoren erklären, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Manuskriptdaten

eingereicht: 18.08.2024, revidierte Fassung angenommen: 11.02.2025

Korrespondenzadresse

PD Dr. med. Cho-Ming Chao, PhD MBA

c.chao@vincenz.de

Alle Rechte vorbehalten. www.aerzteblatt.de