

Langen, den 04.03.2021

SICHERHEITSBERICHT

Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach Impfung zum Schutz vor COVID-19

**Verdachtsfälle von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen nach
Impfung zum Schutz vor COVID-19 seit Beginn der Impfkampagne am
27.12.2020 bis zum 26.02.2021**

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über 11.915 aus Deutschland gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH), COVID-19 Vaccine Moderna (MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.) und dem Vektor-Impfstoff COVID-19 Vaccine AstraZeneca (AstraZeneca AB) zum Schutz vor COVID-19 von Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 26.02.2021. Bis zum 26.02.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts 5.910.537 Impfungen durchgeführt, davon 5.378.703 Impfungen mit Comirnaty, 168.189 Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna und 363.645 Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca. 8.368 Fälle wurden zur Impfung mit Comirnaty gemeldet, 484 Fälle zu dem COVID-19-Impfstoff Moderna, 2.765 Fälle zu dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca und in 298 Fällen wurde der COVID-19-Impfstoff nicht spezifiziert. 16,8 % der Meldungen wurden als schwerwiegend und 83,2 % als nicht schwerwiegend klassifiziert. Die Melderate betrug für die drei Impfstoffe zusammen 2,0 pro 1.000 Impfdosen.



Einleitung

Impfungen mit wirksamen und verträglichen COVID-19-Impfstoffen sind eine effektive Maßnahme, die Corona-Pandemie einzudämmen und sich selbst vor COVID-19 zu schützen. Seit dem 22. Dezember 2020 ist in der Europäischen Union (EU) und damit auch in Deutschland der mRNA-Impfstoff Comirnaty (BioNTech) zum Schutz vor COVID-19 zugelassen. In Deutschland und anderen EU-Ländern hat die Impfkampagne am 27.12.2020 begonnen. Der Impfstoff von Moderna (COVID-19 Vaccine Moderna) wurde am 06.01.2021 ebenfalls in der EU zugelassen. Impfungen mit diesem Impfstoff haben Mitte Januar begonnen. Bei den Impfstoffen Comirnaty und COVID-19-Impfstoff Moderna handelt es sich um RNA-Impfstoffe. Der Impfstoff von AstraZeneca (COVID-19 Vaccine AstraZeneca) wurde am 30.01.2021 in der EU zugelassen, Impfungen mit diesem Impfstoff haben Anfang Februar begonnen. Bei dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca handelt es sich um einen Vektorimpfstoff.

Das Paul-Ehrlich-Institut fasst im Folgenden Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zusammen, die es seit Beginn der Impfkampagne bis zum 26.02.2021 aus Deutschland erhalten hat. In diesem Zeitraum wurde sowohl mit dem Impfstoff Comirnaty (BioNTech), mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna und auch mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca geimpft. Angaben zur Methodik und zur zitierten Literatur finden sich im Anhang.

Zusammenfassung und Fazit

Die bisher gemeldeten unerwünschten Reaktionen nach Impfung mit Comirnaty, dem COVID-19-Impfstoff Moderna und dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca sind vor allem vorübergehende Lokalreaktionen und Allgemeinreaktionen, die auch in den klinischen Prüfungen vor der Zulassung berichtet wurden.

Die Melderate von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen aus Deutschland nach der Zulassung ist dabei für den COVID-19-Impfstoff AstraZeneca, für den insbesondere nicht schwerwiegende Reaktionen wie Fieber, Schüttelfrost und grippeähnliche Beschwerden berichtet wurden, derzeit mit 7,6 auf 1000 Impfungen höher als die für die beiden mRNA-Impfstoffe (1,6-2,9 auf 1000 Impfungen). Aus der vergleichsweise höheren Melderate des AstraZeneca-Impfstoffes für nicht schwerwiegende Reaktionen kann jedoch nicht zwangsläufig auf eine höhere Reaktogenität des Impfstoffes geschlossen

werden, da die erhöhte Melderate auch mit der erhöhten medialen Aufmerksamkeit für den Impfstoff und den unterschiedlichen Altersgruppen der geimpften Personen zusammenhängen könnte. Offenbar zeigte sich zumindest in Großbritannien¹ kein großer Unterschied der Melderaten zwischen Comirnaty und dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca.

Anaphylaktische Reaktionen wurden sehr selten nach Impfung mit einer der drei in Deutschland zugelassenen COVID-19-Impfstoffe berichtet. 67 Meldungen entsprachen der international akzeptierten Falldefinition einer Anaphylaxie der Brighton Collaboration (Level 1–3). Drei Fälle einer anaphylaktischen Reaktion wurden nach dem AstraZeneca-Impfstoff berichtet. Anaphylaxie ist eine bisher unbekannte Nebenwirkung für den Impfstoff, da derartige Fälle nicht in den umfangreichen klinischen Prüfungen vor der Zulassung beobachtet wurden.

In den USA wurde auf der Basis von mehr als 17 Millionen Impfdosen der beiden mRNA-Impfstoffe eine Meldehäufigkeit von Anaphylaxien von 4,7 (Comirnaty) und 2,5 (Moderna) pro eine Million Impfdosen berichtet.² Auch nach anderen Impfstoffen wurden anaphylaktische Reaktionen bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen je nach Studie und Impfstoff in unterschiedlicher Häufigkeit von 1 bis 10 pro 100.000 Impfdosen veröffentlicht (Übersicht³). Für den Fall einer anaphylaktischen Reaktion nach der Impfung sollte immer eine angemessene medizinische Überwachung und Versorgung in Impfzentren und bei den mobilen Teams zur Verfügung stehen. Laut Fachinformationen der Impfstoffe stellt eine bekannte Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder gegen einen der sonstigen Bestandteile eine Kontraindikation für die Impfung dar. Personen, die eine Anaphylaxie nach der ersten Impfdosis entwickelt haben, sollten keine zweite Dosis erhalten. Zwar ist der Pathomechanismus der anaphylaktischen Reaktionen der COVID-19-Impfstoffe nicht bekannt, allerdings kommen nach Gabe von Comirnaty und COVID-19-Impfstoff Moderna als auslösende Agenzien für Hypersensitivitätsreaktionen die im Impfstoff enthaltenen Lipidnanopartikel, besonders das darin enthaltene Polyethylenglykol (PEG), in Betracht. Pathomechanistisch könnten potenziell präexistierende Anti-PEG-IgM und/oder -IgG (theoretisch denkbar auch -IgE) bei Impfungen z. B. nach vorhergehender Sensibilisierung über Medikamente oder Kosmetika vorhanden sein. Denkbar ist auch, dass die Reaktionen durch Lipidpartikel und Komplementaktivierung unspezifisch (nicht Immunglobulin-vermittelt) ausgelöst werden (Übersicht⁴). Der COVID-19-Impfstoff AstraZeneca enthält als Hilfsstoff in geringen Mengen Polysorbat 80, welches auch PEG-Anteile enthält. Allerdings sind Berichte über IgE-vermittelte Reaktionen auf Polysorbate in Arzneimitteln insgesamt eine

absolute Rarität, sodass die im Impfstoff vorhandene geringe Menge Polysorbat 80 als potenzieller Auslöser einer anaphylaktischen Reaktion höchstens theoretisch in Betracht kommt.

Auf der Basis der derzeit verfügbaren Daten und in Anbetracht der Seltenheit der Reaktionen ist aus Sicht des Paul-Ehrlich-Instituts kein generell erhöhtes Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen für Personen mit bekannten Erkrankungen aus dem atopisch-allergischen Formenkreis, z. B. kontrolliertes Asthma bronchiale, Neurodermitis und allergischer Schnupfen mit Bindehautentzündung (Rhinokonjunktivitis), einschließlich Heuschnupfen und Hausstaubmilbenallergie, Neurodermitis, Bienen- und Wespengiftallergie oder Kontaktallergie, bei Impfung mit Comirnaty, dem COVID-19-Impfstoff Moderna oder dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca abzuleiten. So wurden beispielsweise in der pivotalen Zulassungsstudie des Impfstoffs Comirnaty 11.673 Teilnehmer mit einer allergischen/atopischen Anamnese eingeschlossen, davon erhielten 5.839 den Prüfimpfstoff und n=5.834 Personen Placebo. Zwei Fälle einer allergischen Reaktion (jeweils einer in jeder der beiden Behandlungsgruppen) wurden vom Prüfarzt ursächlich auf die Impfung zurückgeführt. Der Prüfungsteilnehmer, der den BioNTech-Impfstoff Comirnaty erhielt, hatte eine Pollenallergie und entwickelte am Tag der Impfung eine Urtikaria. Der Placebo-Teilnehmer hatte eine anamnestische Muschel- und Jodallergie und berichtete eine Allergie und Schwellung des Pharynx einen Tag nach Impfung.⁵

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden wiederholt Fälle verzögerter Lokalreaktion einschließlich verzögerter Hautreaktionen sowohl nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna als auch mit Comirnaty gemeldet. Diese verzögerten Lokalreaktionen können etwa eine Woche nach der Impfung auftreten und sind gekennzeichnet durch eine in der Regel gut abgrenzbare Hautrötung und Schwellung am geimpften Arm, in einigen Fällen verbunden mit Schmerzen und/oder Juckreiz. In der klinischen Prüfung der Phase III des COVID-19-Impfstoffs Moderna wurde über verzögerte Lokalreaktionen mit Rötung, Verhärtung, und Spannungsgefühl ab Tag acht nach der Impfung berichtet. Diese Reaktionen traten bei 0,8 % der Teilnehmer nach der ersten Impfung auf und bei 0,2 % nach der zweiten Impfung. Die Beschwerden hielten etwa vier bis fünf Tage an.⁶ Zum jetzigen Zeitpunkt scheint die Melderate im Vergleich zu den in der Phase-III-Studie mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna beobachteten Häufigkeiten nicht erhöht zu sein. In den USA und Kanada werden diese Reaktionen in den Medien auch als «Covid-Arm» bezeichnet. Der genaue Mechanismus dieser Reaktionen ist nicht bekannt, der zeitliche Abstand zur Impfung lässt eine verzögerte kutane Überempfindlichkeitsreaktion

im Zusammenhang mit dem Aufbau des körpereigenen Immunsystems vermuten, die nicht gesundheitsschädlich ist und nach einigen Tagen wieder verschwindet. Es gibt keinen Grund, bei den betroffenen Personen die zweite Impfdosis auszusetzen oder zu verzögern.

Die Meldungen, die das Paul-Ehrlich-Institut bis zum 26.02.2021 aus der Spontanerfassung erhielt, stehen im Einklang mit den Informationen in den jeweiligen Fach- und Gebrauchsinformationen und den internationalen Daten der Spontanerfassung von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach Comirnaty, COVID-19-Impfstoff Moderna bzw. AstraZeneca. Vereinzelt anaphylaktische Reaktionen nach dem COVID-19-Impfstoff von AstraZeneca sind zu diskutieren.

Das Paul-Ehrlich-Institut wird weitere Meldungen aus dem Spontanerfassungssystem kontinuierlich auswerten. Der nächste Sicherheitsbericht des Paul-Ehrlich-Instituts wird am 18.03.2021 erfolgen.

Darstellung der Meldungen

1. Übersicht

Bis zum 26.02.2021 erhielt das Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 11.915 Einzelfallberichte zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen (unerwünschte Reaktionen) nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen in Deutschland, davon wurden 16,8 % als schwerwiegend und 83,2 % als nicht schwerwiegend klassifiziert. Im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit Comirnaty wurden 8.368 Fälle gemeldet, davon wurden 1.705 Meldungen als schwerwiegend klassifiziert. Im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna wurden 484 Fälle berichtet, davon waren 107 Fälle schwerwiegend. Im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca wurden 2.765 Fälle berichtet, davon waren 69 Fälle schwerwiegend. Bei 298 Fällen wurde nicht spezifiziert, welcher Impfstoff verabreicht wurde. In 122 Fällen schwerwiegender Reaktionen wurde der Name des Impfstoffes nicht angegeben. Bis zum 26.02.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts in Deutschland 5.910.537 Impfungen durchgeführt. Es wurden 5.378.703 Impfungen mit Comirnaty durchgeführt, von denen 3.383.521 Erstimpfungen mit Comirnaty waren. 1.995.182 Personen erhielten auch schon die zweite Comirnaty-Impfung. 168.189 Personen wurden mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna geimpft, davon erhielten 134.324 Personen die erste

Impfung und 33.865 Personen die zweite Impfung. Mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca wurden 363.645 Personen geimpft (Stand 27.02.2021*).

*Das Robert Koch-Institut gibt an, dass es vorkommen kann, dass Meldungen einzelner Bundesländer vervollständigt oder korrigiert werden. Nachträgliche Änderungen können zu Abweichungen der angegebenen Zahlen führen.

1.1. Melderate

Die Melderate betrug für alle Impfungen mit COVID-19-Impfstoffen 2,0 Fälle pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Fälle betrug sie 0,3 pro 1.000 Impfdosen. Die Melderate bei Impfungen von Comirnaty betrug 1,6 pro 1.000 Impfungen für alle Fälle und 0,3 pro 1.000 Impfungen für die schwerwiegenden Fälle. Für den COVID-19-Impfstoff Moderna betrug die Melderate 2,9 Fälle pro 1.000 Impfungen gesamt und 0,6 Fälle pro 1.000 Impfungen für die schwerwiegenden Fälle. Für den COVID-19-Impfstoff AstraZeneca betrug die Melderate 7,6 Fälle pro 1.000 Impfungen gesamt und 0,2 Fälle pro 1.000 Impfungen für schwerwiegende Fälle. Wegen der immer noch vergleichsweise geringen Anzahl von Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna und mit dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca ist die Berichtsrate als vorläufiger Wert zu betrachten.

Eine Differenzierung der Nebenwirkungen in Bezug auf die Gabe der ersten oder zweiten Impfung ist nicht durchgängig möglich, da in den Berichten teilweise die Angabe hierzu fehlt.

1.2. Altersverteilung

Im Mittel waren die geimpften Personen, bei denen unerwünschte Reaktionen gemeldet wurden, 48 Jahre alt (Minimum 15 Jahre, Maximum 107 Jahre, Median 45 Jahre).

1.3. Ausgang der Reaktionen

47,8% der unerwünschten Reaktionen waren zum Zeitpunkt der Meldung wieder vollständig abgeklungen und 20,6 % der unerwünschten Reaktionen hatten sich gebessert. 17,9 % wurden als noch nicht abgeklungen angegeben

und der Ausgang von 10,3 % der unerwünschten Reaktionen war zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht bekannt. In 2,8 % der Einzelfallmeldungen wurde ein tödlicher Ausgang berichtet (siehe unten). In drei Verdachtsfällen wurde über einen unterschiedlichen bleibenden Schaden berichtet (Myokardinfarkt, Netzhautablösung, Narbe nach Kratzen an der Injektionsstelle).

1.4. Schwerwiegende unerwünschte Reaktionen

In 2003 Verdachtsfällen wurden unerwünschte Reaktionen gemeldet, die als schwerwiegend klassifiziert wurden. Die Personen wurden entweder im Krankenhaus behandelt oder die Reaktionen wurden als medizinisch bedeutsam eingeordnet. 1.705 dieser Verdachtsfälle traten nach Impfung mit Comirnaty, 107 schwerwiegende Verdachtsfälle nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna und 69 schwerwiegende Verdachtsfälle traten nach Impfung mit dem COVID-19 Impfstoff AstraZeneca auf. In 122 Verdachtsfällen wurde der Impfstoff nicht angegeben. In 330 dieser Verdachtsfälle sind die Personen in unterschiedlichem zeitlichen Abstand zur Impfung gestorben.

1.4.1. Todesfälle

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden 330 Todesfälle bei Geimpften im Alter von 33 bis 101 Jahren gemeldet. 269 Todesfälle betrafen Personen, die mit Comirnaty geimpft worden waren. Bei 60 gemeldeten Todesfällen war nicht angegeben, mit welchem COVID-19-Impfstoff geimpft worden war. In einem Fall verstarb eine Person nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna. Der Median des Alters betrug 86 Jahre, das mittlere Alter 83 Jahre. Der zeitliche Zusammenhang zwischen Impfung und dem tödlichen Ereignis variierte zwischen einer Stunde und 34 Tagen nach Impfung mit Comirnaty.

78 geimpfte Personen verstarben im Rahmen einer COVID-19-Erkrankung. Nahezu alle Personen hatten einen inkompletten Impfschutz, da die COVID-19-Erkrankung nach der ersten Impfung erfolgte. Zwei Personen verstarben zehn und 29 Tage nach der zweiten Impfung und bei sechs Personen war das Zeitintervall zwischen zweiter Impfung und dem Tod nicht bekannt. Bei allen Personen wurde der Beginn der COVID-19-Erkrankung nicht mitgeteilt.

95 Personen mit multiplen Vorerkrankungen sind entweder an der Verschlechterung ihrer Grunderkrankung, einer anderen Erkrankung unabhängig von der Impfung oder an einer anderen Infektionserkrankung, nicht aber an COVID-19, gestorben.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der anderen Personen bestanden zum Teil multiple Vorerkrankungen, wie z. B. Karzinome, Niereninsuffizienz, Herzerkrankungen und arteriosklerotische Veränderungen, die vermutlich todesursächlich waren. In einzelnen Verdachtsfällen wurden vom Paul-Ehrlich-Institut noch weitere Informationen angefordert.

In 157 Verdachtsfällen war die Todesursache als unbekannt angegeben worden. Diese Personen verstarben in einem zeitlichen Abstand von wenigen Stunden bis 29 Tage nach der Impfung; bei 19 Personen ist der zeitliche Abstand unbekannt.

Bis zum Stichtag 26.02.2021 wurden gemäß Impfquotenmonitoring des Robert Koch-Instituts (Stand: 27.02.2021) kumulativ 3.798.283 Impfdosen an Personen gemäß Alterspriorisierung sowie an Pflegeheimbewohnerinnen und Pflegeheimbewohner verabreicht. Bei einer jährlichen Hintergrundinzidenz von 59,7 Todesfällen pro 100.000 Personen im Alter von 50 Jahren und älter sind innerhalb von 29 Tagen 180 Fälle von plötzlichem Tod (I46.1 nach ICD-10) oder Tod mit unbekannter Ursache (R96–R99 nach ICD-10) zu erwarten. Berücksichtigt man die berichteten Fälle mit unklarer Todesursache und bekanntem Zeitintervall (n=138), beträgt die standardisierte Mortalitätsrate (Standard Mortality Ratio, SMR) 0,77; 95%-Konfidenzintervall: 0,64–0,91; $p = 0,9995$. Das bedeutet, dass die beobachtete Anzahl an Fällen mit unklarer Todesursache nach Impfung die erwartete Anzahl an Fällen von plötzlichem Tod oder Tod unbekannter Ursache ohne Impfung nicht übersteigt.

Das Risiko für einen schweren oder auch tödlichen Verlauf nach einer SARS-Coronavirus-2(SARS-CoV-2)-Infektion nimmt mit steigendem Alter deutlich zu. Sehr alte Menschen sind am meisten gefährdet, an COVID-19 zu versterben. In einem Kontext, in dem SARS-CoV-2 weltweit verbreitet ist, ist es wichtig, dass ältere Menschen so gut wie möglich vor einer Infektion geschützt sind. Wenn ältere Menschen oder Menschen mit schweren Vorerkrankungen und einem erhöhten Sterberisiko geimpft werden, wird es eine gewisse Anzahl von Todesfällen geben, die kurz nach der Impfung auftreten, ohne aber kausal mit der Impfung assoziiert zu sein.

1.5. Häufig gemeldete unerwünschte Reaktionen

Die am häufigsten gemeldeten unerwünschten Reaktionen sind nach der prozentualen Häufigkeit der Meldungen im Vergleich zur Gesamtzahl der gemeldeten unerwünschten Reaktionen in Abbildung 1 aufgeführt.

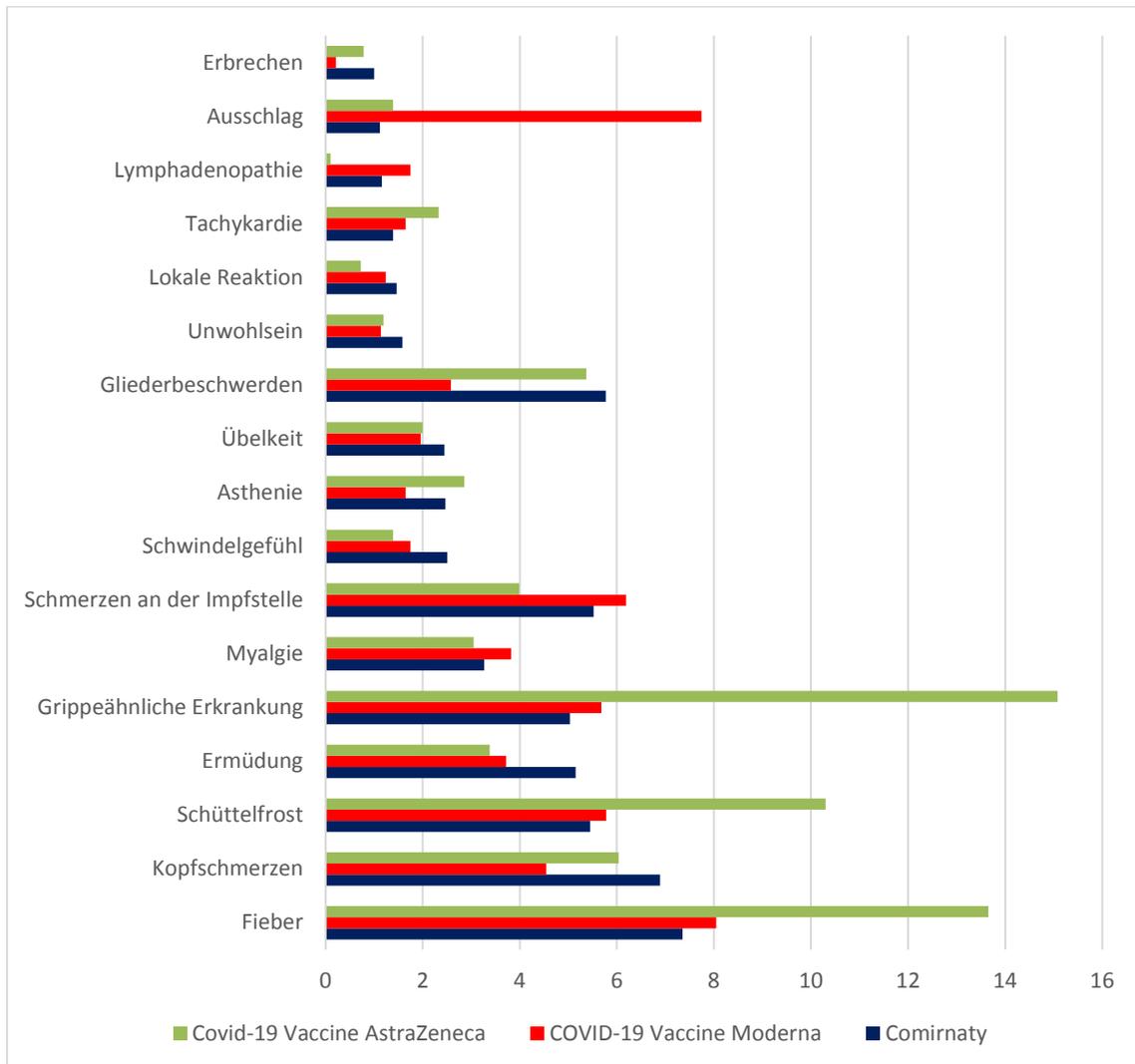


Abb. 1: Häufig gemeldete unerwünschte Reaktionen nach Impfung mit Comirnaty (BioNTech/ Pfizer), dem COVID-19-Impfstoff Moderna und dem COVID-19-Impfstoff AstraZeneca (Zeitraum 27.12.2020 – 26.02.2021); prozentuale Häufigkeiten (prozentualer Anteil der Anzahl der jeweilig gemeldeten unerwünschten Reaktionen an der Gesamtzahl der gemeldeten unerwünschten Reaktionen nach Gabe des jeweiligen COVID-19-Impfstoffs)

2. Verdachtsfälle anaphylaktischer Reaktionen

Bis zum 26.02.2021 wurden kumulativ 100 Verdachtsfälle einer anaphylaktischen Reaktion berichtet, die vom Paul-Ehrlich-Institut als Brighton

Collaboration⁷ (BC)-Level 1–4 bewertet wurden (Level 1 entspricht dem höchsten, Level 2 und 3 geringeren Graden der diagnostischen Sicherheit, bei Level 4 liegen unvollständige Angaben zur klinischen Symptomatik vor). Das mittlere Alter der Personen betrug 44,6 Jahre. Betroffen waren sieben Männer und 91 Frauen. Bei zwei Personen wurde das Geschlecht nicht mitgeteilt.

Von den 67 BC-Level-1–3-Meldungen traten die ersten Symptome bei 34 Personen innerhalb von 0 bis 15 Minuten (53,1 % der Personen mit bekanntem Symptombeginn), bei 48 Personen innerhalb von 0 bis 30 Minuten (75,0 %), bei 57 Personen innerhalb von 0 bis 4 Stunden und bei sieben Personen später als vier Stunden nach Impfung auf. Bei drei Personen begannen die Symptome am Impftag, der genaue Zeitpunkt des Symptombeginns wurde nicht mitgeteilt. Als Teil der medikamentösen Behandlung erhielten lediglich 19 betroffene Personen (31,7 % der Personen mit diesbezüglichen Angaben) Adrenalin, in 41 Fällen wurde kein Adrenalin gegeben und in sieben Fällen wurde hierzu keine Angabe gemacht.

Von den 67 BC-Level-1–3-Fällen waren zum Zeitpunkt der letzten Information 54 Personen vollständig wiederhergestellt (81,8 % der Personen mit Angaben), bei sieben Personen hatten sich die Symptome gebessert (10,6 %), bei fünf Personen waren die Symptome zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht abgeklungen (7,6 %) und bei einer Person fehlen die Angaben. Die Zahl der anaphylaktischen Reaktionen gemäß der Definition der Brighton Collaboration (BC-Level-1–3) bezogen auf den jeweiligen Impfstoff und die Dosis wird in der Tabelle 1 dargestellt. Bisher wurde nur die erste Dosis des COVID-19-Impfstoffs von AstraZeneca verimpft.

Tabelle 1: Anzahl gemeldeter Anaphylaxie-Fälle (BC-Level-1–3) nach Impfstoffhersteller und Dosis (n = 67)

	Comirnaty 1. Dosis	Comirnaty 2. Dosis	Moderna 1. Dosis	Moderna 2. Dosis	AstraZeneca 1. Dosis	Gesamt
BC-L 1	26	5	1	0	2	34
BC-L 2	22	5	0	0	1	28
BC-L 3	4	1	0	0	0	5
Gesamt	52	11	1	0	3	67

Erläuterungen zu den Abkürzungen: BC-L (Brighton Collaboration-Level der diagnostischen Sicherheit)

3. Unerwünschte Ereignisse unter besonderer Beobachtung

Von der Coalition for Epidemic Preparedness Innovations (CEPI) wurde gemeinsam mit der Brighton Collaboration bereits vor der Zulassung der ersten COVID-19-Impfstoffe unerwünschte Ereignisse definiert, die unter besonderer Beobachtung stehen sollten (Adverse Events of Special Interest, AESI, Safety Platform for Emerging vACcines, SPEAC).⁸ Die Liste der ASIs wurde von der Europäischen Arzneimittelagentur erweitert und ist Teil des Risikomanagement-Plans der jeweiligen Impfstoffe, auch wenn in den Zulassungsstudien zu diesen Nebenwirkungen keine Risikosignale identifiziert wurden.

Im Folgenden geht das Paul-Ehrlich-Institut auf AESIs ein, für die es aus Deutschland Verdachtsmeldungen zu den COVID-19-Impfstoffen gibt. Bei keinem dieser unerwünschten Ereignisse unter Beobachtung überstieg aktuell die Anzahl der beobachteten Fälle die Anzahl der aufgrund der Hintergrundinzidenz in der Bevölkerung erwarteten Fälle, d.h. die Zahl der Meldungen lässt sich durch ein zeitlich zufälliges Zusammentreffen zwischen Impfung und Erkrankung interpretieren. Die Meldungen zu unerwünschten Ereignissen unter besonderer Beobachtung werden nachfolgend zusammengefasst beschrieben.

3.1. Fazialisparese

Vereinzelte Fälle einer (idiopathischen) Fazialisparese (Bell-Parese) wurden in den klinischen Prüfungen beider mRNA-Impfstoffe berichtet. Ein ursächlicher Zusammenhang mit der Impfung ist fraglich. Eine Fazialisparese führt zu einer Lähmung der Gesichtsmuskulatur. Die Ursache ist unbekannt. Die Prognose der idiopathischen Fazialisparese ist insgesamt gut, bei der ganz überwiegenden Zahl der betroffenen Patienten erfolgt innerhalb von Wochen eine vollständige Rückbildung der Lähmungserscheinung.

Bisher wurden dem Paul-Ehrlich-Institut 33 Fälle einer Fazialisparese/Gesichtsparese gemeldet. In neun Fällen lagen andere Erkrankungen vor, die als ursächliche angesehen werden können, wie Schlaganfall oder entzündliche Erkrankungen, die also keine Bell-Parese darstellen. In fünf Fällen war die Diagnose nicht gesichert. In den weiteren fünf Fällen traten die Symptome unmittelbar nach der Impfung bzw. am Tag der Impfung auf, sodass das Zeitintervall als nicht plausibel bewertet wurde, da es unwahrscheinlich ist, dass ein hypothetisches, durch Impfung ausgelöstes immunologisches Geschehen innerhalb so kurzer Zeit zu einer Affektion des

Nervus facialis mit Lähmungserscheinungen führen kann. Es verbleiben 14 Fälle, in denen die Fazialisparese nach ein bis 44 Tagen nach der Impfung mit Comirnaty aufgetreten ist. Das Alter der Patienten betrug 35 bis 93 Jahre.

3.2. Guillian-Barré Syndrom (GBS)

Zwei Fälle von GBS, einer sehr seltenen (1-2 Fälle auf 100.000 Personen pro Jahr) idiopathischen Polyneuritis der spinalen und peripheren Nervenwurzeln, traten in einem zeitlichen Zusammenhang von zehn bis 13 Tagen nach Impfung mit Comirnaty auf. Die Patienten waren 39 und 61 Jahre alt.

3.3. Myelitis

Ein Fall einer zervikalen Myelitis, einer seltenen Entzündung des Rückenmarks, die vier Tagen nach Impfung mit Comirnaty auftrat, wurde bei einem 55 Jahre alten Patienten berichtet.

3.4. Enzephalitis

Bei der Enzephalitis handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung des Gehirns. Typische Beschwerden sind Fieber, Lichtempfindlichkeit, meningeale Reizung, Kopfschmerzen, Nackensteife, Bewusstseinsveränderungen und auch vegetative Veränderungen. Ein Fall einer Enzephalitis, die am Tag der Impfung mit Comirnaty bei einem 69 Jahre alten Patienten auftrat, wurde gemeldet. Der sehr kurze Abstand zur Impfung weist nicht auf einen ursächlichen Zusammenhang hin.

3.5 Multiple Sklerose (MS)

Die MS ist eine entzündliche demyelinisierende Erkrankung, die das Gehirn und das Rückenmark befallen kann und meistens im frühen Erwachsenenalter auftritt. Häufig treten motorische Störungen wie Lähmungen auf. Oft kommen auch Gefühlsstörungen vor. Bei zwei Patientinnen im Alter von 32 und 34 Jahren wurde eine Verschlechterung einer bekannten MS zwei bis acht Tage nach der Impfung mit Comirnaty berichtet.

3.6. Schlaganfall (Apoplex)

Der Schlaganfall ist eine plötzliche Durchblutungsstörung im Gehirn, die zu bleibenden Schäden wie Lähmungen führen kann. Ein schwerer Schlaganfall kann auch zum Tode führen. Jedes Jahr erleiden ca. 200 000 Personen in Deutschland einen Schlaganfall. Betroffen sind vor allem ältere Menschen.

26 Fälle von Schlaganfall bzw. von Symptomen, die für einen Schlaganfall sprechen, wurden gemeldet. Die Patienten waren 28 bis 99 Jahre alt. In vier Fällen wurde über einen hämorrhagischen Apoplex berichtet. In 15 Fällen waren Begleiterkrankungen angegeben, die mit einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle einhergehen, wie z.B. Vorhofflimmern. Die Symptome traten am Impftag und bis zu 14 Tage nach der Impfung auf. In zwei Fällen wurde der Impfstoff nicht spezifiziert, in allen übrigen Fällen wurden die Personen mit Comirnaty geimpft.

3.7. Krampfanfall

In 51 Fällen wurde über Krampfanfälle oder epileptische Anfälle berichtet. Die Patienten waren 19 bis 107 Jahre alt. Bei 14 Patienten war eine Epilepsie schon bekannt. In zehn Fällen lagen andere Erkrankungen vor, die auch zu Krampfanfällen führen können, wie z. B. zerebrale Erkrankungen. Der angegebene Impfstoff war in zwei Fällen COVID-19-Impfstoff Moderna, in weiteren zwei Fällen COVID-19-Impfstoff AstraZeneca, in einem Fall wurde nicht angegeben, welcher Impfstoff gegeben wurde. In allen übrigen Fällen wurden die Personen mit Comirnaty geimpft.

Eine Epilepsie liegt vor, wenn mindestens zwei nicht provozierte epileptische Anfälle aufgetreten sind oder nach einem ersten Anfall ein deutlich erhöhtes Risiko für weitere Anfälle besteht. Bis zu 5% der Menschen haben einmal in ihrem Leben einen epileptischen Anfall, ohne dass diesem weitere folgen. In solchen Fällen liegt keine Epilepsie vor. Es gibt unterschiedliche Formen der Epilepsie, die auch durch die Art der Anfälle charakterisiert werden.

3.8. Arthritis

Unter Arthritis versteht man eine Entzündung eines oder mehrerer Gelenke. Begleitet wird die Gelenkentzündung von Schwellung, Schmerzen und auch häufig einem Gelenkerguss. Vier Fälle einer Arthritis nach Impfung mit Comirnaty wurden gemeldet. Die Patienten waren 27 bis 49 Jahre alt. Bei zwei

Personen war eine rheumatoide Arthritis schon bekannt. In einem Fall bestand eine Begleiterkrankung, die auch zu Gelenkentzündungen führen kann und in einem Fall traten die Beschwerden schon am Tag der Impfung auf, was als zeitlich nicht plausibel bewertet wird.

3.9. Thrombozytopenie

Thrombozytopenie beschreibt die Abnahme der Anzahl an Blutplättchen unter den Wert von 150.000/ μ l. Bei einer ausgeprägten Abnahme der Thrombozyten kann es zu punktförmigen Einblutungen in der Haut (Petechien) und/oder anderen Blutungen kommen.

Es wurden sechs Fälle von Thrombozytopenie gemeldet. In fünf Fällen waren die Patienten mit Comirnaty geimpft worden, eine Person hatte den COVID-19-Impfstoff Moderna erhalten. Die Patienten waren 16 bis 89 Jahre alt. Als Zeitintervall zwischen Impfung und Auftreten der Thrombozytopenie wurden Stunden bis sieben Tage angegeben. In zwei Fällen war bei den Personen eine vorbestehende Thrombozytopenie bekannt, in einem Fall wurde die Thrombozytopenie als eher Medikamenten-induziert (nicht COVID-19-Impfstoff) bewertet und in einem weiteren Fall wurde eine Erkrankung, die zu Thrombozytopenie führt, diagnostiziert.

3.10 Myokarditis

Insgesamt wurden sieben Fälle von Myokarditis gemeldet. Die Patienten waren 23 bis 89 Jahre alt, alle Personen wurden mit Comirnaty geimpft. Die Myokarditis trat wenige Stunden bis vier Tage nach der Impfung auf. In allen Fällen stehen noch weitere Informationen für die Bewertung aus, sodass noch keine abschließende Bewertung dieser Einzelfallberichte vorgenommen werden kann.

Unter Myokarditis versteht man eine Herzmuskelentzündung. Im Rahmen dieser Entzündung kommt es zu einer Schädigung von Herzmuskelzellen. Häufig sind die Beschwerden zu Beginn unspezifisch. Im weiteren Verlauf treten kardiale Symptome wie Palpitationen, pektanginöse Beschwerden und/oder eine Belastungsdyspnoe auf.

3.11 Vaskulitis

Drei Fälle einer Vaskulitis wurden berichtet. Alle Personen wurden mit Comirnaty geimpft. Die drei Frauen waren 42 bis 83 Jahre alt. Die Symptome traten vier bis zwölf Tage nach der Impfung auf. Bei einer Person wurde die Vaskulitis histologisch gesichert. In den übrigen Fällen fehlen weitere Informationen für die Bewertung. Unter Vaskulitis wird eine entzündliche Erkrankung der Gefäße verstanden. Es können unterschiedliche Gefäße wie Arterien und Venen betroffen sein. Je nachdem, ob große oder kleine Gefäße betroffen sind, unterscheiden sich die Krankheitsbilder. Verursacht wird die Vaskulitis durch eine Immunreaktion.

4. Erhebung mit der SafeVac 2.0-App

An der Befragung mittels SafeVac 2.0-App zu unerwünschten Reaktionen nach Impfung nahmen bis zum Zeitpunkt der Auswertung 68.913 Personen teil. Dies entspricht 1,8 % der geimpften Personen bei bisher insgesamt 3.881.490 Erstimpfungen. Diese Daten tragen dazu bei, dass die Verträglichkeit der Impfung über die klinischen Prüfungen vor der Zulassung hinaus in der breiten Anwendung noch besser beurteilt werden kann. 61.014 der teilnehmenden Personen waren 18 bis 59 Jahre alt, 4.186 Personen waren 60 bis 69 Jahre alt, 414 Personen 70 bis 79 Jahre alt und 3.058 Personen waren älter als 80 Jahre. 241 Teilnehmer haben keine Angaben zum Alter gemacht. In diesen Fällen haben die Teilnehmer ihre Teilnahme vor den entsprechenden Eingaben beendet.

Die am häufigsten berichteten Beschwerden waren vorübergehende Schmerzen an der Injektionsstelle (n= 47.560 Einträge), Müdigkeit (n= 34.405), Kopfschmerzen (n= 31.049), Muskelschmerzen (n=23.161), Unwohlsein (n= 20.607), Schüttelfrost (n=15.375), Fieber (n=13.386), Gelenkschmerzen (n=12.933) und Schwellung an der Injektionsstelle (n= 12.015).

Anhang

Die Verwendung der Begriffe „Patient“ umfasst grundsätzlich weibliche, männliche und diverse Personen (Anmerkung der Redaktion).

I. Methodik

Das Melden von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen und Impfkomplicationen ist eine zentrale Säule für die Beurteilung der Sicherheit von Impfstoffen, da so rasch neue Risikosignale detektiert werden können. Dabei ist jedoch zu beachten, dass unerwünschte Reaktionen im zeitlichen, nicht aber unbedingt im ursächlichen Zusammenhang mit einer Impfung gemeldet werden.

Meldungen von Nebenwirkungen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen erhält das Paul-Ehrlich-Institut nach dem Infektionsschutzgesetz über die Gesundheitsämter. Ärztinnen und Ärzte sind gesetzlich verpflichtet, Impfkomplicationen, d.h. gesundheitliche Beschwerden, die über das übliche Ausmaß einer Impfreaktion hinausgehen und nicht evident auf andere Ursachen zurückzuführen sind, namentlich dem zuständigen Gesundheitsamt zu melden, das wiederum unverzüglich und in pseudonymisierter Form (d.h. ohne Angaben des Namens und der Adresse der Patientin bzw. des Patienten) an das Paul-Ehrlich-Institut meldet. Zusätzlich erhält das Paul-Ehrlich-Institut Meldungen der Arzneimittelkommissionen der Apotheker und der Ärzte, der Zulassungsinhaber über die Datenbank der Europäischen Arzneimittelagentur sowie direkt von Ärztinnen und Ärzten sowie Impflingen bzw. deren Angehörigen. Die Meldungen erfolgen per Post, E-Mail, Telefon oder elektronisch über das Meldeportal des Paul-Ehrlich-Instituts (nebenwirkungen.bund.de) oder die EudraVigilance-Datenbank bei der EMA. Meldungen zu einem Verdachtsfall können also aus verschiedenen Meldequellen kommen, was dazu beitragen kann, das Meldeaufkommen zu erhöhen. Im Paul-Ehrlich-Institut werden Doppelmeldungen (die gleiche Meldung aus verschiedenen Meldequellen) zu einem Fall, der die Information der Meldungen aus den verschiedenen Meldequellen enthält, zusammengeführt.

Das Paul-Ehrlich-Institut fasst alle Meldungen, die es erhält, unabhängig vom ursächlichen Zusammenhang mit der Impfung zusammen. Im Sinne der frühzeitigen Erkennung von möglicherweise neuen Risikosignalen ist es wichtig, die Meldeschwelle niedrig anzusetzen. Dies bedeutet, dass auch Meldungen in rein zeitlichem und nicht notwendigerweise ursächlichem Zusammenhang mit der Impfung bedeutsam sind (Link zum WHO-Manual

<https://web.archive.org/web/20181019084617/http://qvs-i-aei-tools.org/new>).

Das Paul-Ehrlich-Institut holt zu einer großen Zahl von Berichten zusätzliche Informationen ein. Außerdem erhält das Paul-Ehrlich-Institut aus unterschiedlichen Meldequellen weitere Daten zu Meldungen. Es wird stets der aktuelle Stand der Information zu den kumulativ berichteten Meldungen analysiert. Bei der Beschreibung der Verdachtsfälle können sich daher Änderungen zu den vorherigen Berichten auf Grund von zusätzlichen Informationen ergeben.

Alle Verdachtsmeldungen, die als Anaphylaxie gemeldet werden oder charakteristische Symptome beschreiben, die auf eine anaphylaktische Reaktion hinweisen, werden im Paul-Ehrlich-Institut gemäß der international akzeptierten Falldefinition der Brighton Collaboration⁷ hinsichtlich der diagnostischen Sicherheit bewertet, wenn möglich nach Einholung spezifischer weiterer Informationen. Dabei reflektiert Level 1 den höchsten und Level 2 und 3 einen jeweils geringeren Grad der diagnostischen Sicherheit. Meldungen von anaphylaktischen Reaktionen, die nicht den Leveln 1 bis 3 entsprechen und bei denen noch keine vollständigen Angaben zur klinischen Symptomatik vorliegen, entsprechen dem Level 4 der diagnostischen Sicherheit.

Im Rahmen der Erkennung möglicher neuer Signale führt das Paul-Ehrlich-Institut fortlaufend eine sogenannte "observed-to-expected" (O/E)-Analyse⁹ durch. Dabei wird die Häufigkeit der dem Paul-Ehrlich-Institut nach Impfung gemeldeten unerwünschten Ereignisse mit den statistisch zufälligen und zu erwartenden Häufigkeiten in einer vergleichbaren (nicht geimpften) Bevölkerung unter Berücksichtigung verschiedener Zeitfenster verglichen. Ergibt sich eine signifikant höhere Melderate für ein Ereignis nach Impfung, als es statistisch zufällig in einer vergleichbaren Population zu erwarten wäre, geht das Paul-Ehrlich-Institut von einem Risikosignal aus, das dann durch zusätzliche, zumeist epidemiologische Studien weiter untersucht werden sollte.¹⁰

Im Fall der unerwünschten Ereignisse unter besonderer Beobachtung werden zum Vergleich Hintergrundinzidenzen verwendet, die im Rahmen des ACCESS-Projekts der Europäischen Arzneimittelagentur für Deutschland oder in einem gemeinsamen Projekt des Paul-Ehrlich-Instituts mit dem Robert Koch-Institut und der PMV-Forschungsgruppe der Universität Köln auf Basis von Sekundärdatenanalysen oder Daten des statistischen Bundesamtes ermittelt wurden. Des Weiteren wurden Literaturdaten herangezogen.

Zudem führt das Paul-Ehrlich-Institut eine Befragung der Verträglichkeit der COVID-19-Impfstoffe mit der SafeVac 2.0-App durch. Geimpfte, erwachsene, freiwillige Teilnehmerinnen und Teilnehmer sollen im Zeitraum von jeweils drei bzw. vier Wochen nach jeder Impfung bezüglich der Sicherheit von COVID-19-

Impfstoffen bzw. sechs und zwölf Monate nach den Impfungen im Hinblick auf den Schutz vor der Erkrankung befragt werden. Eine statistische Zwischenauswertung der SafeVac 2.0-App-Befragung erfolgt nach Studienprotokoll, wenn >3.000 Personen verwertbare Angaben bis zu vier Wochen nach abgeschlossenem Impfschema zum gleichen Impfstoff gemacht haben. Mit dieser Fallzahl besteht eine 95-prozentige Wahrscheinlichkeit, im Beobachtungszeitraum auch seltene unerwünschte Reaktionen zu beobachten.

II. Literatur

- (1) MHRA: Coronavirus vaccine – weekly summary yellow card reporting.
<https://www.gov.uk/government/publications/coronavirus-covid-19-vaccine-adverse-reactions#history>
- (2) TomT. Shimabukuro, TT, Cole M, John R, Su JR: Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US—December 14, 2020-January 18, 2021 JAMA Published online February 12, 2021,
https://scholar.google.com/scholar_url?url=https://jamanetwork.com/journals/jama/articlepdf/2776557/jama_shimabukuro_2021_it_210009_1613071100.76085.pdf&hl=de&sa=T&oi=ucasa&ct=ufr&ei=BfAtYPnnDsnDMA GDsrKgCQ&scisig=AAGBfm3uDzBWEH8Sib5d0Tajhd1JQPOsw
- (3) Dreskin CD et al.: International Consensus (ICON): allergic reactions to vaccines. World Allergy Organization Journal (2016) 9:32).
- (4) Stellungnahme des Paul-Ehrlich-Institut zur Corona-Impfung von Allergikern
https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/mitteilungen/201223-stellungnahme-empfehlung-allergiker.pdf?__blob=publicationFile&v=6
- (5) EMA: European Public Assessment Report.
<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/comirnaty>
- (6) Baden et al.: Efficacy and Safety of the mRNA-1273 SARS-CoV-2 Vaccine. N Engl J Med. 30.12.2020, update 15.01.2021: NEJM.org. doi: 10.1056/NEJMoa2035389
- (7) Rüggeberg et al.: Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine 2007:5675–5684
- (8) Brighton Collaboration: Priority List of Adverse Events of Special Interest
<https://brightoncollaboration.us/priority-list-aesi-covid/>

- (9) Mahaux O, Bauchau V, Van Holle L: Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. *Pharmacoepi Drug Safety* 2016, 25: 215-222
- (10) Guideline in good vigilance practices (GVP) Vaccines for prophylaxis against infectious diseases EMA/488220/2012 Corr*