

## // Nuvaxovid® – gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen in den ersten drei Monaten seit Beginn der Impfungen mit diesem Impfstoff //

K. MÖNCH

R. STREIT

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Am 20.12.2021 wurde der Proteinimpfstoff Nuvaxovid® des Herstellers Novavax in der EU für Personen ab 18 Jahren zugelassen und ist seit dem 25.02.2022 in Deutschland verfügbar. Der Impfstoff besteht aus dem rekombinanten Spikeprotein der Ursprungsvariante des SARS-Coronavirus-2 (SARS-CoV-2) und dem saponinbasierten Adjuvans Matrix M. Er löst im menschlichen Organismus sowohl die Produktion neutralisierender Antikörper als auch eine T-Zellantwort gegen das Spikeprotein aus. Für eine vollständige Grundimmunisierung werden zwei Impfdosen im Abstand von drei Wochen intramuskulär verabreicht.<sup>1</sup> Für die Zulassung wurde die Sicherheit von Nuvaxovid® anhand einer Zwischenanalyse von gepoolten Daten aus fünf klinischen Studien (Australien, Südafrika, Vereinigtes Königreich, USA und Mexiko) beurteilt. Zum Zeitpunkt der Analyse hatten insgesamt 49.950 Teilnehmer ab 18 Jahren mindestens eine Dosis Nuvaxovid® (n=30.058) oder Placebo (n=19.892) erhalten. Zum Zeitpunkt der Impfung lag das mediane Alter bei 48 Jahren (Bereich 18–95 Jahre). Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 70 Tage nach der zweiten Dosis.<sup>2</sup>

In den gepoolten Reaktogenitätsdaten, die Teilnehmer ab 18 Jahren berücksichtigen, die an den zwei Phase-III-Studien (Vereinigtes Königreich<sup>3</sup> und USA<sup>4</sup>) teilnahmen und eine Dosis Nuvaxovid® (n=20.055) oder Placebo (n=10.561) erhalten hatten, waren die häufigsten Nebenwirkungen Druckempfindlichkeit an der Injektionsstelle (75%), Schmerzen an der Injektionsstelle (62%), Ermüdung (53%), Myalgie (51%), Kopfschmerzen (50%), Unwohlsein (41%), Arthralgie (24%) und Übelkeit oder Erbrechen (15%).<sup>2</sup>

### AKTUELLE SICHERHEITSDATEN AUS DEUTSCHLAND

696 Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach Nuvaxovid®-Impfung wurden dem Paul-Ehrlich-Institut von Verbrauchern (73%) sowie aus medizinischen Fachkreisen (27%) bis zum 27.05.2022 über das Spontanmeldesystem gemeldet. Bei bis zu diesem Zeitpunkt 120.989 verabreichten Impfdosen entspricht dies einer Melderate von 58 Verdachtsfallmeldungen pro 10.000 Impfdosen.

Die betroffenen Patienten waren zum Zeitpunkt des Auftretens der jeweiligen Reaktion zwischen 19 und 86 Jahre alt (Median 43 Jahre). Die Verdachtsmeldungen betrafen in 507 Fällen Frauen (73%) und in 185 Fällen Männer (27%), wobei die Impfungen mit Nuvaxovid® sich zu 55 Prozent auf Frauen und 45 Prozent auf Männer verteilen. In vier Verdachtsfällen fehlte die Angabe des Geschlechts.

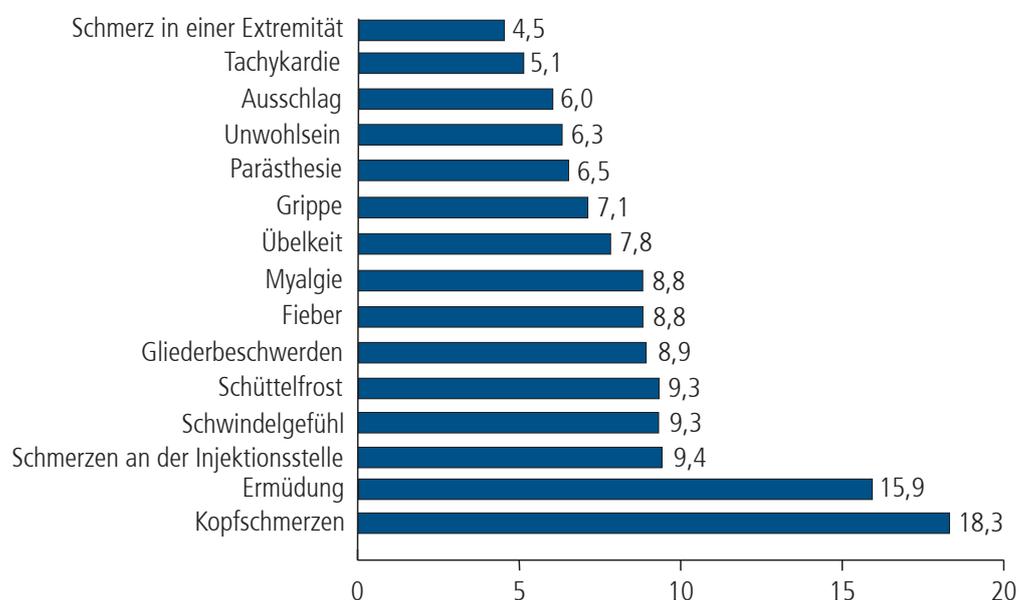
Reaktionen traten in 58 Prozent der Fälle nach Erstimpfung und in 33 Prozent der Fälle nach Zweitimpfung auf. In einem Fall wurden sie nach einer Boosterimpfung beobachtet, wobei hier die Grundimmunisierung mit einem anderen Impfstoff erfolgt war. Bei neun Prozent der Meldungen wurde nicht berichtet, um welche Impfung es sich handelt.

In 107 Fällen wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen gemeldet: 42 Patienten wurden im Krankenhaus behandelt, die übrigen Meldungen wurden als medizinisch relevant oder als unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse eingestuft, wenngleich formal die Kriterien für eine Klassifizierung als „schwerwiegend“ nach dem Arzneimittelgesetz nicht erfüllt waren.

Insgesamt waren 44 Prozent aller gemeldeten Symptome zum Zeitpunkt der Verdachtsfallmeldung wieder vollständig abgeklungen bzw. gebessert, zwei Prozent der Meldenden beschreiben bei grundsätzlich abgeklungener Symptomatik einen bleibenden Schaden. 42 Prozent der berichteten Symptome wurden zum Meldezeitpunkt als anhaltend beschrieben und in zwölf Prozent der Fälle wurde hierzu keine Angabe gemacht.

Im Beobachtungszeitraum wurde kein Todesfall gemeldet.

Die häufigsten gemeldeten Reaktionen sind in der Abbildung dargestellt und zeigen größtenteils bei Impfungen bekannte und für Nuvaxovid® bereits beschriebene Nebenwirkungen.



**Abbildung:**  
Melderate häufiger  
unerwünschter Reaktionen  
bezogen auf 10.000  
Nuvaxovid®-Impfungen  
(mehrere Reaktionen können pro  
Fall berichtet werden)

Parästhesien und Tachykardien wurden in den klinischen Prüfungen vor der Zulassung nicht gehäuft beobachtet und sind in der Fachinformation bisher nicht gelistet.

Die hier berichteten 62 Fallmeldungen einer Tachykardie (56) und erhöhter Herzfrequenz (6) traten in den meisten Fällen in der akuten Impfsituation oder im Verlauf im Rahmen einer grippeähnlichen Symptomatik auf (n=49, 79 % an Tag 0–3). Von den später aufgetretenen Tachykardien (Beginn Tag 4–30 nach Impfung) waren drei ebenfalls kombiniert mit einer grippeähnlichen Symptomatik (Tag 4 + 7), in einem Fall kombiniert mit einer PCR-bestätigten Sars-CoV-2-Infektion (Tag 8). In weiteren Fällen trat die Tachykardie mit einer Brustenge auf (Tag 6, ein Myokardinfarkt des Patienten wurde ausgeschlossen) bzw. im Rahmen einer Panikattacke (Tag 4). In vier Fällen liegen keine weiteren Informationen vor. Vollständig abgeklungen waren die Beschwerden zum Meldezeitpunkt in elf Fällen (18 %), abgeklungen mit Residuen in einem Fall, gebessert in 15 Fällen (24 %) und anhaltend in 28 Fällen (45 %). In sieben Fällen gibt es hierzu keine Angabe. Die Meldung erfolgte in einem Drittel der Fälle durch einen Arzt bzw. Angehörigen von Gesundheitsberufen.

79 gemeldete Parästhesien – Parästhesie (58), Hypoästhesie (10), Hyperästhesie (4), Dysästhesie (3), Gefühlsstörung (3), Hemiparästhesie (1) – zeigen in einer ersten Analyse ein heterogenes Spektrum bezüglich des Zeitpunktes des Auftretens (0–21 Tage nach Impfung) und Ausgang der Reaktion (12 abgeklungen nach 0–18 Tagen, davon 2 mit Residuen; 13 gebessert; 46 andauernd zum Meldezeitpunkt;

8 unbekannt). Die Ausprägung der beschriebenen Parästhesien reichte von Kribbeln über Stechen bis hin zu Taubheit von Gesicht, Rumpf und Extremitäten.

### **UNERWÜNSCHTE REAKTIONEN VON BESONDEREM INTERESSE (AESI)**

Die hier gemeldeten, schwerwiegenden Reaktionen traten in zeitlichem Zusammenhang nach der Impfung auf. Ein kausaler Zusammenhang kann zum jetzigen Zeitpunkt nicht nachgewiesen, aber auch nicht sicher ausgeschlossen werden.

#### **Perimyokarditis/Myokarditis**

Drei Verdachtsfälle einer Perimyokarditis und ein Verdachtsfall einer Myokarditis wurden dem Paul-Ehrlich-Institut in zeitlichem Zusammenhang zur Impfung mit Nuvaxovid® gemeldet. Die klinische Symptomatik eines jungen Mannes begann drei Tage nach der Zweitimpfung. Ein weiterer Mann zeigte am Tag der Zweitimpfung Kreislaufprobleme und Schwindel, von denen er sich in den nächsten zwei Wochen erholte. Zwei Wochen später erfolgte die stationäre Aufnahme bei kardialer Symptomatik. In beiden Fällen stützen die dokumentierten Befunde die Verdachtsdiagnose Perimyokarditis bzw. Myokarditis. Beide Patienten wurden in deutlich gebessertem Allgemeinzustand nach Hause entlassen.

Eine junge Frau beschrieb den Beginn der Symptomatik am Tag nach der Impfung. Eine Vorstellung beim Hausarzt zeigte leichte EKG-Veränderungen, eine ambulante kardiologische Vorstellung eine Woche später konnte bei abgeklungenen Beschwerden keine entsprechenden Befunde mehr erheben. In einem weiteren Fall einer Frau, ebenfalls mit Symptombeginn am Tag nach der Impfung, liegen zum aktuellen Zeitpunkt keine ausreichenden Informationen für eine Fallbeurteilung vor. Die Verdachtsdiagnosen konnten in beiden Fällen nicht verifiziert werden.

#### **(Immun-) Thrombozytopenie**

Thrombozytopenien nach Impfungen mit Nuvaxovid® wurden bei drei Frauen im Abstand von sieben Tagen bis einen Monat nach Impfung berichtet. Zum aktuellen Zeitpunkt sind die klinischen Informationen begrenzt. Weitere, für die Bewertung notwendige Informationen sind angefragt. Derzeit weisen die Meldungen nicht auf ein gemeinsames klinisches Bild und ein mögliches Risiko hin.

#### **Anaphylaktische Reaktionen**

Sechs Meldungen wiesen auf eine mögliche Anaphylaxie hin. Zwei der sechs Meldungen wurden nach den Kriterien der Brighton Collaboration als wahrscheinliche bzw. mögliche anaphylaktische Reaktion eingeordnet.

#### **Fazialisparese**

Fazialisparenen wurden in zwei Fällen nach Erstimpfung gemeldet. Zu beiden Fällen liegen zum jetzigen Zeitpunkt nur sehr begrenzte Informationen vor, sodass zunächst eine rein deskriptive Darstellung erfolgt. Eine Frau zeigte eine Stunde nach der Impfung eine Fazialis- und Hemiparese auf der Impfseite, starke Kopfschmerzen und immer wieder einschließende Nervenschmerzen. Die Beschwerden waren nach fünf Tagen abgeklungen. Der zeitliche Abstand zur Impfung ist biologisch nicht plausibel. Eine weitere Frau mit bekannter systemischer Mastzellerkrankung erlebte einen Schub mit polyneuropathischen Symptomen und eine flüchtige Fazialislähmung zwei Tage nach Impfung, die nach elf Tagen abgeklungen war.

## REFERENZEN

1. Nuvaxovid: EPAR – Product Information; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
2. Nuvaxovid: EPAR – Risk Management Plan; [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu)
3. Heath PT et al.: Safety and Efficacy of NVX-CoV2373 Covid-19 Vaccine. *N Engl J Med.* 2021;385(13):1172-1183
4. Dunkle LM et al.: Efficacy and Safety of NVX-CoV2373 in Adults in the United States and Mexico. *N Engl J Med.* 2022;386(6):531-543
5. Ultsch B et al.: Epidemiology and cost of Herpes Zoster and Postherpetic Neuralgia in Germany. *Eur J Health Econ.* 2013;14(6):1015-1026

## WEITERE REAKTIONEN

16 Fälle eines Herpes Zoster, davon ein Zoster oticus, wurden nach Nuvaxovid®-Impfung bei zehn Frauen und sechs Männern beschrieben. 14 der Betroffenen waren zwischen 40 und 59 Jahre alt. Der Symptombeginn reichte von Tag 1 bis Tag 55 nach Impfung. In fünf Fällen waren die Beschwerden zum Meldezeitpunkt abgeklungen oder gebessert, in einem dieser Fälle mit Residuen. Zehn Patienten berichten von anhaltenden Beschwerden und in einem Fall ist der Ausgang unbekannt. Die Zahl der gemeldeten Verdachtsfälle war nicht höher als die statistisch zu erwartenden Fälle. Beispielsweise wurden im Zeitintervall von 14 Tagen nach Impfung 13 Fälle von Herpes Zoster berichtet, während auf der Basis der in der Literatur für Deutschland publizierten Hintergrundinzidenz<sup>5</sup> 27 Fälle in der geimpften Population zu erwarten gewesen wären. Ein Risikosignal ergab sich bisher daher nicht.

## FAZIT

Erste vorläufige Auswertungen zum COVID-19-Impfstoff Nuvaxovid® nach Beginn der Vermarktung in Deutschland zeigten, dass häufig gemeldete unerwünschte Reaktionen zumeist nicht schwerwiegend waren und in klinischen Prüfungen bereits gut untersucht wurden. Zwei Fälle einer Anaphylaxie wurden berichtet, die das Paul-Ehrlich-Institut als möglich oder wahrscheinlich bewertet. Anaphylaktische Reaktionen sind sehr seltene Nebenwirkungen von COVID-19 und anderen COVID-19-Impfstoffen. Vergleichsweise häufig wurden Parästhesien berichtet, die aber auch nach Gabe anderer COVID-19-Impfstoffe berichtet wurden.

Myo- und Perikarditis sind in der Zulassung von Nuvaxovid® als wichtige potenzielle Risiken beurteilt worden. Derzeit ergibt sich aus Deutschland kein Risikosignal für Myo-/Perikarditis nach Nuvaxovid®. Das Paul-Ehrlich-Institut wird weitere Meldungen über den Verdacht einer Myo-/Perikarditis im zeitlichen Zusammenhang mit Nuvaxovid® sorgfältig recherchieren.