

// Daten zur Pharmakovigilanz von Impfstoffen aus den Jahren 2019 bis 2021 //

D. MENTZER

D. OBERLE

B. KELLER-STANISLAWSKI

(PEI)

Impfungen sind eine effektive Maßnahme zum Schutz vor Infektionskrankheiten und damit zur Erhaltung der Gesundheit aller Bevölkerungsgruppen. Impflücken können zu einem Ausbruch impfpräventabler Erkrankungen führen. Um den Impfgedanken zu stärken, ist es besonders wichtig, reale und vermeintliche Risiken von Impfstoffen zeitnah zu detektieren, zu untersuchen und transparent zu kommunizieren. Grundlage dafür ist, dass Verdachtsfälle von Impfkomplicationen möglichst zahlreich gemeldet werden. Im Folgenden wird eine Übersicht der dem Paul-Ehrlich-Institut in den Jahren 2019 bis 2021 gemeldeten Verdachtsfälle von Impfstoffnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen vorgestellt. Dabei wurden Verdachtsmeldungen zu allen in Deutschland zugelassenen und vermarkteten Impfstoffen mit Ausnahme der COVID-19-Impfstoffe ausgewertet.

METHODIK

Das Paul-Ehrlich-Institut hat Meldungen eines Verdachts einer Impfstoffnebenwirkung bzw. Impfkomplication aus seiner relationalen Nebenwirkungsdatenbank im Zeitraum 01.01.2019 bis 31.12.2021 aus Deutschland ausgewertet. Ausgenommen wurden Meldungen zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen nach Gabe von COVID-19-Impfstoffen, die das Paul-Ehrlich-Institut zuvor bereits in Sicherheitsberichten sowie im Bulletin zur Arzneimittelsicherheit zusammengefasst hat (www.pei.de/sicherheit-covid-19-impfstoffe).

Meldungen von Nebenwirkungen nach Impfungen erhält das Paul-Ehrlich-Institut nach dem Infektionsschutzgesetz über die Gesundheitsämter. Ärzte bzw. Leiter von Apotheken, die Impfungen durchführen, sind gesetzlich verpflichtet, Verdachtsfälle von 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 zuständige Gesundheitsamt wiederum meldet unverzüglich und in pseudonymisierter Form (d. h. ohne Angaben des Namens und der Adresse des Patienten) an das Paul-Ehrlich-Institut weiter. Zusätzlich erhält das Paul-Ehrlich-Institut Meldungen der Arzneimittelkommissionen der Apotheker und der Ärzte, da Apotheker und Ärzte eine standesrechtliche Verpflichtung der Meldung von Nebenwirkungsverdachtsfällen haben. Zulassungsinhaber haben nach dem Arzneimittelgesetz eine Verpflichtung zur Meldung an die Europäische Nebenwirkungsdatenbank EudraVigilance. Die Meldungen aus Deutschland gehen von dort ans Paul-Ehrlich-Institut. Die Fachkreise sowie geimpfte Personen bzw. deren Angehörige können Verdachtsfälle dem Paul-Ehrlich-Institut auch direkt melden. Meldungen können per Post, E-Mail oder elektronisch über das Meldeportal (www.nebenwirkungen.bund.de) erfolgen. Im Paul-Ehrlich-Institut werden gleiche Verdachtsfallmeldungen aus verschiedenen Quellen zu einem Fall zusammengeführt. Die Identifikation von Doppelmeldungen (Meldungen zum selben Verdachtsfall aus verschiedenen Quellen) ist aufgrund der notwendigen Pseudonymisierung nicht immer sicher möglich. Wenn es keine eindeutigen Anhaltspunkte für eine Doppelmeldung gibt, werden zwei Meldungen aus unterschiedlichen Quellen nicht zu einer Meldung zusammengeführt.

Das Paul-Ehrlich-Institut stellt die Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfkomplicationen bzw. Nebenwirkungen kumulativ dar. Änderungen der Anzahl der Meldungen, des Schweregrades sowie der Bewertung des Zusammenhangs einer Reaktion mit der erfolgten Impfung können sich im Laufe der Zeit durch zusätzliche Informationen zur Meldung bzw. zur wissenschaftlichen Datenlage ergeben.

Eine Verdachtsfallmeldung kann mehrere Reaktionen beinhalten, beispielsweise Fieber plus Kopfschmerzen plus Schmerzen an der Injektionsstelle. Auswertungen erfolgen sowohl auf Fallebene (ein Patient) als auch auf Reaktionsebene (in einer Meldung bei einem Patienten können mehrere Reaktionen berichtet werden). Durch Auf- und Abrunden kann die Summe der Prozentzahlen in einzelnen Abbildungen und im Text von 100 abweichen.

Das Paul-Ehrlich-Institut hat zudem unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) definiert. Grundlage war die Liste unerwünschter Ereignisse der Brighton Collaboration für COVID-19-Impfstoffe,¹ die für Nicht-COVID-19-Impfstoffe modifiziert wurde.

Das Paul-Ehrlich-Institut bewertet Verdachtsfälle von Impfnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach den Kriterien der WHO² (siehe dazu auch Bulletin zur Arzneimittelsicherheit 1/2014³). Die WHO führt dazu aus:

„Die Kausalitätsbewertung ist die systematische Überprüfung von Daten zu einem berichteten unerwünschten Ereignis nach Impfung; sie zielt darauf ab, die Wahrscheinlichkeit eines kausalen Zusammenhangs zwischen dem Ereignis und dem/den verabreichten Impfstoff(en) zu bestimmen.

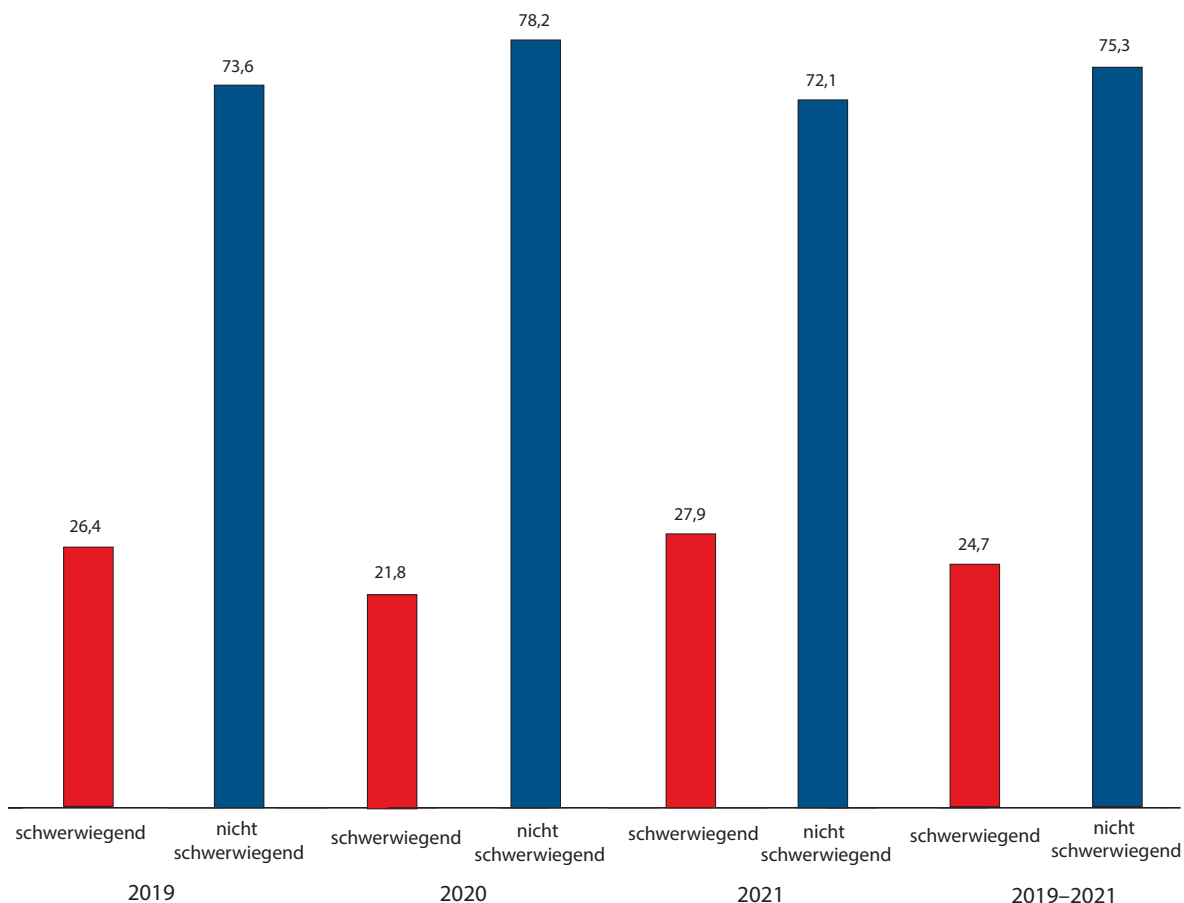
Die Kausalitätsbewertung beweist oder widerlegt in der Regel nicht den Zusammenhang zwischen einem Ereignis und der Impfung, sondern soll dabei helfen, den Grad der Gewissheit eines solchen Zusammenhangs zu bestimmen. Ein eindeutiger kausaler Zusammenhang oder das Fehlen eines Zusammenhangs kann für ein einzelnes Ereignis oft nicht festgestellt werden.“²

AUSWERTUNG

In den Jahren 2019 bis 2021 erhielt das Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 14.253 Meldungen über Verdachtsfälle von Impfstoffnebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach Gabe unterschiedlicher Impfstoffe zum Schutz vor unterschiedlichsten Infektionskrankheiten.

Abbildung 1 auf Seite 5 zeigt, dass der prozentuale Anteil von Verdachtsfallmeldungen von schwerwiegenden bzw. nicht schwerwiegenden Nebenwirkungen nach Impfung in den genannten drei Jahren relativ konstant geblieben ist.

Abbildung 1: Prozentualer Anteil an allen Einzelfallberichten über schwerwiegende bzw. nicht schwerwiegende Nebenwirkungen nach Impfung pro Jahr in den Jahren 2019 bis 2021 sowie für die Jahre 2019 bis 2021 zusammengefasst



In 2.284 Fallberichten der insgesamt 14.253 gemeldeten Verdachtsfälle wurde keine Altersangabe gemacht. Eine Übersicht der Meldungen nach Altersgruppe, Geschlecht, Schweregrad, Ausgang der Reaktionen (auf Fallebene), Meldequelle sowie die Einzelfallbewertung durch das Paul-Ehrlich-Institut bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen ist in den Tabellen 1 und 2 dargestellt. Dabei werden Meldungen ohne Altersangabe oder Hinweis auf die Altersgruppe in Tabelle 2 dargestellt. Es ist nicht zweifelsfrei auszuschließen, dass sich darunter auch Meldungen zu Kindern oder Jugendlichen befinden.

Tabelle 1: Übersicht über vom Paul-Ehrlich-Institut erfasste Verdachtsmeldungen von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach Impfungen (außer COVID-19-Impfstoffe) bei Kindern und Jugendlichen nach Altersgruppe in den Jahren 2019 bis 2021

Auswertung 2019–2021	12–17 Jahre	2–11 Jahre	0–23 Monate	alle Kinder
gesamt	701 (100 %)	1.740 (100 %)	1.643 (100 %)	4.084 (100 %)
schwerwiegend (%)	193 (27,5 %)	487 (28,0 %)	732 (44,6 %)	1.412 (34,6 %)
nicht schwerwiegend*(%)	508 (72,5 %)	1.253 (72 %)	911 (55,4 %)	2.672 (65,4 %)
Auswertung nach Geschlecht				
weiblich (%)	405 (57,8 %)	768 (44,1 %)	739 (45,0 %)	1.912 (46,8 %)
männlich (%)	274 (39,1 %)	827 (47,5 %)	808 (49,2 %)	1.909 (46,7 %)
keine Angaben (%)	22 (3,1 %)	145 (8,3 %)	96 (5,8 %)	263 (6,4 %)
Auswertung nach Ausgang der Reaktion auf Fallebene				
wiederhergestellt (%)	251 (35,8 %)	657 (37,8 %)	768 (46,7 %)	1.676 (41,0 %)
nicht wiederhergestellt (%)	209 (29,8 %)	450 (25,9 %)	417 (25,4 %)	1.076 (26,3 %)
Besserung (%)	31 (4,4 %)	89 (5,1 %)	64 (3,9 %)	184 (4,5 %)
bleibender Schaden (%)	37 (5,3 %)	71 (4,1 %)	49 (3,0 %)	157 (3,8 %)
Todesfall (%)	1 (0,1 %)	6 (0,3 %)	12 (0,7 %)	19 (0,5 %)
unbekannt (%)	172 (24,5 %)	467 (26,8 %)	333 (20,3 %)	972 (23,8 %)
Auswertung nach Bewertung auf Fallebene				
konsistent (%)	343 (48,9 %)	879 (50,5 %)	945 (57,5 %)	2.167 (53,1 %)
inkonsistent (%)	131 (18,7 %)	253 (14,5 %)	201 (12,2 %)	585 (14,3 %)
nicht klassifizierbar/ unbestimmt (%)	227 (30,4 %)	608 (35,0 %)	497 (31,3 %)	1.332 (32,6 %)
Auswertung nach Meldequelle				
betroffene Person, Bürger, Angehörige (%)	35 (5,0 %)	124 (7,1 %)	36 (2,2 %)	195 (4,8 %)
Ärzte, Apotheker-/Arznei- mittelkommissionen (%)	400 (57,1 %)	977 (56,1 %)	1.122 (68,3 %)	2.499 (61,2 %)
Gesundheitsbehörden, Ämter (%)	6 (0,9 %)	16 (0,9 %)	33 (2,0 %)	55 (1,3 %)
Zulassungsinhaber (%)	260 (37,1 %)	623 (35,8 %)	452 (27,5 %)	1.335 (32,7 %)

Tabelle 2: Übersicht über vom Paul-Ehrlich-Institut erfasste Verdachtsmeldungen von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach Impfungen (außer COVID-19-Impfstoffe) nach Alter und Geschlecht in den Jahren 2019 bis 2021 bei Erwachsenen

Auswertung 2019–2021	65 Jahre und älter	18–64 Jahre	keine Altersangabe
Fälle (gesamt)	2.781 (100 %)	5.104 (100 %)	2.284 (100 %)
schwerwiegend (%)	560 (20,1 %)	1.121 (22,0 %)	417 (18,3 %)
nicht schwerwiegend (%)	2.221 (79,9 %)	3.983 (78,0 %)	1.867 (81,7 %)
Auswertung nach Geschlecht			
weiblich (%)	1.771 (63,7 %)	3.519 (68,9 %)	1.106 (48,4 %)
männlich (%)	905 (32,5 %)	1.427 (28,0 %)	653 (28,6 %)
keine Angaben (%)	105 (3,8 %)	158 (3,1 %)	525 (23,0 %)
Ausgang auf Fallebene			
wiederhergestellt (%)	1.106 (39,8 %)	1.873 (36,7 %)	656 (28,7 %)
nicht wiederhergestellt (%)	746 (26,8 %)	1.508 (29,6 %)	333 (14,6 %)
Besserung (%)	157 (5,6 %)	297 (5,8 %)	107 (4,7 %)
bleibender Schaden (%)	35 (1,3 %)	248 (4,9 %)	31 (1,4 %)
Todesfall (%)	33 (1,2 %)	11 (0,2 %)	11 (0,5 %)
unbekannt (%)	704 (25,3 %)	1.167 (22,9 %)	1.146 (50,2 %)
Bewertung auf Fallebene			
konsistent (%)	1.164 (41,9 %)	2.513 (49,2 %)	899 (39,4 %)
inkonsistent (%)	227 (8,2 %)	598 (11,7 %)	136 (6,0 %)
nicht klassifizierbar/ unbestimmt (%)	1.390 (49,9 %)	1.993 (39,0 %)	1.249 (54,7 %)
Auswertung nach Meldequelle			
betroffene Person, Bürger, Angehörige	79 (2,8 %)	382 (7,5 %)	106 (4,6 %)
Ärzte, Apotheker-/ Arzneimittelkommissionen	1.305 (46,9 %)	2.651 (51,9 %)	396 (17,3 %)
Gesundheitsbehörden, Ämter	22 (0,8 %)	46 (0,9 %)	7 (0,3 %)
Zulassungsinhaber	1.375 (49,4 %)	2.025 (39,7 %)	1.775 (77,7 %)

Es fällt auf, dass vergleichsweise mehr Meldungen erwachsene Frauen als Männer betreffen. Diese Überzahl des weiblichen Geschlechts bei den Verdachtsfallmeldungen wurde bereits bei COVID-19-Impfstoffen gesehen (Bulletin 4/2022⁴). Ähnlich wie bei COVID-19-Impfstoffen vermindert sich der scheinbare Unterschied deutlich, wenn dem Paul-Ehrlich-Institut schwerwiegende Verdachtsfälle von Angehörigen der Gesundheitsberufe (Ärzte/Apotheker) berichtet wurden. Es ist unklar, ob Frauen berichtsfreudiger sind oder tatsächlich im Vergleich zu Männern mehr unerwünschte (zumeist nicht schwerwiegende) Reaktionen nach Impfung entwickeln.

Bei Kindern und Jugendlichen ist die geschlechtsspezifische Analyse der Meldungen wegen der zumeist bei Mädchen erfolgten HPV-Impfung komplexer.

Die meisten Verdachtsfälle (n= 1.394) bei Kindern wurden erwartungsgemäß nach Impfung mit Sechsfachimpfstoffen berichtet. Bei Erwachsenen (einschließlich Personen ohne Altersangabe) war in ca. 35 Prozent der Verdachtsfallmeldungen der rekombinante, adjuvantierte Impfstoff Shingrix zum Schutz vor Herpes zoster (HZ) und postherpetischer Neuralgie verimpft worden.

Tabelle 3 gibt eine Übersicht über die 20 am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen. Verdachtsfälle zu der Nebenwirkung Herpes zoster wurden überwiegend nach einer Impfung gegen Herpes zoster gemeldet (mehr Informationen hierzu im Kapitel „Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen nach rekombinantem, adjuvantierten Herpes-zoster-Impfstoff“).

Tabelle 3: Die 20 am häufigsten gemeldeten unerwünschten Reaktionen (alle Impfstoffe, alle Altersgruppen)

Nebenwirkung	Anzahl	Prozent aller Nebenwirkungen
Fieber	2.418	5,38
Schmerzen an der Impfstelle	1.450	3,23
Kopfschmerz	1.422	3,16
Schmerz in einer Extremität	1.084	2,41
Ausschlag	1.057	2,35
Ermüdung	964	2,15
Erythem an der Impfstelle	880	1,96
Schüttelfrost	846	1,88
Schwellung an der Impfstelle	843	1,88
Herpes zoster*	745	1,66
Myalgie	732	1,63
Erythem	690	1,54
Übelkeit	645	1,44
Schmerz	627	1,40
grippeähnliche Erkrankung	600	1,34
Arthralgie	577	1,28
Unwohlsein	546	1,21
Pruritus	538	1,20
Schwindelgefühl	498	1,11
Erbrechen	495	1,10
Asthenie	448	1,00
Reaktionen insgesamt	44.941	

* berücksichtigt alle Herpes-zoster-assoziierten Beschwerden

AUSGANG DER GEMELDETEN VERDACHTSFÄLLE VON NEBENWIRKUNGEN/IMPFKOMPLIKATIONEN

Bei 42,4 Prozent aller Einzelfallberichte waren die betroffenen Personen vollständig genesen bzw. auf dem Wege der Besserung, 25,7 Prozent waren zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht wiederhergestellt und bei 28,0 Prozent war der Ausgang der unerwünschten Reaktionen unbekannt. In 3,3 Prozent

der gemeldeten Fäll wurde ein bleibender Schaden nach Impfung berichtet. Das Paul-Ehrlich-Institut erhielt 72 Meldungen mit einem tödlichen Ausgang (0,5 % der Meldungen), davon 19 bei Kindern und Jugendlichen, elf bei Erwachsenen im Alter zwischen 18 und 64 Jahren und 33 bei Personen über 65 Jahren. In neun Einzelfallberichten gab es keine Altersangabe. In keinem einzigen Fall wurde der ursächliche Zusammenhang zwischen der Impfung und der berichteten Todesursache als „konsistent“ bewertet, da andere Ursachen, z. B. Komplikationen der Grunderkrankungen, wahrscheinlicher und/oder der zeitliche Abstand nach Impfung nicht plausibel war oder insgesamt wichtige klinische Informationen fehlten, sodass der kausale Zusammenhang zwischen Impfung und unerwünschten Reaktionen nicht beurteilt werden konnte.

Insgesamt wurden dem Paul-Ehrlich-Institut 471 Verdachtsfälle mit einem bleibenden Schaden nach Impfung berichtet. Das entspricht 3,3 Prozent aller dem Paul-Ehrlich-Institut in den Jahren 2019 bis 2021 gemeldeten Verdachtsfälle. Bei 17 Einzelfallberichten wurde der ursächliche Zusammenhang mit der Impfung vom Paul-Ehrlich-Institut nach WHO-Kriterien als „konsistent“ bewertet. Dies waren vier Meldungen über ein Granulom mit Narbenbildung, zwei Fälle einer Invagination nach Rotavirusimpfung und fünf Meldungen über einen Abszess an der Injektionsstelle (zwei davon steril). Auch in den Jahren 2019 bis 2021 erreichten das Paul-Ehrlich-Institut Verdachtsfallmeldungen einer Narkolepsie nach Impfung gegen die sogenannte Schweinegrippe mit dem pandemischen H1N1-Impfstoff Pandemrix bei Personen, die in den Jahren 2009/2010 geimpft worden waren und im zeitlich plausiblen Abstand nach Pandemriximpfung eine Narkolepsie entwickelt hatten (sechs Einzelfallberichte). Narkolepsie ist eine bekannte, sehr seltene Nebenwirkung nach Impfung mit Pandemrix.^{5,6} Bei allen anderen Fällen konnte das Paul-Ehrlich-Institut keinen Zusammenhang mit der Impfung sehen, z. T. auch, weil die Verdachtsfälle in den Meldungen lückenhaft dokumentiert waren.

VERDACHTSFÄLLE UNERWÜNSCHTER EREIGNISSE VON BESONDEREM INTERESSE (ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST, AESI)

Unabhängig von der Bewertung des Kausalzusammenhanges zwischen Impfstoff und unerwünschtem Ereignis durch das Paul-Ehrlich-Institut wurden Verdachtsfälle von unerwünschten Ereignissen von besonderem Interesse ausgewertet (Tabelle 4).

Tabelle 4: Vom Paul-Ehrlich-Institut definierte Ereignisse von besonderem Interesse (adverse events of special interest, AESI) nach Impfung

AESI	Erwachsene	Kinder
Synkope	126	79
Atemstörung	98	48
Dyspnoe	95	57
Guillain-Barré-Syndrom	89	10
Krampfanfall	60	178
Verlust des Bewusstseins	51	47
Immunthyreoiditis	51	
multiple Sklerose	43	
anaphylaktische Reaktion	38	18
Optikusneuritis	32	

AESI	Erwachsene	Kinder
Thrombozytopenie	31	47
Arrhythmie	28	5
Enzephalitis	27	30
rheumatoide Arthritis	27	
anaphylaktischer Schock	26	9
Myokarditis	23	
chronisches Ermüdungssyndrom	21	
Fieberkrampf	20	
Hörsturz	20	
Fibromyalgie	19	
Myelitis	18	
Gesichtslähmung	17	7
Narkolepsie	17	
Vaskulitis	17	18
generalisierter klonisch-tonischer Krampfanfall	14	18
Hirnblutung	14	8
akute disseminierte Enzephalomyelitis	12	
apoplektischer Insult	12	
Thrombose	11	
Lungenembolie	10	
Erythema multiforme	9	8
Immunthrombozytopenie	6	17
Henoch-Schoenlein-Purpura	3	23
Fieberkrampf		211
Kawasaki-Syndrom		11

Die jeweilige Anzahl der Einzelfallberichte über bestimmte Symptome/Erkrankungen ist vor dem Hintergrund von mehr als 120 Millionen Impfungen (davon mehr als 40 Millionen Impfdosen von Kinderimpfstoffen) im Beobachtungszeitraum zu betrachten (Kalkulation der Impfdosen auf der Basis von IQVIA-Daten). Am häufigsten wurden bei Erwachsenen Synkopen berichtet. Diese Reaktionen sind nicht impfstoffspezifisch und als psychogene Reaktion bei Injektionen bekannt. Die meisten Meldungen bei Kindern bezogen sich auf Krampfanfälle mit und ohne Fieber. Krampfanfälle sind die häufigste pädiatrische neurologische Störung. Vier bis zehn Prozent der Kinder erleiden in den ersten 16 Lebensjahren mindestens einen Krampfanfall. Die Häufigkeit ist bei Kindern unter drei Jahren am höchsten, während sie bei älteren Kindern abnimmt.⁷ Es ist bekannt, dass einige Impfstoffe bei jungen Kindern zu Fieberkrämpfen führen können. Es gibt jedoch keine Evidenz, dass Impfstoffe bei Kindern eine Epilepsie auslösen können.⁸

VERDACHTSFÄLLE VON NEBENWIRKUNGEN/IMPFKOMPLIKATIONEN NACH GABE VON REKOMBINANTEM, ADJUVANTIERTEM HERPES-ZOSTER-IMPfstOFF

25 Prozent (n=3.567 Verdachtsfälle) aller Einzelfallberichte bei Erwachsenen (einschließlich Meldungen ohne Angabe des Alters) betraf im Beobachtungszeitraum von 2019 bis 2021 den Impfstoff Shingrix. Eine Übersicht über die berichteten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen nach Shingrix gibt Tabelle 5.

Tabelle 5: Sonderauswertung Shingrix

Auswertung 2019–2021	alle Fälle	Alter 18–64 Jahre	65 Jahre und älter	keine Altersangaben
Fälle (gesamt)	3.567 (100 %)	1.121 (100 %)	1.782 (100 %)	664 (100 %)
Mittelwert (Bereich)	66,6 (22–101)	57,8 (22–64)	73,5 (65–101)	
Median Alter (Jahre)	67	60	72	
schwerwiegend (%)	592 (16,6 %)	163 (14,5 %)	330 (18,5 %)	99 (14,9 %)
nicht schwerwiegend (%)	2.975 (83,4 %)	958 (85,5 %)	1.452 (81,5 %)	565 (85,1 %)
Auswertung nach Geschlecht				
weiblich (%)	2.237 (62,7 %)	785 (70,0 %)	1.154 (64,8 %)	298 (44,9 %)
männlich (%)	952 (26,7 %)	284 (25,3 %)	545 (30,6 %)	123 (18,5 %)
keine Angaben (%)	378 (10,6 %)	52 (4,6 %)	83 (4,7 %)	243 (36,6 %)
Ausgang auf Fallebene				
wiederhergestellt (%)	1.584 (44,4 %)	587 (52,4 %)	786 (44,1 %)	211 (31,8 %)
nicht wiederhergestellt (%)	742 (20,8 %)	226 (20,2 %)	452 (25,4 %)	64 (9,6 %)
Besserung (%)	178 (5,0 %)	57 (5,1 %)	100 (5,6 %)	21 (3,2 %)
bleibender Schaden (%)	19 (0,5 %)	4 (0,4 %)	14 (0,8 %)	1 (0,2 %)
Todesfall (%)	13 (0,4 %)	2 (0,2 %)	11 (0,6 %)	0
unbekannt (%)	1.031 (28,9 %)	245 (21,9 %)	419 (23,5 %)	367 (55,3 %)
Bewertung auf Fallebene				
konsistent (%)	1.228 (34,4 %)	437 (39,0 %)	582 (32,7 %)	209 (31,5 %)
inkonsistent (%)	231 (6,5 %)	66 (5,9 %)	142 (8,0 %)	23 (3,5 %)
nicht klassifizierbar / unbestimmt (%)	2.108 (59,1 %)	618 (55,1 %)	1.058 (59,4 %)	432 (65,1 %)
Auswertung nach Meldequelle				
betroffene Person / Bürger / Angehörige (%)	148 (4,2 %)	79 (7,0 %)	59 (3,3 %)	10 (1,5 %)
Ärzte / Apotheker / Arzneimittelkommissionen (%)	18 (0,5 %)	10 (0,9 %)	8 (0,4 %)	0
Gesundheitsbehörden / Ämter (%)	1.323 (37,1 %)	458 (40,9 %)	798 (44,8 %)	67 (10,1 %)
Zulassungsinhaber (%)	2.078 (58,3 %)	574 (51,2 %)	917 (51,5 %)	587 (88,4 %)

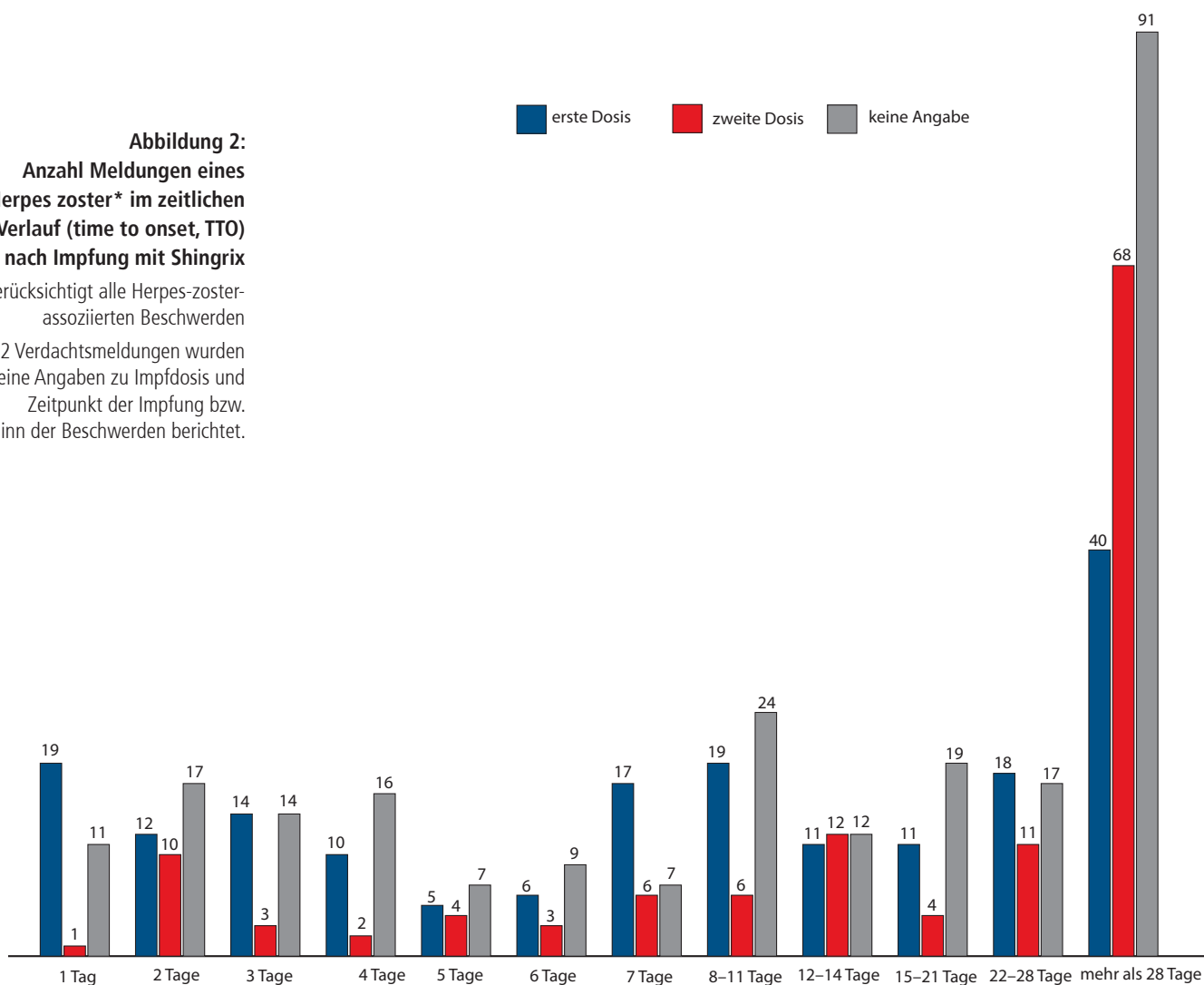
In etwa 19,6 Prozent der Einzelfallberichte wurde über eine Herpes-zoster-Episode berichtet, zumeist aber kein virologischer Nachweis mitgeteilt, sodass nicht immer gesichert ist, dass es sich bei den beobachteten Hautläsionen tatsächlich um Herpes zoster handelte. Im Jahr 2020 hatte die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Meldungen über Herpes zoster nach Impfung mit Shingrix im deutschen Ärzteblatt thematisiert.⁹ Das Paul-Ehrlich-Institut hat zeitgleich eine Studie (Fallserie) zum Thema begonnen und zum Melden von Verdachtsfällen aufgerufen, deren Ergebnisse derzeit ausgewertet werden.¹⁰

Das Grundimmunisierungsschema von Shingrix besteht aus zwei Impfdosen. Klinische Prüfungen haben gezeigt, dass Shingrix zu einem hohen Impfschutz einen Monat nach der zweiten Impfdosis gegenüber Herpes-zoster-Episoden und Post-zoster-Neuralgie führt. Gleichwohl ist es wie auch bei anderen Impfstoffen möglich, dass nicht bei 100 Prozent aller geimpften Personen eine schützende Immunantwort (zumal nach nur einer Impfdosis) erzielt wird. Eine Auswertung der Verdachtsfälle eines Herpes zoster nach erster und zweiter Impfung mit Shingrix sowie nach dem Zeitintervall zwischen Impfung und Auftreten des Herpes zoster ergab keine auffallende zeitliche Häufung (Abbildung 2).

Abbildung 2:
Anzahl Meldungen eines Herpes zoster* im zeitlichen Verlauf (time to onset, TTO) nach Impfung mit Shingrix

*berücksichtigt alle Herpes-zoster-assoziierten Beschwerden

In 52 Verdachtsmeldungen wurden keine Angaben zu Impfdosis und Zeitpunkt der Impfung bzw. Beginn der Beschwerden berichtet.



REFERENZEN

1. https://brightoncollaboration.us/wp-content/uploads/2021/01/SO2_D2.1.2_V1.2_COVID-19_AE-SI-update-23Dec2020-review_final.pdf; December 2020
2. WHO: Causality assessment of an adverse event following immunization (AEFI): user manual for the revised WHO classification, 2nd ed., 2019 update, 16.04.2021; www.who.int/publications/i/item/9789241516990
3. Keller-Stanislawski B: Kausalitätsbewertung von Impfnebenwirkungen – neue Kriterien der WHO. *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 1/2014;1:31-34
4. Mentzer D, Keller-Stanislawski B: Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach Impfung mit den Omikron-adaptierten bivalenten COVID-19-Impfstoffen Comirnaty Original/Omicron BA.1, Comirnaty Original/Omicron BA.4-5, Spikevax bivalent/Omicron BA.1 (bis 31.10.2022 in Deutschland gemeldet). *Bulletin zur Arzneimittelsicherheit*. 4/2022;29-34
5. Nohynek H et al.: AS03 adjuvanted AH1N1 vaccine associated with an abrupt increase in the incidence of childhood narcolepsy in Finland. *PLoS one* 2012; 7(3); e33536. doi:10.1371/journal.pone.0033536
6. Oberle D et al.: Retrospective multicenter matched case-control study on the risk factors for narcolepsy with special focus on vaccinations (including pandemic influenza vaccination) and infections in Germany. *Sleep Med*. 2017;34:71-83
7. Friedman M J, Sharieff G Q: Seizures in children. *Pediatr Clin North Am*. 2006;53(2):257-277
8. Craiu D et al.: Vaccination and childhood epilepsies. *Eur J Paediatr Neurol*. 2022;36:57-68
9. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: „Aus der UAW-Datenbank“ – Fallberichte von Herpes zoster bzw. Zoster-artigen Hautläsionen nach Shingrix®-Impfung Literatur. *Dtsch Arztebl* 2020; 117(26): A-1356 / B-1156
10. Studie zu Shingrix; www.pei.de/DE/newsroom/hp-meldungen/2020/200415-shingrix-studie-herpes-zoster-aufruf.html und www.pei.de/SharedDocs/awb/nis-0501-0600/0528.html

Der Vergleich der Anzahl der gemeldeten Verdachtsfälle eines Herpes zoster innerhalb von 28 Tagen nach Impfung in der geimpften Population mit der Zahl der im gleichen Zeitraum zufällig auftretenden Herpes-zoster-Episoden in einer (ungeimpften) Population ergab kein Signal für ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Herpes zoster innerhalb von 28 Tagen nach Impfung basierend auf der in Deutschland ermittelten Hintergrundinzidenz.¹¹

19 Verdachtsmeldungen eines Guillain-Barré-Syndroms wurden dem Paul-Ehrlich-Institut im Beobachtungszeitraum berichtet, allerdings z. T. mit fehlenden klinischen Informationen, sodass eine abschließende Bewertung auf der Basis der in Deutschland spontan gemeldeten Verdachtsfälle nicht möglich war. In der Fachinformation zu Shingrix wird im Abschnitt „Warnhinweise“ darauf hingewiesen, dass in einer Beobachtungsstudie nach der Markteinführung bei Personen im Alter von 65 Jahren oder älter ein erhöhtes Risiko für das Guillain-Barré-Syndrom (schätzungsweise drei Fälle pro Million verabreichter Dosen) während 42 Tagen nach der Impfung beobachtet wurde. Die verfügbaren Informationen reichen derzeit nicht aus, um einen Kausalzusammenhang mit Shingrix festzustellen. Weitere Beobachtung ist daher notwendig.

FAZIT

In den Jahren 2019 bis 2021 wurden dem Paul-Ehrlich-Institut 14.253 Verdachtsfälle einer Nebenwirkung/Impfkomplication nach Impfung gemeldet. 25 Prozent aller Einzelfallberichte betrafen den 2018 zugelassenen, rekombinanten, adjuvantierten Impfstoff Shingrix zum Schutz vor Herpes zoster und in 19,6 Prozent der Verdachtsfallmeldungen wurde über einen Herpes zoster berichtet. Die Analysen des Paul-Ehrlich-Instituts ergaben kein Signal für ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Herpes zoster innerhalb von 28 Tagen nach Impfung.

Möglicherweise beruht der im Vergleich zu anderen Impfstoffen höhere Anteil von Verdachtsmeldungen nach Shingrix auf erhöhter Aufmerksamkeit und vermehrter Meldung, was insbesondere bei neu zugelassenen und/oder verwendeten Impfstoffen auch erwünscht ist, um potenzielle Risikosignale zeitnah zu detektieren und weiter untersuchen zu können.

Besonderes Augenmerk richtet das Paul-Ehrlich-Institut auf Verdachtsmeldungen eines Guillain-Barré-Syndrom nach Impfung mit Shingrix.

Insgesamt ergab sich auf der Basis der dem Paul-Ehrlich-Institut in den Jahren 2019 bis 2021 gemeldeten Verdachtsfälle von Nebenwirkungen bzw. Impfkomplicationen kein neues Risikosignal für bisher unbekannte Nebenwirkungen durch die in Deutschland angewandten Impfstoffe.

11. Ultsch B et al.: Epidemiology and cost of herpes zoster and postherpetic neuralgia in Germany. *Eur J Health Econ*. 2013;14(6):1015-1026