

Langen, den 09.04.2021

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 02.04.2021

Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) berichtet über 31.149 aus Deutschland gemeldete Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung mit den mRNA-Impfstoffen Comirnaty (BioNTech Manufacturing GmbH), COVID-19-Impfstoff Moderna (MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L.) und dem Vektor-Impfstoff Vaxzevria (früher: COVID-19-Impfstoff AstraZeneca; AstraZeneca AB) zum Schutz vor COVID-19 von Beginn der Impfkampagne am 27.12.2020 bis zum 02.04.2021. Bis zum 02.04.2021 wurden laut Angaben des Robert Koch-Instituts 14.381.068 Impfungen durchgeführt, davon 10.722.876 Impfungen mit Comirnaty, 713.067 Impfungen mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna und 2.945.125 Impfungen mit Vaxzevria. 12.409 Verdachtsfälle wurden zur Impfung mit Comirnaty gemeldet, 1.139 Verdachtsfälle zu dem COVID-19-Impfstoff Moderna, 17.170 Verdachtsfälle zu Vaxzevria und in 431 gemeldeten Verdachtsfällen wurde der COVID-19-Impfstoff nicht spezifiziert. Die Melderate betrug für die drei Impfstoffe zusammen 2,2 pro 1.000 Impfdosen, für Meldungen über schwerwiegende Reaktionen 0,2 pro 1.000 Impfdosen gesamt.



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 22.12.2020 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 COVID-19-Impfstoff 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 Vaxzevria (früher: COVID-19-Impfstoff AstraZeneca) wurde am 30.01.2021 in der EU zugelassen, Impfungen mit diesem Impfstoff haben Anfang Februar begonnen. Bei Vaxzevria handelt es sich um einen Vektorimpfstoff. Seit dem 11.03.2021 ist der COVID-19-Impfstoff Janssen zugelassen. Bei diesem Impfstoff handelt es sich ebenfalls um einen Vektorimpfstoff. Impfungen mit diesem Impfstoff haben in Deutschland noch nicht begonnen.

Das Paul-Ehrlich-Institut fasst im Folgenden Meldungen über Verdachtsfälle von Nebenwirkungen zusammen, die es seit Beginn der Impfkampagne bis zum 02.04.2021 aus Deutschland erhalten hat. In diesem Zeitraum wurde mit den Impfstoffen Comirnaty, COVID-19-Impfstoff Moderna und Vaxzevria geimpft. Angaben zur Methodik und zur zitierten Literatur finden sich im Anhang.

Zusammenfassung und Fazit

Thrombosen mit begleitender Thrombozytopenie, zum Teil auch mit Blutungen, wurden sehr selten nach der Impfung mit Vaxzevria in Deutschland und anderen europäischen Ländern beobachtet. Dies schließt sowohl Meldungen venöser Thrombosen, wie z.B. zerebrale Venensinusthrombosen, als auch arterielle Thrombosen ein. Einige Fälle hatten einen tödlichen Ausgang. Die Mehrzahl dieser Fälle trat innerhalb von vierzehn Tagen nach der Impfung auf. Das Paul-Ehrlich-Institut und der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) der europäischen

Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) haben den kausalen Zusammenhang zwischen der Impfung mit Vaxzevria und den unerwünschten Reaktionen als möglich angesehen. Daher werden diese Reaktionen auch in die Fach- und Gebrauchsinformation im Kapitel Nebenwirkungen aufgenommen (<https://www.ema.europa.eu/en/news/astrazenecas-covid-19-vaccine-ema-finds-possible-link-very-rare-cases-unusual-blood-clots-low-blood>).

Die Melderate von Thrombosen mit gleichzeitiger Thrombozytopenie an das Paul-Ehrlich-Institut betrug bis zum Berichtszeitpunkt ca. 1 Fall auf 100.000 Impfungen. Zu beachten ist, dass aus der Melderate z.B. wegen der Dunkelzifferrate nicht auf die Häufigkeit von unerwünschten Reaktionen geschlossen werden kann. Neben diesem sogenannten Underreporting kann aber auch nicht in jedem Fall ein Overreporting ausgeschlossen werden, d.h. die gemeldeten unerwünschten Reaktionen sind nicht mit der Impfung assoziiert. Weitere Untersuchungen werden derzeit durchgeführt, um den Zusammenhang mit der Impfung und die Häufigkeit zu untersuchen.

Ärztinnen und Ärzte sowie andere Angehörige der Gesundheitsberufe sollten auf die Anzeichen und Symptome einer Thromboembolie und/oder Thrombozytopenie achten. Die Geimpften sollten informiert werden, sofort eine Ärztin bzw. einen Arzt aufzusuchen, wenn sie nach der Impfung Symptome wie Kurzatmigkeit, Brustschmerzen, Beinschwellungen oder anhaltende Bauchschmerzen entwickeln. Außerdem sollten alle Personen, die nach der Impfung neurologische Symptome, wie schwere oder anhaltende Kopfschmerzen oder verschwommenes Sehen, haben oder bei denen nach einigen Tagen punktförmige Hautblutungen auftreten, umgehend eine Ärztin bzw. einen Arzt aufsuchen.

Auf Basis der derzeit verfügbaren, allerdings noch begrenzten Evidenz und unter Berücksichtigung der gegenwärtigen pandemischen Lage hat die Ständige Impfkommission (STIKO) am 01.04.2021 empfohlen, die Impfung mit Vaxzevria für Personen im Alter ≥ 60 Jahren zu verwenden. Der Einsatz von Vaxzevria für eine erste oder zweite Impfstoffdosis unterhalb dieser Altersgrenze bleibt indes nach ärztlichem Ermessen und bei individueller Risikoakzeptanz nach sorgfältiger Aufklärung möglich. Bislang liegen keine Daten zum Risiko bei der Zweitimpfung vor. Hinsichtlich der zweiten Impfstoffdosis für jüngere Personen, die bereits eine erste Dosis Vaxzevria erhalten haben, gibt es noch keine wissenschaftliche Evidenz zur Sicherheit

und Wirksamkeit einer heterologen Impfserie. Bis entsprechende Daten vorliegen, empfiehlt die STIKO, bei Personen im Alter < 60 Jahren anstelle der zweiten Vaxzevria Impfstoffdosis eine Dosis eines mRNA-Impfstoffs 12 Wochen nach der Erstimpfung zu verabreichen.¹

Die überwiegende Mehrzahl der gemeldeten unerwünschten Reaktionen nach Impfung mit Comirnaty, dem COVID-19-Impfstoff Moderna und Vaxzevria sind vorübergehende Lokalreaktionen und Allgemeinreaktionen. Anaphylaktische Reaktionen wurden sehr selten nach Impfung mit beiden mRNA-Impfstoffen berichtet.^{2,3} Um die impfenden Ärztinnen und Ärzte beim Umgang mit Personen mit positiver Allergianamnese in Bezug auf die COVID-19-Impfung zu unterstützen, hat das Paul-Ehrlich-Institut gemeinsam mit dem Robert Koch-Institut und in enger Zusammenarbeit mit den allergologischen Fachgesellschaften Deutschlands ein Flussdiagramm entwickelt. Darin werden sowohl das mögliche Vorgehen nach anaphylaktischer Reaktion auf die bislang zugelassenen COVID-19-mRNA-Impfstoffe als auch Empfehlungen zur Vorgehensweise bei jeglicher Allergie in der Anamnese dargestellt. Damit soll ein Beitrag zu einer größeren Sicherheit bei der Anwendung von COVID-19-Impfstoffen geleistet werden (<https://www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/bulletin-arzneimittelsicherheit/bulletin-arzneimittelsicherheit-inhalt.html;jsessionid=A11C34D9C9C55044B8E2A95EE3DCE302.intranet231>). Auch nach Vaxzevria wurden anaphylaktische Reaktionen berichtet.

Die Melderate von Verdachtsfällen von Nebenwirkungen aus Deutschland nach der Zulassung ist für Vaxzevria, für den insbesondere Fieber, Schüttelfrost und grippeähnliche Beschwerden berichtet wurden, derzeit höher als die für die beiden mRNA-Impfstoffe. Daraus 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 oder den unterschiedlichen Altersgruppen der geimpften Personen zusammenhängen könnte.

Das Paul-Ehrlich-Institut wird weitere Meldungen aus dem Spontanerfassungssystem kontinuierlich auswerten und berichten.

VERIMPFTE COVID-19-IMPFSTOFFE

In Tabelle 1 sind die bis zum 02.04.2021 in Deutschland verimpften Dosen COVID-19-Impfstoffe für die einzelnen Impfstoffe nach den Angaben des Robert Koch-Instituts aufgeführt. Das Robert Koch-Institut weist jedoch darauf hin, dass es vorkommen kann, dass Meldungen einzelner Bundesländer zu den verimpften COVID-19-Impfstoffen vervollständigt oder korrigiert werden. Nachträgliche Änderungen können zu Abweichungen der angegebenen Zahlen führen.

Impfstoff	Gesamt	1. Dosis	2. Dosis
Comirnaty	10.722.876	6.562.591	4.160.285
COVID-19-Impfstoff Moderna	713.067	541.246	171.821
Vaxzevria	2.945.125	2.943.061	2.064
GESAMT	14.381.068	10.046.898	4.334.170

Tabelle 1: Bis zum 02.04.2021 in Deutschland verimpfte Dosen COVID-19-Impfstoffe (Nachmeldungen durch Bundesländer möglich).

Der Anteil der Frauen an den geimpften Personen lag nach Daten bis zum 22.03.2021 bei 64 % und bei den Personen, die jünger als 60 Jahre alt sind, bei 68 %. Der Anteil der Personen unter 60 Jahren, die mit Comirnaty geimpft worden waren, lag bei 23 %, für den COVID-19-Impfstoff Moderna bei 38%. Der Anteil der Personen unter 60 Jahren, die mit dem COVID-19-Impfstoff Vaxzevria geimpft worden waren, lag demgegenüber bei 86%.

VERDACHTSFALLMELDUNGEN UND MELDERATEN VON NEBENWIRKUNGEN UND IMPFKOMPLIKATIONEN

Bis zum 02.04.2021 erhielt das Paul-Ehrlich-Institut insgesamt 31.149 Einzelfallberichte zu Verdachtsfällen von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen (unerwünschte Reaktionen) nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen in Deutschland.

Die Melderate betrug für alle Impfungen mit COVID-19-Impfstoffen 2,2 Fälle pro 1.000 Impfdosen, für schwerwiegende Fälle betrug sie 0,2 pro 1.000 Impfdosen.

In Tabelle 2 sind die Anzahl von Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen nach Impfung mit COVID-19-Impfstoffen sowie die jeweiligen Melderaten pro 1.000 Impfungen im Zeitraum vom 27.12.2020 bis zum 02.04.2021 in Deutschland für die verschiedenen bisher in Deutschland eingesetzten COVID-19-Impfstoffe dargestellt.

Impfstoff	Meldungen Verdachtsfälle gesamt	Schwerwiegend (Anteil % der Gesamtmeldungen zu dem Impfstoff)	Melderate pro 1.000 Impfungen insgesamt	Melderate für schwerwiegend pro 1.000 Impfungen
Comirnaty	12.409	1.832 (14,8 %)	1,2	0,2
COVID-19-Impfstoff Moderna	1.139	107 (9,4 %)	1,6	0,2
Vaxzevria	17.170	1.375 (8,0 %)	5,8	0,5
Impfstoff unbekannt	445	122 (26,8 %)		
GESAMT	31.149	3.436 (11,0%)	2,2	0,2

Tabelle 2: Anzahl gemeldeter Verdachtsfälle von Nebenwirkungen oder Impfkomplicationen und Melderate pro 1.000 Impfungen nach Impfung mit den einzelnen COVID-19-Impfstoffen in Deutschland im Zeitraum vom 27.12.2020. bis 02.04.2021

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

ALTERS- UND GESCHLECHTSVERTEILUNG DER VERDACHTSFALLMELDUNGEN

In der folgenden Abbildung 1 ist die prozentuale Alters- und Geschlechtsverteilung bei den Verdachtsfallmeldungen für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe dargestellt.

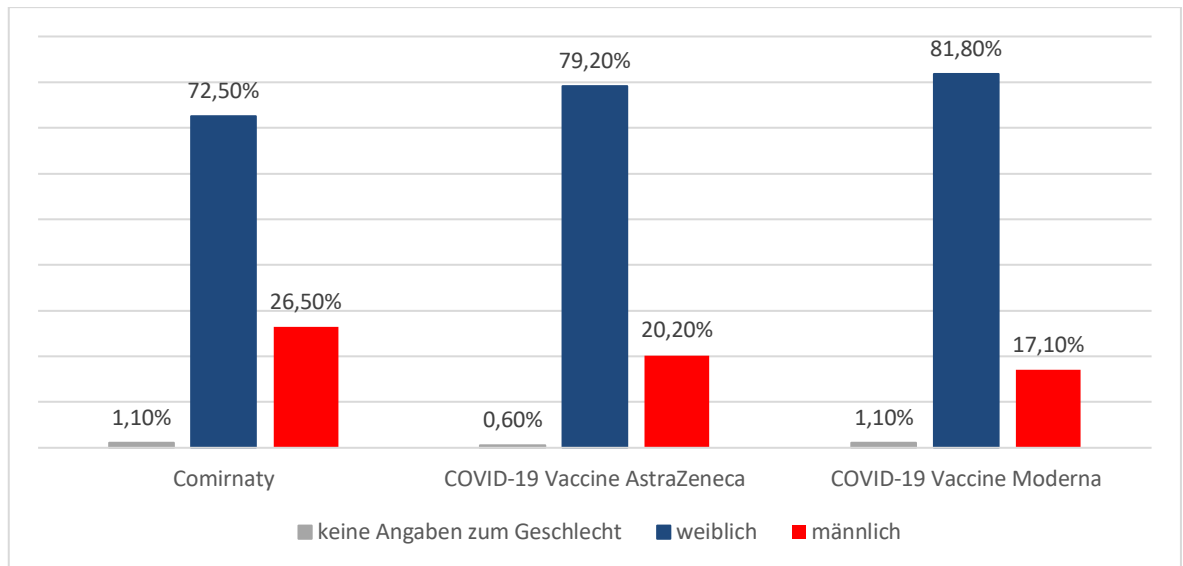


Abbildung 1: Geschlechtsverteilung der Verdachtsfallmeldungen von Nebenwirkungen und Impfkomplikationen nach Impfung mit den verschiedenen COVID-19-Impfstoffen

Drei Viertel der Meldungen betreffen Frauen, was mit der höheren Impftrate bei Frauen korreliert.

AUSGANG DER GEMELDETEN REAKTIONEN

In der folgenden Abbildung 2 ist der Ausgang der gemeldeten Reaktionen für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe dargestellt.

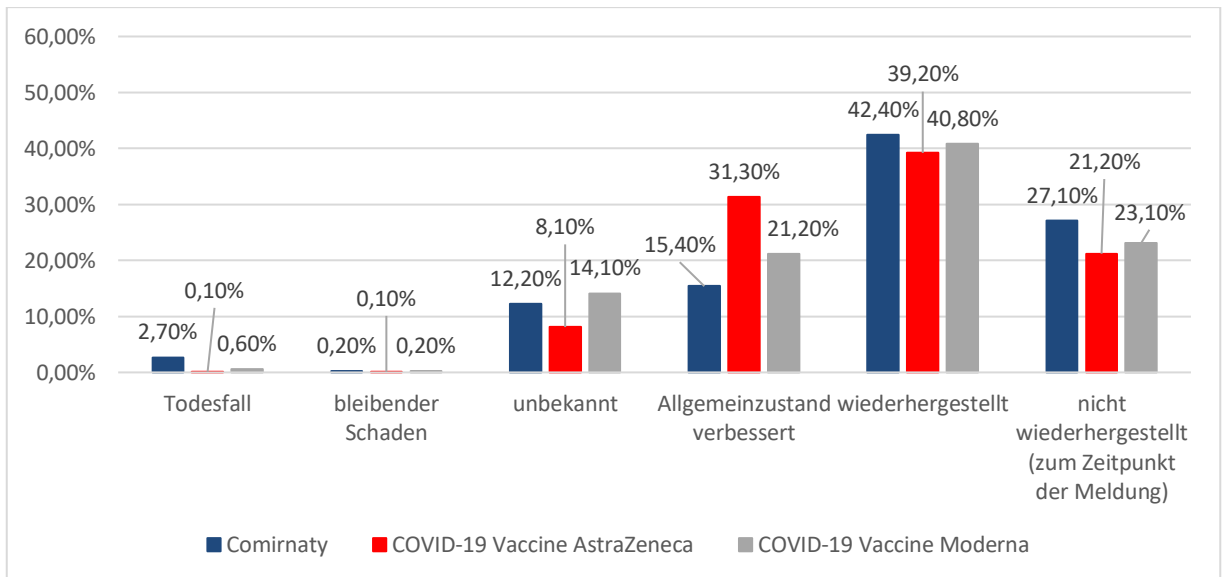


Abbildung 2: Ausgang der gemeldeten Reaktionen, dargestellt für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe

40,4 % der unerwünschten Reaktionen waren zum Zeitpunkt der Meldung wieder vollständig abgeklungen und 24,3 % der unerwünschten Reaktionen hatten sich gebessert. 23,8 % wurden als noch nicht abgeklungen angegeben und der Ausgang von 10,0 % der unerwünschten Reaktionen war zum Zeitpunkt der Meldung noch nicht bekannt. In 1,4 % der Einzelfallmeldungen wurde ein tödlicher Ausgang berichtet (siehe unten). In 0,1 % der Verdachtsfälle wurde über einen unterschiedlichen bleibenden Schaden berichtet (z. B. Myokardinfarkt, Netzhautablösung, Narbe nach Kratzen an der Injektionsstelle).

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 3 aufgeführt.

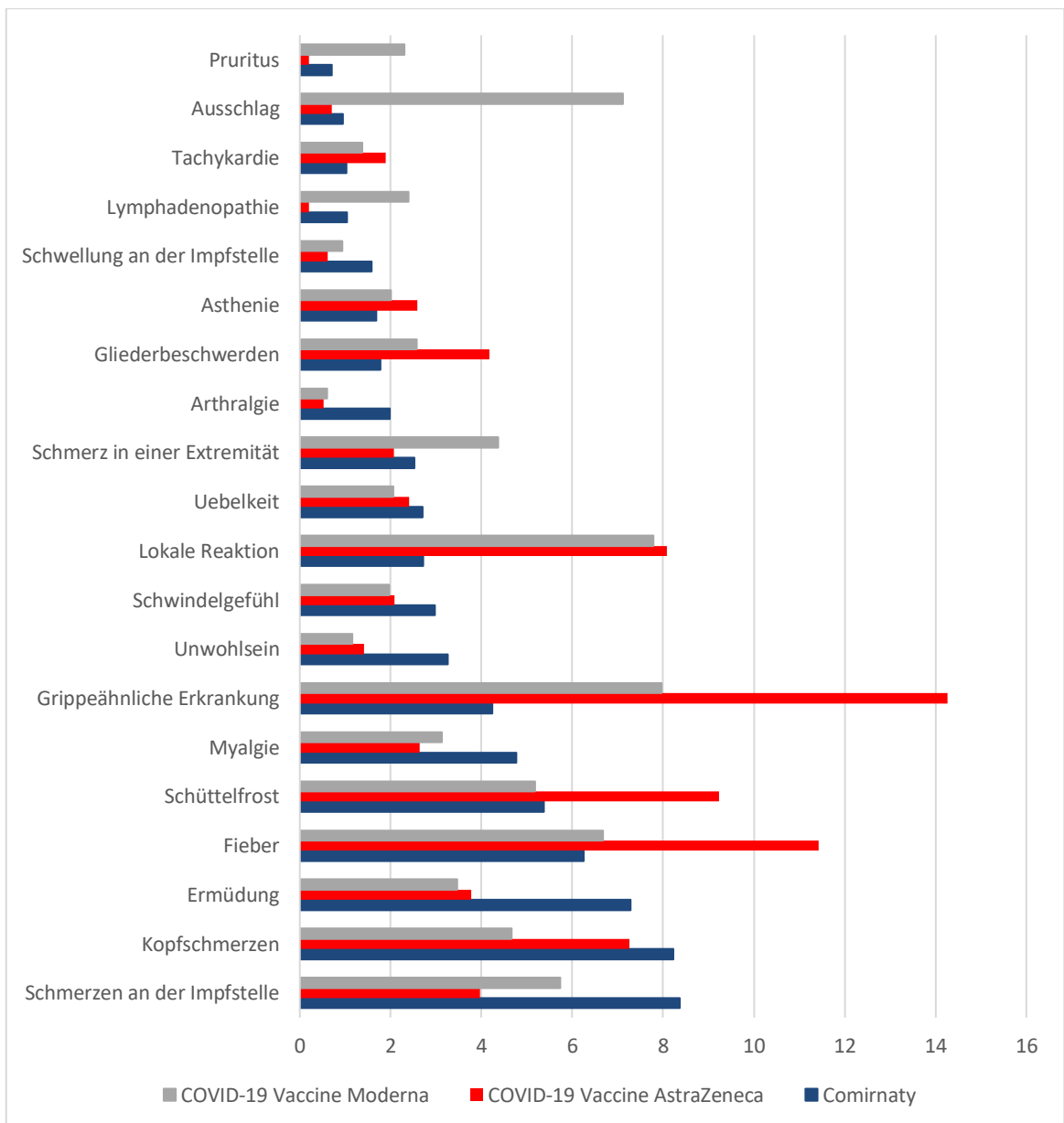


Abbildung 3: Häufig gemeldete unerwünschte Reaktionen nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna, Vaxzevria (ehemals: COVID-19-Impfstoff AstraZeneca) und Comirnaty (BioNTech/ Pfizer) (Zeitraum 27.12.2020 – 02.04.2021); prozentuale Häufigkeiten (prozentualer Anteil der Anzahl der jeweilig gemeldeten unerwünschten Reaktionen an der Gesamtzahl der gemeldeten unerwünschten Reaktionen nach Gabe des jeweiligen COVID-19-Impfstoffs)

Während nach Comirnaty Schmerzen an der Injektionsstelle, Kopfschmerzen und Ermüdung am häufigsten berichtet wurden, wurden nach Impfung mit Vaxzevria vor allem grippeähnliche Erkrankung, Fieber

und Schüttelfrost gemeldet. Ein Hautauschlag als unerwünschte Reaktion fiel bei dem COVID-19-Impfstoff Moderna auf.

SCHWERWIEGENDE UNERWÜNSCHTE REAKTIONEN

In 3.436 Verdachtsfällen wurden schwerwiegende unerwünschte Reaktionen gemeldet. Als schwerwiegende Reaktionen gelten solche, bei denen die Personen im Krankenhaus behandelt werden oder Reaktionen, die als medizinisch bedeutsam eingeordnet wurden. 1.832 dieser Verdachtsfälle traten nach Impfung mit Comirnaty, 107 schwerwiegende Verdachtsfälle nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna und 1.375 schwerwiegende Verdachtsfälle traten nach Impfung mit Vaxzevria auf. In 122 Verdachtsfällen wurde der Impfstoff nicht angegeben. In 407 dieser Verdachtsfälle sind die Personen in unterschiedlichem zeitlichen Abstand zur Impfung gestorben.

In Abbildung 4 sind die Anteile schwerwiegender und nicht schwerwiegender unerwünschter Reaktionen nach Impfungen mit den verschiedenen COVID-19-Impfstoffen dargestellt.

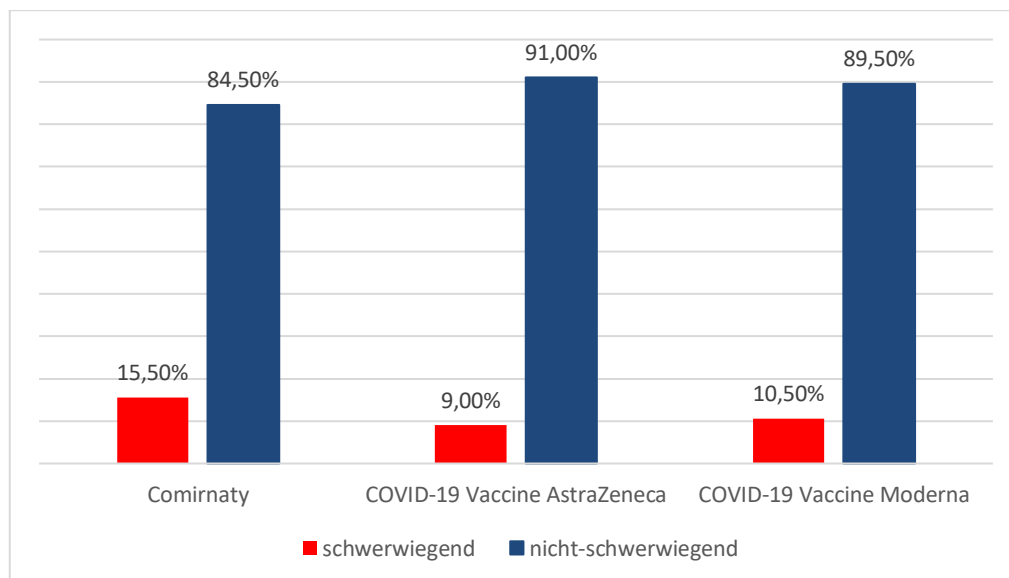


Abbildung 4: Anteil der schwerwiegenden und nicht schwerwiegenden Reaktionen für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe

Todesfälle

Dem Paul-Ehrlich-Institut wurden 407 Todesfälle bei Geimpften im Alter von 24 bis 102 Jahren gemeldet. Der Median des Alters betrug 85 Jahre, das mittlere Alter 82 Jahre. Der zeitliche Zusammenhang zwischen Impfung und dem tödlichen Ereignis variierte zwischen weniger als eine Stunde und 40 Tagen nach Impfung. 321 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 sieben Fällen verstarben Personen nach Impfung mit dem COVID-19-Impfstoff Moderna und in 19 Fällen verstarben Personen nach Impfung mit Vaxzevria.

Bei der überwiegenden Mehrzahl der Personen, bei welchen nicht eine COVID-19-Infektion oder andere Erkrankungen zum Tod geführt hatten, 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.

UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE VON BESONDEREM INTERESSE (ADVERSE EVENTS OF SPECIAL INTEREST, AESIS)

Im Folgenden geht das Paul-Ehrlich-Institut auf ausgewählte Ereignisse von besonderem Interesse (AESIs) ein.

Verdachtsfälle anaphylaktischer Reaktionen

Seit dem letzten Sicherheitsbericht wurden sechs zusätzliche Meldungen vom Paul-Ehrlich-Institut als Brighton Collaboration⁴ (BC)-Level 1–3 bewertet (Level 1 entspricht dem höchsten, Level 2 und 3 geringeren Graden der diagnostischen Sicherheit). Zwei der sechs Personen waren mit der ersten Comirnaty-Dosis geimpft worden (beide BC-Level 2), eine Person mit der zweiten Comirnaty-Dosis (BC-Level 2) und drei Personen mit der ersten Vaxzevria-Dosis (2-mal BC-Level 1 und einmal BC-Level 2). Weitere Meldungen sind in Bearbeitung, da noch zusätzliche Informationen zur Bewertung und Klassifikation ausstehen.

Kumulativ wurden somit 66 Fälle nach der ersten Dosis Comirnaty, 21 Fälle nach der zweiten Dosis Comirnaty, 14 Fälle zu Vaxzevria nach der ersten Dosis und jeweils 1 Fall nach erster bzw. zweiter Dosis des COVID-19-Impfstoffs Moderna vom Paul-Ehrlich-Institut gemäß der BC Falldefinition als Level 1-3 bewertet.

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.

In Tabelle 3 ist die Anzahl der für die einzelnen COVID-19-Impfstoffe erfassten Fälle von Thrombozytopenie aufgeführt.

	Comirnaty	COVID-19-Impfstoff Moderna	Vaxzevria
Anzahl gemeldeter Fälle einer Thrombozytopenie	17	0	64
Frauen (Alter - Jahre)	12 (16-89 Jahre)		53 (22-82 Jahre)
Männer (Alter)	5 (42-94 Jahre)		11 (24-54 Jahre)

Tabelle 3: Anzahl gemeldeter Fälle von Thrombozytopenie nach Impfung in Deutschland mit den jeweiligen COVID-19-Impfstoffen bis zum 02.04.2021 und Angaben zu Alter und Geschlecht.

14 Meldungen einer Thrombozytopenie innerhalb von 49 Tagen nach Impfung mit Comirnaty erhielt das Paul-Ehrlich-Institut bis 02.04.2021. Bei drei weiteren Fällen war das Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn nicht bekannt.

64 Thrombozytopenien, die innerhalb von 39 Tagen nach Verabreichung von Vaxzevria (COVID-19-Impfstoff AstraZeneca) auftraten, wurden berichtet. In zwölf Fällen war das Zeitintervall zwischen Impfung und Symptombeginn nicht bekannt. In vier Fällen trat eine Thrombozytopenie mit einer zerebralen Blutung auf. Die Patientinnen und Patienten, drei Frauen und ein Mann waren 24 bis 62 Jahre alt. Drei Personen sind verstorben. Von den bis zum 02.04.2021 gemeldeten Fällen von

Thrombozytopenie wurden 23 Fälle in Verbindung mit einer Sinusvenenthrombose berichtet.

Im Vergleich zur Hintergrundinzidenz für Idiopathische Thrombozytopenie (ITP) aus der Literatur⁵ übersteigt die beobachtete Anzahl von Thrombozytopenien für Comirnaty nicht die erwartete Anzahl in der Allgemeinbevölkerung. Für Vaxzevria hat der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) auf der Basis von klinischen Studiendaten entschieden, Thrombozytopenie als Nebenwirkung im Abschnitt 4.8 der Fachinformation aufzunehmen.

Zentrale Venen-/Sinusvenenthrombosen

Aus aktuellem Anlass berichtet das Paul-Ehrlich-Institut über Fälle einer zentralen Venen-/Sinusvenenthrombose (www.pei.de/DE/newsroom/veroeffentlichungen-arzneimittel/sicherheitsinformationen-human/sicherheitsinformationen-human-node.html). Bis zum 02.04.2021 wurden 42 Fälle einer zentralen Venen-/Sinusvenenthrombose nach Impfung mit Vaxzevria gemeldet. In 23 Fällen wurde auch eine Thrombozytopenie berichtet. In einem Fall, bei dem post mortem eine zentrale Sinusvenenthrombose mit Hirnblutung festgestellt wurde, konnte die Thrombozytenzahl nicht mehr zuverlässig bestimmt werden. Mit Ausnahme von sieben Fällen betrafen alle anderen Fälle Frauen im Alter von 20 bis 63 Jahren. Die Männer waren 24 bis 58 Jahre alt. Acht Patientinnen und Patienten (5 Frauen, 3 Männer) verstarben. Bei einzelnen der Patientinnen bzw. Patienten, die eine Sinusthrombose mit Thrombozytopenie nach Impfung erlitten haben, wurden hohe Thrombozytenantikörper (PT4) festgestellt, die gemeinsam mit dem klinischen Bild an ein Krankheitsbild ähnlich einer autoimmunen Heparin-induzierten Thrombozytopenie (aHIT)- denken lassen. Bei aHIT können Thrombosen auch ohne Gabe von Heparin auftreten.⁶

Dem Paul-Ehrlich-Institut liegen zahlenmäßig mehr Fallberichte von Sinusvenenthrombosen nach Impfung mit Vaxzevria bei Frauen vor (83,3% vs. 16,7%), wobei junge Frauen besonders häufig betroffen waren (s. Abbildung 5). Allerdings wurden Frauen nach den Angaben des Robert Koch-Instituts auch häufiger als Männer geimpft.

Für Frauen im Alter von 20-59 Jahren wurden deutlich mehr Fälle beobachtet (n=33) als aufgrund der Hintergrundinzidenz zu erwarten war

(Standardised Morbidity Ratio, SMR, 23,57; 95%-KI: 16,22–33,10). Das Gleiche gilt für Männer im Alter von 20–59 Jahren (SMR 27,20; 95%-KI: 10,94–56,04).

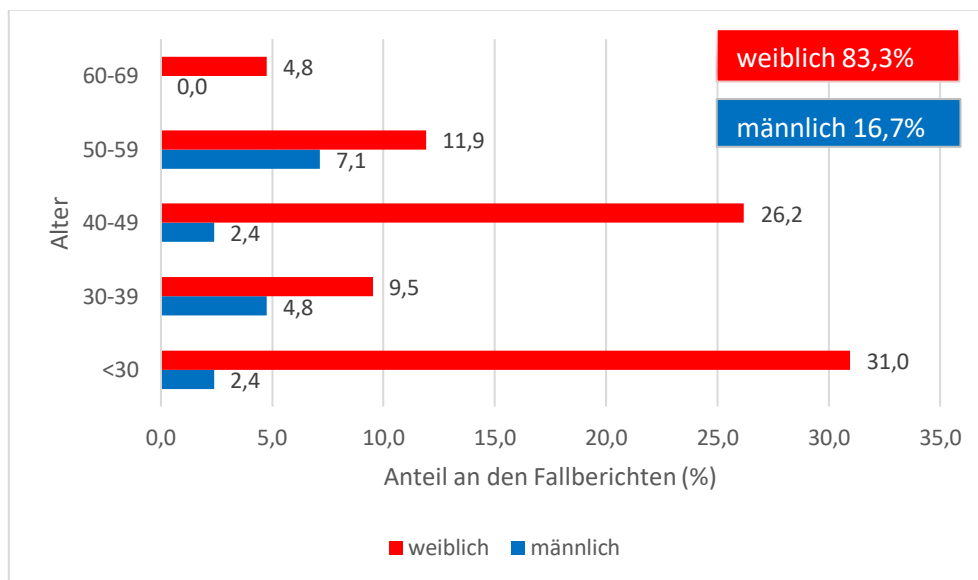


Abbildung 5: Fallberichte von Sinusvenenthrombosen nach Impfung mit dem Vaxzevria (Covid-19-Impfstoff von AstraZeneca) nach Alter und Geschlecht

Sieben Fälle einer Sinusvenenthrombose wurden nach Impfung mit Comirnaty gemeldet. In keinem Fall wurde eine Thrombozytopenie berichtet. Betroffen waren drei Frauen im Alter von 34 bis 81 Jahren und vier Männer im Alter von 81 bis 86 Jahren. Die Zahl der gemeldeten Fälle ist unter Berücksichtigung der verimpften Dosen gegenüber der erwarteten Zahl von Sinusthrombosen nicht erhöht.

Thrombosen

Die folgende Tabelle 4 gibt einen Überblick über die gemeldeten Fälle von Thrombosen, dargestellt für die einzelnen Impfstoffe und differenziert nach venösen und arteriellen Thrombosen mit und ohne Thrombozytopenie.

	Anzahl gemeldeter Fälle (n)		
	Comirnaty	COVID-19-Impfstoff Moderna	Vaxzevria
Venöse Thrombosen + Embolien	89	4	188
Frauen (MW Alter)	54 (81 Jahre)	2 (83 Jahre)	141 (44 Jahre)
Männer (MW Alter)	35 (78 Jahre)	2 (61 Jahre)	47 (53 Jahre)
Venöse Thrombosen + Embolien mit Thrombozytopenie	0	0	27
Frauen (Alter – Jahre)			25 (22-63 Jahre)
Männer (Alter – Jahre)			2 (32+36 Jahre)
Arterielle Thrombosen	104*	1	43
Frauen (MW Alter)	38 (77 Jahre)	0	23 (46 Jahre)
Männer (MW Alter)	65 (68 Jahre)	1 (69 Jahre)	20 (54 Jahre)
Arterieller Thrombosen mit Thrombozytopenie	0	0	2
Frauen (Alter – Jahre)			2 (41+56 Jahre)
GESAMT	193	5	231

Tabelle 4: Darstellung gemeldeter Fälle von venösen und arteriellen Thrombosen für die einzelnen Impfstoffe

*Geschlecht in einem Fall nicht spezifiziert, MW = Mittelwert

Die häufigsten gemeldeten arteriellen Thrombosen waren Myokardinfarkt und zerebrale Ischämie. Die häufigsten gemeldeten venösen Thrombosen waren tiefe Beinvenenthrombosen und Lungenembolie.

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 154.134 Personen teil. Dies entspricht 1,5 % der geimpften Personen bei bisher insgesamt 10.046.898 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. 133.542 der teilnehmenden Personen waren 18 bis 59 Jahre alt, 11.731 Personen waren 60 bis 69 Jahre alt, 4.060 Personen 70 bis 79 Jahre alt und 4.801 Personen waren älter als 80 Jahre.

Die am häufigsten berichteten Beschwerden waren vorübergehende Schmerzen an der Injektionsstelle (n= 105.621 Einträge), Müdigkeit (n= 87.837), Kopfschmerzen (n= 81.369), Muskelschmerzen (n= 55.570), Unwohlsein (n= 53.397), Schüttelfrost (n= 45.625), Fieber (n= 41.695), Gelenkschmerzen (n= 34.104), Schwindel (n= 32.938) und Schwellung an der Injektionsstelle (n= 27.300).

Anhang

Das Paul-Ehrlich-Institut stellt die Meldungen zu Verdachtsfällen von Impfkomplicationen und Nebenwirkungen stets kumulativ dar. Dabei ist zu beachten, dass sich im Rahmen weiterer Informationen zu einem Verdachtsfall Änderungen z.B. der berichteten die Reaktionen, des Schweregrades sowie des Ausgangs ergeben können, die in der jeweils aktuellen Auswertung berücksichtigt werden. Insofern können sich auch zahlenmäßige Änderungen zu vorhergehenden Berichten ergeben.

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://gvis-aeftools.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.

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 Collaboration⁴ 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)-Analyse⁷ 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.⁸

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. Bezüglich der Hintergrundinzidenz für Sinusvenenthrombosen wurden dem Paul-Ehrlich-Institut alters- und geschlechtsspezifische Schätzer zur Verfügung gestellt, die das Robert Koch-Institut auf Basis von Sekundärdatenanalysen für die Jahre 2015-2019 für Deutschland ermittelt hat. Im Rahmen der Risikoabschätzung von Grundkrankheiten bzgl. COVID-19 arbeitet das Robert Koch-Institut mit einem Konsortium mit mehreren großen Krankenkassen mit mehr als 45 Mio. Versicherten zusammen.

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. STIKO-Empfehlung zur COVID-19-Impfung: Beschluss der STIKO zur 4. Aktualisierung der COVID-19-Impfempfehlung und die dazugehörige wissenschaftliche Begründung, Aktualisierung vom 01. April 2021

2. Shimabukuro TT et al.: Reports of Anaphylaxis After Receipt of mRNA COVID-19 Vaccines in the US-December 14, 2020-January 18, 2021. JAMA. 2021 Mar 16;325(11):1101-110
3. Blumenthal KG et al.: Acute Allergic Reactions to mRNA COVID-19 Vaccines. JAMA Published online March 8, 2021. doi: 10.1001/jama.2021.3976
4. Rüggeberg JU et al.: Anaphylaxis: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. Vaccine. 2007 Aug 1;25(31):5675-5684
5. Moulis G et al: Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. Blood. 2014 Nov 20;124(22):3308-15
6. Greinacher A et al: Autoimmune heparin-induced thrombocytopenia, J Thromb Haemost, 2017 Nov;15(11):2099-2114. doi: 10.1111/jth.13813 . Epub 2017 Sep 28
7. Mahaux O et al.: Pharmacoepidemiological considerations in observed-to-expected analyses for vaccines. Pharmacoepi Drug Safety 2016, 25: 215-222
8. Guideline in good vigilance practices (GVP) Vaccines for prophylaxis against infectious diseases EMA/488220/2012 Corr*